



CURE SMA

CONSIDERAÇÕES CIENTÍFICAS PARA COMBINAÇÕES DE MEDICAMENTOS

ESTA DECLARAÇÃO FOI PRODUZIDA EM PARCERIA COM A COLABORAÇÃO DA INDÚSTRIA DA CURE SMA. OS MEMBROS DA COLABORAÇÃO DA CURE SMA SÃO A AVEXIS INC., UMA EMPRESA DA NOVARTIS, ASTELLAS PHARMA INC., BIOGEN, CYTOKINETICS INC., GENENTECH/ROCHE PHARMACEUTICALS E SCHOLAR ROCK.

cure
SMA

Make today a
breakthrough.

VISÃO GERAL E OBJETIVO

ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença que rouba as pessoas da força física ao afetar as células nervosas motoras da medula espinhal, tirando a capacidade de andar, comer ou respirar. A AME afeta aproximadamente 1 em cada 11.000 nascimentos, e cerca de 1 em cada 50 americanos é um portador genético.

Apesar do impacto devastador desta doença, há agora motivo para esperança. Graças à dedicação da nossa comunidade e à engenhosidade dos nossos pesquisadores, existem agora vários tratamentos aprovados pela Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (Food and Drug Administration, FDA) que visam a genética subjacente da AME.

Mas nosso trabalho não acabou. Precisamos desenvolver e fornecer terapias e abordagens adicionais para o tratamento que impulsionem novas descobertas e continuem a mudar o curso da AME para todos os afetados, de bebês a adultos, até encontrarmos uma cura.

Com novos tratamentos disponíveis para a AME, as pessoas estão se perguntando: “Pode a combinação dessas terapias levar a melhores resultados?” Essa pergunta é especialmente relevante devido às diferentes maneiras pelas quais terapias únicas podem afetar pacientes individuais como resultado de muitos fatores—incluindo a idade atual do paciente, a idade no início do tratamento, o tipo e o estágio da doença e a gravidade dos sintomas.

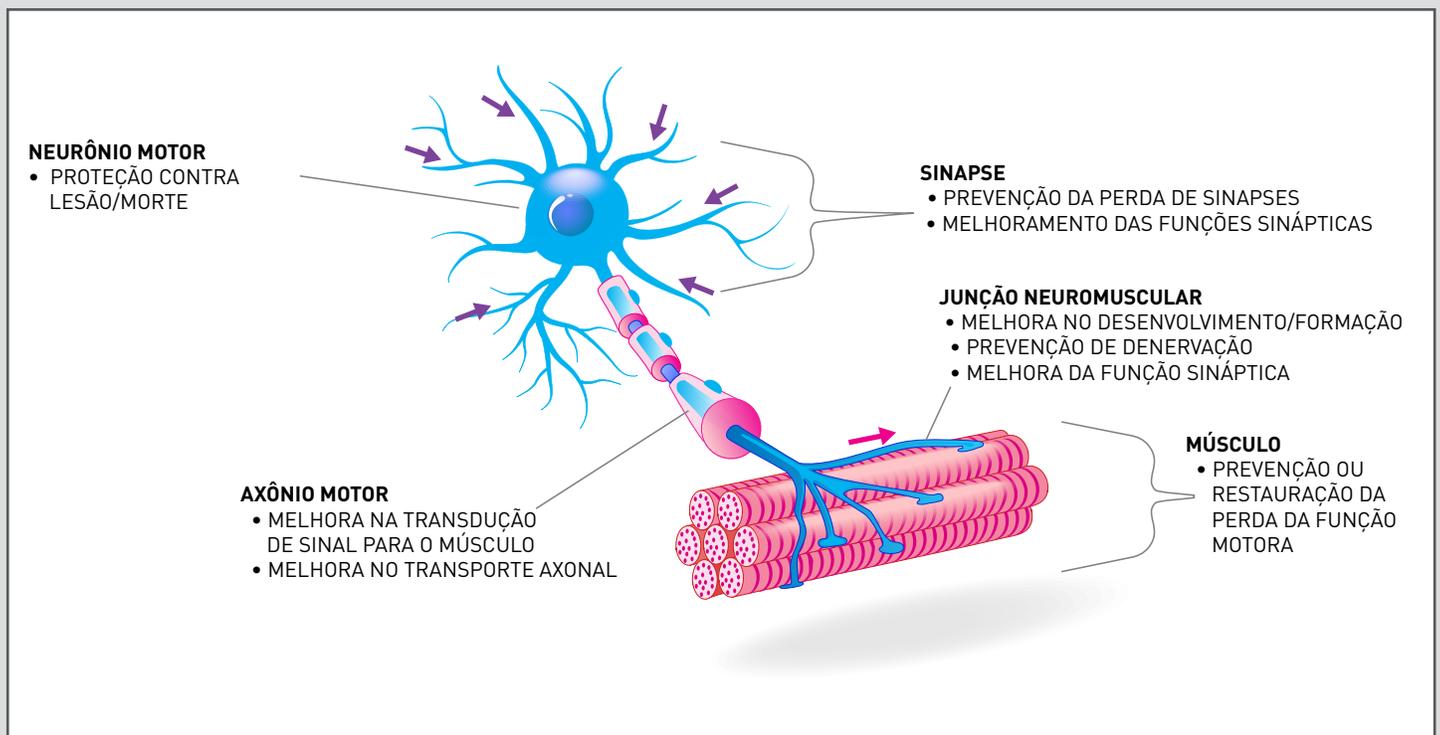
A Cure SMA desenvolveu esta declaração comunitária para famílias e cuidadores para entender melhor o tópico complexo da combinação de tratamentos, incluindo possíveis benefícios e limitações. Com esse esforço, esperamos fornecer uma base sobre a qual os pacientes e famílias possam trabalhar com seus médicos para avaliarem e buscarem o tratamento ideal. Como sempre, a Cure SMA recomenda que os pacientes consultem seus profissionais de saúde com relação a quaisquer considerações ou decisões de tratamento.

