



CURE SMA

RÉFLEXIONS SCIENTIFIQUES SUR LES ASSOCIATIONS DE MÉDICAMENTS

CETTE DÉCLARATION A ÉTÉ RÉDIGÉE EN PARTENARIAT AVEC LA COLLABORATION DU SECTEUR CURE SMA. LES MEMBRES DE LA COLLABORATION DU SECTEUR CURE SMA SONT AVEIXIS INC, UNE ENTREPRISE NO-VARTIS, ASTELLAS PHARMA INC, BIOGEN, CYTOKINETICS INC, GENENTECH/ROCHE PHARMACEUTICALS ET SCHOLAR ROCK.



Make today a
breakthrough.

VUE D'ENSEMBLE ET OBJECTIF

AMYOTROPHIE SPINALE

L'amyotrophie spinale (Spinal Muscular Atrophy, SMA) est une maladie qui prive les personnes de leur force physique en touchant les cellules nerveuses motrices de la moelle épinière, ce qui conduit à une perte de la capacité à marcher, à manger ou à respirer. La SMA concerne environ 1 naissance sur 11 000 ; environ 1 Américain sur 50 est un porteur génétique.

Malgré l'impact dévastateur de cette maladie, il est maintenant permis d'espérer. Grâce au dévouement de notre communauté et à l'ingéniosité de nos chercheurs, l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration, FDA) a approuvé plusieurs traitements qui ciblent la génétique à l'origine de la SMA.

Mais notre travail n'est pas terminé. Nous devons développer et proposer d'autres thérapies et méthodes de traitement qui favorisent de nouvelles découvertes, et nous devons continuer à modifier le cours de la SMA chez toutes les personnes touchées, des nourrissons aux adultes, jusqu'à ce que nous trouvions un moyen de la guérir.

Avec les nouveaux traitements disponibles contre la SMA, on peut se demander si leur association pourrait conduire à de meilleurs résultats. Cette question est particulièrement pertinente, car les traitements en monothérapie ont des impacts différents sur les patients individuels en raison de nombreux facteurs, notamment l'âge actuel du patient, l'âge au début du traitement, le type et le stade de la maladie, et la gravité des symptômes.

