



CURE SMA

CONSIDERENTE ȘTIINȚIFICE PENTRU ASOCIERILE DE MEDICAMENTE

ACEASTĂ DECLARAȚIE A FOST EMISĂ ÎN PARTENERIAT CU CURE SMA INDUSTRY COLLABORATION.
MEMBRII CURE SMA INDUSTRY COLLABORATION SUNT AVEXIS INC, O COMPANIE NOVARTIS, ASTELLAS
PHARMA INC, BIOGEN, CYTOKINETICS INC, GENENTECH/ROCHE PHARMACEUTICALS ȘI SCHOLAR ROCK.



Make today a
breakthrough.

PREZENTARE GENERALĂ ȘI SCOP

ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală care privează oamenii de puterea fizică, afectând celulele nervoase motorii din măduva spinării și lipsindu-i astfel de capacitatea de a merge, mânca sau respira. AMS afectează aproximativ 1 din 11.000 de nașteri și aproximativ 1 din 50 de americani este un purtător genetic.

În ciuda impactului devastator al acestei boli, există acum un motiv pentru speranță. Datorită dedicării comunității noastre și ingeniozității cercetătorilor noștri, există acum mai multe tratamente aprobate de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) care țintesc genetica subiacentă a AMS.

Dar munca noastră nu s-a terminat. Trebuie să dezvoltăm și să furnizăm terapii și abordări terapeutice suplimentare, care să stimuleze progresul și să modifice în continuare evoluția AMS pentru toți cei afectați – de la sugari la adulți – până când vom găsi un remediu. Cu noile tratamente disponibile pentru AMS, multe

persoane întreabă: „Ar putea asocierea acestor terapii să ducă la rezultate mai bune?” Această întrebare este relevantă în special din cauza diferitelor moduri în care monoterapiile pot să funcționeze în cazul pacienților individuali ca urmare a multor factori – incluzând vârsta actuală a pacientului, vârsta la începutul tratamentului, tipul și stadiul bolii și severitatea simptomelor.