TRATAMENTO DA AME

PROGRESSO, MAS A NECESSIDADE NÃO ATENDIDA PERSISTE

Há várias abordagens sendo exploradas para tratar a AME. Isso inclui esforços para aumentar a quantidade de proteína de sobrevivência do neurônio motor (survival motor neuron, SMN) no corpo ao substituir ou corrigir o gene SMN1 defeituoso ou modular o “gene de reserva” SMN2 de baixo funcionamento. Esse tipo de terapia se chama “dependente de SMN”. Uma segunda abordagem, comumente chamada de “independente de SMN”, tem como objetivo visar outras vias, sistemas e processos dentro do corpo. (Consulte a Figura 1, Tabela 1)

FIGURA 1: POSSÍVEIS PONTOS DE INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA DEFINIDOS



Neurônio motor inferior: uma célula nervosa cujo corpo celular se encontra na medula espinhal e cujo axônio se projeta para fora da medula espinhal para inervar e controlar os músculos. A perda de neurônios motores inferiores é considerada uma característica da AME. **Axônio motor:** um neurônio de projeção longa e fina que conduz impulsos elétricos para transmitir informações a diferentes neurônios ou músculos. **Sinapse:** uma estrutura que permite que um neurônio passe um sinal elétrico ou químico para outro neurônio ou para a célula efetora alvo. **Junção neuromuscular:** uma sinapse química formada pelo contato entre um neurônio motor e uma fibra muscular. É na junção neuromuscular que um neurônio motor é capaz de transmitir um sinal para a fibra muscular, causando a contração muscular. **Músculo:** contém filamentos proteicos de actina e miosina que deslizam um sobre o outro, produzindo uma contração que altera tanto o comprimento quanto a forma das células musculares, produzindo força e movimento.

TABELA 1: ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS DEPENDENTES DE SMN	ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS INDEPENDENTES DE SMN
Terapia genética Substitui o gene SMN1 ausente através de um vetor viral	Neuroproteção Protege contra lesão ou degradação neuronal
Ativação do promotor de SMN2 Faz com que o gene SMN2 fique “ligado” mais frequentemente, gerando mais proteína totalmente funcional	Melhoramento muscular Previne e restaura a perda da função motora
Modulação de splicing de SMN2 Redireciona o splicing de SMN2 para aumentar o comprimento total transcritos contendo o éxon 7	Função neuronal Melhora a transmissão neuronal

As descobertas recentes que levaram à aprovação de várias terapias pela FDA forneceram à comunidade de AME novas opções de tratamento. No entanto, considerando as muitas variáveis envolvidas na AME, incluindo a variação da idade ao início e da gravidade dos sintomas e o impacto nas atividades cotidianas, essas terapias podem não ser adequadas ou eficazes para todos os pacientes, e o tipo de administração e questões de segurança relacionadas podem impor um ônus significativo sobre os pacientes e suas famílias.

