



**CURE SMA**

# CONSIDERACIONES CIENTÍFICAS PARA LAS COMBINACIONES DE FÁRMACOS

ESTA DECLARACIÓN SE ELABORÓ EN ASOCIACIÓN CON CURE SMA INDUSTRY COLLABORATION.  
LOS MIEMBROS DE CURE SMA INDUSTRY COLLABORATION SON AVEXIS INC, UNA COMPAÑÍA DE NOVARTIS,  
ASTELLAS PHARMA INC, BIOGEN, CYTOKINETICS INC, GENENTECH/ROCHE PHARMACEUTICALS Y SCHOLAR ROCK.

**cure**  
**SMA**

Make today a  
breakthrough.

# DESCRIPCIÓN GENERAL Y FINALIDAD

## ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad que quita a las personas la fuerza física ya que afecta a las neuronas motoras de la médula espinal, privándolas de la capacidad de caminar, comer o respirar. La AME afecta aproximadamente a 1 de cada 11,000 nacimientos, y alrededor de 1 de cada 50 estadounidenses es un portador genético.

A pesar del impacto devastador de esta enfermedad, ahora hay motivos para tener esperanzas. Gracias a la dedicación de nuestra comunidad y al ingenio de nuestros investigadores, en la actualidad hay múltiples tratamientos, aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los EE. UU., que están dirigidos a la genética subyacente de la AME.

Pero nuestro trabajo no está terminado. Necesitamos desarrollar y ofrecer otras terapias y enfoques de tratamiento que impulsen el logro de más avances y continúen cambiando el curso de la AME para todos los afectados (desde lactantes hasta adultos) hasta que encontremos una cura.

Con nuevos tratamientos disponibles para la AME, las personas se preguntan: “¿La combinación de estas terapias puede producir mejores resultados?”. Esta pregunta es especialmente relevante debido a las diferentes formas en que las terapias individuales pueden afectar a cada paciente como resultado de muchos factores, incluida la edad actual del paciente, la edad al inicio del tratamiento, el tipo y la etapa de la enfermedad, y la gravedad de los síntomas.