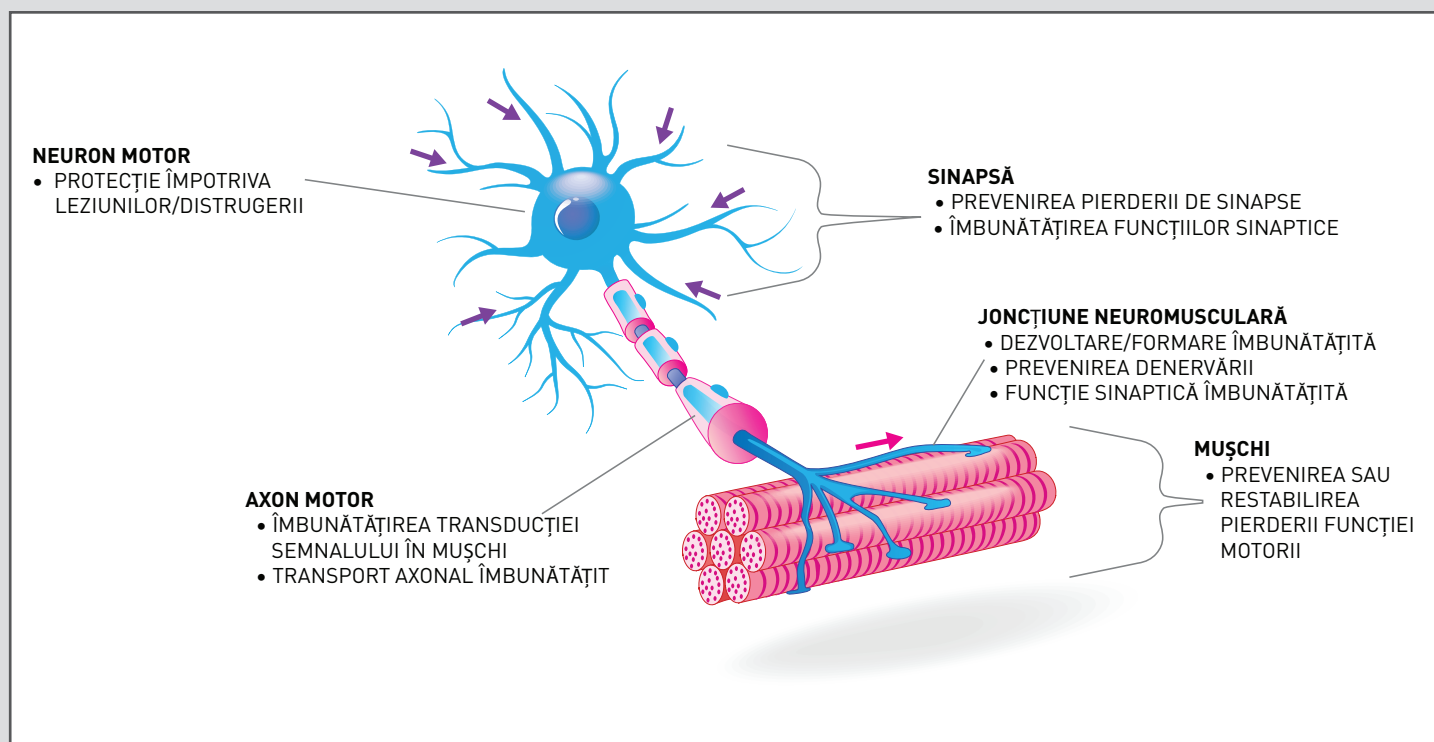
Cure SMA a elaborat această Declarație comunitară pentru a ajuta familiile și îngrijitorii să înțeleagă mai bine subiectul complex al tratamentelor în asociere, incluzând beneficiile și limitările potențiale. Prin acest efort, sperăm să oferim o bază pe care pacienții și familiile să poată colabora cu medicii lor pentru evaluarea și urmărirea tratamentului optim. Ca întotdeauna, Cure SMA recomandă pacienților să se consulte cu furnizorii lor de servicii medicale cu privire la orice considerente sau decizii legate de tratament.

TRATAMENTUL AMS

PROGRES, DAR NEVOILE NESATISFĂCUTE PERSISTĂ

Pentru tratarea AMS sunt explorate mai multe abordări. Acestea includ eforturi de a crește cantitatea de proteină a neuronului motor de supraviețuire (SMN) din organism prin înlocuirea sau corectarea genei SMN1 defecte sau modularea „genei de rezervă” SMN2 cu funcție redusă. Acest tip de terapie se numește „dependentă de SMN”. O a doua abordare, denumită în mod obișnuit „independentă de SMN”, vizează alte căi, sisteme și procese din organism. (Consultați Figura 1, Tabelul 1)

FIGURA 1: PUNCTE POSIBILE DE INTERVENȚIE TERAPEUTICĂ DEFINITE



Neuron motor inferior: o celulă nervoasă al cărui corp celular se află în măduva spinării și al cărui axon este proiectat în afara măduvei spinării pentru a inerva și controla mușchii. Pierderea neuronilor motori inferiori este considerată un semn distinctiv al AMS. **Axon motor:** un neuron de proiecție lung și subțire care conduce impulsuri electrice pentru a transmite informații către diferiți neuroni sau mușchi. **Sinapsă:** o structură care permite unui neuron să transmită un semnal electric sau chimic unui alt neuron sau celulei efectoare țintă. **Joncțiune neuromusculară:** o sinapsă chimică formată prin contactul dintre un neuron motor și o fibră musculară. Joncțiunea neuromusculară este locul unde un neuron motor poate transmite un semnal către fibra musculară, cauzând contracția mușchilor. **Mușchi:** conține filamente proteice de actină și miozină care glisează unul pe lângă celălalt, producând o contracție care modifică atât lungimea cât și forma celulelor musculare producând forță și mișcare.