À medida que a experiência do mundo real com esses novos tratamentos aumenta, estamos aprendendo mais sobre como eles funcionam e em quais cenários da doença e situações os tratamentos são mais eficazes, bem como onde ainda há lacunas importantes nos tratamentos disponíveis.

Por exemplo, parece que a intervenção terapêutica pode ser mais eficaz quando ocorre nos estágios iniciais da doença (inclusive antes que os sintomas sejam evidentes). Isso deixa uma área significativa de necessidade não atendida entre pacientes com doença mais avançada, que podem precisar de terapias direcionadas aos sintomas, além daquelas direcionadas ao mecanismo genético subjacente da AME.

Conforme documentado pelo documento que é um ponto de inflexão, o Relatório Voz do Paciente do Cure SMA,¹ e atividades de pesquisa, os pacientes com AME têm uma série de necessidades médicas sérias não atendidas que devem ser gerenciadas por abordagens de tratamento. Estes incluem problemas respiratórios, problemas de alimentação, perda de mobilidade, incapacidade de se comunicar e angústia, entre outros.

O conceito de combinação de tratamentos decorre do potencial de se observar benefícios adicionais ou sinérgicos ao abordar vários aspectos da doença simultaneamente para melhorar os resultados para os pacientes. A história recente está repleta de exemplos em que tais abordagens combinadas ou de “coquetel” levaram a resultados positivos em muitas doenças sérias, incluindo HIV, muitos tipos de câncer e certos quadros clínicos determinados geneticamente.^{2, 3, 4}

Embora ainda não existam evidências conclusivas, há um forte interesse na comunidade de AME para explorar se esses resultados podem ser observados em pacientes com AME. Esta declaração apresenta uma visão geral das oportunidades, precauções e limitações que devem ser consideradas ao avaliar essas abordagens, começando com a formação de uma compreensão clara do que se entende pelo termo “terapia de combinação”.

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>

O TERMO “TERAPIA EM COMBINAÇÃO”

DEFINIDO PARA AME

O termo “terapia em combinação” pode ser usado para significar diversas coisas entre doenças e em situações diferentes. Às vezes, ele é usado para descrever a combinação de várias abordagens de tratamento. Por exemplo, isso ocorre no tratamento do câncer quando a quimioterapia é combinada com radiação e/ou cirurgia. O termo “terapia em combinação” também pode descrever o processo de usar vários tipos de medicamentos sequencialmente ou de forma alternada, que ocorre em alguns cânceres quando uma imunoterapia é usada pela primeira vez para preparar o sistema imune de um paciente e, em seguida, um agente quimioterápico ou de terapia direcionada é administrado logo depois para uma espécie de “golpe um-dois”.

Para os fins desta declaração, definimos “terapia em combinação” como “Dois ou mais agentes terapêuticos (geralmente medicamentos ou produtos biológicos), trabalhando através dos mesmos ou diferentes mecanismos de ação, que são usados simultaneamente”. É importante ter em mente que alguns medicamentos podem ter efeitos por um longo período de tempo após a administração, como a terapia de reposição genética. Esta definição de “uso simultâneo” pretende abranger medicamentos que podem ser administrados apenas uma vez, mas que continuam a ter efeitos biológicos no paciente.