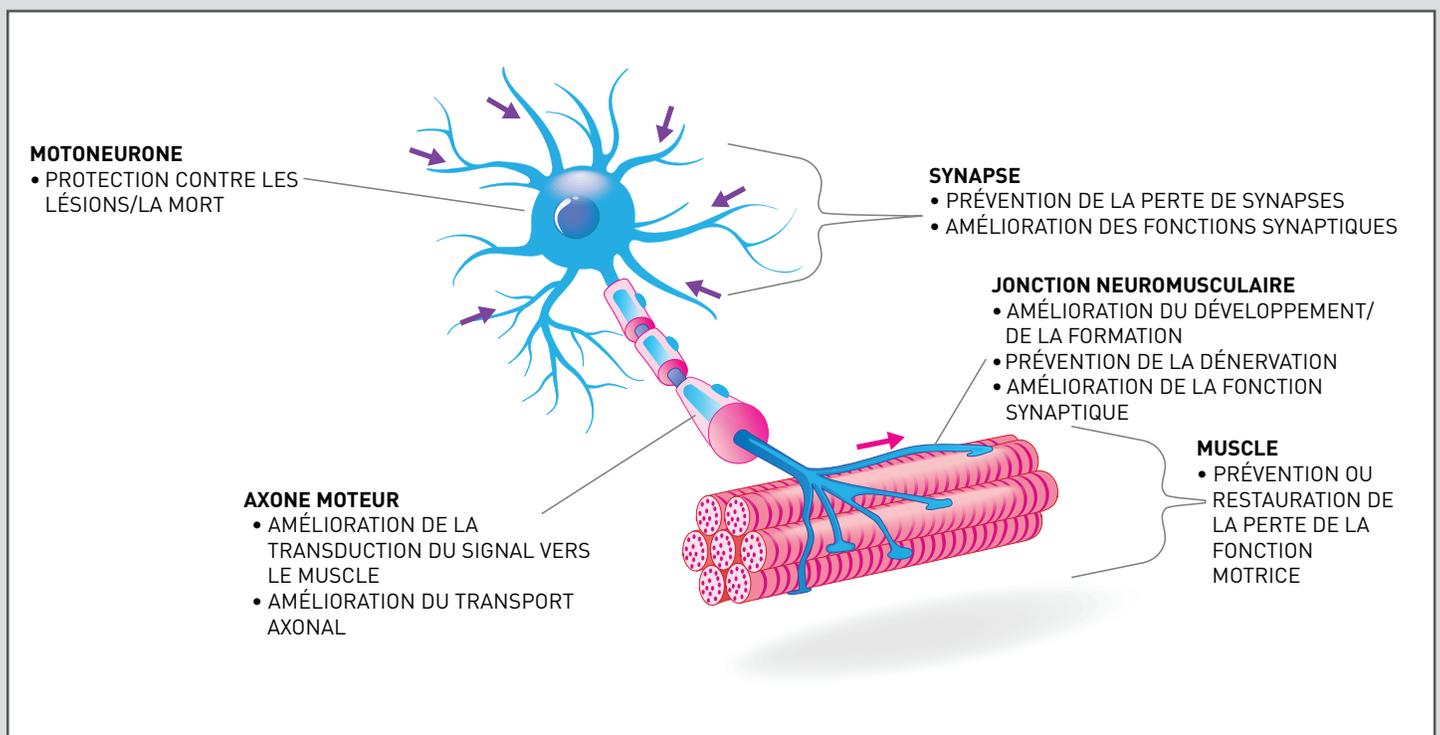
Cure SMA a rédigé cette déclaration communautaire à l'attention des familles et des aidants afin de leur permettre de mieux comprendre le sujet complexe de l'association des traitements, notamment ses bénéfices potentiels et ses limites. De cette manière, nous espérons fournir une base sur laquelle les patients et leurs familles peuvent s'appuyer avec leurs médecins pour évaluer et rechercher le traitement optimal. Comme toujours, Cure SMA recommande aux patients de consulter leurs professionnels de santé pour toute réflexion ou décision concernant un traitement.

TRAITEMENT DE LA SMA

DES PROGRÈS ONT ÉTÉ RÉALISÉS, MAIS IL RESTE DES BESOINS NON SATISFAITS

Plusieurs approches de traitement de la SMA sont en cours d'étude. Parmi celles-ci, des travaux visent à augmenter la quantité de protéine de survie du motoneurone (Survival Motor Neuron, SMN) dans l'organisme en remplaçant ou en corrigeant le gène SMN1 défectueux, ou en modulant le « gène de secours » SMN2 peu fonctionnel. Ce type de traitement est désigné « dépendant de la SMN ». Une deuxième approche, communément désignée « indépendante de la SMN », vise à cibler d'autres voies, systèmes et processus au sein de l'organisme (voir figure 1, tableau 1).

FIGURE 1 : POINTS POSSIBLES D'INTERVENTION THÉRAPEUTIQUE DÉFINIS



Motoneurone inférieur : cellule nerveuse dont le corps cellulaire se trouve dans la moelle épinière et dont l'axone se projette en dehors de la moelle épinière pour innover et contrôler les muscles. La perte des motoneurons inférieurs est considérée comme une caractéristique de la SMA. **Axone moteur** : neurone de projection long et fin qui achemine les impulsions électriques afin de transmettre les informations à différents neurones ou muscles. **Synapse** : structure qui permet à un neurone de transmettre un signal électrique ou chimique à un autre neurone ou à la cellule effectrice cible. **Jonction neuromusculaire** : synapse chimique formée par le contact entre un motoneurone et une fibre musculaire. C'est à la jonction neuromusculaire qu'un motoneurone peut transmettre un signal à la fibre musculaire, ce qui provoque une contraction musculaire. **Muscle** : contient des filaments protéiques d'actine et de myosine qui glissent l'un sur l'autre, ce qui produit une contraction qui modifie à la fois la longueur et la forme des cellules musculaires, et génère la force et le mouvement.

