



CURE SMA

CONSIDÉRATIONS SCIENTIFIQUES RELATIVES AUX TRAITEMENTS D'ASSOCIATION

CETTE DÉCLARATION A ÉTÉ PRÉPARÉE EN PARTENARIAT AVEC LA CURE SMA INDUSTRY COLLABORATION (COLLABORATION ENTRE CURE SMA ET L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE).

LES MEMBRES DE LA CURE SMA INDUSTRY COLLABORATION SONT AVEXIS, INC., UNE ENTREPRISE DE NOVARTIS, ASTELLAS PHARMA INC., BIOGEN, CYTOKINETICS, INC., GENENTECH/ROCHE PRODUITS PHARMACEUTIQUES ET SCHOLAR ROCK.



Le soutien d'aujourd'hui, un gage d'espoir
pour demain

APERÇU ET OBJECTIF

L'AMYOTROPHIE SPINALE

L'amyotrophie spinale (AS) est une maladie qui touche les motoneurons de la moelle spinale (moelle épinière) et qui prive ainsi les personnes qui en sont atteintes de leur force physique, notamment de leur capacité à marcher, à manger ou à respirer. L'AS touche à peu près 1 nouveau-né sur 11 000, et environ 1 Américain sur 50 est porteur des anomalies génétiques en cause.

Les conséquences de cette maladie sont extrêmement graves, mais il y a désormais une lueur d'espoir à l'horizon. Grâce à la mobilisation de notre communauté et à l'ingéniosité de nos chercheurs, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé deux traitements qui ciblent les anomalies génétiques sous-jacentes à l'AS.

Nous n'avons pas encore accompli notre mission pour autant. Il nous faut mettre au point et proposer d'autres options et d'autres stratégies thérapeutiques qui contribueront à des progrès décisifs, et continuer à influencer sur l'évolution de l'AS chez toutes les personnes concernées – des nourrissons aux adultes – jusqu'à ce que nous ayons trouvé un remède.

Depuis l'approbation des nouveaux traitements contre l'AS, les personnes concernées se demandent si l'association de ces traitements pourrait se traduire par de meilleurs résultats thérapeutiques. Cette question est très pertinente, puisque les effets de chaque traitement varient d'un patient à l'autre en fonction de nombreux facteurs, tels que l'âge, l'âge au début du traitement, le type d'AS, le stade de la maladie et la gravité des symptômes.

