CC BY SA OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.18475535
UDC: [578.262+615.28.015.8]:34

TERAPIA CU FAGI: ASPECTE LEGISLATIVE ȘI MODELE DE IMPLEMENTARE ACCESIBILE ȚĂRILOR CU VENITURI MICI ȘI MEDII

PHAGE THERAPY: LEGISLATIVE ISSUES AND IMPLEMENTATION MODELS ACCESSIBLE TO LOW AND MIDDLE-INCOME COUNTRIES

Oana-Simina Iaconi

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. Rezistența la antimicrobiene este un fenomen ce evoluează într-un tempou îngrijorător și impune implementarea unor intervenții și terapii eficiente. Terapia cu bacteriofagi a evoluat timp de peste 100 de ani și s-a dovedit efectivă contra bacteriilor multi-rezistente. Specificul terapiei, costul de producere și scepticismul social nu a permis implementarea ei uniformă la nivel mondial. Acest articol este elaborat cu scopul de a prezenta o imagine comprehensivă a reglementării terapiei cu bacteriofagi, modificările suferite în timp, din punct de vedere legislativ la nivel mondial. Totodată, în acest articol vor fi analizate cele mai bune modele de reglementare și aplicare a terapiei cu bacteriofagi care pot fi împrumutate de țările cu venituri mici și medii.

Material și metode. Pentru acest studiu, a fost efectuată o căutare în bazele de date SCOPUS, PubMed, Google Scholar utilizând cuvintele-cheie și operatorii BOOLEAN: „AND”, „OR” și „NOT”. Căutarea a returnat 649 lucrări științifice. După aplicarea criteriilor de includere/excludere, 32 de lucrări au fost incluse în etapa finală a studiului.

Rezultate. Analiza literaturii de specialitate a arătat mai multe forme plauzibile de utilizare a bacteriofagilor existente pe mapamond: terapie experimentală sub umbrela studiilor clinice, utilizare compasională, produse medicamentoase pentru terapie avansată; fiecare având o reglementare specifică. Analiza fiecărei forme de utilizare și a politicilor consacrate a arătat că pentru țările cu venituri mici și medii, singurele opțiuni de introducere a terapiei cu bacteriofagi în medicina umană ca metodă de combatere a rezistenței la antimicrobiene este ca terapie experimentală sau utilizare compasională.

Concluzii. Terapia cu bacteriofagi evoluează continuu, iar cadrul legislativ necesită a fi potrivit la noile tendințe. Modele de reglementare și utilizare cu succes a acestei terapii trebuie adaptat specificului țărilor indiferent de clasa economică pentru a asigura accesul echitabil și omogen al pacienților din întreaga lume la această metodă de tratament.

Cuvinte-cheie: fagoterapie, reglementări, sănătate umană, utilizare conformă, țări cu venituri mici și medii

Summary

Introduction. Antimicrobial resistance is a phenomenon that is evolving at a worrying rate and requires the implementation of effective interventions and therapies. Bacteriophage therapy has evolved for over 100 years and has been proven effective against multi-drug-resistant bacteria. The specificity of the therapy, the cost of production and social scepticism has not allowed its uniform implementation worldwide. This manuscript is written to present a comprehensive overview of the regulation of bacteriophage therapy, and changes over time, from a legislative point of view worldwide. At the same time, this article will analyze the best models of regulation and implementation of bacteriophage therapy that can be borrowed by low- and middle-income countries.

Material and methods. For this study, SCOPUS, PubMed, and Google Scholar databases were searched using the keywords and BOOLEAN operators: "AND", "OR" and "NOT". The search returned 649 scientific papers. After applying the inclusion/exclusion criteria, 32 papers were included in the final stage of the study.

Results. The review of the literature revealed several plausible forms of use of bacteriophages existing worldwide: experimental therapy under the umbrella of clinical trials, compassionate use, and drug products for advanced therapy; each having a specific regulation. The analysis of each form of use and established policies has shown that for low- and middle-income countries, the only options for introducing bacteriophage therapy in human medicine as a method to combat antimicrobial resistance are experimental therapy or compassionate use.

Conclusions. Bacteriophage therapy is continuously evolving and the regulatory framework is not yet adapted to new trends. Models for the regulation and successful use of this therapy need to be adapted to the specifics of countries irrespective of economic class to ensure equitable and homogeneous access to this treatment method for patients worldwide.

Keywords: phage therapy, regulations, human health, compassionate use, low and middle-income countries

Introducere

Rezistența la antimicrobiene este o problemă globală care afectează fiecare țară într-o măsură oarecare, dar cel mai mult – socio-economic prin compromiterea sănătății populației apte de muncă pe termen lung, generarea costurilor suplimentare pentru ocrotirea sănătății pacienților și creșterea poverii asupra lucrătorilor medicali [1, 2]. Pentru că bacteriile au devenit rapid pan-rezistente (PDR) la agenții antimicrobieni disponibili pe piața farmaceutică mondială, acum aproape un deceniu, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a aprobat planul global de combatere a RAM (rezistența la antimicrobiene) compus din 5 obiective

strategice, obiectivul 5 fiind axat pe creșterea investițiilor în noi medicamente, vaccinuri, echipamente de diagnostic și alte intervenții [1].

