



250^{ème} atelier international de l'ENMC :

Lieu : Hoofddorp, Les Pays-Bas

Titre : Préparation aux essais thérapeutiques dans la myopathie à némaline

Date : 6 - 8 Septembre 2019

Organisateurs : Dr J. C. Bönnemann (Etats-Unis), Prof. U. Schara (Allemagne), Prof. L. Servais (France), Dr C. Wallgren-Pettersson (Finlande)

Traduction de ce rapport en :

Hollandais par N. Voermans

Finois par Dr. C. Wallgren-Pettersson

Français par Ms M. Anoussamy

Allemand by Dr A. Roos

Grec by Dr E. Michael

Italien by Dr G. Tasca

Espagnol by Dr F. Munell

Suédois by Prof. N. Darin

Participants: Mme M. Anoussamy (France), Prof. A. Beggs (Etats-Unis), Dr C. Bönnemann (Etats-Unis), Mrs. S. Coquhoun (Royaume-Uni), Prof. N. Darin (Suède), Dr J. Doorduyn (Les Pays-Bas), Dr G. Dziejczapolski (Etats-Unis), Dr T. Evangelista (France), Dr A. Fereiro (France), Dr E. Micahel (Suède), Dr C. Moreno (Brésil), Dr F. Munell (Espagne), Dr S. Neuhaus (Etats-Unis), Dr C. Park (Royaume-Uni), Dr A. Roos (Allemagne), Dr A. Sarkozy (Royaume-Uni), Prof. U. Schara (Allemagne), Prof. L. Servais (Royaume-Uni), Dr G. Tasca (Italie), Dr N. Voermans (Les Pays-Bas) et Dr C. Wallgren-Pettersson (Finlande)

Description de l'atelier :

Le 250^{ème} atelier de l'ENMC intitulé "Préparation aux essais thérapeutiques dans la myopathie à némaline" a eu lieu du 6 au 8 septembre 2019 à Hoofddorp, Les Pays-Bas. Un groupe pluridisciplinaire de 21 personnes venues de 10 pays (Brésil, Finlande, France, Allemagne, Italie, Espagne, Suède, Royaume-Uni, Pays-Bas et Etats-Unis) ont participé à l'atelier, parmi lesquels 19 chercheurs en sciences fondamentales et médecine et 2 représentants de patients.

Contexte:

La myopathie à némaline (MN), ou myopathie à bâtonnets, est une maladie pédiatrique neuromusculaire rare, caractérisée par une variabilité génétique et clinique. La myopathie à némaline est le plus souvent causée soit par une mutation dans le gène NEB, qui détermine

la structure d'une protéine appelée nébuline, soit par une mutation dans le gène ACTA1, codant pour la protéine alpha-actine squelettique. Néanmoins, il y a plusieurs autres gènes connus pour causer une myopathie à némaline.

La myopathie à némaline est caractérisée, dans sa forme la plus classique, par une apparition dans l'enfance, qui peut être sévère, et par une multitude de symptômes lentement progressifs dont l'hypotonie, la faiblesse bulbaire (c'est-à-dire, la faiblesse des muscles du visage et de la déglutition), une faiblesse musculaire affectant les bras et les jambes, ainsi qu'une faiblesse des muscles respiratoires, entraînant une insuffisance respiratoire parfois très sévère.

Actuellement, il n'y a pas de traitement pour la myopathie à némaline et l'émergence de nouvelles approches thérapeutiques, comme la modification de gènes, a nécessité une discussion entre chercheurs en sciences fondamentales et cliniciens au sujet de la préparation d'essais thérapeutiques pour la population de patients atteints de myopathie à némaline.

L'évaluation clinique des approches thérapeutiques pour la myopathie à némaline peut s'avérer difficile car il existe plusieurs causes génétiques connues et que certains mécanismes génétiques sous-jacents restent à déterminer. L'objectif de cet atelier de l'ENMC était alors de discuter de la conception des essais et de développer une étude d'histoire naturelle bien planifiée et pertinente, intégrant des critères d'évaluation pratiques, avec l'objectif à long terme de déterminer les populations de patients appropriées pour les futurs essais thérapeutiques.

Pour que les données de l'étude d'histoire naturelle puissent soutenir de futurs essais thérapeutiques, la conception de l'étude d'histoire naturelle doit viser les caractéristiques clés typiques de la myopathie à némaline. Celles-ci doivent pouvoir être obtenues de manière reproductible sur plusieurs sites pour maximiser la bonne utilisation du temps des patients et, ce qui est important, pour favoriser une large participation des patients. Les critères de jugement pour la myopathie à némaline ont été considérés avec attention à la fois dans les populations adultes et pédiatriques et ont été stratifiés selon le statut ambulatoire du patient. Les domaines importants à inclure sont : les mesures de force et de fonction motrice, les mesures de la fonction respiratoire et les mesures de la fonction bulbaire (ou déglutition)

En plus de concevoir minutieusement une étude d'histoire naturelle, il sera important pour les experts dans le domaine de s'accorder sur le partage de toutes données d'histoires naturelles existantes pour identifier les populations clés de patients qui pourront plus tard être la cible d'intervention thérapeutique à des points cruciaux de l'évolution de la maladie. Il sera également important que les experts actuels partagent l'information sur leurs cohortes de patients atteints de myopathie à némaline.