TABLEAU 1 : STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DÉPENDANTES DE LA SMN	STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES INDÉPENDANTES DE LA SMN
Thérapie génique Remplace le gène SMN1 manquant via un vecteur viral	Neuroprotection Protège contre les lésions ou la dégradation neuronales
Activation du promoteur SMN2 Améliore l'activité du gène SMN2, ce qui génère davantage de protéine pleinement fonctionnelle	Renforcement musculaire Empêche et restaure la perte de la fonction motrice
Modulation de l'épissage du gène SMN2 Réoriente l'épissage du gène SMN2 pour obtenir davantage de transcrits de pleine longueur contenant l'exon 7	Fonction neuronale Améliore la transmission neuronale

Les découvertes récentes qui ont conduit à l'approbation de plusieurs traitements par la FDA ont apporté de nouvelles options de traitement à la communauté de la SMA. Cependant, compte tenu des nombreuses variables impliquées dans la SMA, notamment au niveau de l'âge d'apparition, de la gravité des symptômes et de l'impact sur les activités de la vie quotidienne, ces traitements peuvent ne pas être appropriés ou efficaces chez tous les patients, et le type d'administration et les problèmes de sécurité d'emploi associés peuvent représenter un fardeau important pour les patients et leurs familles.

À mesure de l'acquisition d'expérience sur ces nouveaux traitements en situation réelle, nous en apprenons davantage sur leur mode d'action, et sur les contextes et situations pathologiques dans lesquels ils sont les plus efficaces, ainsi que sur les manques encore importants de traitements disponibles.

Par exemple, il semble qu'une intervention thérapeutique puisse être plus efficace lorsqu'elle est utilisée aux stades les plus précoces de la maladie (y compris avant que les symptômes ne soient visibles). Cela laisse une zone importante de besoin non satisfait chez les patients atteints d'une maladie plus avancée, qui peuvent avoir besoin de traitements ciblant les symptômes en plus de ceux qui visent le facteur génétique à l'origine de la SMA.

Comme cela a été documenté dans le rapport de référence de Cure SMA, La voix du patient (Voice of the Patient)¹, et à travers des enquêtes, les patients atteints de SMA présentent un éventail de besoins médicaux sérieux non satisfaits auxquels il faut répondre par des approches thérapeutiques. Ceux-ci concernent, entre autres, les aspects respiratoires, les problèmes d'alimentation, la perte de mobilité, l'incapacité à communiquer et la détresse.

Le concept de l'association de traitements est basé sur l'hypothèse d'un bénéfice supplémentaire ou synergique potentiel obtenu en traitant simultanément plusieurs aspects de la maladie pour améliorer les résultats chez les patients. L'histoire récente est pleine d'exemples où des approches d'association ou de mélange ont conduit à des résultats favorables dans de nombreuses maladies graves, notamment le VIH, plusieurs types de cancer et certaines affections d'origine génétique^{2,3,4}.

Malgré l'absence de preuves concluantes à ce jour, la communauté de la SMA accorde beaucoup d'intérêt à ces approches et souhaite étudier si de tels résultats peuvent être observés chez les patients atteints de SMA. Cette déclaration présente une vue d'ensemble des opportunités, des mises en garde et des limites qui doivent être prises en compte lors de l'évaluation de ces approches, en commençant par l'acquisition d'une vision claire de ce que l'on entend par « traitement combiné ».