Pentru că dezvoltarea de noi preparate antimicrobiene implică costuri ridicate, multiple etape de testare in vitro și clinică, doar 12,5% din toate preparatele ajung la etapa finală de aprobare, ceea ce a impus cercetătorii din întreaga lume să caute alte opțiuni plauzibile în condițiile în care RAM se dezvoltă în ritm accelerat [3]. În acest context, comunitatea științifică, medicală și farmaceutică s-a orientat spre terapia cu bacteriofagi ca alternativă a antimicrobienelor. De la prima atestare a bacteriofagilor în 1915 și confirmare a existenței și capacității lor de a lichida bacteriile patogene umane în 1920 [4, 5], bacteriofagii au fost utilizați pentru tratarea diverselor maladii de origine bacteriană. Multiple articole au enunțat succesul terapiei cu bacteriofagi contra agenților patogeni, cu precădere contra patogenilor din grupul ESKAPE, care în ultimii ani provoacă peste 70% din infecțiile (multi-drog rezistente) MDR, XDR (*engl.* Extensively drug-resistant bacteria) și PDR (pan-drog rezistente) la nivel global, cu un spectru nozologic extins [1, 4, 6-9]. Fiind inamicii naturali ai bacteriilor, înalt specifici față de țintă și ubicuitari, bacteriofagii au fost considerați extrem de eficienți în combaterea infecțiilor, însă acapararea pieței farmaceutice de către antibiotice a exclus terapia cu bacteriofagi din lista terapiilor îndreptate spre combaterea infecțiilor, mai ales în regiunea vestică a lumii, deși a fost demonstrat că terapia cu bacteriofagi are muliple avantaje comparativ cu antibioterapia [10-12].

Autori precum Fowoyo P., Vázquez R. et al., Suh GA et al., dar și alții au apreciat în lucrările lor avantajele terapiei cu bacteriofagi contra infecțiilor cu bacterii multi și pan-rezistente, oportunitățile pe care le aduce în context inovația în cercetarea biomedicală, însă au căzut de acord că cel mai mare obstacol în implementarea acestei alternative este lipsa consensului la nivel de reglementare, ceea ce este simplu de obținut pentru antimicrobiene [11, 13-16]. Deși studiile clinice privind eficacitatea terapiei cu fagi sunt desfășurate aproape în toată lumea, utilizarea ei ca metodă certificată de tratament nu este realizată decât în țările care nu au renunțat la ea în secolul XX (Georgia, Polonia, Federația Rusă), iar cadrul legal în baza căruia această terapie este folosită pentru tratarea pacienților nu este unul omogen, ceea ce îngreunează schimbul de informații și bune practici [9, 16, 17]. Aceste divergențe, alimentate de diferențele socio-economice ale țărilor și problemele etice pe care le ridică, fac terapia cu fagi inaccesibilă pentru pacienții care au nevoia cea mai mare de terapii accesibile și eficiente – pacienții din țările cu venituri mici și medii, țări în care RAM este o problemă mult mai mare decît în țările dezvoltate [1, 9, 18].

Acest studiu este elaborat cu scopul de a prezenta o imagine comprehensivă a reglementării terapiei cu bacteriofagi, modificările suferite în timp atât din punct de vedere legislativ, cât și etic la nivel mondial. Totodată, în acest articol vor fi analizate cele mai bune modele de reglementare și aplicare a terapiei cu bacteriofagi care pot fi împrumutate de țările cu venituri mici și medii.

Material și metode

Pentru acest studiu, a fost efectuată o căutare în bazele de date SCOPUS, PubMed, Google Scholar utilizând cuvintele-cheie „fagoterapie", „reglementări", „sănătate umană", „utilizare compasională", „țări cu venituri mici și medii", „etică" și operatorii BOOLEAN: „AND", „OR" și „NOT". Căutarea a returnat 649 lucrări științifice.

În studiul realizat au fost incluse doar publicațiile care au corespuns următoarelor criterii de includere: (1) Articole publicate în perioada 2014-2024; (2) Limbile de publicare – engleza și/sau româna; (3) Publicații în acces deschis; (4) Articole de sinteză a literaturii, articole de cercetare, meta-analiză, ceea ce a rezultat în 32 de lucrări analizate la etapa finală a testării eligibilității conform criteriilor PRISMA 2020 (fig. 1).

Rezultate și discuții

Majoritatea autorilor a căror lucrări au fost analizate în cadrul acestui studiu sistematic al literaturii au accentuat că terapia cu bacteriofagi este înalt-specifică și utilizată pentru tratamentul infecțiilor doar în cazul compatibilității depline bacteriofag-bacterie, ceea ce nu permite reglementarea sa prin politici și legi rigide, așa cum se practică în cazul preparatelor medicamentoase [13, 19-24]. Divergențele privind cadrul legal la nivel regional și mondial în care poate fi încadrată terapia cu fagi pornesc de la diferențele de abordare a acestor virusuri și multiplele forme de prezentare și administrare a terapiei. La acestea se adaugă considerentele etice și cele privind siguranța utilizării bacteriofagilor care pot declanșa, după părerea autorilor, șoc toxic sau reacții imunologice severe [11, 19, 25, 26]. Cu toate acestea, statele lumii utilizează terapia cu bacteriofagi sub diverse forme prevăzute de regulamente sau acceptate ca excepții de către organele competente de supraveghere a domeniului farmaceutic.

Inițial este important să fie definite formele de prezentare a bacteriofagilor în legislațiile farmaceutice din lume pentru ca ulterior să fie înțelese diversele forme de reglementare (fig. 2) și administrare a acestora către pacienții cu infecții cauzate de bacteriile MDR, XDR sau PDR. Publicațiile cercetate au arătat 4 forme de prezentare a bacteriofagilor în legislația farmaceutică a diverselor state: preparat biologic, preparat magistral, produs medical pentru terapie avansată și produs farmaceutic. Până în 2011, fagii și produsele pe bază de bacteriofagi utilizați pentru tratamentul pacienților umani au fost considerate preparate biologice, care prin definiție reprezintă orice produs farmaceutic medicamentos fabricat, extras sau semisintetizat din surse biologice, conform Directivei Comisiei Europene 2001/83/EC. Astfel, autori precum Samson R. et al., Naureen Z. et al., Pelfrene E. et al., Yang Q. et al. au argumentat această categorizare prin natura bacteriofagilor – virusuri, faptul că pot fi cu ușurință extrași din mediu și propagați cu ajutorul bacteriilor-gazdă, care la fel, sunt organisme vii [19, 20, 27, 28]. Bacteriofagii și produsele derivate obținute in vitro, în condiții de laborator, prin utilizarea tulpinilor bacteriene existente în bibliotecile de microorganisme ale instituțiilor curative sau de cercetare, conform Directivei Comisiei Europene 2003/63/EC au fost

