



CURE SMA

НАУЧНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИЙ ПРЕПАРАТОВ

НАСТОЯЩИЙ БЮЛЛЕТЕНЬ СОСТАВЛЕН В ПАРТНЕРСТВЕ С ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ АССОЦИАЦИЕЙ CURE SMA. В ПРОИЗВОДСТВЕННУЮ АССОЦИАЦИЮ CURE SMA ВХОДЯТ КОМПАНИИ AVEXIS INC, NOVARTIS COMPANY, ASTELLAS PHARMA INC, BIOGEN, CYTOKINETICS INC, GENENTECH/ROCHE PHARMACEUTICALS И SCHOLAR ROCK



**Make today a
breakthrough.**

КРАТКИЙ ОБЗОР И ЦЕЛИ

СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — это заболевание, при котором люди теряют физическую силу вследствие поражения двигательных нервных клеток спинного мозга, у них утрачивается способность ходить, есть или дышать. СМА развивается приблизительно у 1 из 11 000 новорожденных, причем примерно 1 из 50 американцев является генетическим носителем заболевания.

Несмотря на разрушительные последствия этого заболевания, сегодня есть повод для надежды. Благодаря самоотверженной работе нашего сообщества и открытиям наших исследователей в настоящее время Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило несколько препаратов, направленных на генетические причины развития СМА.

Но наша работа не закончена. Нам необходимо разработать и внедрить новые подходы и методы терапии, которые приведут к дальнейшим достижениям с целью облегчения течения СМА у всех страдающих этим заболеванием — от младенцев до взрослых — до тех пор, пока мы не найдем средства для полного излечения. С появлением новых методов лечения СМА люди

задаются вопросом: «Может ли сочетание этих препаратов привести к лучшим результатам?» Этот вопрос особенно актуален, поскольку те или иные методы терапии могут по-разному воздействовать на отдельных пациентов в силу многих факторов, включая возраст пациента, возраст на момент начала лечения, форму и стадию заболевания, а также тяжесть симптомов.

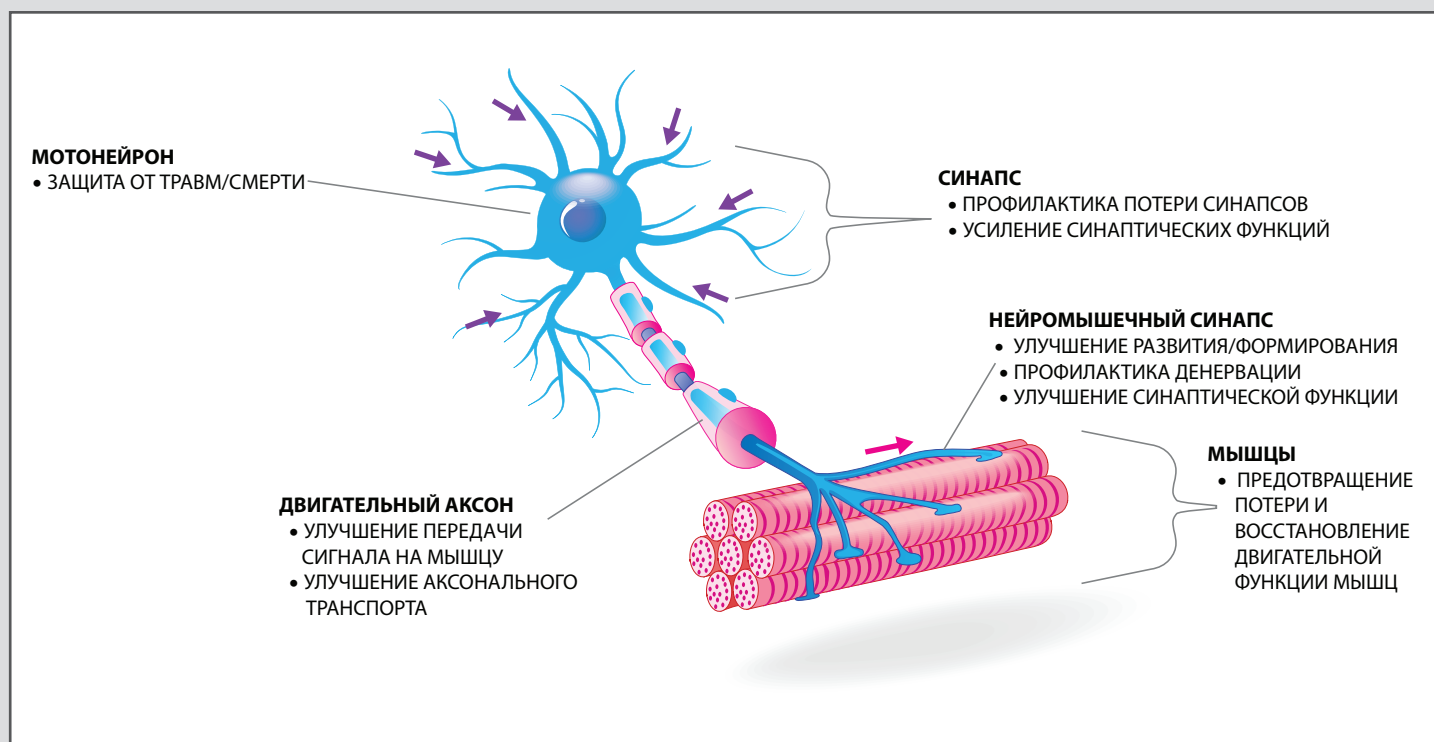
Cure SMA адресует данный бюллетень семьям и лицам, осуществляющим уход, с целью дальнейшего разъяснения сложностей комбинирования методов лечения, включая потенциальные преимущества и недостатки. Своими усилиями мы надеемся создать платформу, на которой пациенты и их семьи смогут взаимодействовать с их врачами с целью подбора и проведения оптимального лечения. Как всегда, Cure SMA рекомендует пациентам по любым соображениям и вопросам относительно лечения консультироваться со своими лечащими врачами.

