



CURE SMA

联合用药的科学考量

与 CURE SMA 行业协作组合作编写本声明。

CURE SMA 行业协作组的成员包括 AVEXIS INC（诺华旗下的一家公司）、ASTELLAS PHARMA INC、BIOGEN、CYTOKINETICS INC、GENENTECH/ROCHE PHARMACEUTICALS 和 SCHOLAR ROCK。



Make today a
breakthrough.

概述和目的

脊髓性肌肉萎缩症

脊髓性肌肉萎缩症 (Spinal muscular atrophy, SMA) 是一种通过影响脊髓中的运动神经细胞，使人们行走、进食或呼吸的能力丧失，从而削弱患者体力的疾病。大约每 11,000 名新生儿中的 1 名会患有 SMA，每 50 名美国人中约有 1 人是遗传携带者。

尽管这种疾病对病患造成了毁灭性的影响，但现在有理由抱有希望。得益于我们社区的奉献精神和我们研究人员的独创性，现在有多种靶定 SMA 的潜在遗传学特征的治疗方法已获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的批准。

但是，我们的工作还没有完成。我们需要开发和提供额外的疗法和治疗方法，以推动进一步的突破，并继续改变每位患者（从婴儿到成人）的 SMA 病程，直到我们找到治愈方法。

有了针对 SMA 的新疗法，人们会问：“联合使用这些疗法能否带来更好的结局？”这个问题特别重要，因为单一疗法可能因多种因素而以不同方式影响个体患者——这些因素包括患者的目前年龄、治疗开始时的年龄、疾病类型和阶段以及症状的严重程度。

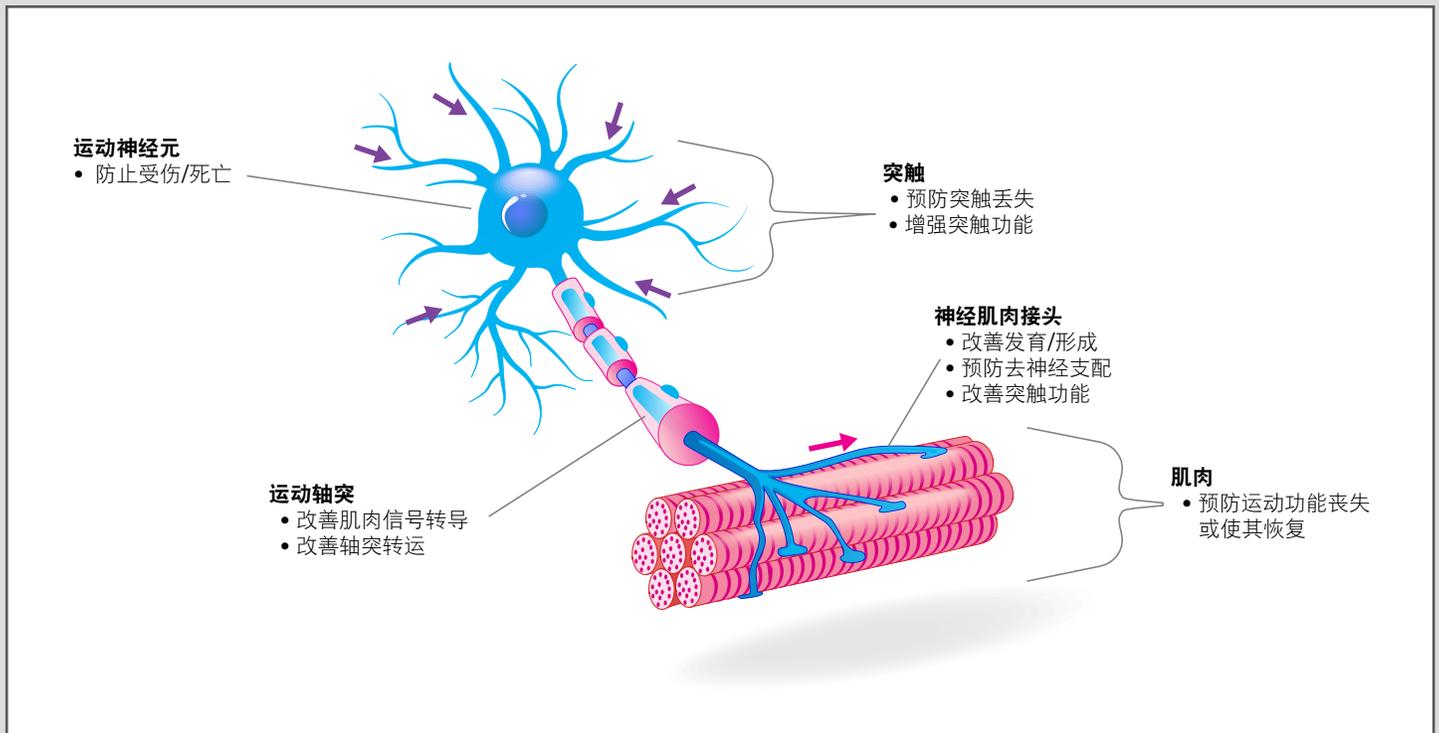
Cure SMA 为患者家人和照顾者制定了这份社区声明，以更好地了解联合治疗这一复杂主题，包括潜在获益和局限性。通过这项举措，我们希望为患者和家人与他们的医生合作评估和寻求最佳治疗提供依据。与往常一样，Cure SMA 建议患者就任何治疗考虑或决策咨询其医务人员。