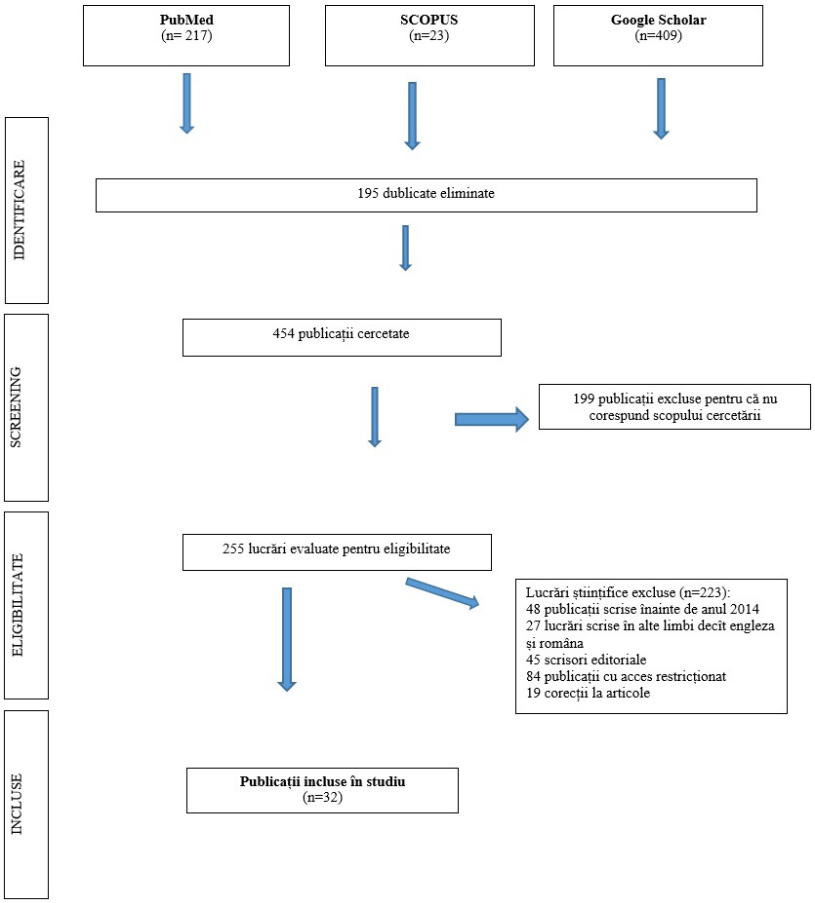

Figura 1. *Criteriile de selecție pentru publicațiile utilizate în această sinteză a literaturii, confrom Ghidului PRISMA 2020.*

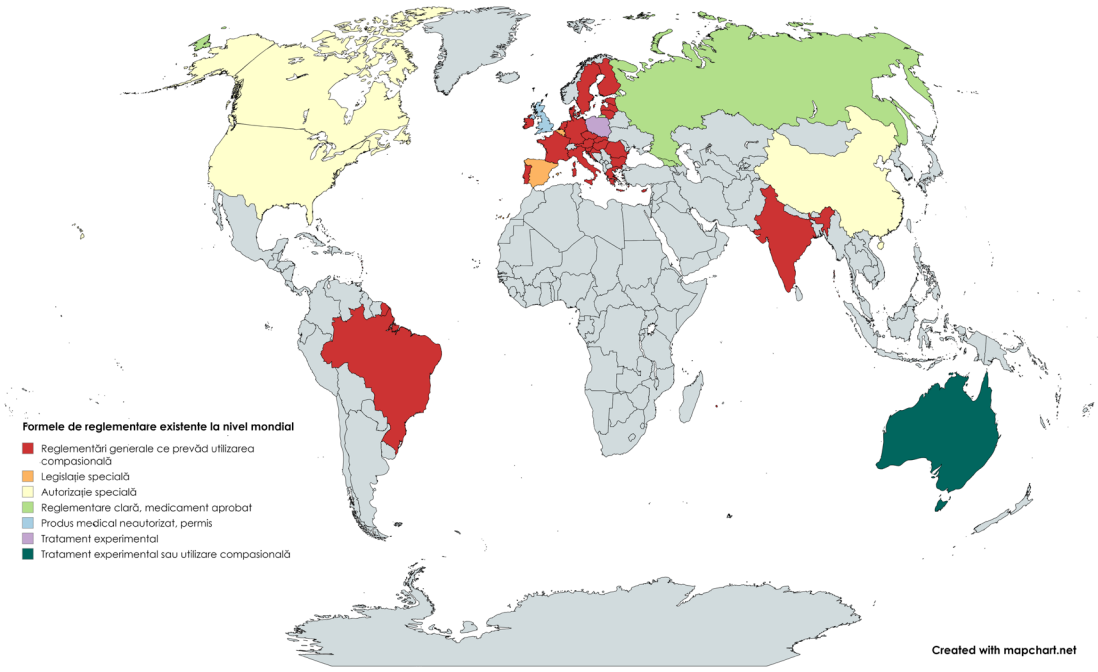

Figura 2. *Formele de reglementare a terapiei cu bacteriofagi existente la nivel mondial.*

încadrate în categoria „Produse medicale pentru terapie avansată” – un medicament de uz uman bazat pe inginerie genetică, celule sau inginerie tisulară. Autorii au inclus în această categorie bacteriofagii obținuți prin propagarea cu ajutorul tulpinilor bacteriene „pure”, ce nu conțin profagi, gene de rezistență sau aparat genetic defect [19, 20, 29-31].