ЛЕЧЕНИЕ СМА

ИМЕЕТСЯ ПРОГРЕСС, НО СОХРАНЯЕТСЯ НЕУДОВЛЕТВОРЕННАЯ ПОТРЕБНОСТЬ

Существует несколько перспективных подходов к лечению СМА. Это разработки с целью повышения уровня белка гена выживаемости мотонейронов (SMN) в организме путем замены или коррекции дефектного гена SMN1 или стимуляции низкофункционального «резервного гена» SMN2. Этот тип терапии называется «SMN-зависимым». Другой подход, обычно называемый «SMN-независимым», направлен на иные пути, системы и процессы организма. (См. рис. 1, табл. 1)

РИСУНОК 1: ИЗВЕСТНЫЕ ВОЗМОЖНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА



Периферический мотонейрон: нервная клетка, тело которой располагается в спинном мозге, а аксон выходит за пределы спинного мозга для иннервации и контроля за работой мышц. Утрата периферических мотонейронов считается признаком СМА. **Двигательный аксон:** длинный, тонкий отросток нейрона, проводящий электрические импульсы и передающий информацию различным нейронам или мышцам. **Синапс:** структура, позволяющая нейрону передавать электрический или химический сигнал другому нейрону или целевой эффекторной клетке. **Нейромышечный синапс:** химический синапс, располагающийся в месте соединения мотонейрона и мышечного волокна. Именно через нейромышечный синапс сигнал от мотонейрона передается на мышечное волокно и вызывает сокращение мышцы. **Мышца:** содержит волокна белков актина и миозина, которые скользят относительно друг друга, вызывая сокращение, при котором изменяется как длина, так и форма мышечной клетки, приводя к созданию усилия и движения.

ТАБЛИЦА 1. СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

SMN-ЗАВИСИМЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ	SMN-НЕЗАВИСИМЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ
Генная терапия Замена отсутствующего гена SMN1 с помощью вирусного вектора.	Нейропротекция Защита нейронов от повреждений и деградации
Активация промотора гена SMN2 Более активное «включение» гена SMN2, позволяющее вырабатывать больше полнофункционального белка	Усиление мышц Предотвращение потери и восстановление двигательной функции мышц
Модуляция сплайсинга SMN2 Перенаправление сплайсинга SMN2 на создание большего количества полноразмерных транскриптов, содержащих экзон 7	Нейронная функция Усиление нейронной передачи

Последние достижения, которые привели к одобрению FDA нескольких методов терапии, предоставили в распоряжение сообщества СМА новые варианты лечения. Однако, учитывая множество переменных факторов, связанных со СМА – включая разный возраст начала заболевания и выраженность симптомов, а также воздействие на повседневную деятельность – эти методы терапии могут подходить или быть эффективными не для всех пациентов, а способы введения препарата и связанные с этим вопросы безопасности могут ложиться тяжелым бременем на пациентов и их семьи.