TABELUL 1: STRATEGII TERAPEUTICE

STRATEGII TERAPEUTICE DEPENDENTE DE SMN	STRATEGII TERAPEUTICE INDEPENDENTE DE SMN
Terapia genetică Înlocuiește gena SMN1 lipsă prin intermediul unui vector viral	Neuroprotecția Protejează împotriva leziunilor neuronale sau a degradării neuronilor
Activarea promotorului SMN2 Determină gena SMN2 să fie „activată” mai mult timp, generând mai multă proteină complet funcțională	Îmbunătățirea funcției musculare Previne și restabilește pierderea funcției motorii
Modularea matisării genei SMN2 Redirecționează matisarea genei SMN2 pentru a obține mai multe transcripții de lungime completă care conțin exonul 7	Funcția neuronală Îmbunătățește transmisia neuronală

Descoperirile recente care au dus la aprobarea de către FDA a mai multor terapii au oferit comunității AMS noi opțiuni de tratament. Cu toate acestea, având în vedere numeroasele variabile implicate în AMS – incluzând vârsta variată de debut și severitatea simptomelor, precum și impactul asupra activităților vieții zilnice – este posibil ca aceste terapii să nu fie adecvate sau eficiente pentru toți pacienții, iar metoda de administrare și problemele de siguranță asociate pot reprezenta o povară semnificativă pentru pacienți și familiile acestora.

Pe măsură ce experiența reală cu aceste noi tratamente crește, aflăm mai multe despre modul în care ele funcționează și în ce circumstanțe de boală și situații tratamentele sunt cele mai eficiente, precum și unde există în continuare lacune semnificative în tratamentele disponibile.

De exemplu, se pare că intervenția terapeutică ar putea fi mai eficientă atunci când are loc în stadiile incipiente de boală (inclusiv înainte ca simptomele să fie evidente). Aceasta lasă o gamă largă de nevoi nesatisfăcute în rândul pacienților cu o boală mai avansată, care pot avea nevoie de terapii ținute spre simptome, pe lângă cele care vizează factorul genetic subiacent al AMS.

Așa cum a fost documentat de către importantul Raport Vocea Pacienților¹ și activitățile de sondaj ale Cure SMA, pacienții cu AMS au o serie de nevoi medicale grave, neîndeplinite, la care trebuie să răspundă diversele abordări terapeutice. Acestea includ, printre altele, probleme respiratorii, probleme de hrănire, pierderea mobilității, incapacitatea de a comunica și sentimentul de neputință.

Conceptul de tratamente în asociere provine din potențialul de a vedea beneficii adăugate sau sinergice, prin abordarea simultană a mai multor aspecte ale bolii cu scopul de a îmbunătăți rezultatele pentru pacienți. Trecutul recent ne oferă multe exemple în care astfel de abordări asociate sau „cocktail” au dus la rezultate pozitive în multe boli grave, inclusiv HIV, multe tipuri de cancer și anumite afecțiuni genetice.^{2, 3, 4}

Deși nu există încă dovezi concludente, există un interes puternic în comunitatea AMS de a explora dacă astfel de rezultate pot fi observate la pacienții cu AMS. Această declarație oferă o prezentare generală a oportunităților, a precauțiilor și a limitărilor care trebuie luate în considerare la evaluarea acestor abordări, începând cu formarea unei înțelegeri clare a ceea ce înseamnă termenul de „terapie în asociere”.

