

ENMC Lay Summary
Nemaline Myopathie Konferenz
6. bis 8. September 2019

Organisatoren: Laurent Servais, Carsten Bönnemann, Ulrike Schara, Carina Wallgren-Pettersson

Beschreibung des Workshops:

Vom 6. bis 8. September 2019 fand in Hoofddorp, Niederlande, der 250. ENMC-Workshop mit dem Titel „Clinical Trial Readiness in Nemaline Myopathy“ statt. Eine multidisziplinäre Gruppe von 21 Experten aus 10 Ländern (Brasilien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Schweden, Großbritannien, den Niederlanden und den USA) nahm an dem Workshop teil, darunter 19 klinische Forscher und Grundlagenforscher sowie zwei Patientenvertreter.

Hintergrund:

Nemaline Myopathie (NM) oder Stabmyopathie ist eine seltene pädiatrische neuromuskuläre Erkrankung, die durch genetische und klinische Variabilität gekennzeichnet ist. Die Nemaline Myopathie wird am häufigsten durch Mutationen im *NEB*-Gen verursacht, das die Struktur eines als Nebulin bekannten Proteins bestimmt, oder durch eine Mutation im *ACTA1*-Gen, das für ein als Skelett-Alpha-Actin bekanntes Protein kodiert. Es gibt mehrere andere seltene Gene, von denen ebenfalls bekannt ist, dass sie eine Nemaline Myopathie verursachen.

Die Nemaline Myopathie ist in ihrer klassischsten Form durch einen möglicherweise schwerwiegenden angeborenen Ausbruch und eine langsam fortschreitende Symptomkonstellation gekennzeichnet, einschließlich Hypotonie, Bulbärsymptomatik (d.h. Schwäche der Gesichtsmuskulatur und des Schluckaktes), Muskelschwäche, die sich auf die Arme und Beine auswirkt sowie eine Schwäche der Atemmuskulatur, die eine Ateminsuffizienz bedingen kann, die manchmal sehr schwerwiegend sein kann.

Gegenwärtig gibt es keine Behandlung für die Nemaline Myopathie, und das Aufkommen neuer Therapieansätze auf diesem Gebiet hat eine dringend benötigte Diskussion zwischen Grundlagenforschern und Klinikern über die klinische Studienbereitschaft bei Nemalin-Myopathie-Patienten ausgelöst.

Die klinische Erprobung therapeutischer Ansätze zur Behandlung der Nemaline Myopathie kann eine Herausforderung darstellen, da verschiedene genetische Ursachen bekannt sind und einige der zugrunde liegenden genetischen Mechanismen noch nicht hinreichend verstanden sind. Zu diesem Zweck war es das Ziel dieses ENMC-Workshops, das Studiendesign zu diskutieren und einen gut geplanten und aussagekräftigen Ansatz für die *Natural History Study* (NHS) zu entwickeln, bei dem ergebnis-relevante Methoden mit dem langfristigen Ziel, die Voraussetzungen für eine klinische Studie zu schaffen.

Um sicherzustellen, dass NHS-Daten künftige klinische Studien unterstützen, sollte das Design des NHS auf die für NM typischen klinischen Schlüsselmerkmale abzielen, die reproduzierbar an mehreren Standorten ermittelt werden können, um die Zeit des Patienten optimal zu nutzen und vor allem eine breite Anwendung zu fördern. Die Outcome-Maßnahmen zur Behandlung der Nemaline Myopathie wurden sowohl in der Erwachsenen- als auch in der Kinderpopulation sorgfältig abgewogen und entsprechend dem ambulanten oder nicht ambulanten Status der Patienten eingeordnet. Wichtige Bereiche sind: Messungen für Motorik / Kraft, Atemfunktion und Bulbärfunktionen.

Neben dem sorgfältigen Design von Studien zur *NHS* ist es für Experten auf diesem Gebiet wichtig, dass sie sich auf die Weitergabe derzeit vorhandener Daten zur *NHS* einigen, um wichtige Patientenpopulationen zu identifizieren, die später für therapeutische Eingriffe an entscheidenden Punkten der Krankheit eingesetzt werden können. Die Experten müssen auch Informationen über ihre aktuellen Patientenkohorten austauschen.