Publicațiile accentuează că aceste 2 clasificări ale bacteriofagilor impun necesitatea autorizațiilor pentru plasarea pe piața farmaceutică, ceea ce presupune studii clinice pe subiecți umani, studii ce confirmă siguranța administrării, studii de farmacocinetică și farmacodinamică. Iată de ce, pe piața farmaceutică a Statelor Membre UE, doar în Slovacia și Cehia există preparate ce conțin bacteriofagi, însă au fost introduse înainte ca aceste țări să devină membre în 2004

[29, 31]. În contextul evoluției rapide a RAM, clasificarea bacteriofagilor a fost modificată pentru a încuraja cercetarea terapiilor inovative și pentru a permite accesul populației la tratamente în proces de cercetare și autorizare. Astfel, din 2011 terapia cu bacteriofagi a fost recalificată în spațiul european ca produs medical. Această clasificare a fost preluată și de FDA (Food and Drug Administration), analogul Agenției Europene a Medicamentului din SUA, datorită apartenenței acestora la Conferința internațională privind armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor farmaceutice de uz uman [32]. Această nouă clasificare deschide posibilități de introducere a bacteriofagilor ca metodă de terapie pentru medicina personalizată, dacă este elaborat de laboratoare specializate, farmacii spitalicești sau clinicieni, pe baza necesităților unui pacient. Deși legislația farmaceutică nu interzice utilizarea bacteriofagilor, aceștia nu sunt certificați, deoarece componența soluțiilor nu este stabilă, bacteriofagii au un potențial mutagen înalt, iar orice modificare a dozajului care poate surveni în perioada de păstrare ar însemna că produsul inițial trebuie re-evaluat și autorizat [19, 20, 22, 28, 33].

Astfel, mai multe state membre al UE, dar și alte state ale lumii (India) au elaborat prevederi legislative naționale care să permită utilizarea bacteriofagilor într-o manieră simplificată. Belgia, Spania și Germania, care sunt centre importante de cercetare a bacteriofagilor la nivel european au introdus în legislația națională definiția de preparat magistral. Preparatul magistral reprezintă „medicamentul individualizat destinat unui pacient care corespunde unei prescripții medicale detaliate a ingredientelor active pe care le include, preparat de un farmacist sau laborator conform prevederilor de control al calității stabilite în acest scop, eliberat către un serviciu farmaceutic (farmacie) sau de ocrotire a sănătății (staționar) și cu informarea corespunzătoare a utilizatorului". Pionerul acestor regulamente este Belgia care a introdus aceste modificări în legea națională în 2018 prin Agenția Federală Belgiană pentru Medicamente și Produse de Sănătate care și-a modificat propriile autorizații pentru a permite utilizarea fagilor ca ingredient activ în compozițiile farmaceutice, ceea ce a permis înflorirea cercetării potențialului terapiei cu bacteriofagi în ultimii 6 ani și utilizarea ei pentru un număr extins de pacienți. Atât în Belgia, cât și în Spania accesul la terapia cu bacteriofagi a pacientului cu infecție cauzată de bacterii rezistente la antimicrobiene este asigurată pe baza a 2 etape de verificare: (i) emiterea unei monografii de către instituția ce a elaborat preparatul, care servește drept standard scris pentru evaluarea calității substanței active ce conține fagi sau produse derivate și (ii) disponibilitatea unui laborator autorizat care poate testa soluția de fagi și, după caz, poate emite un certificat de analiză care să ateste că fagul testat este conform cu informația prezentată de producător. Este de menționat că aceste proceduri, în cazul statului spaniol sunt prevăzute în Farmacopeia Regală Spaniolă, iar standardele de calitate și siguranță sunt stipulate atât în Directivele Comisiei Europene, cât și în Regulamentele Naționale aprobate – RD 175/2001, BOE-A-2001-5185. Un alt tablou este în Germania, unde terapia cu bacteriofagi este inclusă în lista excepțiilor pentru terapiile care necesită o autorizație a medicamentului, deoarece bacteriofagii sunt expres menționați ca preparat magistral în Legea germană privind produsele medicamentoase, însă care trebuie produse conform normelor farmaceutice recunoscute în Farmacopeea Europeană [9, 14, 19, 20, 21, 28-31, 33-37].

La polul opus se află Rusia, Georgia și Polonia – țări care nu au abandonat terapia cu bacteriofagi în pofida succesului înregistrat de antimicrobiene și care, într-o formă sau alta este inclusă în legislația medicală și farmaceutică națională [19, 24]. În Georgia și Federația Rusă, produsele pe bază de bacteriofagi sunt clasificate ca produse farmaceutice cu proceduri de fabricare și depozitare stipulate expres în documentele oficiale precum Farmacopeea Rusă OFS.1.7.1.0002.15 2020, având chiar și capitole dedicate. Cu toate acestea, terapia personalizată cu bacteriofagi este interzisă, ceea ce înseamnă că pacienții pot recurge la produsele existente pe piață precum PyoPhage și IntestiPhage pentru a trata infecțiile bacteriene [19, 20, 24, 28-30]. Polonia pe de altă parte recunoaște bacteriofagii ca produs medical (în baza Directivelor UE), dar are și prevederi legislative naționale care înscrie această terapie în categoria „tratament experimental" practicat doar în Unitatea pentru Terapia cu Bacteriofagi (Phage Therapy Unit), în conformitate cu legea adoptată în 1996, articolul 1634 din Monitorul Oficial polonez din 2011 și cu articolul 37 din Declarația de la Helsinki, ceea ce face sistemul ocrotirii sănătății mult mai deschis pentru cercetarea și aplicarea fagilor pentru sănătatea umană și mult mai loial și echitabil față de pacienți, permițând și terapia personalizată cu bacteriofagi [13, 28-30, 38].