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>

TERMENUL DE „TERAPIE ÎN ASOCIERE”

DEFINIT PENTRU AMS

Expresia „terapie în asociere” poate fi utilizată pentru a însemna diverse lucruri în diverse boli și în diferite situații. Uneori este folosit pentru a descrie asocierea mai multor abordări terapeutice. De exemplu, acest lucru se întâmplă în cazul tratamentului cancerului, atunci când chimioterapia este utilizată în asociere cu radioterapie și/sau o intervenție chirurgicală. Expresia „terapie în asociere” poate descrie, de asemenea, utilizarea mai multor tipuri de medicamente în mod secvențial sau alternativ, care are loc în unele tipuri de cancer, atunci când în primă instanță este utilizată o imunoterapie pentru a pregăti sistemul imunitar al unui pacient și apoi se administrează chimioterapie sau un agent de terapie țintită la scurt timp după aceea, pentru un fel de „lovitură dublă”.

În sensul acestei declarații, definim termenul de „terapie în asociere” după cum urmează: „Doi sau mai mulți agenți terapeutici (în general medicamente sau produse biologice) – care acționează prin aceleași mecanisme de acțiune sau prin mecanisme diferite – utilizați concomitent.” Este important să rețineți că unele medicamente pot avea efecte pe o perioadă lungă de timp după administrare, cum ar fi terapia de substituție genetică. Această definiție a „utilizării simultane” este menită să cuprindă medicamentele care pot fi administrate o singură dată, dar continuă să aibă efecte biologice asupra pacientului.

ABORDĂRI TERAPEUTICE ÎN ASOCIERE

PREZENTARE GENERALĂ

În comunitatea AMS există un interes din ce în ce mai mare de a înțelege dacă terapia în asociere ar putea îmbunătăți rezultatele, având în vedere succesul terapiilor în asociere în alte boli. Există tot mai multe dovezi de succes ale abordărilor de tip „cocktail” pentru tratarea bolilor grave, incluzând utilizarea medicamentului atiretroviral AZT (azidotimidină) pentru HIV/SIDA ⁵ și a regimurilor chimioterapice cu medicamente multiple, cum ar fi R-CHOP (rituximab [Rituxan], ciclofosamidă, clorhidrat de doxorubicină, vincristină [Oncovin], prednisolon) pentru limfom. ⁶

În plus, în oncologie, standardele de îngrijire pentru mai multe tipuri de tumori includ acum asocieri între modalitățile bazate pe medicamente, cum ar fi schemele asociate de terapie țintită și imunoterapie. Acest progres a generat entuziasm privind faptul că o abordare în asociere ar putea funcționa și în alte afecțiuni rare, inclusiv în AMS. De exemplu, există interes să se stabilească dacă asocierea unui medicament care crește producția de SMN cu un medicament care îmbunătățește funcția musculară sau neuroprotecția poate oferi un beneficiu terapeutic mai mare decât oricare dintre aceste medicamente administrat în monoterapie.

O decizie de a utiliza o asociere de terapii în orice boală trebuie luată cu atenție, urmărită cu atenție și bazată pe un raționament științific puternic, susținut de dovezi care sugerează că această asociere va duce la rezultate îmbunătățite care depășesc un risc potențial crescut. 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>

CONSIDERENTE PRIVIND RISCURILE ȘI BENEFICIILE TERAPIEI ÎN ASOCIERE

Există mai multe probleme care trebuie abordate, inclusiv echilibrarea beneficiului potențial care poate fi derivat dintr-o terapie în asociere cu potențialul de creștere a riscurilor privind siguranța. De asemenea, este necesar să înțelegem ce costuri suplimentare pot apărea atunci când se utilizează terapii multiple.

Este deosebit de important să evităm presupunerea că tratamentele în asociere vor aduce întotdeauna mai multe beneficii sau rezultate îmbunătățite. De fapt, în unele cazuri, asocierea a două sau mai multe terapii poate duce la o eficacitate scăzută și mai multe reacții adverse negative decât în cazul utilizării unuia dintre tratamente în monoterapie. S-au raportat cazuri în care s-a obținut un beneficiu marginal sau nu s-a obținut niciun beneficiu și o toxicitate crescută în urma terapiilor în asociere în cadrul unor studii pentru o varietate de boli, incluzând mai multe tipuri de cancer și artrită reumatoidă.^{8,9}