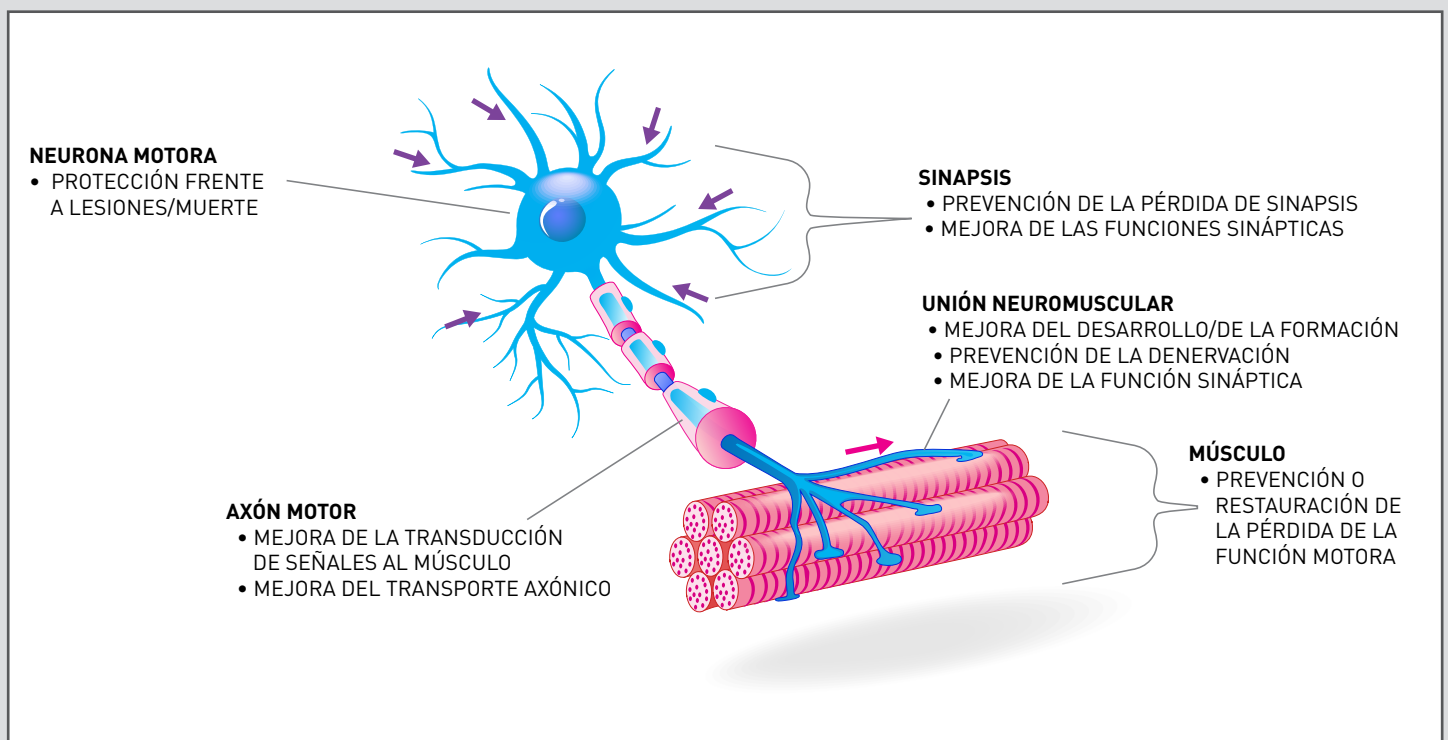
Cure SMA elaboró esta Declaración comunitaria para que las familias y los cuidadores comprendan mejor el tema complejo de combinar tratamientos, incluidos los posibles beneficios y limitaciones. Con este esfuerzo, esperamos ofrecer una base sobre la cual los pacientes y las familias puedan trabajar con sus médicos para evaluar y buscar un tratamiento óptimo. Como siempre, Cure SMA recomienda a los pacientes consultar a sus proveedores de atención médica respecto de cualquier consideración o decisión de tratamiento.

# TRATAMIENTO PARA LA AME

## PROGRESO, PERO PERSISTE UNA NECESIDAD NO SATISFECHA

Se están explorando múltiples enfoques para tratar la AME. Esto incluye esfuerzos para aumentar la cantidad de proteína de supervivencia de las neuronas motoras (survival motor neuron, SMN) en el organismo mediante la sustitución o corrección del gen SMN1 defectuoso o la modulación del “gen de respaldo” SMN2 de baja funcionalidad. Este tipo de terapia se denomina “dependiente de SMN”. Un segundo enfoque, denominado “independiente de SMN”, tiene como objetivo dirigirse a otras vías, sistemas y procesos dentro del organismo. (Ver Figura 1, Tabla 1)

### FIGURA 1: DEFINICIÓN DE LOS POSIBLES PUNTOS DE LA INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA



**Neurona motora inferior:** una neurona cuyo cuerpo celular está en la médula espinal y cuyos axones se proyectan hacia el exterior de la médula espinal para inervar y controlar a los músculos. La pérdida de las neuronas motoras inferiores se considera un rasgo característico de la AME. **Axón motor:** una neurona de proyección extensa y delgada que conduce impulsos eléctricos para transmitir información a diferentes neuronas o músculos. **Sinapsis:** una estructura que permite a una neurona transmitir una señal eléctrica o química a otra neurona o a la célula efectora diana. **Unión neuromuscular:** una sinapsis química formada por el contacto entre una neurona motora y una fibra muscular. Es en la unión neuromuscular donde una neurona motora puede transmitir una señal a la fibra muscular, lo que causa la contracción muscular. **Músculo:** contiene filamentos proteicos de actina y miosina que se deslizan entre sí, produciendo una contracción que cambia la longitud y la forma de las células musculares, lo que genera fuerza y movimiento.