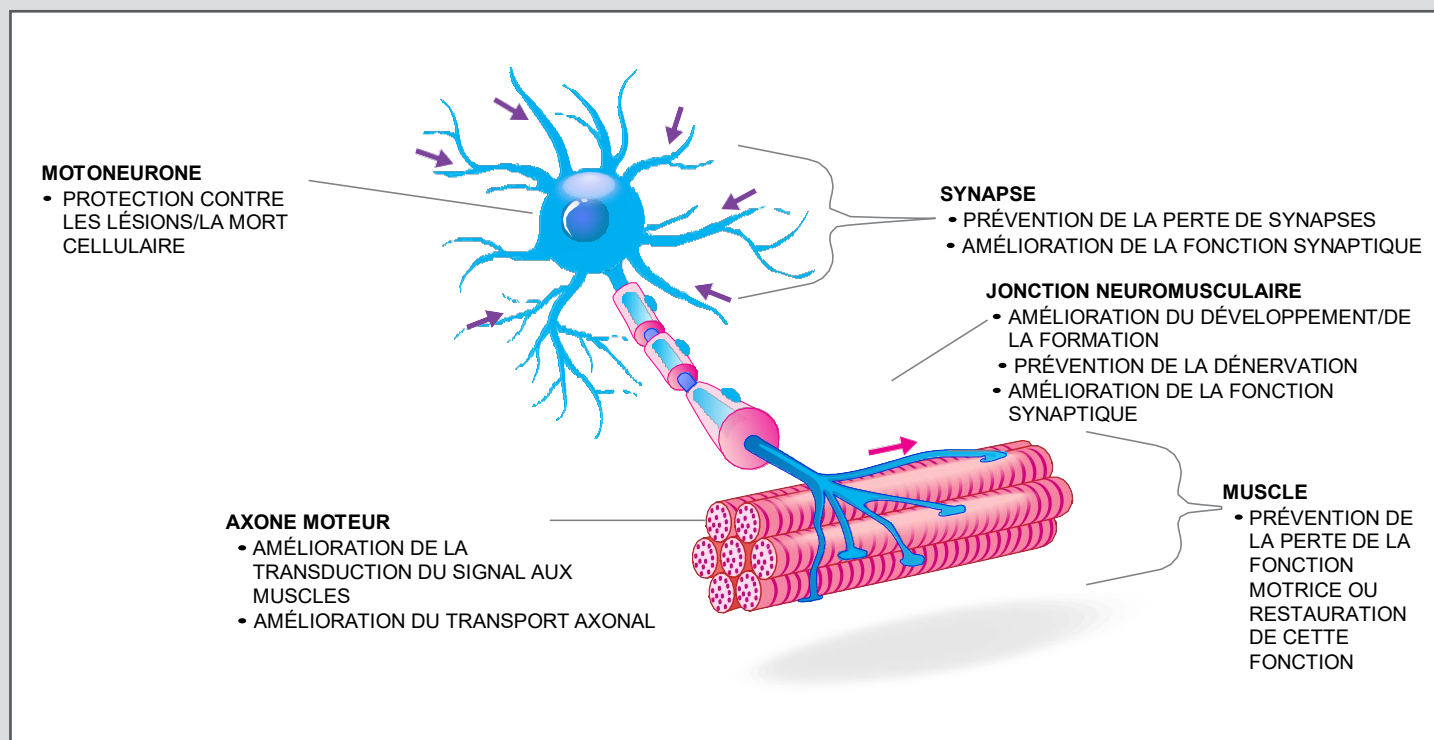
Cure SMA a préparé cette déclaration à l'intention de la communauté de l'AS afin que les familles et les aidants comprennent mieux les complexités du traitement d'association, notamment ses limites et ses bienfaits potentiels. Grâce à cette ressource, nous espérons fournir aux patients, ainsi qu'à leur famille, des outils fondamentaux sur lesquels ils pourront s'appuyer pour évaluer les options thérapeutiques en collaboration avec leur médecin et opter pour la solution optimale. Comme d'habitude, Cure SMA recommande aux patients de consulter leurs professionnels de la santé pour toute considération d'ordre thérapeutique ou avant de prendre quelque décision thérapeutique que ce soit.

TRAITEMENT DE L'AS

NOUS AVONS FAIT DES PROGRÈS, MAIS IL RESTE DES LACUNES À COMBLER

Diverses stratégies de traitement de l'AS sont étudiées actuellement. La première vise à accroître la quantité de protéines SMN (*survival motor neuron*; survie des motoneurones) dans le corps en remplaçant ou en corrigeant le gène *SMN1* défectueux ou en modulant le « gène de réserve » *SMN2*, qui est peu fonctionnel. Ce type de stratégie est dit « dépendant des gènes *SMN* ». La deuxième stratégie, dite « indépendante des gènes *SMN* », consiste quant à elle à cibler d'autres voies, systèmes ou processus (voir la figure 1 et le tableau 1).