По мере накопления опыта применения новых методов лечения в условиях реальной клинической практики мы получаем новые сведения об их действии, о том, в каких условиях и ситуациях методы лечения является наиболее эффективным, а также о том, где до сих пор имеются серьезные пробелы в плане доступных видов лечения.

Например, очевидно, что терапевтическое вмешательство оказывается наиболее эффективным, когда оно происходит на самых ранних стадиях заболевания (в том числе до проявления симптомов). Это обуславливает значительную неудовлетворенную потребность среди пациентов с более поздней стадией заболевания, которым в дополнение к методам терапии, направленным на генетический фактор развития СМА, могут также потребоваться симптоматические методы терапии.

Согласно данным фундаментального отчета Cure SMA «Голос пациента»¹ и проведенных опросов, у пациентов с СМА имеется ряд серьезных неудовлетворенных медицинских потребностей, подходы к решению которых необходимо найти. К ним относятся, среди прочего, проблемы с дыханием, проблемы с кормлением, потеря подвижности, неспособность общаться и угнетенное состояние.

Концепция комбинирования методов лечения основана на возможности получения дополнительного или синергетического эффекта за счет одновременного воздействия на заболевание с различных направлений с целью улучшения результатов пациентов. В последнее время имеется много примеров, когда такие комбинационные или «гибридные» подходы приводили к положительным результатам при многих серьезных заболеваниях, включая ВИЧ, многие виды рака и некоторые генетически обусловленные заболевания.^{2, 3, 4}

Хотя убедительных доказательств пока нет, сообщество СМА проявляет большой интерес к изучению возможности достичь таких результатов и у пациентов со СМА. В настоящем бюллетене представлен обзор потенциальных возможностей, мер предосторожности и ограничивающих факторов, которые следует учитывать при оценке таких подходов, начиная с формирования четкого понимания того, что подразумевается под термином «комбинационная терапия».

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>

ТЕРМИН «КОМБИНАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ»

ОПРЕДЕЛЕНИЕ В КОНТЕКСТЕ СМА

Значение фразы «комбинационная терапия» в разных ситуациях варьирует в зависимости от конкретного заболевания. Иногда с ее помощью описывают сочетание нескольких подходов к лечению. Например, это происходит при лечении рака, когда химиотерапия проводится совместно с лучевой терапией и/или хирургическим вмешательством. Фраза «комбинационная терапия» также может означать процесс последовательного или поочередного использования нескольких видов препаратов, в частности, при некоторых видах рака, когда сначала прибегают к иммунотерапии с целью подготовки иммунной системы пациента, а затем через короткий промежуток времени вводится препарат химиотерапии или таргетной терапии по типу «двойного удара» в боксе.

В настоящем бюллетене термин «комбинационная терапия» определяется как «два или более лекарственных средства (обычно фармакологические или биологические), имеющие одинаковые или различные механизмы действия, применяемые одновременно». Нельзя забывать, что некоторые средства могут оказывать действие в течение длительного времени после введения, в частности, это относится к заместительной генной терапии. Такое определение «одновременного применения» дается для того, чтобы охватить препараты, которые применяются однократно, но оказывают продолжительное биологическое воздействие на пациента.

КОМБИНАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

КРАТКИЙ ОБЗОР

В сообществе пациентов с СМА растет интерес к пониманию того, может ли комбинационная терапия улучшить результаты лечения по аналогии с успешным комбинированием методов терапии при других заболеваниях. Появляется все больше свидетельств успеха «гибридных» подходов к лечению серьезных заболеваний, включая использование антиретровирусного препарата АЗТ (азидотимидин) для лечения ВИЧ/СПИД⁵ и схемы химиотерапии с несколькими препаратами для лечения лимфомы, такие как R-CHOP (ритуксимаб [Ритуксан], циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид, винкристин [Онковин], преднизолон).⁶

Кроме того, стандарты медицинской помощи в онкологии при различных типах опухолей теперь включают комбинации различных типов лекарственных средств, в частности, комбинированные схемы таргетной и иммунотерапии. Этот прогресс был воспринят с энтузиазмом в том отношении, что комбинационный подход может быть эффективным и при других редких заболеваниях, включая СМА. Например, было бы интересно выяснить, может ли комбинация препарата, повышающего уровень SMN белка, с препаратом, усиливающим мышечную функцию, или нейропротектором принести больший терапевтический эффект, чем каждый из препаратов по отдельности.

Решение о комбинировании методов терапии при любом заболевании должно быть тщательно взвешено, обдумано и основано на убедительных научных данных, подкрепленных доказательствами того, что данная комбинация препаратов приведет к улучшению результатов, которое перевешивает потенциальный повышенный риск.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/combination-cancer-therapy>

КОМБИНАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ СООТНОШЕНИЯ ПОЛЬЗЫ И РИСКА

Необходимо решить несколько вопросов, в том числе соотнести потенциальную пользу, которую можно получить от комбинационной терапии, с возможным повышением рисков в отношении безопасности. Также необходимо представлять, какие дополнительные расходы может повлечь использование нескольких методов терапии.

Особенно важно избегать допущения, что комбинационные методы лечения в любом случае будут приносить больше пользы или улучшать результаты. На самом деле, в некоторых случаях сочетание двух или более методов терапии может привести к снижению эффективности и большему количеству негативных побочных эффектов, чем использование каждого из методов лечения по отдельности. В исследованиях по изучению различных заболеваний, в том числе различных типов рака и ревматоидного артрита, сообщалось, что в некоторых случаях комбинационные методы терапии показывали незначительную эффективность и полное отсутствие таковой при худшей токсичности.^{8,9}

В клинических исследованиях при оценке потенциального эффекта комбинационного подхода к терапии часто сравнивают результаты комбинационных методов лечения с монотерапией. Комбинации, как правило, считаются успешными, если совместное применение препаратов приносит лучший ответ, чем можно было бы ожидать от каждого из методов лечения по отдельности. Однако, поскольку комбинации методов лечения могут иметь аддитивный или даже синергетический эффект, вызванный химическим и биологическим взаимодействием соединений, часто именно степень, в которой комбинация улучшает результат, становится наиболее важным показателем при оценке перспективности подхода.¹⁰

Также необходимо отметить, что терапевтический эффект будет отличаться в зависимости от механизма действия препарата. Например, при СМА использование более чем одного препарата, направленного на повышение уровня SMN белка, может не принести дополнительной пользы, если эти препараты по отдельности позволяют достичь необходимого порога для максимального воздействия на SMN. С другой стороны, комбинирование препарата, повышающего уровень SMN белка, с другим типом препаратов (например, средством, направленным на улучшение мышечной функции) может быть полезным, поскольку эти два метода лечения могут проявлять аддитивный положительный эффект.

Дополнительные соображения относительно комбинации методов лечения включают в себя сроки лечения и прогрессирование заболевания у пациента. В частности, существуют определенные факторы, которые необходимо учитывать в плане того, как стадии заболевания (например, ранняя или поздняя стадия) могут повлиять на успех комбинационного подхода к терапии. Этот вопрос регулярно возникает при оценке ожидаемой эффективности терапии (например, предполагается, что лечение на более ранних стадиях заболевания может повысить шансы на благоприятный исход), в то время как существуют дополнительные нюансы, связанные с потенциальным повышением рисков и возникновением нежелательных межлекарственных взаимодействий, которые могут иметь место в контексте конкретной комбинационной терапии.

Далее в настоящем бюллетене представлены дополнительные подробности и сопутствующие факторы для этих соображений в контексте СМА.