## TABLA 1: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DEPENDIENTES DE SMN	ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS INDEPENDIENTES DE SMN
<b>Terapia génica</b> Sustituye el gen SMN1 faltante a través de un vector viral	<b>Neuroprotección</b> Protege contra la lesión o el deterioro neuronal
<b>Activación del promotor del SMN2</b> Hace que el gen SMN2 esté más tiempo “encendido” para generar proteínas más completamente funcionales	<b>Mejora muscular</b> Previene y restaura la pérdida de la función motora
<b>Modulación del empalme del SMN2</b> Redirige el empalme del SMN2 para que tenga transcripciones de longitud más completas con el exón 7	<b>Función neuronal</b> Mejora la transmisión neuronal

Los avances recientes, que han dado lugar a la aprobación de múltiples terapias por parte de la FDA, han proporcionado a la comunidad de AME nuevas opciones de tratamiento. Sin embargo, dadas las numerosas variables involucradas en la AME (incluida la edad variable de aparición, la gravedad de los síntomas y el impacto en las actividades de la vida cotidiana) estas terapias pueden no ser apropiadas o efectivas para todos los pacientes, y el tipo de administración y los problemas de seguridad relacionados pueden suponer cargas significativas para los pacientes y sus familias.

A medida que aumenta la experiencia del mundo real con estos nuevos tratamientos, vamos descubriendo más sobre cómo funcionan y en qué contextos y situaciones de la enfermedad son más efectivos los tratamientos, así como dónde siguen existiendo carencias importantes en los tratamientos disponibles.

Por ejemplo, parece que la intervención terapéutica puede ser más efectiva cuando se realiza en las etapas más tempranas de la enfermedad (incluso antes de que los síntomas sean evidentes). Esto deja un área significativa de necesidad no satisfecha entre los pacientes con una enfermedad más avanzada, que pueden necesitar terapias dirigidas a los síntomas, además de aquellas dirigidas al impulsor genético subyacente de la AME.

Como ha sido documentado por el emblemático informe Voice of the Patient<sup>1</sup> de Cure SMA y las actividades de encuestas, los pacientes con AME tienen diversas necesidades médicas serias no satisfechas que deben abordarse mediante enfoques de tratamiento. Entre estas se incluyen problemas respiratorios, problemas de alimentación, pérdida de movilidad, incapacidad para comunicarse y malestar, entre otras.

El concepto de combinar tratamientos surge de la posibilidad de ver beneficios agregados o sinérgicos al abordar múltiples aspectos de la enfermedad de manera concomitante para mejorar los resultados de los pacientes. La historia reciente está llena de ejemplos en los que esos enfoques combinados o “cóctel” de enfoques han producido resultados positivos en muchas enfermedades graves, incluido el VIH, muchos tipos de cáncer y ciertas afecciones de origen genético.<sup>2, 3, 4</sup>

Aunque todavía no hay evidencias concluyentes, existe un gran interés en la comunidad de AME de explorar si es posible observar esos resultados en pacientes con AME. Esta declaración ofrece una descripción general de las oportunidades, las precauciones y las limitaciones que se deben considerar al evaluar estos enfoques, empezando por conocer claramente qué se entiende por el término “terapia combinada”.