FIGURE 1 – CIBLES THÉRAPEUTIQUES POSSIBLES DÉFINIES À CE JOUR



Motoneurone inférieur (ou périphérique) : cellule nerveuse (neurone) dont le corps cellulaire se situe dans la moelle spinale (moelle épinière) et dont l'axone se projette au-delà de celle-ci pour innerver les muscles et commander les mouvements; la perte des motoneurones inférieurs est considérée comme un signe distinctif de l'AS; **axone moteur** : fin prolongement du neurone qui transmet l'information nerveuse à d'autres neurones et aux muscles sous la forme d'impulsions électriques; **synapse** : structure qui permet au 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 grâce à cette jonction que le motoneurone est capable de transmettre un signal à la fibre musculaire et de provoquer ainsi une contraction musculaire; **muscle** : organe constitué de filaments d'actine et de myosine qui, en glissant les uns contre les autres, provoquent une contraction à l'origine d'une modification de la longueur et de la forme des cellules musculaires et donc de la force et du mouvement.

TABLEAU 1 – STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DÉPENDANTES DES GÈNES <i>SMN</i>	STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES INDÉPENDANTES DES GÈNES <i>SMN</i>
Thérapie génique Remplacement du gène <i>SMN1</i> manquant à l'aide d'un vecteur viral	Neuroprotection Protection contre les lésions ou la détérioration des neurones
Activation du promoteur du gène <i>SMN2</i> Augmentation de l'activation du gène <i>SMN2</i> qui se traduit par la production d'une protéine plus fonctionnelle	Amélioration de la fonction musculaire Prévention de la perte de la fonction motrice ou restauration de celle-ci
Modification de l'épissage du gène <i>SMN2</i> Correction de l'épissage du gène <i>SMN2</i> visant la production de transcrits pleine longueur contenant l'exon 7	Fonction neuronale Amélioration de la transmission neuronale

Grâce aux récentes découvertes qui ont abouti à l'approbation de deux nouveaux traitements par la FDA, la communauté de l'AS dispose désormais de nouvelles options thérapeutiques. Cela dit, étant donné les nombreuses variables qui entrent en ligne de compte (telles que la gravité des symptômes, l'âge lors de leur apparition et leur retentissement sur les activités quotidiennes, qui varient d'un patient à l'autre), il se peut que ces traitements ne conviennent pas à tous les patients ou qu'ils ne soient pas efficaces dans tous les cas. Sans compter que leur mode d'administration et les problèmes d'innocuité qui leur sont associés peuvent alourdir considérablement le fardeau imposé aux patients et à leur famille.

Au fur et à mesure que nous acquérons de l'expérience avec ces nouveaux traitements dans un contexte de pratique clinique réel, nous comprenons mieux comment ils agissent et dans quels contextes thérapeutiques leur efficacité est optimale. De même, nous cernons mieux les lacunes thérapeutiques qui persistent.

Il semble par exemple que les interventions thérapeutiques seraient plus efficaces lorsqu'elles sont entreprises dès les premiers stades de l'AS (avant que les symptômes ne se manifestent). Il resterait donc d'importants besoins à combler chez les patients dont l'AS est plus avancée et qui peuvent avoir besoin à la fois de traitements qui ciblent les symptômes et de traitements qui ciblent les anomalies génétiques à l'origine de leur maladie.

Comme le démontrent le rapport déterminant de Cure SMA *Voice of the Patient*¹ sur le point de vue des patients et les enquêtes réalisées, il reste tout un éventail de besoins médicaux importants que seules de nouvelles stratégies thérapeutiques pourront combler : problèmes respiratoires, problèmes d'alimentation, perte de mobilité, incapacité à communiquer et détresse, entre autres.

Le concept de *traitement d'association* repose sur les bienfaits additionnels ou synergiques que l'on peut observer en ciblant simultanément divers aspects d'une maladie afin d'améliorer le devenir des patients. Nombreux sont les exemples de stratégies de traitement d'association ou de « cocktails » thérapeutiques qui ont marqué l'histoire récente de la médecine parce qu'ils ont permis d'améliorer la prise en charge de nombreuses maladies graves, comme l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), divers types de cancers et certaines maladies génétiques^{2,3,4}.