In Zukunft müssen wir mit Sponsoren sowie potenziellen kommerziellen Partnern zusammenarbeiten, um die internationalen *NHS* Bemühungen zur Behandlung der Nemaline Myopathie zu unterstützen. Es ist sinnvoll, mit den wichtigsten Aufsichtsbehörden und Kostenträgern sowohl in den USA als auch in Europa zusammenzutreffen, um sicherzustellen, dass Entscheidungen entlang des Translationswegs das Ziel fördern, aussagekräftige *NHS* Daten zu erhalten, die in zukünftige klinische Studien einfließen können.

Das Ziel des Workshops:

- Besprechen der Patientenkohorten in jedem Land
- Diskutieren der *NHS* in jedem Land
- Bestimmen der Länder, die an einer *NHS* teilnehmen möchten
- Bestimmen der sinnvollen Einschlusskriterien
- Ermittlung optimaler Finanzierungsmechanismen für US-amerikanische, europäische, brasilianische und kanadische Zentren
- Verbessern der Zusammenarbeit weltweit
- Auf Arbeiten anderer aufbauen, z.B. Daten aus der *NHS*
- Harmonisierung der Verfahren zwischen den Ländern
- Netzwerk für Studien und Regeln für die Aufnahme in die *NHS* mit dem Ziel, so umfassend wie möglich zu sein, um zukünftige Fortschritte in der Therapie zu ermöglichen und diese sowohl für häufige als auch für seltenere genetische Mutationen

Die Teilnehmer des Treffens teilten ihre Expertise in der Forschung zu einer Reihe von klinisch bedeutsamen Endpunkten mit, insbesondere in Bezug auf pädiatrische und erwachsene Patienten mit Nemaline Myopathie.

Die eingeschränkte Verfügbarkeit von Daten zur *NHS* durch einheitliche, validierte Endpunkte, die zuverlässig zur Entscheidungsfindung in klinischen Studien herangezogen werden können, ist eines der wichtigsten Hindernisse für die Entdeckung und Entwicklung von Arzneimitteln bei neuromuskulären Erkrankungen und insbesondere bei Nemaline Myopathie.

Dieser ENMC-Workshop widmete sich der Beseitigung dieser Lücken und nutzte das klinische und wissenschaftliche Fachwissen von Medizinern, Wissenschaftlern und Patientenvertretern aus der ganzen Welt.

Der Konsens des Workshops bestand darin, diesen Bedarf durch den Aufbau eines *NHS*-Netzwerks an mehreren Standorten und medizinischen Fachzentren in den USA, Kanada, Brasilien und Europa zu decken. Dieses Netzwerk würde dazu dienen, *NHS* an jedem potenziellen Standort mit dem Ziel zu entwickeln, diese Daten gemeinsam zu nutzen, um Informationen über das zukünftige klinische Studiendesign und die Paradigmen für die Behandlung von Patienten zu erhalten.

Die folgenden wichtigen Ergebnisse wurden erzielt:

1. Harmonisierung der Krankheitsklassifikation / Diagnose klinisch, genetisch und pathologisch

2. Bestimmung der formalen Einschlusskriterien für *NHS* Studien bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten
3. Konsens über Ergebnismaße (motorische, respiratorische und bulbäre Funktionen) für pädiatrische und erwachsene Patienten, die an *NHS* Studien an allen Standorten teilnehmen
4. Verpflichtung zum offenen Austausch von Daten und Proben, zusammen mit Erkenntnissen, die in der gesamten Nemaline Myopathie-Community von gewonnen wurden
5. Vereinbarung zur Zusammenarbeit mit den USA, Kanada, Brasilien und Europa

Plan für die Zukunft:

In Zukunft werden die USA und Kanada einen Plan für eine kollaborative Erhebung von Daten zu *NHS* Studien zur Behandlung der Nemaline Myopathie unter Verwendung des MDA-Netzwerks (Muscular Dystrophy Association) haben. Die europäischen Länder und auch Brasilien werden daran arbeiten, einen ähnlichen Rahmen für ihre *NHS* zu entwickeln.

Die *Community* ist jetzt wesentlich besser vorbereitet, um die Entwicklung von Studien zur *NHS* über Kontinente hinweg zu initiieren und die *Community* auf die Bereitschaft für klinische Studien vorzubereiten.

Die Mitglieder der Lenkungsgruppe für das Konsortium wurden ernannt und die Fortschritte werden innerhalb von sechs Monaten nach dieser Sitzung überprüft. Ein vollständiger Bericht wird in Neuromuscular Disorders (pdf) veröffentlicht.