ABORDAGENS DE COMBINAÇÃO AO TRATAMENTO

VISÃO GERAL

Na comunidade de AME, há um interesse crescente em entender se a terapia em combinação pode melhorar os resultados, considerando o sucesso da combinação de terapias em outras doenças. Há evidência crescente de sucesso com abordagens de “coquetel” para tratar doenças sérias, incluindo o uso de AZT (azidotimidina) antirretroviral para HIV/AIDS ⁵ e regimes de quimioterapia com múltiplos medicamentos, como R-CHOP (rituximabe [Rituxan], ciclofosfamida, cloridrato de doxorubicina, vincristina [Oncovin], prednisolona) para linfoma. ⁶

Além disso, em oncologia, os padrões de tratamento para vários tipos de tumores agora incluem combinações entre modalidades baseadas em medicamentos, como regimes combinados de terapia direcionada e imunoterapia. Esse progresso gerou entusiasmo de que uma abordagem em combinação poderia funcionar para outros quadros clínicos raros, incluindo a AME. Por exemplo, há interesse em determinar se a combinação de um medicamento que regula positivamente o SMN com um medicamento que melhora a função muscular ou neuroproteção pode oferecer um benefício terapêutico maior do que um dos medicamentos isoladamente.

Uma decisão de combinar terapias em qualquer contexto de doença deve ser cuidadosamente considerada, buscada com ponderação e baseada em uma forte justificativa científica apoiada por evidências que sugerem que a combinação levará a melhores resultados que superam um potencial aumento do risco. ⁷

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>

CONSIDERAÇÕES DE RISCO/BENEFÍCIO DA TERAPIA EM COMBINAÇÃO

Existem várias questões que devem ser abordadas, incluindo o equilíbrio do benefício potencial que pode ser derivado de uma terapia em combinação com o potencial de aumento dos riscos de segurança. Há também a necessidade de entender quais custos adicionais podem ser incorridos ao usar várias terapias.

É especialmente importante evitar a suposição de que a combinação de tratamentos sempre trará mais benefícios ou melhores resultados. Na verdade, em alguns casos, a combinação de duas ou mais terapias poderia levar à menor eficácia e a mais efeitos colaterais negativos do que os que poderiam ser obtidos ao se usar um dos tratamentos isoladamente. Casos de benefício marginal, se existente, e pior toxicidade resultante da combinação de terapias têm sido relatados em estudos para uma variedade de doenças, incluindo vários tipos de câncer e artrite reumatoide.^{8,9}

Ao avaliar o impacto potencial de uma abordagem de terapia em combinação, os estudos clínicos frequentemente compararão os resultados dos tratamentos combinados com o uso de um único tratamento isoladamente. As combinações geralmente são consideradas bem-sucedidas se produzirem uma resposta melhor em conjunto do que se espera que cada tratamento individual produza por conta própria. No entanto, como as combinações de tratamento podem ter efeitos aditivos ou até mesmo sinérgicos causados pelas interações químicas e biológicas dos compostos, geralmente é o grau em que a combinação melhora os resultados que se torna o mais importante na avaliação da promessa da abordagem.¹⁰

Também é importante observar que os efeitos da terapia irão variar dependendo do mecanismo de ação do medicamento. Na AME, por exemplo, o uso de mais de um medicamento com o objetivo de suprarregular a proteína SMN pode não ter benefício adicional se um único medicamento isoladamente só puder atingir o limiar necessário para o impacto máximo no SMN. Por outro lado, a combinação de um suprarregulador de SMN com um tipo diferente de medicamento (p. ex., uma terapia que visa melhorar a função muscular) pode ser benéfica, uma vez que as duas terapias podem ter um impacto positivo aditivo.

Considerações adicionais para combinar terapias envolvem o momento do tratamento e a progressão da doença de um paciente. Por exemplo, há questões relevantes a serem consideradas sobre como os estágios da doença (p. ex., estágio inicial versus estágio posterior) podem afetar o sucesso de uma abordagem de terapia em combinação. Essa questão surge regularmente quando se considera a provável eficácia da terapia (p. ex., geralmente se supõe que o tratamento precoce no curso da doença pode melhorar as chances de um resultado bem-sucedido), enquanto há nuances adicionais relacionadas a potenciais riscos aumentados e interações medicamentosas negativas que são relevantes no contexto específico da terapia em combinação.

O restante desta declaração apresenta detalhes e contexto adicionais para essas considerações no contexto da AME.

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>

CONSIDERAÇÕES PARA A TERAPIA EM COMBINAÇÃO

SEGURANÇA E EFICÁCIA

IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DOS RISCOS DE SEGURANÇA PARA TERAPIAS EM COMBINAÇÃO

O uso de qualquer tipo de terapia traz riscos de segurança, motivo pelo qual a FDA analisa cuidadosamente os dados clínicos de todos os novos medicamentos e produtos biológicos para garantir que eles possam ser usados com segurança pela população de pacientes pretendida. Uma vez que os medicamentos estejam no mercado, os profissionais de saúde geralmente os usarão de acordo com suas indicações em rótulo e hesitarão em combinar agentes únicos sem evidências para apoiar a segurança de fazê-lo.