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>

АСПЕКТЫ КОМБИНАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

ВАЖНОСТЬ ОЦЕНКИ РИСКОВ ДЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ КОМБИНАЦИОННЫХ МЕТОДАХ ТЕРАПИИ

Любой вид терапии сопряжен с рисками для безопасности, поэтому данные клинических исследований по всем новым фармацевтическим и биологическим препаратам тщательно анализируются FDA с целью убедиться, что их можно безопасно использовать в целевой популяции пациентов. Как только препараты выпускаются на рынок, медики, как правило, назначают их в соответствии с показаниями, перечисленными в инструкции по применению, и неохотно комбинируют различные препараты без доказательств в поддержку безопасности их совместного использования.

Оценку безопасности комбинации двух или более одобренных методов терапии следует проводить в условиях клинических исследований или посредством тщательно разработанных протоколов и реестров сбора данных в реальных клинических условиях, выходящих за рамки изученного профиля безопасности каждого отдельного метода терапии. В частности, могут возникать химические или биологические взаимодействия между несколькими методами лечения при их

одновременном применении. Сообщалось о случаях воздействия одного препарата в «гибридной» схеме из нескольких препаратов на клиренс других препаратов из этой схемы, что приводило к ухудшению результатов.¹²

Также не исключено, что известные побочные эффекты какого-либо из препаратов могут изменяться, когда этот препарат используется в составе комбинации. Это может привести к ухудшению профиля побочных эффектов или другой структуре побочных эффектов.

Имеются многочисленные данные о межлекарственных взаимодействиях, полученные в различных условиях течения заболевания и при различных терапевтических подходах¹³, поэтому при любом подходе, направленном на комбинирование препаратов для лечения СМА, следует оценивать соответствующий профиль безопасности и возможные взаимодействия в этой комбинации. При оценке возможности безопасного одновременного применения двух методов терапии также следует учитывать путь их введения.

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

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

ДРУГИЕ ВАЖНЫЕ СООБРАЖЕНИЯ

СТРАХОВОЕ ПОКРЫТИЕ, ВОЗМЕЩЕНИЕ ЗАТРАТ И ДОСТУПНОСТЬ

Процесс разработки эффективных комбинационных методов терапии СМА включает в себя дополнительные аспекты, помимо научных, клинических и регуляторных, которые обсуждались ранее. Также существуют важные вопросы, требующие решения, связанные с доступностью препаратов и возмещением расходов на терапию.

При принятии решений о страховом покрытии и возмещении расходов страховые компании полагаются на данные, полученные в ходе исследований, а также на данные, полученные в ходе коммерческого использования препарата (иногда такие данные называют полученными из реальной клинической практики). В дополнение к данным клинических исследований, сбор данных из реальной клинической практики является важным компонентом для определения соотношения пользы и риска при применении комбинаций препаратов. Если при использовании отдельные методы терапии объединяются в комбинацию, процесс принятия решений и обеспечения доступа к ним пациентов становится более сложным. Плательщики захотят получить четкие доказательства дополнительной пользы, а также безопасности при использовании двух или более методов лечения одновременно.

Помимо сложности разные плательщики могут интерпретировать данные из одних и тех же исследований по-разному, что приведет к различиям в решениях о страховом покрытии. Семьи, рассматривающие возможность проведения комбинационной терапии, должны знать, как это может отразиться на них в финансовом плане.

НАГРУЗКА НА ПАЦИЕНТА И ЛИЦ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ УХОД

Помимо понимания того, какое воздействие может оказывать одновременное использование нескольких методов терапии на результаты лечения пациента, необходимо также оценивать и соизмерять, как оно отразится на повседневной жизни самих пациентов и лиц, осуществляющих уход. При комбинационном подходе следует учитывать дозировку, графики лечения и способы введения препаратов. Добавление методов терапии может привести к дополнительной нагрузке на семьи, включая пропуск занятий в школе или выходов на работу. При комбинационном лечении также существует вероятность дополнительной нагрузки на семьи, связанной с усилением контроля за безопасностью помимо того, который требуется при монотерапии. В случае комбинационного подхода эти соображения следует учитывать.