Merită să fie menționate și SUA, Canada, China, Australia și Marea Britanie. Primele 3 state din această listă impun instituțiile sanitare și industrial-farmaceutice să obțină o autorizație specială pentru preparatul farmaceutic pe bază de bacteriofagi înainte de a-l administra unui pacient sau unei populații. Din 2021, FDA permite utilizarea produselor pe bază de bacteriofagi în baza unei autorizații speciale eliberate conform unui regulament intern, dacă pacienții nu sunt eligibili pentru înrolarea în studii clinice, iar 3 state au legalizat terapia cu fagi, fiind vorba de Washington, Oregon și Texas. Cu regulamente adaptate la specificul cadrului legal național, aceeași situație se întâlnește în Canada, China și Australia, cu condiția că preparatul a intrat în procesul de autorizare prin intermediul programelor de acces special în Canada și sub forma programului de prescripție autorizată și a programului de acces special în Australia. În Marea Britanie, fagii pot fi administrați ca produse farmaceutice neautorizate în circumstanțe speciale, ca excepție a Directivei UE ce prevede bacteriofagii ca produs medical biologic, mai ales dacă aceștia sunt importați, nu produși într-o entitate locală [12, 26, 28, 38-40].

În condițiile unui cadru legislativ divers la nivel mondial, terapia cu bacteriofagi rămâne a fi aplicată pacienților sub 2 forme (cu excepția Georgiei și Rusiei, unde utilizarea este autorizată): utiliziarea compasională (din compasiune) și ca tratament experimental. După Faltus T., Żaczek M. et al., Jones JD et al. și Álvarez, A. și coautorii, utilizarea din compasiune este aplicarea în conformitate cu prevederile adoptate de UE stipulate în articolul 83 din Regulamentul

(CE) nr. 726/2004 privind produsele farmaceutice, care fie fac obiectul unei cereri de autorizație de introducere pe piață, fie sunt supuse unor studii clinice. Aceste concepte fac subiectul articolului 37 din Declarația de la Helsinki, conform căruia, în condițiile în care nu este disponibilă nicio terapie (standard), intervențiile medicale nedovedite științific ar trebui să fie, de asemenea, permise dacă această terapie oferă speranța de a salva viața, de a restabili sănătatea sau de a alina suferința [24, 31, 38, 39]. Această modalitate de acces la terapie a pacienților este practicată în statele membre ale UE (cu excepția Poloniei), SUA (sub egida legii „Right to Try Act" din 2015), India, Marea Britanie, China și Coreea de Sud [13-15, 20, 21, 27-29, 32, 33, 35, 36, 39, 41].

Samson R. și autorii și Hitchcock NM et al. au accentuat că nu toți doritorii pot obține bacteriofagi pentru tratamentul infecțiilor. Mai cu seamă, doar pacienții care îndeplinesc 4 criterii pot accesa terapia din compasiune cu bacteriofagi, acestea fiind: (i) pacientul supus tratamentului trebuie să aibă o stare gravă a sănătății sau care îi pune viața în pericol imediat, (ii) lipsa existenței unor opțiuni terapeutice comparabile sau alternative, (iii) riscul administrării terapiei trebuie să fie justificat și probat prin rezultatele investigațiilor clinice, paraclinice și de laborator și (iv) produsul utilizat ca ultim resort nu trebuie să împiedice sau să compromită alte forme de investigații clinice obligatorii în procesul de licențiere a produsului farmaceutic finit [9, 19]. În contextul în care RAM este caracterizat de emergența bacteriilor PDR, utilizarea din compasiune este justificată, chiar dacă în procesul de elaborare a preparatului cheltuielile pentru izolare, caracterizare, propagare și administrare (ce implică costuri de transport al preparatului sau pacientului) pot ajunge și la 600.000 Euro, preț care pentru țările cu venituri mici și medii sunt greu de acoperit în pofida necesității stringente.

Pentru a minimiza costurile, pentru a susține cercetarea și inovarea în farmaceutică, pentru a obține date științifice relevante în susținerea terapiei cu bacteriofagi și pentru a acorda ajutor pacienților, a fost autorizată și o altă formă de administrare a bacteriofagilor – ca tratament experimental, sub umbrela studiilor clinice în care pacienții se pot înrola. În sens strict, acest tip de tratament este definit ca utilizarea de tratamente nestandardizate în sistemul medical pentru pacienții care au primit terapia convențională disponibilă fără succes terapeutic, inclusiv utilizarea substanțelor experimentale care, din punct de vedere juridic, nu sunt (încă) considerate medicamente [31]. O astfel de abordare este adoptată de Polonia la Institutul de Imunologie și Terapie Experimentală, Belgia la Spitalul Militar Regina Astrid, Elveția în cadrul proiectului PhagoBurn și Australia, toate aceste țări fiind importante centre de cercetare a bacteriofagilor [9, 13, 19-21, 28, 31, 33, 36, 41]. Álvarez et al. a argumentat în publicația sa că este dificil să realizezi un studiu clinic cu utilizarea bacteriofagilor, prezentând 3 obstacole majore: costul ridicat al cercetării care este finanțată de instituțiile publice (de cele mai dese ori), cheltuieli majore de resurse financiare și de timp pentru a obține autorizația de a efectua studiul de la autoritățile competente și incapacitatea de a găsi subiecți care să corespundă cerințelor – să sufere de o infecție MDR, XDR sau PDR, să ofere consimțământul pentru a i se administra praparatul pe bază de bacteriofagi și, din punct de vedere tehnic, disponibilitatea unui preparat pur și stabil obținut în condiții de laborator [24].