<sup>1</sup> <http://www.curesma.org/documents/advocacy-documents/sma-voice-of-the-patient.pdf>

<sup>3</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30937182>

<sup>2</sup> [https://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2018-11/mali-cgt111318.php](https://www.eurekalert.org/pub_releases/2018-11/mali-cgt111318.php)

<sup>4</sup> <https://www.nature.com/articles/s41434-019-0071-x>

# EL TÉRMINO “TERAPIA COMBINADA”

DEFINIDO PARA LA AME

La frase “terapia combinada” puede utilizarse para referirse a diversas cosas entre las enfermedades y en situaciones diferentes. A veces, se utiliza para describir la combinación de múltiples enfoques de tratamiento. Por ejemplo, esto ocurre en el tratamiento del cáncer cuando se combina quimioterapia con radiación y/o cirugía. La frase “terapia combinada” también puede describir el proceso de utilizar varios tipos de fármacos de forma secuencial o alternada, como ocurre en algunos tipos de cáncer cuando se utiliza primero una inmunoterapia para preparar el sistema inmunitario del paciente y luego se administra quimioterapia o un agente terapéutico dirigido poco después para lograr un “doble impacto”.

A los efectos de esta declaración, definimos “terapia combinada” para referirnos a “dos o más agentes terapéuticos (en general fármacos o productos biológicos), que actúan a través de mecanismos de acción iguales o diferentes, que se utilizan de forma concomitante”. Es importante tener en cuenta que algunos fármacos pueden tener efectos durante un largo período después de su administración, como la terapia de sustitución génica. Esta definición de “uso simultáneo” está destinada a abarcar fármacos que se pueden administrar solo una vez, pero siguen teniendo efectos biológicos en el paciente.

# ENFOQUES COMBINADOS DE TRATAMIENTO

## DESCRIPCIÓN GENERAL

En la comunidad de AME, hay un creciente interés en comprender si la terapia combinada podría mejorar los resultados, dado el éxito de combinar terapias en otras enfermedades. Cada vez existen más evidencias de éxito con los “cócteles” de enfoques para tratar enfermedades graves, incluido el uso de AZT (azidotimidina) antirretroviral para el VIH/SIDA,<sup>5</sup> y regímenes quimioterapéuticos de múltiples fármacos, como R-CHOP (rituximab [Rituxan], ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina, vincristina [Oncovin], prednisolona) para el linfoma.<sup>6</sup>

Además, en oncología, los estándares de atención para múltiples tipos de tumores ahora incluyen combinaciones entre modalidades farmacológicas, como regímenes combinados de terapia dirigida e inmunoterapia. Este progreso ha generado el entusiasmo de que un enfoque combinado podría funcionar para otras afecciones raras, incluida la AME. Por ejemplo, existe interés en determinar si la combinación de un fármaco que aumenta el nivel de SMN con un fármaco que mejora la función muscular o la neuroprotección podría ofrecer un mayor beneficio terapéutico que uno de los fármacos solos.

La decisión de combinar terapias en cualquier contexto de la enfermedad debe considerarse con cautela, llevarse adelante reflexivamente y basarse en fundamentos científicos sólidos respaldados por evidencias que sugieran que la combinación producirá mejores resultados que superen un posible aumento del riesgo.<sup>7</sup>

<sup>5</sup> <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/antiretroviral-drug-development>

<sup>6</sup> <https://www.medicalnewstoday.com/articles/324261.php>

<sup>7</sup> <https://www.merckmanuals.com/home/cancer/prevention-and-treatment-of-cancer/combo-cancer-therapy>

# CONSIDERACIONES SOBRE EL RIESGO-BENEFICIO DE LA TERAPIA COMBINADA

Hay múltiples problemas que deben abordarse, incluido el equilibrio entre el posible beneficio que podría derivarse de una terapia combinada y el posible aumento de los riesgos de seguridad. También es necesario comprender qué costos adicionales puede implicar el uso de múltiples terapias.