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

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

² https://www.eurekalert.org/pub_releases/2018-11/mali-cgt111318.php

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

L'EXPRESSION « TRAITEMENT COMBINÉ »

DANS LE CONTEXTE DE LA SMA

L'expression « traitement combiné » peut faire référence à des éléments variés selon les maladies et dans différentes situations. Elle est parfois utilisée pour décrire la combinaison de plusieurs approches thérapeutiques. Par exemple, c'est le cas dans le traitement du cancer lorsque la chimiothérapie est combinée à une radiothérapie et/ou une intervention chirurgicale. L'expression « traitement combiné » peut également décrire le processus consistant à utiliser successivement ou en alternance plusieurs types de médicaments, ce qui se produit dans certains cancers lorsqu'une immunothérapie est utilisée en premier lieu pour amorcer le système immunitaire d'un patient, puis un agent de chimiothérapie ou de thérapie ciblée est administré peu après pour faire « d'une pierre deux coups ».

Dans le cadre de cette déclaration, l'expression « traitement combiné » désigne « l'utilisation concomitante d'au moins deux agents thérapeutiques (généralement des médicaments ou des produits biologiques), agissant selon des mécanismes d'action identiques ou différents ». Il est important de garder à l'esprit que certains médicaments peuvent avoir des effets pendant une longue durée après l'administration, par exemple une thérapie génique. Cette définition d'« utilisation simultanée » est destinée à englober les médicaments qui ne peuvent être administrés qu'une seule fois, mais qui continuent d'avoir des effets biologiques chez le patient.

APPROCHES DU TRAITEMENT PAR ASSOCIATION

VUE D'ENSEMBLE

La communauté de la SMA montre un intérêt croissant pour déterminer si un traitement combiné pourrait améliorer les résultats, étant donné le succès des traitements combinés dans d'autres maladies. Les preuves de succès des approches de type mélange pour traiter des maladies graves sont de plus en plus nombreuses, notamment l'utilisation de l'antirétroviral AZT (azidothymidine) contre le VIH/SIDA⁵ et des schémas combinés de chimiothérapie tels que R-CHOP (rituximab [Rituxan], cyclophosphamide, chlorhydrate de doxorubicine, vincristine [Oncovin], prednisolone) contre le lymphome⁶.

En outre, en oncologie, les traitements de référence contre plusieurs types de tumeurs comprennent désormais des associations de modalités d'intervention médicamenteuses, telles que des schémas combinés de thérapie ciblée et d'immunothérapie. Ces progrès ont suscité l'enthousiasme, dans l'idée qu'une approche combinée pourrait fonctionner pour d'autres maladies rares, dont la SMA. Par exemple, il est intéressant de déterminer si l'association d'un médicament qui régule positivement la SMN avec un médicament qui améliore la fonction musculaire ou la neuroprotection peut apporter un bénéfice thérapeutique plus important que chacun des médicaments pris seuls.

La décision de combiner des traitements dans un contexte pathologique donné doit être soigneusement réfléchi, recherchée avec attention et basée sur une solide justification scientifique étayée par des preuves suggérant que l'association permet d'obtenir de meilleurs résultats qui l'emportent sur un risque potentiellement accru⁷.

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

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

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

RÉFLEXIONS RELATIVES AU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE D'UN TRAITEMENT COMBINÉ

De nombreux aspects doivent être abordés, notamment l'équilibre entre le bénéfice potentiel qui pourrait découler d'un traitement combiné et l'augmentation potentielle des risques pour la sécurité. Il est également nécessaire d'identifier les coûts supplémentaires pouvant être induits par l'utilisation de plusieurs traitements.

Il est particulièrement important de ne pas présumer qu'une association de traitements apportera toujours davantage de bénéfices ou de meilleurs résultats. En fait, dans certains cas, l'association d'au moins deux traitements peut conduire à une efficacité moindre et à davantage d'effets secondaires défavorables que l'utilisation d'un seul de ces traitements. Des cas de bénéfice marginal, voire nul, et de toxicité plus grave résultant de traitements combinés ont été rapportés dans des études sur diverses maladies, notamment plusieurs types de cancer et la polyarthrite rhumatoïde^{8,9}.