A avaliação da segurança da combinação de duas ou mais terapias aprovadas deve ser feita em um contexto de estudo clínico ou por meio de protocolos e registros de coleta de dados do mundo real bem desenhados, indo além da compreensão do perfil de segurança de cada terapia isoladamente. Por exemplo, pode haver interações químicas ou biológicas entre vários tratamentos quando eles são administrados simultaneamente. Isso foi relatado em casos envolvendo o impacto de um medicamento em um “coquetel” com múltiplos medicamentos com relação à depuração de outros medicamentos no “coquetel”, levando a resultados piores.¹²

Também é possível que os efeitos colaterais conhecidos de um único medicamento possam ser alterados quando esse medicamento é usado como parte de uma combinação. Isso pode levar a uma piora do perfil de efeitos colaterais ou a um conjunto diferente de efeitos colaterais.

Há muitas evidências de interações medicamentosas provenientes de diferentes cenários de doenças e abordagens terapêuticas;¹³ portanto, qualquer abordagem que busque combinar medicamentos para o tratamento da AME deve avaliar o perfil de segurança específico e o potencial de interação de tal combinação. A via de administração também deve ser levada em consideração ao avaliar se é possível administrar duas terapias simultaneamente de forma segura.

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

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

OUTRAS CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES

COBERTURA, REEMBOLSO E ACESSO

O processo de desenvolvimento de terapias em combinação eficazes para AME envolve aspectos adicionais além dos tópicos científicos, clínicos e regulatórios discutidos anteriormente. Além disso, existem questões importantes relacionadas ao acesso e reembolso para terapias que devem ser abordadas.

Ao tomar decisões de cobertura e reembolso, as seguradoras confiam nas evidências geradas através do processo de pesquisa e desenvolvimento, bem como nos dados resultantes do uso comercial de um produto (às vezes chamados de dados do mundo real). A coleta de dados do mundo real é um componente importante, além dos dados de estudos clínicos, na determinação dos benefícios e riscos das combinações de medicamentos. Se terapias individuais forem combinadas para uso, o processo de tomada dessas decisões e garantia do acesso aos pacientes se torna mais complexo. Os pagadores vão querer observar evidências claras do benefício adicional, bem como a segurança derivada do uso de dois ou mais tratamentos ao mesmo tempo.

Além da complexidade, diferentes pagadores podem interpretar dados dos mesmos estudos de forma diferente, levando a diferentes decisões de cobertura. As famílias que estiverem considerando a terapia em combinação devem estar cientes de como isso pode afetá-las financeiramente.

ÔNUS AO PACIENTE E AO CUIDADOR

Além de compreender o impacto que o uso concomitante de várias terapias pode ter nos resultados dos pacientes, também há uma necessidade de avaliar e equilibrar o impacto nas vidas diárias dos pacientes e cuidadores. A administração de doses, os cronogramas de tratamento e a via de administração relacionados a uma abordagem de terapia em combinação devem todos ser considerados. A adição de terapias pode resultar em encargos adicionais para as famílias, incluindo faltas à escola ou ao trabalho. Há também o potencial de encargo adicional para as famílias associado ao monitoramento de segurança minucioso, além do que é necessário para uma única terapia, que pode estar presente com os tratamentos em combinação. Essas considerações devem ser ponderadas ao buscar uma abordagem em combinação.

PRIORIDADE DA OBTENÇÃO DE APROVAÇÃO DE UM MEDICAMENTO ÚNICO

Por fim, é importante reconhecer que há complexidades adicionais, incluindo custos potenciais e barreiras logísticas, para empresas que desenvolvem terapias que podem estar sob consideração para combinação. Conforme descrito acima, exigências adicionais significativas para dados pré-clínicos de desenvolvimento, condução dos testes clínicos necessários, busca de análise regulatória e promoção de atividades de comercialização e reembolso são todos relevantes para a tomada de decisão de uma empresa. Esses tópicos tornam-se mais complexos quando os medicamentos que estão sendo avaliados para combinação são os produtos de duas ou mais empresas diferentes, exigindo eventual colaboração entre empresas.