Es especialmente importante evitar suponer que combinar tratamientos siempre proporcionará más beneficios o mejorará los resultados. De hecho, en algunos casos, la combinación de dos o más terapias podría ser menos eficaz y producir más efectos secundarios negativos que los que podrían alcanzarse al usar uno de los tratamientos solo. Casos de beneficios marginales, si los hubiera, y peor toxicidad surgidos a partir de combinar terapias se han informado en estudios para diversas enfermedades, incluidos múltiples tipos de cáncer y artritis reumatoide.<sup>8,9</sup>

A la hora de evaluar el posible impacto de un enfoque de terapia combinada, los estudios clínicos a menudo compararán los resultados de tratamientos combinados con el uso de un único tratamiento solo. Las combinaciones generalmente se consideran exitosas si producen una mejor respuesta en conjunto de lo que se esperaría que cada tratamiento individual produzca por sí solo. Sin embargo, debido a que las combinaciones de tratamientos pueden tener efectos aditivos o incluso sinérgicos causados por las interacciones químicas y biológicas de los compuestos, suele ser el grado en el que la combinación mejora los resultados lo que se vuelve más importante a la hora de evaluar la promesa del enfoque.<sup>10</sup>

Es importante señalar también que los efectos de la terapia variarán dependiendo del mecanismo de acción del fármaco. En la AME, por ejemplo, el uso de más de un fármaco dirigido al aumento de la proteína SMN puede no tener un beneficio agregado si un único fármaco puede alcanzar por sí solo el umbral requerido para el máximo impacto de SMN. Por otro lado, combinar un fármaco que aumenta el nivel de SMN con un tipo diferente de fármaco (p. ej., una terapia dirigida a mejorar la función muscular) podría ser beneficioso, ya que las dos terapias podrían tener un efecto aditivo positivo.

Otras consideraciones para la combinación de terapias incluyen el momento del tratamiento y la progresión de la enfermedad de un paciente. Por ejemplo, hay preguntas relevantes a tener en cuenta con relación a cómo las etapas de la enfermedad (p. ej., fase temprana frente a tardía) podrían influir en el éxito de un enfoque de terapia combinada. Esta pregunta surge regularmente cuando se considera una efectividad probable de la terapia (p. ej., en general se asume que un tratamiento temprano en el curso de una enfermedad puede mejorar las probabilidades de obtener un resultado exitoso), aunque existen otros matices relacionados con un posible aumento de los riesgos e interacciones farmacológicas negativas que son relevantes en el contexto específico de la terapia combinada.

El resto de esta declaración proporciona más detalles y contexto de estas consideraciones en el contexto de la AME.

<sup>8</sup> [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15\\_suppl.2572](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.2572)

<sup>9</sup> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.1780371012>

<sup>10</sup> <https://www.nature.com/articles/nm.4426>

# CONSIDERACIONES PARA LA TERAPIA COMBINADA

## SEGURIDAD Y EFICACIA

### IMPORTANCIA DE EVALUAR LOS RIESGOS DE SEGURIDAD PARA LAS TERAPIAS COMBINADAS

Utilizar cualquier tipo de terapia conlleva riesgos de seguridad y es por eso que la FDA revisa cuidadosamente los datos clínicos de todos los fármacos y productos biológicos nuevos para garantizar que la población de pacientes a la que están destinados pueda utilizarlos de forma segura. Una vez que los fármacos están en el mercado, los proveedores de atención médica generalmente los utilizarán de acuerdo con las indicaciones de sus etiquetas y dudarán antes de combinar agentes únicos sin evidencias que respalden la seguridad de esas combinaciones.

La evaluación de la seguridad de la combinación de dos o más terapias aprobadas debe realizarse en un entorno de ensayo clínico o a través de protocolos y registros de recopilación de datos del mundo real bien diseñados, que avancen más allá de la comprensión del perfil de seguridad de cada terapia por sí sola. Por ejemplo, puede haber interacciones químicas o biológicas entre múltiples tratamientos cuando se administran de forma concomitante. Esto se ha informado en casos en los que un fármaco de un “cóctel” de múltiples fármacos afectó la depuración de otros fármacos dentro del “cóctel”, lo que produjo peores resultados.<sup>12</sup>

También es posible que los efectos secundarios conocidos de un único fármaco se vean alterados cuando se usa el fármaco como parte de una combinación. Esto podría provocar un empeoramiento del perfil de efectos secundarios o un conjunto diferente de efectos secundarios.