SMA 治疗

取得了一定进展，但未满足需求仍然存在

目前正在探索多种治疗 SMA 的方法。这包括通过替换或纠正有缺陷的 SMN1 基因或调节低功能 SMN2 “备用基因”来增加体内运动神经元生存蛋白 (survival motor neuron protein, SMN) 的数量。这种类型的治疗被称为“SMN 依赖型”。第二种方法通常称为“SMN 非依赖型”，旨在靶定体内的其他通路、系统和过程。（见图 1、表 1）

图1: 已定义的可能的治疗干预点



下运动神经元：一种神经细胞，其细胞体位于脊髓内，轴突伸出脊髓外以支配和控制肌肉。下运动神经元丧失被视为是 SMA 的标志。**运动轴突**：一种细长的传递神经元，它传导电脉冲以将信息传递给不同的神经元或肌肉。**突触**：可使神经元将电或化学信号传递给另一个神经元或靶效应细胞的结构。**神经肌肉接头**：由运动神经元和肌纤维之间的接触形成的化学突触。在神经肌肉接头处，运动神经元能够将信号传递给肌肉纤维，引起肌肉收缩。**肌肉**：含有肌动蛋白和肌球蛋白的蛋白丝，它们相互滑动，从而产生收缩，改变肌肉细胞的长度和形状，由此产生力量和运动。

表 1: 治疗策略

SMN 依赖型治疗策略	SMN 非依赖型治疗策略
基因治疗 通过病毒载体替换缺失的 SMN1 基因	神经保护 防止神经元损伤或退化
SMN2 启动子激活 使更多的 SMN2 基因“开启”，产生更多功能齐全的蛋白	肌肉增强 预防和恢复运动功能的丧失
SMN2 剪接调节 重新指导 SMN2 的剪接，以产生更完整长度的蛋白，含外显子 7 的转录子	神经元功能 增强神经元传递

最近取得的促使 FDA 批准多种疗法的突破为 SMA 社区提供了新的治疗选择。然而，考虑到 SMA 涉及的许多变量——包括不同的发病年龄和症状的严重程度以及对日常生活活动的影响——这些疗法可能并不适合所有患者或并非对所有患者都有效，且给药类型和相关安全性问题可能给患者及其家人带来沉重负担。