La evaluarea impactului potențial al unei abordări terapeutice în asociere, studiile clinice compară adesea rezultatele tratamentelor în asociere cu utilizarea unui singur tratament în monoterapie. În general, asocierile sunt considerate de succes dacă produc un răspuns mai bun împreună decât se așteaptă să producă fiecare tratament individual administrat singur. Cu toate acestea, deoarece asocierile de tratamente pot avea efecte aditive sau chiar sinergice cauzate de interacțiunile chimice și biologice ale compușilor, adesea, gradul în care asocierea îmbunătățește rezultatele devine cel mai important în evaluarea a cât de promițătoare este o anumită abordare terapeutică.¹⁰

De asemenea, este important de reținut că efectele terapiei vor varia în funcție de mecanismul de acțiune al medicamentului. În AMS, de exemplu, utilizarea a mai mult de un medicament care are scopul de a crește producția de proteină SMN poate să nu aibă beneficii suplimentare dacă un singur medicament poate atinge pragul necesar pentru un impact maxim asupra SMN administrat în monoterapie. Pe de altă parte, asocierea unui amplificator de SMN cu un tip diferit de medicament (de ex., o terapie care vizează îmbunătățirea funcției musculare) ar putea fi benefică, deoarece cele două terapii ar putea avea un impact pozitiv aditiv.

Considerente suplimentare pentru asocierea terapiilor implică momentul tratamentului și progresia bolii pacientului. De exemplu, există întrebări relevante de analizat privind modul în care stadiile bolii (de ex., stadiul incipient față de un stadiu ulterior) pot influența succesul unei abordări terapeutice în asociere. Această întrebare apare în mod obișnuit atunci când se ia în considerare eficacitatea probabilă a terapiei (de ex., în general se presupune că tratarea precoce în cursul bolii poate îmbunătăți șansele de reușită), în timp ce există nuanțe suplimentare legate de riscuri potențiale crescute și interacțiuni medicamentoase negative care sunt relevante în contextul specific al terapiei în asociere.

Restul acestei declarații oferă detalii suplimentare și context pentru aceste considerente în contextul AMS.

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>

CONSIDERENTE PRIVIND TERAPIA ÎN ASOCIERE

SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA

IMPORTANȚA EVALUĂRII RISCURILOR PRIVIND SIGURANȚA ÎN CAZUL TERAPIILOR ÎN ASOCIERE

Utilizarea oricărui tip de terapie comportă riscuri privind siguranța, motiv pentru care FDA analizează cu atenție datele clinice pentru toate medicamentele și produsele biologice noi, pentru a se asigura că acestea pot fi utilizate în siguranță de către populația de pacienți vizată. Odată ce medicamentele sunt pe piață, furnizorii de servicii medicale le vor utiliza în general conform indicațiilor din prospect și vor ezita să asocieze agenți unici fără dovezi care să susțină siguranța unei astfel de asocieri.

Evaluarea siguranței asocierii a două sau mai multe terapii aprobate trebuie efectuată în cadrul unui studiu clinic sau prin protocoale și registre de colectare a datelor bine concepute, din viața reală, care trec dincolo de înțelegerea profilului de siguranță al fiecărei terapii individuale. De exemplu, pot exista interacțiuni chimice sau biologice între mai multe tratamente atunci când sunt administrate concomitent. Acest lucru a fost raportat în cazuri implicând impactul unui medicament dintr-un „cocktail” de mai multe medicamente asupra eliminării altor medicamente din „cocktail”, ducând la rezultate mai slabe.¹²

Este, de asemenea, posibil ca efectele secundare cunoscute ale unui singur medicament să fie modificate atunci când medicamentul respectiv este utilizat ca parte a unei asocieri. Acest lucru poate duce la o înrăutățire a profilului de siguranță în ceea ce privește reacțiile adverse sau la un set diferit de reacții adverse.