Hay muchas evidencias de diferentes contextos de enfermedades y enfoques terapéuticos de interacciones farmacológicas,<sup>13</sup> por lo que cualquier enfoque que busque combinar fármacos para el tratamiento de la AME debe evaluar el perfil de seguridad específico y el potencial de interacción de dicha combinación. La vía de administración también debe tenerse en cuenta a la hora de evaluar si es posible administrar dos terapias concomitantes de forma segura.

<sup>12</sup> <https://www.aafp.org/afp/2007/0801/p391.html>

<sup>13</sup> <https://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2011/august2011/customization-of-drug-interaction-software>



# OTRAS CONSIDERACIONES IMPORTANTES

---

## COBERTURA, REEMBOLSO Y ACCESO

El proceso de desarrollar terapias combinadas efectivas para la AME incluye otros aspectos más allá de los temas científicos, clínicos y regulatorios anteriormente explicados. Además, hay cuestiones importantes relacionadas con el acceso y el reembolso de las terapias que deben abordarse.

Al tomar decisiones con respecto a la cobertura y el reembolso, las aseguradoras se basan en las evidencias generadas a través del proceso de investigación y desarrollo, así como en los datos que surgen del uso comercial de un producto (a veces, denominados datos del mundo real). La recopilación de datos del mundo real es un componente importante, además de los datos de los ensayos clínicos, a la hora de determinar los beneficios y riesgos de las combinaciones de fármacos. Si se combinan terapias individuales para su uso, el proceso para tomar esas decisiones y garantizar el acceso para los pacientes se vuelve más complejo. Los pagadores querrán ver una evidencia clara del beneficio agregado, así como la seguridad derivada del uso de dos o más tratamientos al mismo tiempo.

Sumado a la complejidad, los diferentes pagadores pueden interpretar los datos de los mismos estudios de forma diferente, lo que lleva a diferentes decisiones de cobertura. Las familias que consideren buscar una terapia combinada deben ser conscientes de cómo podría influirles esto económicamente.

## CARGA DEL PACIENTE Y EL CUIDADOR

Además de comprender el impacto que el uso concomitante de múltiples terapias puede tener en los resultados de los pacientes, también es necesario evaluar y equilibrar el impacto en las vidas cotidianas de los pacientes y los cuidadores. Se debe considerar la administración de las dosis, los cronogramas de tratamiento y la vía de administración relacionados con un enfoque de terapia combinada. Agregar terapias podría generar cargas adicionales para las familias, incluidas faltas a la escuela o al trabajo. También existe la posibilidad de que haya una carga adicional para las familias, asociada a un mayor monitoreo de la seguridad, más allá de lo que se requiere para una terapia individual, que podrían conllevar los tratamientos combinados. Estas consideraciones deben sopesarse al buscar un enfoque combinado.

## PRIORIDAD DE OBTENER LA APROBACIÓN DE UN ÚNICO FÁRMACO

Por último, es importante reconocer que se suman complejidades, incluidos los posibles costos y barreras logísticas, para las compañías que desarrollan terapias que pueden estar en consideración para una combinación. Como se describió anteriormente, los requisitos adicionales significativos para el desarrollo de datos preclínicos, la realización de las pruebas clínicas necesarias, la búsqueda de revisiones reguladoras y el avance de las actividades de comercialización y reembolso son relevantes para la toma de decisiones de una compañía. Estos temas se vuelven más complejos cuando los fármacos que se evalúan para la combinación son productos de dos o más compañías diferentes, lo que requiere una eventual colaboración entre varias compañías.