Lors de l'évaluation de l'impact potentiel d'une approche de traitement combiné, les études cliniques comparent souvent les résultats des traitements combinés à l'utilisation d'un traitement donné pris seul. Les associations sont généralement considérées réussies si elles permettent d'obtenir une meilleure réponse que chaque traitement individuel ne devrait produire lorsqu'il est pris seul. Cependant, comme les associations de traitements peuvent avoir des effets additifs voire synergiques du fait des interactions chimiques et biologiques des composés, c'est souvent le niveau d'amélioration des résultats de l'association qui devient le critère le plus important pour évaluer la promesse de l'approche¹⁰.

Il est également important de noter que les effets du traitement varient selon le mécanisme d'action du médicament. Dans la SMA par exemple, l'utilisation de plus d'un médicament visant à réguler positivement la protéine SMN peut ne pas apporter de bénéfice supplémentaire si un médicament donné pris seul peut atteindre le seuil requis de l'impact maximal sur la SMN. En revanche, l'association d'un régulateur positif de la SMN avec un autre type de médicament (par exemple, un traitement visant à améliorer la fonction musculaire) pourrait être bénéfique, car les deux traitements pourraient avoir un impact positif additif.

Les réflexions supplémentaires sur l'association de traitements comprennent le moment du traitement et la progression de la maladie d'un patient. Par exemple, des questions pertinentes concernant l'impact du stade de la maladie (par exemple, stade précoce vs stade plus tardif) sur le succès d'une approche de traitement combiné doivent être prises en compte. Cette question se pose régulièrement lors de l'examen de l'efficacité probable d'un traitement (par exemple, on suppose généralement qu'un traitement plus précoce au cours de la maladie peut améliorer les chances d'obtenir un résultat favorable), tandis qu'il existe des nuances supplémentaires liées aux risques accrus potentiels et aux interactions médicamenteuses défavorables qui sont pertinentes dans le contexte spécifique du traitement combiné.

Le reste de cette déclaration fournit des détails supplémentaires et des éléments de contexte pour ces réflexions dans le cadre de la SMA.

⁸ https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.2572

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

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

RÉFLEXIONS RELATIVES AU TRAITEMENT COMBINÉ

SÉCURITÉ D'EMPLOI ET EFFICACITÉ

IMPORTANCE DE L'ÉVALUATION DES RISQUES EN MATIÈRE DE SÉCURITÉ D'EMPLOI DES TRAITEMENTS COMBINÉS

L'utilisation de tout type de traitement comporte des risques pour la sécurité d'emploi, c'est pourquoi la FDA examine attentivement les données cliniques de tous les nouveaux médicaments et produits biologiques pour s'assurer qu'ils peuvent être utilisés en toute sécurité par la population de patients prévue. Une fois les médicaments commercialisés, les professionnels de santé les utilisent généralement conformément aux indications de leur étiquette et hésitent à associer des agents sans preuve étayant la sécurité de l'association.

La sécurité d'emploi de l'association d'au moins deux traitements approuvés doit être évaluée dans le cadre d'un essai clinique ou par le biais de protocoles et de registres de recueil de données en situation réelle bien conçus, allant au-delà de la connaissance du profil de sécurité d'emploi de chaque traitement pris seul. Par exemple, des interactions chimiques ou biologiques peuvent se produire entre plusieurs traitements lorsqu'ils sont administrés simultanément. Cela a été rapporté dans des cas décrivant l'impact d'un médicament dans un mélange de plusieurs médicaments sur la clairance d'autres médicaments du mélange, entraînant des résultats moins favorables¹².

Il est également possible que les effets secondaires connus d'un médicament donné soient modifiés lorsque ce médicament est utilisé dans le cadre d'une association. Cela pourrait entraîner une aggravation du profil d'effets secondaires ou un ensemble différent d'effets secondaires.