Deoarece povara RAM pentru țările cu venituri mici și medii este și de 3 ori mai mare decât a țărilor cu venituri mari, este important să determinăm dacă, cadrul legislativ al țărilor care nu fac subiectul reglemetărilor Comisiei Europene sau SUA permite utilizarea și/sau implementarea într-o formă sau alta a terapiei cu bacteriofagi, scopul fiind determinarea gradului potențial de armonizare a legislației și nivelul la care este permisă această intervenție la moment. Publicațiile cercetate au arătat că 4 țări cu venituri mici și medii reglementează terapia cu bacteriofagi și anume: Georgia, India, China și Brazilia.

Pe de altă parte, legislația Republicii Moldova nu stipulează expres permisiunea sau interdicția de a utiliza terapia cu bacteriofagi, lasă însă loc de interpretări. Articolul 11 din Legea 1456 din 25.05.1993 cu privire la activitatea farmaceutică stipulează că nu pot fi utilizate în practica medicală decât medicamentele și produsele farmaceutice autorizate de Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (pct. 5) ca urmare, pe piața farmaceutică din Republica Moldova sunt medicamente pe bază de fagi importate din Federația Rusă. Punctul 6 din același articol introduce noțiunea de prescripție magistrală preluată din legislația de resort a statelor membre UE, ceea ce oferă posibilitate farmaciilor să prepare produse pe bază de fagi, iar punctul 7 prevede că în cazul unui pericol iminent pentru sănătatea populației, pentru tratament și profilaxie pot fi utilizate medicamente și produse farmaceutice neautorizate pe piața Republicii Moldova, dar autorizate în țara de origine a produsului [42]. În condițiile actuale, marile centre de cercetare a terapiei cu bacteriofagi și modelele de cooperare adoptate de către statele ce reglementează terapia cu fagi, exclud din ecuație țările cu venituri mici și medii, deși acestea au un potențial enorm de susținere și dezvoltare a acestui tratament alternativ [13].

După Fawoyo et al. și Hitchcock et al., avantajele țărilor cu venituri mici și medii rezidă din 5 considerente. Acestea sunt (1) cadrul legislativ este mult mai loial și permisiv pentru cercetători și industria farmaceutică [43], (2) datele obținute într-o populație de studiu pot fi mai ușor extrapolate la populația generală pentru că variabilele ce caracterizează aceste populații sunt mai mult sau mai puțin constante, (3) populațiile bacteriene multirezistente la antimicrobiene sunt o sursă valoroasă de bacteriofagi care pot fi subiectul cercetării și certificării produselor (4) aplicarea terapiei obținute din surse locale pacienților reduce prevalența fenomenului RAM, costul de producere a preparatelor și povara asupra sistemului medical și economic al țării și crește rata de accesibilitate și echitatea pacienților care pot recurge la acest tratament și (5) în prezența investițiilor minime (comparativ cu alte state), pot deveni adevărate oaze ale cercetării și inovării în materie de terapie cu bacteriofagi, dezvoltând sectorul farmaceutic și economia locală [9, 13].

Implicarea țărilor cu venituri mici și medii în desfășurarea studiilor clinice ar alimenta procesul de globalizare a

terapiei cu bacteriofagi, însă Anomaly J. a propus și o altă cale – fondarea de către fiecare stat a unei biobănci pe lângă un laborator certificat sau institut de cercetare ce ar conține bacteriofagi din populațiile locale, caracterizați fenotipic și genotipic [44]. Aceasta ar permite un schimb de date omogene între state și accesul mult mai rapid al pacienților la terapia alternativă din resurse locale care, vor fi mult mai adecvate necesităților de tratament al infecțiilor, populațiile de bacterii și fagi co-evoluând în aceleași condiții ecologice. Republica Moldova, de exemplu, este în proces de implementare a Biobăncii biologice umane, acest concept poate fi extins și asupra microorganismelor, inclusiv a fagilor, pentru a caracteriza atât genofondul, cât și biodiversitatea țării.

În urma cercetării literaturii în cadrul acestui studiu, se poate menționa că ritmul evoluției cercetării și aplicării terapiei cu bacteriofagi depășește capacitatea instituțiilor de reglementare a domeniului farmaceutic de a actualiza legile și regulamentele existente. Cu toate acestea, unele forme de prezentare și prestare a terapiei cu bacteriofagi pot fi cu ușurință adoptate de țările cu venituri mici și medii pentru a minimiza indicii epidemiologici ai RAM.

Concluzii

1. Reglementarea bacteriofagilor și produselor derivate ca preparate magistrale oferă spațiu de manevră în terapia personalizată, comparativ cu definiția de „produs biologic" care și-a pierdut actualitatea în urma dezvoltării ingineriei genetice.

2. Bacteriofagii obținuți din surse naturale, în procese de inginerie genetică și produsele derivate trebuie reglementate separat pentru a crea un cadru legislativ clar ce ar permite industriei farmaceutice să investească în cercetarea și implementarea acestei terapii alternative. Acest model ar trebui implementat de fiecare stat pentru a permite accesul pacienților cu infecții cauzate de bacterii multi-drog rezistente la terapii alternative autorizate.

3. Biobăncile ce conțin fagi caracterizați din surse locale sunt un prim pas important în adoptarea la nivel global a terapiei cu bacteriofagi, mai ales că țările tind spre implementarea acestor concepte, inclusiv Republica Moldova. Schimbul de informații standardizate conform normelor internaționale ar asigura un acces rapid și cost-eficient al pacienților la terapie, evitând sau minimizând discrepanțele legislative.

4. Tratamentul experimental este, la moment, forma de acordare a terapiei cu bacteriofagi plauzibilă din punct de vedere al echității, cost-eficienței și accesibilității, mai ales în condițiile econimice ale țărilor cu venituri mici și medii, înregistrând avantaje importante față de utilizarea pe bază de compasiune acceptată de UE sau SUA.