La communauté de l'AS cherche activement à établir s'il est possible d'observer de tels résultats chez les patients atteints d'AS, mais n'a pas encore obtenu de preuves concluantes en la matière. La présente déclaration décrit sommairement les possibilités, les précautions et les limites dont il faut tenir compte dans l'évaluation de ces stratégies de traitement d'association, et commence pour ce faire par définir clairement le terme *traitement d'association*.

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>

DÉFINITION DU TERME *TRAITEMENT D'ASSOCIATION*

DANS LE CAS DE L'AS

Le terme *traitement d'association* peut désigner diverses notions selon la maladie ou la situation considérée. Il renvoie parfois à l'association de plusieurs stratégies thérapeutiques. On l'utilise par exemple dans le contexte du traitement du cancer lorsque la chimiothérapie est associée à la radiothérapie et/ou à un traitement chirurgical. Le terme *traitement d'association* peut également désigner la stratégie qui consiste à employer plusieurs types de médicaments consécutivement ou en alternance. C'est ce qu'on fait notamment dans le traitement de certains cancers, lorsque le patient reçoit d'abord une immunothérapie destinée à stimuler son système immunitaire, puis une chimiothérapie ou un traitement ciblé peu après. Il s'agit en quelque sorte de porter deux coups durs à la maladie.

Voici comment nous avons défini le terme *traitement d'association* aux fins de la présente déclaration : « Utilisation concomitante d'au moins deux agents thérapeutiques (en général, médicaments ou agents biologiques) qui peuvent être dotés ou non du même mode d'action. » Il ne faut surtout pas oublier que les effets de certains traitements persistent longtemps après leur administration (c'est le cas notamment de la thérapie génique de remplacement). Par conséquent, dans cette définition, « utilisation concomitante » englobe également les cas où un médicament qui n'est administré qu'une seule fois peut continuer à exercer des effets biologiques sur le patient.

STRATÉGIES DE TRAITEMENT D'ASSOCIATION

VUE D'ENSEMBLE

À la lumière des effets positifs des traitements d'association observés dans le cas d'autres maladies, la communauté de l'AS s'efforce activement de comprendre si de tels traitements pourraient améliorer l'issue de l'AS. Les données probantes à l'appui de l'efficacité des « cocktails » thérapeutiques utilisés contre des maladies graves, tels que la trithérapie antirétrovirale à base d'AZT (azidothymidine) pour le traitement de l'infection par le VIH/sida⁵ et les polychimiothérapies comme le protocole R-CHOP (rituximab [Rituxan], cyclophosphamide, chlorhydrate de doxorubicine, vincristine [Oncovin] et prednisolone) pour le traitement du lymphome, ne cessent de s'accumuler⁶.

En outre, en oncologie, les traitements de référence de nombreux types de tumeurs associent désormais des médicaments appartenant à diverses classes thérapeutiques, à l'instar des schémas qui associent un traitement ciblé à une immunothérapie. Ces progrès thérapeutiques ont suscité un certain enthousiasme. Reste à savoir si les traitements d'association peuvent être efficaces contre d'autres maladies rares, comme l'AS. Par exemple, on cherche à déterminer si l'association d'un médicament qui régule à la hausse la production de la protéine SMN et d'un médicament qui améliore la fonction musculaire ou qui exerce des effets neuroprotecteurs pourrait entraîner des bienfaits thérapeutiques supérieurs à ceux procurés par chacun de ces médicaments à lui seul.

Quel que soit le contexte thérapeutique, le recours à un traitement d'association est une décision qui doit être prise après mûre réflexion, mise en œuvre judicieusement et fondée sur des arguments scientifiques solides étayés par des données probantes qui permettent de penser que ce traitement entraînera une amélioration des résultats obtenus par les patients, laquelle l'emporte sur les risques accrus qui pourraient être associés au traitement⁷.