随着对这些新疗法的实际经验的增加，我们正在更多地了解它们是如何起作用的，在哪些疾病背景和情况下治疗最有效，以及在可用治疗方面仍存在重要差距的方面。

例如，治疗干预似乎发生在疾病早期阶段（包括出现明显症状之前）可能更有效。这在患有更晚期疾病的患者中留下了一个重要的、未满足需求领域，除了针对 SMA 潜在遗传驱动因素的治疗外，他们可能还需要针对症状的治疗。

正如具有里程碑意义的 Cure SMA 患者报告和调查活动所记录的那样¹，SMA 患者有一系列严重的未满足的医学需求，必须通过治疗方法来解决。其中包括呼吸问题、进食问题、行动不便、无法沟通和痛苦等。

联合治疗的概念源于通过同时解决疾病的多个方面以改善患者预后来获得额外或协同获益的潜力。在最近历史中，到处有这样的例子，这些联合治疗或“鸡尾酒”疗法已在许多严重疾病中产生积极的结果，包括人类免疫缺陷病毒（Human immunodeficiency virus, HIV）、多种癌症和某些基因驱动的疾病^{2, 3, 4}。

尽管目前还没有确凿的证据，但 SMA 社区对探索是否可在 SMA 患者中看到这种结果非常感兴趣。本声明概述了在评估这些方法时应考虑的机会、注意事项和局限性，首先要清楚理解“联合治疗”一词的含义。

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

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

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

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

术语“联合治疗”

针对 SMA 定义

短语“联合治疗”可用于表示不同疾病和不同情况下的不同事物。有时，它用于描述多种治疗方法的组合。例如，化疗与放射治疗和/或手术相结合，这一情况发生在癌症治疗中。短语“联合治疗”还可以描述序贯或交替使用几种药物的过程，这种情况发生在某些癌症中，如首先使用免疫疗法来启动患者的免疫系统，此后不久使用化疗或靶向治疗药物，即打出了“组合拳”。

就本声明而言，我们将“联合治疗”定义为“同时使用的两种或多种治疗药物（通常是药物或生物制剂）——它们通过相同或不同的作用机制发挥作用。”重要的是要记住，某些药物在给药后可能会持续作用很长时间，例如基因替代疗法。“同时使用”的这一定义旨在涵盖可能仅使用一次，但对患者持续产生生物效应的药物。

联合治疗方法

概述

鉴于联合疗法在其他疾病中取得的成功，SMA 社区越来越有兴趣了解联合疗法是否可以改善 SMA 的结局。越来越多的证据表明，“鸡尾酒”方法治疗严重疾病可取得成功，包括使用抗逆转录病毒叠氮胸苷（azidothymidine, AZT）治疗 HIV/获得性免疫缺陷综合征（Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS）⁵ 和多药化疗方案，如 R-CHOP（利妥昔单抗 [Rituxan]、环磷酰胺、盐酸多柔比星、长春新碱 [Oncovin]、强的松龙）用于治疗淋巴瘤。⁶

此外，在肿瘤学中，多种肿瘤类型的标准疗法现已包括基于药物的联合治疗方式，例如靶向治疗和免疫治疗的联合治疗方案。这一进展激发了人们的热情，并希望联合治疗方法可适用于其他罕见疾病，包括 SMA。例如，人们有兴趣确定将一种上调 SMN 的药物与一种增强肌肉功能或神经保护的药物联合使用是否会比单独使用一种药物提供更大的治疗获益。

在任何疾病背景中进行联合治疗的决定都必须经过慎重考虑、深思熟虑，并基于有证据支持的强有力的科学原理，且这些证据表明联合治疗改善的结局超过潜在的风险增加。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>