Na AME, onde o padrão de tratamento atual inclui o uso de medicamentos aprovados para potencialização do SMN, é lógico que os patrocinadores que desenvolvem novos medicamentos para potencialização do SMN priorizem a obtenção de aprovação de um único agente para seus compostos. As empresas que desenvolvem medicamentos com outros tipos de mecanismos precisarão considerar se devem buscar a aprovação de agente único primeiro ou como desenhar adequadamente seu estudo clínico para incluir pacientes que estejam usando atualmente um medicamento para potencialização do SMN. Essas abordagens para alavancar os padrões de tratamento combinando terapias aprovadas com novos agentes que dependem de um mecanismo de ação diferente são frequentemente observadas no contexto oncológico, no qual vários estudos clínicos estão avaliando o impacto de duas e três combinações de medicamentos com quimioterapia padrão.

CONCLUSÃO

A Cure SMA tem o objetivo estratégico de encontrar novos alvos além do SMN para desenvolver terapias que proporcionarão benefícios para pacientes sintomáticos, em combinação ou isoladamente. À medida que buscamos esse objetivo, consideraremos todos os elementos discutidos nesta Declaração da comunidade. Ao delinear essas considerações, pretendemos ajudar pacientes, famílias e cuidadores a entender melhor as opções potenciais e a avaliar algumas questões importantes.

Os avanços científicos e clínicos que levam a novas terapias para AME estão proporcionando melhores resultados e esperança significativa para nossa comunidade, mesmo que uma necessidade não atendida significativa para pacientes com AME ainda persista. Compreensivelmente, há dúvidas sobre as oportunidades de alavancar esses novos agentes únicos, combinando-os para obter ainda mais progresso, melhorando os resultados para todos os estágios da doença e pacientes em todas as idades. Conforme descrito acima, os esforços para desenvolver abordagens de terapia combinada para AME para abordar essas oportunidades devem ser baseados em uma forte fundamentação científica e devem ser perseguidos no contexto de estudos clínicos para avaliar a segurança e a eficácia.

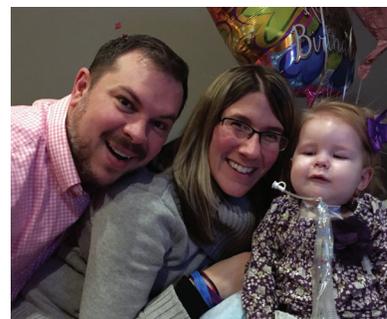
¹⁴ <http://www.curesma.org/documents/advocacy-documents/sma-voice-of-the-patient.pdf>

CURE SMA



Cure SMA é uma organização sem fins lucrativos e a maior rede mundial de familiares, médicos e cientistas que trabalham juntos para avançar a pesquisa em AME, apoiar indivíduos afetados/ cuidadores e ensinar o público e as comunidades de profissionais sobre AME.

Cure SMA é um recurso de apoio não tendencioso. Estamos aqui para ajudar a todos os indivíduos que vivem com AME e seus entes queridos, e não preconizamos nenhuma opção ou decisões específicas. Os indivíduos e cuidadores fazem diferentes escolhas sobre o que é melhor para sua situação de modo compatível com suas crenças pessoais. Os pais e outros importantes membros da família devem poder discutir suas impressões sobre esses tópicos e fazer perguntas à equipe de cuidados da AME. Tais decisões não devem ser tomadas de modo leviano e todas as opções devem ser cuidadosamente consideradas e pesadas. Todas as opções relacionadas à AME são altamente pessoais e devem refletir os valores da pessoa, bem como o que é melhor para cada uma delas e seus cuidadores.



A Cure SMA está aqui para apoiá-lo. Para continuar a aprender, consulte outros folhetos disponíveis da série sobre tratamento:

- Informações básicas sobre respiração
- Escolhas de cuidados
- Genética da AME
- Sistema musculoesquelético
- Informações básicas sobre nutrição
- Entendendo a AME



twitter.com/cureSMA



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



facebook.com/cureSMA



youtube.com/user/FamiliesofSMA1



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