Există multe dovezi, legate de diferite boli și abordări terapeutice, ale existenței unor interacțiuni medicamentoase,¹³ așadar, orice abordare care încearcă să asocieze medicamente pentru tratamentul AMS trebuie să evalueze profilul de siguranță specific și potențialul de interacțiuni al acelei asocieri. De asemenea, trebuie avută în vedere calea de administrare atunci când se evaluează dacă este posibilă administrarea în siguranță a două terapii concomitent.

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

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

ALTE CONSIDERENTE IMPORTANTE

ACOPERIRE, COMPENSARE ȘI ACCES

Procesul de dezvoltare a unor terapii în asociere eficace pentru AMS presupune și alte aspecte, dincolo de subiectele științifice, clinice și de reglementare discutate anterior. În plus, există probleme importante legate de accesul și compensarea terapiilor care trebuie rezolvate.

La luarea deciziilor privind acoperirea și compensarea, asiguratorii se bazează pe dovezi generate prin procesul de cercetare și dezvoltare, precum și pe date provenite din utilizarea comercială a unui produs (numite uneori date din viața reală). Colectarea datelor din viața reală este o componentă importantă, pe lângă datele din studiile clinice, în determinarea beneficiilor și riscurilor asocierilor de medicamente. Dacă se dorește utilizarea în asociere a unor terapii, procesul de luare a unor astfel de decizii și asigurarea accesului pacienților devine mai complex. Plătitorii vor dori să vadă dovezi clare ale beneficiului suplimentar, precum și ale siguranței rezultate din utilizarea a două sau mai multe tratamente în același timp.

Complexitatea crește și mai mult din cauza faptului că diferiți plătitori pot interpreta datele din aceleași studii în mod diferit, ceea ce duce la decizii diferite privind acoperirea. Familiile care iau în considerare urmarea unor terapii în asociere trebuie să fie conștiente de modul în care acest lucru le-ar putea afecta financiar.

POVARA PENTRU PACIENȚI ȘI ÎNGRIJITORI

Pe lângă înțelegerea impactului pe care îl poate avea utilizarea concomitentă a mai multor terapii asupra rezultatelor pacienților, există și necesitatea de a evalua și echilibra impactul asupra vieții de zi cu zi a pacienților și a îngrijitorilor. Administrarea dozelor, schemele de tratament și calea de administrare aferente unei abordări terapeutice în asociere trebuie toate luate în considerare. Adăugarea de terapii poate avea ca rezultat o povară suplimentară pentru familii, inclusiv mai multe absențe de la școală sau de la locul de muncă. Există, de asemenea, potențialul unei poveri suplimentare pentru familii asociate cu monitorizarea sporită a siguranței—peste ceea ce este necesar pentru o singură terapie – care ar putea fi asociată cu tratamentele în asociere. Aceste considerente trebuie cântărite atunci când se urmărește o abordare în asociere.

PRIORITATEA OBȚINERII APROBĂRII PENTRU UN SINGUR MEDICAMENT

În cele din urmă, este important să recunoaștem că există complexități suplimentare, inclusiv costuri și bariere logistice potențiale, pentru companiile care dezvoltă terapii, care pot fi luate în considerare pentru asociere. După cum este descris mai sus, cerințele suplimentare semnificative pentru elaborarea de date preclinice, efectuarea testelor clinice necesare, efectuarea examinării reglementare și derularea activităților de comercializare și compensare sunt toate relevante pentru luarea deciziilor de către o companie. Aceste subiecte devin și mai complexe atunci când medicamentele care sunt evaluate pentru a fi utilizate în asociere sunt produsele a două sau mai multe companii diferite, necesitând eventuala colaborare între companii.