联合治疗的风险-获益考量

必须解决多个问题，包括平衡联合治疗可能带来的潜在获益与增加安全性风险的可能性。还需要了解使用多种疗法时可能会产生哪些额外费用。

尤其重要的是，要避免假设联合治疗总是会产生更多获益或改善结局。事实上，在某些情况下，与单独使用其中一种疗法相比，联合使用两种或多种疗法可能会导致疗效降低和副作用更大。在针对多种疾病（包括多种癌症和类风湿关节炎）的研究中，已报道了联合疗法产生边际获益（如果有）和更严重毒性的病例。^{8,9}

在评估联合治疗方法的潜在影响时，临床研究通常会将联合治疗的结局与单独使用单一治疗的结局进行比较。如果联合治疗产生的应答比每种单独治疗的效果更好，则通常认为联合治疗是成功的。然而，由于联合治疗可能具有由化合物的化学和生物相互作用而引起的叠加甚至协同效应，因此，在评估该方法的前景时，通常最重要的是评估联合治疗对结局的改善程度¹⁰。

同样重要的是要注意，治疗效果会因药物的作用机制而异。例如，在 SMA 中，如果单独使用一种药物可以达到最大 SMN 影响所需阈值，则使用一种以上旨在上调 SMN 蛋白的药物可能不会带来额外获益。另一方面，将 SMN 上调药物与不同类型的药物（例如，旨在改善肌肉功能的疗法）联合使用可能是有益的，因为这两种疗法可能会产生额外的积极影响。

联合治疗的其他考量包括治疗时间和患者疾病的进展。例如，需要考虑关于疾病阶段（例如，早期与晚期）如何影响联合治疗方法的成功率的一些相关问题。在考虑治疗的可能有效性时，这个问题经常出现（例如，通常认为在疾病过程中早期治疗可以提高成功结局的机会），且在联合治疗的特定背景下还有一些与潜在风险增加和负面药物-药物相互作用相关的细微差别。

本声明的其余部分为 SMA 背景下的这些考量提供了更多详细信息与背景知识。

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>

联合治疗的考量

安全性和疗效

评估联合治疗安全性风险的重要性

使用任何类型的疗法都会带来安全性风险，这就是为什么 FDA 会仔细审查所有新药和生物制剂的临床数据，以确保目标患者人群可以安全地使用它们。一旦药物上市，医务人员通常会根据其标签适应症使用它们，并且在没有证据支持其安全性的情况下联合使用各单药治疗时会犹豫。

评估两种或多种已批准疗法联合治疗的安全性时，应在临床试验背景中或通过精心设计的真实世界数据采集研究方案和登记研究进行，而不仅仅是了解每种疗法本身的安全性。例如，当多种治疗同时给药时，它们之间可能存在化学或生物相互作用。在涉及多药“鸡尾酒”中一种药物对“鸡尾酒”中其他药物的清除率的影响的病例中，报告了这种情况，其导致更糟糕的结局¹²。

当一种药物作为联合治疗的一部分使用时，也有可能改变单药的已知副作用。这可能导致副作用恶化或出现不同的副作用。

有许多来自不同疾病背景和药物-药物相互作用治疗方法的证据¹³，因此，任何寻求 SMA 联合用药的方法都必须评估该联合治疗的特定安全性和相互作用潜力。在评估是否可以同时安全地使用两种疗法时，还应考虑给药途径。

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

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

其他重要的考量

承保范围、报销和获取

为 SMA 开发有效的联合疗法的过程涉及除之前讨论的科学、临床和监管主题之外的其他方面。此外，还有一些与治疗获取和报销相关的重要问题必须解决。

在做出承保和报销决策时，保险公司依据研发过程中产生的证据，以及产品商业用途中产生的数据（有时称为真实世界数据）。除了来自临床试验的数据外，采集真实世界的数据是确定药物联合治疗的获益和风险的重要组成部分。如果将单一疗法联合使用，则做出此类决定和确保患者能获得治疗的过程会变得更加复杂。付款人将希望看到额外获益的明确证据，以及同时使用两种或多种治疗方法的安全性。