Il existe de nombreuses preuves d'interactions médicamenteuses dans divers contextes pathologiques et approches thérapeutiques¹³ ; toute approche qui cherche à associer des médicaments pour le traitement de la SMA doit par conséquent évaluer le profil de sécurité d'emploi et le potentiel d'interaction spécifiques à l'association donnée. La voie d'administration doit également être prise en compte lors de l'évaluation de la possibilité d'administrer deux traitements simultanément en toute sécurité.

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

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

AUTRES RÉFLEXIONS IMPORTANTES

COUVERTURE, REMBOURSEMENT ET ACCÈS

Le processus de développement de traitements combinés efficaces contre la SMA implique d'autres aspects au-delà des sujets scientifiques, cliniques et réglementaires abordés précédemment. En outre, des questions importantes liées à l'accès et au remboursement des traitements doivent être abordées.

Lors de la prise de décisions en matière de couverture et de remboursement, les assureurs s'appuient sur les preuves générées par le processus de recherche et développement, ainsi que sur les données issues de l'utilisation commerciale d'un produit (parfois désignées données en situation réelle). Le recueil des données en situation réelle est une composante importante qui complète les données issues des essais cliniques pour déterminer les bénéfices et les risques des associations médicamenteuses. Si des traitements sont utilisés en association, le processus de prise de décisions et de garantie de l'accès des patients devient plus complexe. Les payeurs souhaitent obtenir des preuves claires du bénéfice ajouté et de la sécurité d'emploi lors de l'utilisation simultanée d'au moins deux traitements.

Différents payeurs peuvent interpréter différemment les données des mêmes études, ce qui ajoute de la complexité et entraîne des décisions de couverture divergentes. Les familles qui envisagent d'utiliser un traitement combiné doivent être conscientes de l'impact financier qu'il pourrait avoir.

FARDEAU POUR LE PATIENT ET L'AIDANT

Outre l'effet de l'utilisation concomitante de plusieurs traitements sur les résultats pour le patient, il est également nécessaire d'évaluer et d'équilibrer l'impact sur la vie quotidienne des patients et des aidants. La posologie, les schémas de traitement et la voie d'administration liés à une approche de traitement combiné doivent tous être pris en compte. L'ajout de traitements pourrait entraîner un fardeau supplémentaire pour les familles, notamment des absences à l'école ou au travail. Les traitements combinés peuvent également entraîner un fardeau supplémentaire pour les familles relatif à la surveillance accrue de la sécurité d'emploi, au-delà de ce qui est requis pour un traitement pris seul. Ces réflexions doivent être évaluées lors de la mise en œuvre d'une approche combinée.

PRIORITÉ D'OBTENTION DE L'APPROBATION D'UN MÉDICAMENT PRIS SEUL

Enfin, il est important d'identifier la présence de complexités supplémentaires, notamment des coûts potentiels et des obstacles logistiques, pour les entreprises qui développent des traitements pouvant être envisagés dans une association. Comme décrit ci-dessus, les exigences supplémentaires significatives pour le développement de données précliniques, la réalisation des essais cliniques nécessaires, la procédure d'examen réglementaire et l'avancement des activités de commercialisation et de remboursement sont toutes pertinentes dans la prise de décision d'une entreprise. Ces sujets deviennent plus complexes lorsque les médicaments évalués pour l'association sont les produits de plusieurs entreprises différentes, ce qui nécessite une éventuelle collaboration interentreprises.