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>

CONSIDÉRATIONS RELATIVES AU RAPPORT RISQUES-BIENFAITS LIÉ AU TRAITEMENT D'ASSOCIATION

Il y a de nombreux facteurs à prendre en compte, notamment la nécessité de trouver un juste équilibre entre les bienfaits potentiels du traitement d'association et le risque accru de problèmes d'innocuité qu'il pourrait comporter. Il faut comprendre également que l'utilisation concomitante de plusieurs traitements peut générer des coûts additionnels.

Plus particulièrement, il ne faut surtout pas partir du principe que le traitement d'association est toujours un gage d'amélioration des bienfaits ou des résultats thérapeutiques. Au contraire, dans certains cas, l'association d'au moins deux traitements peut se traduire par une diminution de l'efficacité et par une augmentation des effets secondaires comparativement à l'utilisation de l'un de ces traitements seulement. En effet, des cas où le traitement d'association a entraîné des bienfaits minimes (si tant est qu'il en ait eu) et une toxicité accrue ont été rapportés dans le cadre d'études sur diverses maladies, y compris la polyarthrite rhumatoïde et de nombreux types de cancer^{8,9}.

Les études cliniques visant à évaluer les effets possibles d'un traitement d'association consistent souvent à comparer les résultats de ce traitement à ceux d'une monothérapie (utilisation d'un seul traitement). En général, un traitement d'association est jugé efficace s'il entraîne globalement une meilleure réponse thérapeutique que celle que chacune de ses composantes entraînerait si elle était administrée en monothérapie. Cela dit, comme les traitements d'association peuvent avoir des effets additifs ou même synergiques, qui sont attribuables aux interactions chimiques et biologiques entre les divers composés utilisés, c'est généralement l'ampleur de l'amélioration des résultats procurée par ces traitements qui pèse le plus lourd dans la balance lors de l'évaluation de leur potentiel thérapeutique¹⁰.

Il convient de noter par ailleurs que les effets du traitement d'association varieront en fonction des modes d'action des médicaments qui le composent. Par exemple, dans le cas de l'AS, l'utilisation de plusieurs médicaments qui régulent à la hausse la production de la protéine SMN n'entraînera peut-être pas de bienfaits additionnels si l'utilisation d'un seul d'entre eux suffit pour atteindre le seuil associé à un effet maximal sur ce paramètre. En revanche, l'association d'un tel médicament avec un agent doté d'un mode d'action différent (p. ex. un agent destiné à améliorer la fonction musculaire) pourrait s'avérer bénéfique, puisque ces deux agents pourraient avoir des effets positifs additifs.

D'autres facteurs doivent être pris en compte lorsqu'un traitement d'association est envisagé, notamment le moment de l'administration et la progression de la maladie. Par exemple, il est essentiel d'établir dans quelle mesure le stade de la maladie (stade précoce vs stade avancé) pourrait influencer sur l'efficacité d'une stratégie de traitement d'association.

Cette question se pose régulièrement dans l'évaluation de l'efficacité probable d'un traitement (on suppose généralement que l'instauration d'un traitement dès les premiers stades de la maladie peut accroître les chances d'observer une issue favorable). Mais il y aurait également des nuances additionnelles à apporter (éventuelle augmentation des risques et interactions médicamenteuses indésirables) qui revêtent une importance particulière dans le cas du traitement d'association.

Dans la suite de cette déclaration, nous décrivons en détail les facteurs à prendre en considération dans le contexte de l'AS.

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>

FACTEURS À PRENDRE EN COMPTE DANS L'ÉVALUATION DU TRAITEMENT D'ASSOCIATION

INNOCUITÉ ET EFFICACITÉ

L'IMPORTANCE DE L'ÉVALUATION DES PROBLÈMES D'INNOCUITÉ DES TRAITEMENTS D'ASSOCIATION

Tout type de traitement comporte certains risques. C'est pour cette raison que la FDA examine rigoureusement les données cliniques sur tous les nouveaux médicaments et tous les agents biologiques : elle souhaite s'assurer qu'ils peuvent être administrés en toute sécurité à la population de patients cible.