Abrevieri

CE – Consiliul Europei; ESKAPE – Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, și Enterobacter spp.; FDA – engl. Food and Drug Administration; MDR – (bacterie) multi-drog rezistentă; OMS – Organizația Mondială a Sănătății; PDR – (bacterie) pan-drog rezistentă; RAM – rezistența la antimicrobiene; SUA – Statele Unite ale Americii; UE – Uniunea Europeană; XDR – (bacterie) engl. Extensively drug-resistant

Bibliografie

1. Ferdohleb A, Ciobanu E, Croitoru C, Spinei L, Raevschi E. et al. Rezistența la antimicrobiene: amenințare globală pentru Sănătatea Publică. Print-Caro. Chișinău, 2023.
2. Gmeiner R. The Phage Therapy Solution to Antibiotic Resistance: Regulatory Changes to Avert a Looming Crisis. Disponibil la: https://www.kennesaw.edu/coles/centers/markets-economic-opportunity/docs/antibiotic-resistance.pdf accesat pe 05.07.2024
3. Cesta N, Di Luca M, Corbellino M, Tavio M, Galli M, Andreoni M. Bacteriophage therapy: an overview and the position of Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. Infez Med. 2020;28(3):322-331.
4. Начаров П, Кривопалов А, Шустова Т. Общая характеристика, результаты и перспективы клинического применения бактериофаговой терапии. Медицинский совет. 2023;17(7):170-175. doi:10.21518/ms2023-106
5. McCallin S, Sacher JC, Zheng J, Chan BK. Current State of Compassionate Phage Therapy. Viruses. 2019;11(4):343. doi:10.3390/v11040343
6. Iunac D, Galben L, Ferdohleb A, Ciobanu E, Balan G. The use of bacteriophages in the treatment of staphylococcal infection. Anthropological researches and studies. 2024;14:302-313. doi:10.26758/14.1.21
7. Ribeiro Rodrigues J. Dissertation: Opportunities and Regulatory Challenges of Phage Therapy. University of Lisboa, 2023. Disponibilă la: http://hdl.handle.net/10451/58528
8. Luong T, Salabarria AC, Roach DR. Phage Therapy in the Resistance Era: Where Do We Stand and Where Are We Going? Clin Ther. 2020;42(9):1659-1680. doi:10.1016/j.clinthera.2020.07.014
9. Hitchcock NM, Devequi Gomes Nunes D, Shiach J, et al. Current Clinical Landscape and Global Potential of Bacteriophage Therapy. Viruses. 2023;15(4):1020. doi:10.3390/v15041020
10. Loh B, Leptihn S. A Call For a Multidisciplinary Future of Phage Therapy to Combat Multi-drug Resistant Bacterial Infections. Infectious Microbes & Diseases. 2020;2(1):1-2. doi:10.1097/IM9.0000000000000018
11. Iaconi O-S, Balan G, Ferdohleb A. Terapia cu bacteriofagi: metodă de combatere a rezistenței la antimicrobiene (analiză narativă). One Health and Risk Management. 2024;S1:37-46.
12. Jones JD, Stacey HJ, Brailey A, Suleman M, Langley RJ. Managing Patient and Clinician Expectations of Phage Therapy in the United Kingdom. Antibiotics (Basel). 2023;12(3):502. doi:10.3390/antibiotics12030502