Dans la SMA, où le traitement recommandé actuel comprend l'utilisation de médicaments approuvés augmentant la SMN, il est logique que les promoteurs qui développent de nouveaux médicaments augmentant la SMN privilégient l'obtention de l'approbation de leur composé pris seul. Les entreprises qui développent des médicaments ayant d'autres types de mécanismes devront examiner s'il convient d'obtenir d'abord l'approbation de l'agent pris seul ou comment concevoir leur essai de manière appropriée pour inclure des patients qui utilisent actuellement un médicament augmentant la SMN. Ces approches visant à tirer parti des traitements recommandés, en associant des traitements approuvés avec de nouveaux agents dont le mécanisme d'action est différent, sont fréquemment observées dans le contexte de l'oncologie, où plusieurs études cliniques évaluent l'impact d'associations de deux ou trois médicaments avec une chimiothérapie standard.

CONCLUSION

Cure SMA a pour objectif stratégique de découvrir de nouvelles cibles au-delà de la SMN pour développer des traitements qui apporteront un bénéfice aux patients symptomatiques, en association ou pris seuls. À mesure que nous poursuivons cet objectif, nous examinerons tous les aspects abordés dans cette déclaration communautaire. La description de ces réflexions a pour but d'aider les patients, les familles et les aidants à mieux comprendre les options potentielles et à évaluer certains aspects importants.

Les avancées scientifiques et cliniques aboutissant à de nouveaux traitements contre la SMA fournissent de meilleurs résultats et apportent un espoir significatif dans notre communauté, même s'il reste un besoin non satisfait important pour les patients atteints de SMA. Il est compréhensible que des questions se posent sur les opportunités d'exploiter ces nouveaux agents en les associant pour obtenir encore davantage de progrès, en améliorant les résultats à tous les stades de la maladie et chez les patients de tous âges. Comme décrit ci-dessus, les efforts déployés pour développer des approches de traitement combiné contre la SMA afin de saisir ces opportunités doivent être basés sur une solide justification scientifique, et doivent être poursuivis dans le cadre d'études cliniques visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité.

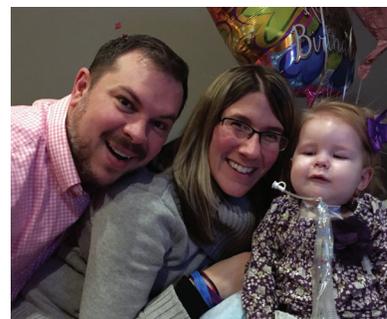
¹⁴ <http://www.curesma.org/documents/advocacy-documents/sma-voice-of-the-patient.pdf>

CURE SMA



Cure SMA est une organisation à but non lucratif et le plus vaste réseau à travers le monde de familles, de cliniciens et de chercheurs collaborant en vue de faire progresser la recherche contre la SMA, de soutenir les personnes affectées/aidants et d'informer le grand public ainsi que les communautés professionnelles à propos de la SMA.

Cure SMA est une ressource pour un soutien impartial. Nous sommes là pour aider toutes les personnes souffrant de SMA ainsi que leurs proches, sans préconiser aucun choix ni décision particuliers. Les personnes et les aidants font des choix différents concernant ce qui est le mieux dans leur situation, en fonction de leurs croyances personnelles. Les parents ainsi que d'autres membres importants de la famille doivent pouvoir exprimer ce qu'ils ressentent concernant ces sujets et poser des questions à leur équipe de prise en charge de la SMA. De telles décisions ne sauraient être prises à la légère, et toutes les options doivent être soigneusement envisagées et sopesées. Tous les choix liés à la SMA sont extrêmement personnels et doivent correspondre aux valeurs personnelles, ainsi qu'à ce qui est préférable pour chaque personne et ses aidants.



Cure SMA est là pour vous aider. Afin d'en apprendre davantage, veuillez vous reporter aux livrets disponibles de la série Soins :

- Notions de base concernant la respiration
- Choix de prise en charge
- Données génétiques de la SMA
- Système musculosquelettique
- Notions de base concernant la nutrition
- Comprendre la SMA



twitter.com/cureSMA



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



facebook.com/cureSMA



youtube.com/user/FamiliesofSMA1



www.linkedin.com/company/families-of-sma