Pour aller de l'avant, nous devons nous engager avec des promoteurs d'essais cliniques institutionnels locaux ainsi qu'avec d'éventuels partenaires industriels afin de soutenir l'effort international pour la mise en place de l'étude d'histoire naturelle dans la myopathie à némaline. Il est également important de rencontrer les principaux régulateurs et payeurs, tant aux États-Unis qu'en Europe, afin de s'assurer que les décisions prises tout au long du programme de recherche translationnelle traduiront l'objectif d'obtenir des données significatives sur l'histoire naturelle qui pourront être intégrées aux futurs essais thérapeutiques.

Les objectifs du workshop :

- Discuter les cohortes de patients dans chaque pays
- Discuter de la faisabilité d'une étude d'histoire naturelle dans chaque pays

- Déterminer les pays qui pourraient participer à l'étude d'histoire naturelle
- Déterminer quel critère d'inclusion serait le plus bénéfique pour l'avenir de l'étude d'histoire naturelle
- Déterminer les mécanismes optimaux de financement des centres américains, européens, Brésiliens et Canadiens.
- Augmenter la collaboration internationale
- S'appuyer sur le travail effectué par d'autres, par exemple partager des données d'histoire naturelle, tirer des leçons de précédentes études d'histoires naturelles dans le domaine des maladies neuromusculaires rares.
- Harmoniser les procédures entre pays (par exemple, critères d'évaluation, registres)
- Créer un réseau autour de l'essai et définir des règles d'inclusion dans l'étude d'histoire naturelle, dans le but d'être aussi inclusifs que possible afin de permettre de futures avancées technologiques en matière de traitement, permettant ainsi de garantir l'équité vis-à-vis des mutations génétiques communes et plus rares dans la myopathie à némaline.

Les participants à la réunion ont partagé leur expertise en matière de recherche sur un éventail de paramètres cliniques significatifs concernant particulièrement les patients pédiatriques et adultes atteints de myopathie à némaline.

La disponibilité limitée des données d'histoire naturelle obtenues grâce à des critères d'évaluation standardisés et validés pouvant être utilisées de manière fiable pour prendre des décisions au cours d'essais thérapeutiques est l'un des obstacles majeurs à la découverte et au développement de médicaments dans les maladies neuromusculaires, et en particulier dans la myopathie à némaline.

Cet atelier de l'ENMC visait à combler cette lacune en tirant parti de l'expertise clinique et scientifique de médecins neuromusculaires, de scientifiques académiques et de représentants de patients du monde entier.

Le consensus de l'atelier a été de répondre à ce besoin en mettant en place un réseau étude d'histoire naturelle sur plusieurs sites et centres médicaux spécialisés aux États-Unis, au Canada, au Brésil et en Europe. Ce réseau servira à développer l'étude d'histoire naturelle sur chaque site potentiel dans le but de partager ces données pour éclairer la conception des futurs essais thérapeutiques et les standards de soins des patients.

Les principaux résultats obtenus sont les suivants :

1. Harmonisation de la classification / du diagnostic de la maladie sur les plans clinique, génétique et pathologique
2. Détermination des critères d'inclusion formels pour les études d'histoire naturelle chez les patients enfants et adultes
3. Consensus sur les critères d'évaluation (fonction motrice, respiratoire et bulbaire) pour les patients pédiatriques et adultes prenant part aux études d'histoire naturelle sur tous les sites
4. Engagement de la part des représentants des groupes de défense des droits des patients de partager ouvertement les données, les exemples et les enseignements à la communauté des patients atteints de myopathie à némaline

5. Accord de travailler en partenariat avec les États-Unis, le Canada, le Brésil et l'Europe

Feuille de route pour l'avenir :

Prochainement, les États-Unis et le Canada disposeront d'un plan pour la collecte collaborative de données d'étude d'histoire naturelle sur la myopathie à némaline, grâce au réseau de l'association Muscular Dystrophy Association (MDA). Les pays européens, ainsi que le Brésil, travailleront à développer un cadre similaire pour leur étude d'histoire naturelle.

La Communauté est maintenant beaucoup mieux préparée pour lancer le développement d'études d'histoire naturelle sur tous les continents, préparant ainsi la communauté à la mise en place d'essais thérapeutiques.

Les membres du groupe de pilotage du consortium ont été nommés et les progrès seront examinés dans les six mois suivant cette réunion.



Un rapport complet sera publié dans le Journal Neuromuscular Disorders (pdf).