13. Fowoyo P. Phage Therapy: Clinical Applications, Efficacy, and Implementation Hurdles. Open Microbiol J. 2024; 18: e18742858281566. doi:10.2174/0118742858281566231221045303
14. Vázquez R, Díez-Martínez R, Domingo-Calap P, et al. Essential Topics for the Regulatory Consideration of Phages as Clinically Valuable Therapeutic Agents: A Perspective from Spain. Microorganisms. 2022;10(4):717. doi:10.3390/microorganisms10040717
15. Suh GA, Lodise TP, Tamma PD, et al. Considerations for the Use of Phage Therapy in Clinical Practice. Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(3):e0207121. doi:10.1128/AAC.02071-21
16. Huang Y, Wang W, Zhang Z, Gu Y, Huang A, Wang J, Hao H. Phage Products for Fighting Antimicrobial Resistance. Microorganisms 2022;10:1324. doi:10.3390/ microorganisms10071324
17. Maimaiti Z, Li Z, Xu C, Chen J, Chai W. Global trends and hotspots of phage therapy for bacterial infection: A bibliometric visualized analysis from 2001 to 2021. Front Microbiol. 2023;13:1067803. doi:10.3389/fmicb.2022.1067803
18. Ferdohleb A, Iaconi O-S, Balan G, Galben L, Dziewit L, Borrego M. C. Public Health problem of resistant bacteria in low and middle in-come countries, following the example of Moldova. One Health and Risk Management. 2023;(5):36-42. doi:10.38045/ohrm.2024.1.05
19. Samson R, Dharne M, Khairnar K. Bacteriophages: Status quo and emerging trends toward one health approach. The Science of the total environment. 2024;908:168461. doi:10.1016/j.scitotenv.2023.168461
20. Naureen Z, Malacarne D, Anpilogov K, Dautaj A, Camilleri G, Cecchin, et al. Comparison between American and European legislation in the therapeutical and alimentary bacteriophage usage. Acta bio-medica : Atenei Parmensis. 2020;91(13-S):e2020023. doi:10.23750/abm.v91i13-S.10815
21. Furfaro LL, Payne MS and Chang BJ. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2018;8:376. doi:10.3389/fcimb.2018.00376
22. Debarbieux L, Pirnay JP, Verbeken G, De Vos D, Merabishvili et al. A bacteriophage journey at the European Medicines Agency. FEMS microbiology letters. 2016;363(2):fnv225. doi:10.1093/femsle/fnv225
23. Pirnay JP, Merabishvili M, Van Raemdonck H, De Vos D, Verbeken G. Bacteriophage Production in Compliance with Regulatory Requirements. Methods Mol Biol. 2018;1693:233-252. doi:10.1007/978-1-4939-7395-8_18
24. Álvarez A, Fernández L, Iglesias B, Rodríguez J, Rodríguez A, García P. Phage Therapy: Unexpected Drawbacks to Reach Hospitals. Future Virology. 2019;14(12):779-782. doi:10.2217/fvl-2019-0154
25. Hunter P. Advanced therapies push regulatory boundaries: Novel therapeutic approaches require more regulatory flexibility and transparency. EMBO Rep. 2017;18(12):2101-2104. doi:10.15252/embr.201745345
26. Suleman M, Clark JR, Bull S, Jones JD. Ethical argument for establishing good manufacturing practice for phage therapy in the UK. J Med Ethics. 2024. doi:10.1136/jme-2023-109423
27. Pelfrene E, Willebrand E, Cavaleiro Sanches A, Sebris Z, Cavaleri M. Bacteriophage therapy: a regulatory perspective. J Antimicrob Chemother. 2016;71(8):2071-2074. doi:10.1093/jac/dkw083
28. Yang Q, Le S, Zhu T, Wu N. Regulations of phage therapy across the world. Front Microbiol. 2023;14:1250848. doi:10.3389/fmicb.2023.1250848
29. Pires DP, Costa AR, Pinto G, Meneses L, Azeredo J. Current challenges and future opportunities of phage therapy. FEMS microbiology reviews. 2020;44(6):684-700. doi:10.1093/femsre/fuaa017
30. Fauconnier A. Phage Therapy Regulation: From Night to Dawn. Viruses.2019;11(4):352. doi:10.3390/v11040352
31. Faltus T. The Medicinal Phage-Regulatory Roadmap for Phage Therapy under EU Pharmaceutical Legislation. Viruses. 2024;16(3):443. doi:10.3390/v16030443
32. Brives C, Pourraz J. Phage therapy as a potential solution in the fight against AMR: obstacles and possible futures. Palgrave Commun, 2020. doi:10.1057/s41599-020-0478-4
33. Pirnay JP, Ferry T, Resch G. Recent progress toward the implementation of phage therapy in Western medicine. FEMS microbiology reviews. 2022;46(1):fuab040. doi:10.1093/femsre/fuab040
34. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage Therapy in the Postantibiotic Era. Clinical microbiology reviews. 2019;32(2):e00066-18. doi:10.1128/CMR.00066-18
35. Petrovic Fabijan A, Iredell J, Danis-Wlodarczyk K, Kebriaei R, Abedon ST. Translating phage therapy into the clinic: Recent accomplishments but continuing challenges. PLoS Biol. 2023;21(5):e3002119. doi:10.1371/journal.pbio.3002119
36. Zalewska-Piątek B. Phage Therapy-Challenges, Opportunities and Future Prospects. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(12):1638. doi:10.3390/ph16121638
37. Willy C, Bugert JJ, Classen AY, Deng L, Düchting A, Gross J, Hammerl JA, Korf IHE, Kühn C, Lieberknecht-Jouy S, et al. Phage Therapy in Germany-Update 2023. Viruses. 2023;15(2):588. doi:10.3390/v15020588
38. Żaczek M, Górski A, Weber-Dąbrowska B, et al. A Thorough Synthesis of Phage Therapy Unit Activity in Poland-Its History, Milestones and International Recognition. Viruses. 2022;14(6):1170. doi:10.3390/v14061170
39. Jones JD, Trippett C, Suleman M, Clokie MRJ, Clark JR. The Future of Clinical Phage Therapy in the United Kingdom. Viruses. 2023;15(3):721. doi:10.3390/v15030721
40. Jacob Z. Microscopic Allies: Examining and Tackling Legal and Regulatory Barriers to the Development of Phage Therapy. 42 Wm. & Mary Envtl L. & Pol'y Rev. 673. 2018. Disponibil la: https://scholarship.law.wm.edu/wmelpr/vol42/iss2/10
41. Cooper CJ, Khan Mirzaei M, Nilsson AS. Adapting Drug Approval Pathways for Bacteriophage-Based Therapeutics. Front Microbiol. 2016;7:1209. doi:10.3389/fmicb.2016.01209
42. LEGE Nr. 1456 din 25-05-1993 cu privire la activitatea farmaceutică, Publicat: 15-04-2005 în Monitorul Parlamentului Nr. 59-61 art. 200. Disponibil la:

https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=138722&lang=ro# (Accesat pe 12.07.2024).
43. Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova Nr. 648 din 12.08.2016 cu privire la reglementarea autorizării desfășurării studiilor clinice în Republica Moldova. Disponibil la: https://amdm.gov.md/ro/page/studii_clinice_ordine_ministerul_sanatatii (Accesat pe 12.07.2024).
44. Anomaly J. The Future of Phage: Ethical Challenges of Using Phage Therapy to Treat Bacterial Infections. Public Health Ethics. 2020;13(1):82-88. doi:10.1093/phe/phaa003

Recepționat – 18.07.2024, acceptat pentru publicare – 28.08.2024
Autor corespondent: Oana-Simina Iaconi, e-mail: oanasimina.iaconi@usmf.md
Declarația de conflict de interese: Autorul declară lipsa conflictului de interese.
Citare: Iaconi O-S. Terapia cu fagi: aspecte legislative și modele de implementare accesibile țărilor cu venituri mici și medii [Phage therapy: legislative issues and implementation models accessible to low and middle-income countries]. Arta Medica. 2026;98(1):86-93.