În AMS, unde standardul de îngrijire actual include utilizarea de medicamente care cresc producția de SMN aprobate, este logic ca sponsorii care dezvoltă noi medicamente de creștere a producției de SMN să prioritizeze obținerea aprobării ca agent unic pentru medicamentul lor. Companiile care dezvoltă medicamente cu alte tipuri de mecanisme vor trebui să ia în considerare mai întâi dacă urmează să obțină aprobarea pentru un agent unic sau cum să își conceapă în mod corespunzător studiul pentru a include pacienții care utilizează în prezent un medicament de creștere a producției de SMN. Aceste abordări de valorificare a standardelor de îngrijire prin asocierea unor terapii aprobate cu agenți noi care se bazează pe un mecanism de acțiune diferit sunt frecvent observate în domeniul oncologiei, unde multe studii clinice evaluează impactul asocierii a două sau trei medicamente cu chimioterapia standard.

CONCLUZIE

Cure SMA are un obiectiv strategic de a găsi noi ținte în afara SMN pentru a dezvolta terapii care vor aduce beneficii pacienților simptomatici, fie în asociere, fie în monoterapie. În urmărirea acestui obiectiv, vom lua în considerare toate elementele discutate în această Declarație comunitară. Prin evidențierea acestor considerente, ne propunem să ajutăm pacienții, familiile și îngrijitorii să înțeleagă mai bine opțiunile posibile și să evalueze unele aspecte importante.

Progresele științifice și clinice care duc la descoperirea de noi terapii pentru AMS oferă rezultate îmbunătățite și o speranță semnificativă pentru comunitatea noastră, chiar dacă există în continuare nevoi nesatisfăcute semnificative pentru pacienții cu AMS. Este de înțeles faptul că există întrebări despre oportunitățile de valorificare a acestor noi agenți unici prin asocierea lor pentru un progres și mai mare, îmbunătățirea rezultatelor pentru toate stadiile bolii și pentru pacienții de toate vârstele. Așa cum s-a descris mai sus, eforturile de a dezvolta abordări terapeutice în asociere pentru AMS pentru a profita de aceste oportunități trebuie să se bazeze pe un raționament științific puternic și trebuie să aibă loc în cadrul unor studii clinice, pentru a evalua siguranța și eficacitatea lor.

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

CURE SMA



Cure SMA este o organizație non-profit și cea mai mare rețea la nivel mondial de familii, medici și oameni de știință care cooperează pentru a înregistra progrese în domeniul cercetării AMS, pentru a sprijini persoanele afectate/îngrijitorii și pentru a educa publicul și comunitățile profesionale despre AMS.

Cure SMA este o resursă pentru un sprijin imparțial. Suntem aici pentru a ajuta toate persoanele care trăiesc cu AMS și pe apropiații lor și nu susținem alegeri sau decizii specifice. Persoanele și îngrijitorii fac alegeri diferite cu privire la ceea ce este cel mai bine pentru situația lor, în concordanță cu convingerile lor personale. Părinții și alți membri importanți ai familiei ar trebui să poată discuta despre ceea ce simt referitor la aceste subiecte și să pună întrebări echipei lor de îngrijire AMS. Astfel de decizii nu trebuie luate cu ușurință și toate opțiunile trebuie analizate și cântărite cu atenție. Toate alegerile cu privire la AMS sunt extrem de personale și ar trebui să reflecte valorile personale, precum și ceea ce este mai bine pentru fiecare persoană și persoanele care o îngrijesc.



Cure SMA este aici pentru a vă susține. Pentru a vă îmbunătăți cunoștințele, vă rugăm să consultați broșurile Care Series disponibile:

- Noțiuni de bază despre respirație
- Alegeri atente
- Genetica AMS
- Sistemul musculo-scheletal
- Noțiuni de bază despre nutriție
- Înțelegerea AMS



twitter.com/cureSMA



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



facebook.com/cureSMA



youtube.com/user/FamiliesofSMA1



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



Ultima actualizare: martie 2020

800.886.1762 • Fax 847.367.7623 • info@cureSMA.org • cureSMA.org