

Beschrijving van de workshop:

De 250e ENMC-workshop met de titel "Optimalisatie van klinische studies bij Nemaline myopathie" vond plaats van 6 tot 8 september 2019 in Hoofddorp, Nederland. Een multidisciplinaire groep van 21 personen uit 10 verschillende landen (Brazilië, Finland, Frankrijk, Duitsland, Italië, Spanje, Zweden, Groot-Brittannië, Nederland en de Verenigde Staten) woonden de workshop bij. De groep bestond uit 19 specialisten en wetenschappers, alsmede twee patiëntvertegenwoordigers.

Achtergrond:

Nemaline myopathie (NM) is een zeldzame neuromusculaire aandoening die meestal begint op kinderleeftijd met een variabele ziekte ernst. NM wordt in de meeste gevallen veroorzaakt door een mutatie in een van de volgende twee genen: 1) het NEB gen, betrokken bij de vorming van het Nebuline eiwit, of 2) het ACTA1- gen, dat codeert voor de skeletspier alfa-actine. Daarnaast zijn er verschillende andere zeldzame genen waarvan ook bekend is dat ze Nemaline myopathie veroorzaken.

De meest klassieke vorm van NM is aangeboren en wordt gekenmerkt door het geleidelijk aan optreden van de volgende symptomen: hypotonie (verlaagde spierkracht), bulbaire zwakte (zwakte van gezicht- en slikspieren), spierzwakte van de armen en benen, evenals zwakte van de luchtwegen wat kan leiden tot (ernstige) ademhalingsproblemen.

Momenteel is er geen behandeling voor NM. De opkomst van nieuwe therapeutische benaderingen in het veld, zoals genetische modificatie (gen bewerking), heeft geleid tot een belangrijke discussie tussen fundamentele onderzoekers en klinici over de mogelijkheid tot het uitvoeren van klinische studies in NM patiënten.

Het testen van therapeutische benaderingen voor NM in patiënten is een uitdaging vanwege de verschillende genetische oorzaken. Daarnaast is het ziektemechanisme in nemaline myopathie pas deels opgehelderd. Daarom had deze ENMC-workshop het doel om een studieprotocol voor een epidemiologische en natuurlijk beloop studie (Natural History Study (NHS)) te ontwikkelen. Deze studie is gericht op het voorkomen van NM en het selecteren van praktische en valide uitkomstmaten die gebruikt kunnen worden in toekomstige trials. Om ervoor te zorgen dat de NHS-gegevens toekomstige klinische testen kunnen ondersteunen moet het ontwerp van de NHS gericht zijn op de belangrijke klinische kenmerken van NM. Het is daarbij belangrijk dat de gegevens in meerdere onderzoekscentra kan worden verkregen waarbij zoveel mogelijk patiënten kunnen deelnemen en de belasting van patiënten zo klein mogelijk is. Op te nemen uitkomstmaten zijn: motorische functie, spierkracht, respiratoire functie en slikfunctie. Dit dient toegespitst te zijn op kinderen en volwassenen en ambulante en rolstoel gebonden patiënten.

Naast een zorgvuldige opzet van de NHS, is het belangrijk dat experts in het veld overeenstemming bereiken over het delen van al bestaande NHS data om belangrijke patiëntpopulaties te identificeren, die later kunnen worden gebruikt voor therapeutische interventie op cruciale punten in het ziekteverloop. Het is ook belangrijk voor specialisten om informatie te delen met patiënten.

In de toekomst moet er samengewerkt worden met sponsors van academische studies en potentiële commerciële partners (farmaceutische industrie) om te helpen bij de ondersteuning van internationale NHS-inspanningen in NM. Het is ook belangrijk om de belangrijkste regelgevers en geldverstrekkers te ontmoeten, zowel in de VS als in Europa.

Het doel van de workshop:

- Bespreken van de reeds bekende patiëntengroepen per land

- Beschikbaarheid van informatie over het ziekteverloop per land
- Vaststelling welke landen mee gaan doen aan NHS
- Bepaling welke inclusiecriteria (welke patiënten kunnen worden opgenomen in NHS) het belangrijkste zijn om NHS verder te brengen
- Bepaling van optimale financieringsmechanismen in medische centra in de VS, Europa, Brazilië en Canada
- De samenwerking wereldwijd verhogen/verbeteren
- Voortbouwen op werk van anderen, b.v. deel gegevens over ziekteverloop, leer van eerdere NHS's bij zeldzame neuromusculaire aandoeningen
- Harmonisatie van procedures tussen landen (bijv. resultaten, registers)
- Een studienetwerk ontwikkelen om inzicht te krijgen hoe we zowel de gewone als zeldzamere genetische mutaties in NM kunnen volgen.
- Expertise delen op het gebied van klinisch betekenisvolle eindpunten, m.b.t. zowel volwassen NM patiënten als kinderen met deze aandoening.

Een van de belangrijkste belemmeringen in de ontdekking en ontwikkeling van geneesmiddelen bij neuromusculaire aandoeningen – ook voor NM –, is de beperkte beschikbaarheid van gegevens van uniforme en gevalideerde uitkomstmaten die betrouwbaar kunnen worden gebruikt om beslissingen in klinische onderzoeken te nemen. Deze ENMC workshop was bedoeld om deze belangrijke kloof te dichten door gebruik te maken van klinische en wetenschappelijke expertise van neuromusculaire artsen, academische wetenschappers en patiënten vertegenwoordigers van over de hele wereld.

Om aan deze behoefte te voldoen werd afgesproken om een NHS-netwerk op te richten met de verschillende deskundige medische centra in de VS, Canada, Brazilië en Europa. Dit netwerk zal dienen om NHS op elke potentiële onderzoeks-locatie te ontwikkelen en heeft als doel om gegevens en informatie te delen over toekomstige klinische studies en behandelpatronen van patiënten aldaar.

De volgende belangrijke resultaten werden behaald:

1. Harmonisatie van ziekteclassificatie o.g.v. klinische, genetische en pathologische diagnose
2. Bepaling van formele inclusiecriteria voor NHS, voor zowel kinderen als volwassen NM patiënten
3. Consensus over uitkomstmaten (motorische functie, spierkracht respiratoire en slikfunctie) voor zowel kinderen als volwassen NM patiënten die deelnemen aan NHS op alle locaties
4. Samenwerken aan een open uitwisseling van gegevens en laboratorium samples en het uitwisselen van ervaringen in de NM gemeenschap door vertegenwoordigers van NM patiëntenorganisaties
5. Overeenkomst om samen te werken met de VS, Canada, Brazilië en Europa

Toekomstplan:

In de toekomst zullen de VS en Canada een plan ontwikkelen voor een gezamenlijke gegevensverzameling van NHS data in NM, met behulp van het Muscular Dystrophy Association (MDA) netwerk. Europese landen, en ook Brazilië, zullen werken aan het ontwikkelen van een vergelijkbaar kader voor een NHS.

Het wetenschappelijke netwerk rondom NM is nu aanzienlijk beter voorbereid om de ontwikkeling van NHS in alle continenten te initiëren en is klaar om de volgende stap richting klinisch onderzoek te ondernemen.

De leden van de stuurgroep voor het consortium zijn benoemd en de voortgang zal binnen zes maanden na deze vergadering worden geëvalueerd.