En la AME, donde el estándar de atención actual incluye el uso de fármacos aprobados que aumentan el nivel de SMN, es lógico que los patrocinadores que desarrollan nuevos fármacos para el aumento de SMN prioricen asegurarse la aprobación del agente único para su compuesto. Las compañías que desarrollan fármacos con otros tipos de mecanismos deberán considerar si buscar primero la aprobación de un agente único o cómo diseñar de forma adecuada su ensayo para incluir a pacientes que actualmente utilicen un fármaco que aumenta el nivel de SMN. Estos enfoques que aprovechan los estándares de atención al combinar terapias aprobadas con agentes novedosos que se basan en un mecanismo de acción diferente se observan con frecuencia en el entorno oncológico, donde múltiples estudios clínicos están evaluando el impacto de combinaciones de dos y tres fármacos con la quimioterapia estándar.

## CONCLUSIÓN

Cure SMA tiene una meta estratégica de encontrar objetivos novedosos más allá del SMN para desarrollar terapias que proporcionen beneficios a los pacientes sintomáticos, ya sea en combinación o solas. En la búsqueda de esta meta, consideraremos todos los elementos analizados en esta Declaración comunitaria. Al resumir estas consideraciones, pretendemos ayudar a los pacientes, las familias y los cuidadores a comprender mejor las posibles opciones y a evaluar algunas cuestiones importantes.

Los avances científicos y clínicos que generan nuevas terapias para la AME están proporcionando mejores resultados y una esperanza significativa para nuestra comunidad, a pesar de que sigue habiendo una necesidad significativa no satisfecha para los pacientes con AME. Comprensiblemente, hay preguntas sobre oportunidades para aprovechar estos nuevos agentes únicos al combinarlos para lograr incluso un mayor progreso, mejorando los resultados para todas las etapas de la enfermedad y los pacientes de todas las edades. Como se describió anteriormente, los esfuerzos por desarrollar enfoques de terapias combinadas para la AME que aborden estas oportunidades deben basarse en fundamentos científicos sólidos y deben buscarse en el contexto de estudios clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia.

<sup>14</sup> <http://www.curesma.org/documents/advocacy-documents/sma-voice-of-the-patient.pdf>

# CURE SMA



Cure SMA es una organización sin fines de lucro y la mayor red mundial de familias, clínicos e investigadores científicos que trabajan juntos para promover la investigación de la AME, apoyar a los individuos/cuidadores afectados y educar al público y a las comunidades profesionales sobre la AME.

Cure SMA es un recurso de apoyo imparcial. Estamos aquí para ayudar a todas las personas que viven con AME y a sus seres queridos y no propugnamos ninguna opción o decisión específica. Los individuos y los cuidadores toman diferentes decisiones con respecto a qué es lo mejor para su situación, de acuerdo con sus creencias personales. Los padres y otros miembros importantes de la familia deben poder expresar sus opiniones sobre estos temas y hacer preguntas a su equipo de atención de la AME. Dichas decisiones no deben tomarse a la ligera y se deben considerar y evaluar todas las opciones cuidadosamente. Todas las decisiones relacionadas con la AME son altamente personales y deben reflejar los valores personales, así como también lo que es mejor para cada persona y sus cuidadores.



**Recuerde que su equipo de atención médica y Cure SMA están para brindarle apoyo. Para continuar leyendo, consulte otros folletos de cuidados disponibles:**

- Conocimientos básicos sobre la respiración
- Opciones de atención
- La genética de la AME
- Sistema musculoesquelético
- Conocimientos básicos sobre nutrición
- Comprensión de la AME



[twitter.com/cureSMA](https://twitter.com/cureSMA)



[@curesmaorg](https://www.instagram.com/curesmaorg)



[facebook.com/cureSMA](https://facebook.com/cureSMA)



[youtube.com/user/FamiliesofSMA1](https://youtube.com/user/FamiliesofSMA1)



[www.linkedin.com/company/families-of-sma](https://www.linkedin.com/company/families-of-sma)



---

925 Busse Road, Elk Grove Village, IL 60007

800.886.1762 • Fax 847.367.7623 • [info@cureSMA.org](mailto:info@cureSMA.org) • [cureSMA.org](http://cureSMA.org)

*Última actualización en marzo de 2020*