更复杂的是，不同支付者可能会以不同的方式解释来自相同研究的数据，从而得出不同的承保决策。考虑进行联合治疗的家庭应该意识到这样做会如何影响他们的财务状况。

患者和照顾者负担

除了了解同时使用多种疗法对患者预后的影响外，还需要评估和平衡对患者和照顾者日常生活的影响。必须考虑与联合治疗方法相关的剂量、治疗方案和给药途径。增加额外治疗可能会给家庭带来额外的负担，包括缺课或缺勤。在联合治疗中，也有可能对家庭增加与加强安全性监测相关的额外负担——其超出单药治疗所需的程度。在采用联合方法时，应权衡这些考量。

优先获得单药批准

最后，重要的是要认识到，对于开发可能正被考虑作为联合用药之疗法的公司而言，存在额外的复杂性，包括潜在成本和后勤障碍。如上所述，获取临床前数据、进行必要的临床试验、进行监管审查以及推进商业化和报销活动等重要的额外要求都与公司决策相关。当评估其联合用药的药物是两个或多个不同公司的产品时，这些主题变得更复杂，最终需要跨公司合作。

在 SMA 中，目前的标准疗法包括使用已批准的 SMN 增强药物，因此开发新的 SMN 增强药物的申办方将优先确保其旗下化合物的单药治疗获批，这是合乎逻辑的。开发具有其他类型机制的药物的公司将需要考虑是否首先寻求单药获批，或者如何适当地设计他们的试验以纳入目前使用 SMN 增强药物的患者。在肿瘤学背景中，这些通过将已批准疗法与依赖于不同作用机制的新型药物联合使用从而利用标准疗法的方法屡见不鲜，其中多项临床研究正在评估与标准化疗的两种和三种药物联合治疗的影响。

结论

Cure SMA 的战略目标是寻找 SMN 之外的新靶点，以开发可为有症状患者提供联合治疗或单药治疗的疗法。在我们追求这一目标时，我们将考虑本社区声明中讨论的所有要素。通过概述这些考量，我们旨在帮助患者、家人和照顾者更好地了解潜在的选择并评估一些重要问题。

即使 SMA 患者仍有大量未满足的需求，但促使 SMA 新疗法问世的科学和临床进展正在为我们社区提供更好的结局和美好的希望。可以理解，在利用这些新的单药治疗的机会方面，即通过这些新的单药治疗联合使用取得更大的进展，改善所有疾病阶段和所有年龄的患者的结局方面存在一些疑问。如上所述，为 SMA 开发联合治疗方法以把握这些机会的举措应基于强有力的科学原理，并应在临床研究的背景下进行，以评估其安全性和有效性。

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

CURE SMA



Cure SMA 是一个非营利组织，也是全球最大的家庭、临床医生和研究科学家网络，共同努力推进 SMA 研究，支持受影响的患者/照顾者，并对公众和专业社区进行关于 SMA 的教育。

可以通过 Cure SMA 获得无偏倚支持。我们在这里帮助所有 SMA 患者及他们的亲人，不会倡导任何具体的选择或决定。患者和照顾者对自己的情况做出不同的选择，以符合自己的个人信念。父母和其他重要家庭成员应该能够讨论他们对这些主题的感觉，并询问有关自己 SMA 护理团队的问题。此类决定应该谨慎作出，在作出所有选择之前应仔细考虑和权衡。与 SMA 相关的所有选择均为高度个人化的选择，应反映个人价值观，以及对每个患者及其照顾者最好的选择。



Cure SMA 随时为您提供支持。如需获取更多信息，请参见可用的护理系列小册子：

- 呼吸基础知识
- 肌肉骨骼系统
- 护理选择
- 营养基础知识
- SMA 遗传学
- 了解 SMA



twitter.com/cureSMA



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



facebook.com/cureSMA



youtube.com/user/FamiliesofSMA1



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