Après la mise en marché de ces médicaments, les professionnels de la santé les utilisent généralement suivant les indications approuvées dans la monographie et hésitent à associer des médicaments destinés à la monothérapie en l'absence de données probantes étayant l'innocuité d'une telle association.

L'innocuité de l'association d'au moins deux traitements approuvés doit être évaluée dans le cadre d'essais cliniques ou à partir de registres ou de protocoles de collecte de données obtenues en contexte réel rigoureux, l'objectif étant d'aller au-delà de l'établissement des profils d'innocuité respectifs de chacun de ces traitements lorsqu'ils sont utilisés seuls. Par exemple, l'administration concomitante de divers traitements peut provoquer des interactions chimiques ou biologiques. On a fait état de cas où les effets de l'un des agents d'un « cocktail » médicamenteux sur la clairance des autres agents auxquels il était associé se sont traduits par une issue plus défavorable que celle entraînée par ces agents utilisés en monothérapie¹².

Par ailleurs, il se peut que le tableau d'effets secondaires établi pour un médicament s'aggrave ou change complètement lorsque celui-ci est utilisé en association avec d'autres agents.

Il existe un vaste corpus de données probantes sur les interactions médicamenteuses observées dans le cas de diverses maladies et de diverses stratégies thérapeutiques¹³. Par conséquent, il faut évaluer le profil d'innocuité de toute stratégie de traitement d'association contre l'AS ainsi que le risque d'interactions qui pourrait être associé à celle-ci. Il faut également tenir compte de la voie d'administration lorsqu'on évalue la possibilité d'administrer deux médicaments en concomitance 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 FACTEURS IMPORTANTS À PRENDRE EN COMPTE

COUVERTURE, REMBOURSEMENT ET ACCÈS

Le processus de mise au point de traitements d'association efficaces contre l'AS est loin de se limiter aux considérations scientifiques, cliniques et réglementaires abordées jusqu'ici. Il englobe d'autres volets importants, tels que l'accès et le remboursement de ces traitements.

Lorsque les assureurs prennent des décisions relatives à la couverture et au remboursement des médicaments, ils se fient aux données probantes générées pendant le processus de recherche et de développement ainsi qu'aux données recueillies après la commercialisation (qui sont parfois appelées *données obtenues en contexte réel*). Tout comme les données cliniques, les données obtenues en contexte réel sont l'un des principaux facteurs à prendre en compte dans l'évaluation du rapport risques-bienfaits d'associations médicamenteuses. Mais en cas d'association de médicaments administrés en monothérapie, le processus décisionnel se complique et il est plus difficile de garantir aux patients l'accès à l'association en question. Les payeurs veulent qu'on leur présente des données qui démontrent clairement les bienfaits additionnels et le profil d'innocuité associés à l'utilisation concomitante d'au moins deux traitements.

Et pour compliquer le tout, comme tous les payeurs n'interpréteront pas les données issues des mêmes études de la même façon, les décisions relatives à la couverture risquent de ne pas être unanimes. Par conséquent, les familles qui envisagent le recours à un traitement d'association doivent être bien conscientes des éventuelles répercussions financières d'une telle stratégie.

FARDEAU IMPOSÉ AUX PATIENTS ET AUX AIDANTS

Il faut non seulement comprendre les effets de l'utilisation concomitante de divers traitements sur le devenir des patients, mais il faut également évaluer ses effets sur le quotidien des patients et de leurs aidants et trouver un juste équilibre en la matière. La posologie ainsi que les schémas et les voies d'administration des médicaments utilisés en concomitance sont autant de facteurs qui doivent être pris en considération. En effet, l'ajout d'autres médicaments au schéma thérapeutique du patient pourrait alourdir le fardeau qui pèse sur les épaules de sa famille et engendrer notamment de l'absentéisme au travail ou à l'école. Sans compter le fardeau additionnel qui pourrait être associé à la surveillance de l'innocuité du traitement d'association (qui pourrait être beaucoup plus contraignante que celle qui s'impose dans le cas d'une monothérapie). Il va sans dire que tous ces facteurs doivent être examinés avec soin dans l'évaluation d'une stratégie de traitement d'association.