ПРИОРИТЕТ ПОЛУЧЕНИЯ ОДОБРЕНИЯ НА ЛЕЧЕНИЕ ОДНИМ ПРЕПАРАТОМ

Наконец, нельзя забывать, что для компаний, разрабатывающих препараты, которые могут входить в состав комбинаций, существуют дополнительные сложности, включая потенциальные затраты и трудности доставки. Как описано выше, при принятии решений компании учитывают существенные дополнительные требования к получению данных доклинических исследований, проведению необходимых клинических испытаний, проведению нормативной проверки, выпуску препарата в коммерческое использование, а также возмещению расходов. Дополнительные сложности возникают и в случае, когда препараты, оцениваемые на предмет использования в комбинации, выпускаются двумя или более различными компаниями, что в конечном итоге требует сотрудничества между ними.

При СМА, когда в текущий стандарт лечения включено использование одобренных препаратов, повышающих уровень SMN белка, будет логично, что спонсоры, разрабатывающие новые препараты, повышающие уровень SMN, будут отдавать приоритет получению одобрения для своего соединения, чтобы оно использовалось в качестве монотерапии. Компании, разрабатывающие препараты с другими механизмами действия, должны будут сначала рассмотреть вопрос о том, следует ли получить разрешение на применение своего препарата в качестве монотерапии или же надлежащим образом спланировать исследования и включить в них пациентов, которые в настоящее время также получают препараты, повышающие уровень SMN белка. Такие подходы к повышению эффективности стандартного лечения путем сочетания одобренных препаратов с новыми лекарственными средствами, имеющими другой механизм действия, часто встречаются в онкологии, где в многочисленных клинических исследованиях оценивается эффективность стандартной химиотерапии в двух или трех комбинациях с другими препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегическая цель Cure SMA — найти новые направления разработки препаратов, помимо SMN, которые принесут пользу пациентам с симптомами заболевания, как в комбинации, так и в виде монотерапии. По мере продвижения в этом направлении мы будем рассматривать все аспекты, упомянутые в настоящем Бюллетене сообщества. Излагая эти соображения, мы стремимся помочь пациентам, их семьям и лицам, осуществляющим уход, лучше разобраться в возможных вариантах и оценить некоторые важные моменты.

Достижения в научной и клинической области, ведущие к разработке новых методов лечения СМА, обеспечивают улучшение результатов и дают значимую надежду для нашего сообщества даже при том, что сохраняется значительная неудовлетворенная потребность в лечении пациентов с СМА. Безусловно, возникают вопросы о возможности более эффективного использования этих новых препаратов путем их комбинирования с целью еще большего прогресса, улучшения результатов на всех стадиях заболевания и у пациентов всех возрастов. Как упоминалось выше, усилия по разработке подходов к комбинационной терапии СМА и использованию этих возможностей с целью оценки безопасности и эффективности должны основываться на строгих научных данных и предприниматься в контексте клинических исследований.

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

CURE SMA



Cure SMA — это некоммерческая организация и крупнейшая международная сеть, которая объединяет усилия семей, врачей-клиницистов и ученых-исследователей, направленные на ускорение исследований СМА, поддержку пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, и распространение знаний о СМА среди общественности и профессиональных сообществ.

Cure SMA является ресурсом, предоставляющим беспристрастную поддержку. Мы готовы помогать всем пациентам со СМА и их близким, не продвигая какие-либо конкретные решения или варианты. Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, принимают различные решения в зависимости от того, что лучше подходит в их ситуации, и руководствуются своими личными убеждениями. Родители и другие важные члены семьи должны быть способны обсуждать свои чувства, связанные с этими темами, и задавать вопросы по поводу СМА лечащему персоналу. Подобные решения не следует принимать с ходу, каждый вариант должен быть тщательно обдуман и взвешен. Все решения, связанные с оказанием помощи при СМА, являются очень личными и должны отражать личные ценности, а также наилучшим образом соответствовать потребностям каждого отдельного пациента и лиц, осуществляющих уход за ним.



Cure SMA создана, чтобы Вас поддержать. Чтобы узнать больше, пожалуйста, ознакомьтесь с имеющимися брошюрами из серии о помощи:

- Основные сведения о дыхании
- Костно-мышечная система
- Варианты оказания помощи
- Основы питания
- Генетические основы СМА
- Понимание СМА



twitter.com/cureSMA



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



facebook.com/cureSMA



youtube.com/user/FamiliesofSMA1



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



Последнее обновление: март 2020 г.

800 886 1762 · Факс 847 367 7623 · info@cureSMA.org · cureSMA.org