L'APPROBATION DES MONOTHÉRAPIES, UNE PRIORITÉ

Enfin, il est important de reconnaître les difficultés additionnelles, y compris les coûts et les obstacles logistiques potentiels, que doivent surmonter les entreprises qui mettent au point des médicaments susceptibles d'être utilisés en association avec d'autres médicaments. Comme il a été mentionné précédemment, le fardeau additionnel associé à la production de données précliniques, à la réalisation des essais cliniques nécessaires, à la soumission de demandes d'évaluation aux organismes de réglementation ainsi qu'aux activités liées à la commercialisation et à l'obtention du remboursement est un facteur qui influe également sur les décisions prises par les entreprises pharmaceutiques. Ces questions se compliquent lorsque les médicaments envisagés pour un traitement d'association sont produits par au moins deux entreprises différentes, auquel cas une collaboration interentreprises peut s'avérer nécessaire.

Dans le cas de l'AS, où le traitement de référence repose sur des médicaments qui accroissent la production de la protéine SMN, les entreprises pharmaceutiques qui mettent au point de nouveaux agents de ce type chercheront en toute logique à faire approuver l'utilisation de ceux-ci en monothérapie en priorité. Par conséquent, les entreprises qui mettent au point des médicaments dotés d'autres modes d'action devront évaluer si elles doivent d'abord faire approuver l'utilisation de ces médicaments en monothérapie ou si elles doivent chercher à concevoir leurs essais de façon à y admettre des patients qui utilisent déjà un médicament qui accroît la production de la protéine SMN. Cette stratégie, qui consiste à tirer parti des traitements de référence en associant des agents approuvés à des agents novateurs dotés d'un mode d'action différent, est souvent employée en oncologie. En effet, nombreuses sont les études cliniques qui visent à évaluer les effets de l'association de deux ou trois agents avec la chimiothérapie standard.

CONCLUSION

À Cure SMA, nous nous sommes fixé comme objectif stratégique de trouver d'autres cibles thérapeutiques que les gènes *SMN* afin de mettre au point des traitements qui seront utiles aux patients symptomatiques, que ces traitements soient utilisés seuls ou en association. À cette fin, nous tiendrons compte de tous les facteurs énumérés dans la présente déclaration à l'intention de la communauté. En décrivant sommairement ces facteurs, nous cherchons à aider les patients, leur famille et leurs aidants à mieux comprendre les options envisageables et à se pencher sur des questions importantes.

Les progrès cliniques et scientifiques à l'origine de la mise au point de nouveaux traitements contre l'AS contribuent à améliorer les résultats obtenus par les patients et sont véritablement porteurs d'espoir pour notre communauté, même s'il reste d'importants besoins à combler au sein de celle-ci. Il va sans dire que la possibilité d'exploiter au mieux ces nouveaux agents administrés en monothérapie en les associant, afin d'accélérer les progrès thérapeutiques et d'améliorer les résultats obtenus à tous les stades de la maladie par des patients de tous âges, soulève bien des questions. Comme il a été précisé précédemment, toute tentative de mise au point d'une stratégie de traitement d'association contre l'AS visant à concrétiser une telle possibilité devrait être étayée par des arguments scientifiques solides et faire l'objet d'études cliniques ayant pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la stratégie en question.



twitter.com/cureSMA



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



facebook.com/cureSMA



youtube.com/user/FamiliesofSMA1



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



925 Busse Road, Elk Grove Village, IL 60007

États-Unis

Tél. : 1 800 886-1762 · Téléc. : 847 367-7623 · info@cureSMA.org · cureSMA.org