

250 ° seminario internazionale ENMC:

Luogo: Hoofddorp, Paesi Bassi

Titolo: Preparazione alla sperimentazione clinica nelle miopatie nemaliniche

Data: 6-8 settembre 2019

Organizzatori: Dr J. C. Bönnemann (USA), Prof. U. Schara (Germania), Prof. L. Servais (Francia), Dr C. Wallgren-Pettersson (Finlandia)

Traduzioni di questo rapporto in:

Olandese di N. Voermans

Finlandese della dott.ssa C. Wallgren-Pettersson

Francese di M. Annoussamy

Tedesco del dott. A. Roos

Greco della dott.ssa E. Michael

Italiano del dott. G. Tasca

Spagnolo della dott.ssa F. Munell

Svedese del Prof. N. Darin

Partecipanti: M. Annoussamy (Francia), Prof. A. Beggs (USA), Dr C. Bönnemann (USA), Sig.ra S. Colquhoun (Regno Unito), Prof. N. Darin (Svezia), Dr J. Doorduyn (Paesi Bassi), Dr G. Dziewczapolski (USA), Dr T. Evangelista (Francia), Dr A. Ferreira (Francia), Dr E. Michael (Svezia), Dr C. Moreno (Brasile), Dr F. Munell (Spagna), Dr S. Neuhaus (USA), Mr. C. Park (Regno Unito), Dr A. Roos (Germania), Dr A. Sarkozy (Regno Unito), Prof. U. Schara (Germania), Prof. L. Servais (Regno Unito), Dr G. Tasca (Italia), Dr N. Voermans (Paesi Bassi) e Dr C. Wallgren-Pettersson (Finlandia)

Descrizione del seminario:

Dal 6 all'8 settembre 2019 si è tenuto a Hoofddorp, nei Paesi Bassi, il 250 ° seminario ENMC intitolato "Preparazione alla sperimentazione clinica nelle miopatie nemaliniche". Un gruppo multidisciplinare di 21 persone provenienti da 10 paesi (Brasile, Finlandia, Francia, Germania, Italia, Spagna, Svezia, Regno Unito, Paesi Bassi e Stati Uniti) ha partecipato al seminario. Tra questi 19 ricercatori di scienze cliniche e di base e due rappresentanti dei pazienti.

Background:

La miopatia nemalinica (NM), o miopatia con corpi bastoncellari, è una rara malattia neuromuscolare pediatrica, caratterizzata da variabilità genetica e clinica. La miopatia nemalinica è più comunemente causata da mutazioni nel gene NEB, che determina la struttura di una proteina nota come nebulina, o da mutazioni nel gene ACTA1, codificante per una proteina nota come alfa-actina scheletrica. Ci sono comunque anche molti altri geni rari che sono noti per causare miopatie nemaliniche.

La miopatia nemalinica è caratterizzata, nella sua forma più classica, da un esordio alla nascita, che può essere grave, e da una costellazione lentamente progressiva di sintomi tra cui ipotonia, debolezza bulbare (che significa debolezza del viso e dei muscoli della deglutizione), debolezza muscolare che colpisce le braccia e gambe, così come debolezza della muscolatura respiratoria, che porta a insufficienza respiratoria che a volte può essere molto grave.

Attualmente non esiste un trattamento per la miopatia nemalinica e l'emergere di nuovi approcci terapeutici nel campo, come l'editing genetico, ha suscitato una importante discussione tra ricercatori scientifici e clinici riguardo la prontezza agli studi clinici nella popolazione di pazienti affetti da miopatia nemalinica.

I test clinici sugli approcci terapeutici per la miopatia nemalinica possono essere impegnativi, poiché esistono diverse cause genetiche note e alcuni dei meccanismi genetici sottostanti sono ancora in fase di determinazione. A tal fine, l'obiettivo di questo seminario ENMC era discutere la progettazione delle sperimentazioni e sviluppare un approccio ben pianificato per effettuare Studi di Storia Naturale (SSN), integrando misure di outcome pratiche con l'obiettivo finale di preparare il terreno per sperimentazioni cliniche nella popolazione di pazienti affetti da miopatia nemalinica. Per garantire che i dati degli SSN possano supportare futuri studi clinici, la progettazione dell'SSN dovrebbe essere mirata alla valutazione delle principali caratteristiche cliniche della miopatia nemalinica, che possono essere misurate in modo riproducibile in più siti per massimizzare il buon uso del tempo dei pazienti e, soprattutto, incoraggiare la partecipazione di un gran numero di pazienti. Le misure di "outcome" (letteralmente, misure di "esito") per la miopatia nemalinica sono state attentamente valutate sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica e sono state stratificate in base allo stato di presenza o assenza di capacità deambulatoria del paziente. I domini importanti da includere sono: misure motorie / di forza, misure della funzione respiratoria e misure della funzione bulbare (o della deglutizione).

Oltre all'attenta progettazione dello studio di storia naturale, sarà importante per gli esperti del settore concordare sulla condivisione di tutti i dati di storia naturale attualmente esistenti al fine di identificare popolazioni chiave di pazienti, che possono essere successivamente valutate per interventi terapeutici nei punti fondamentali della evoluzione di malattia. Sarà inoltre importante che gli attuali esperti del settore condividano informazioni sulle loro attuali coorti di pazienti con miopatia nemalinica.

Per andare avanti nel futuro, dovremo impegnarci con sponsor di studi accademici locali e potenziali partner commerciali che dovranno aiutare a sostenere gli sforzi internazionali di SSN nella miopatia nemalinica. È anche importante incontrare i principali enti regolatori e pagatori, sia negli Stati Uniti che in Europa, per garantire che le decisioni prese lungo il percorso traslazionale raggiungano l'obiettivo di ottenere dati significativi sulla storia naturale che possono essere utilizzati in futuri studi clinici.

Gli scopi del seminario:

- Discutere delle coorti di pazienti in ciascun paese
- Discutere della fattibilità della storia naturale in ciascun paese
- Determinare i paesi che parteciperanno allo SSN
- Determinare quali criteri di inclusione saranno più vantaggiosi per il progresso dello SSN
- Determinare i meccanismi ottimali per il finanziamento nei centri medici statunitensi, europei, brasiliani e canadesi
- Aumentare la collaborazione in tutto il mondo
- Basarsi sul lavoro svolto da altri, ad es. condividere dati di storia naturale, trarre insegnamento da precedenti SSN in rare malattie neuromuscolari
- Armonizzare le procedure tra paesi (ad es. misure di outcome, registri)
- Creare una rete di sperimentazione clinica e definire le regole di inclusione nella storia naturale, con l'obiettivo di essere più inclusivi possibile per permettere futuri progressi tecnologici nella terapia, consentendo l'equità sia per le mutazioni genetiche comuni che per quelle più rare causative di miopatia nemalinica.

I partecipanti alla riunione hanno condiviso la loro esperienza nella ricerca su una serie di endpoint clinicamente significativi, sia nei pazienti pediatrici che adulti con miopatia nemalinica.

La limitata disponibilità di dati sulla storia naturale utilizzando misure di outcome unificate e validate che possono essere utilizzate in modo affidabile per prendere decisioni negli studi clinici è una delle barriere più significative alla scoperta e allo sviluppo di farmaci nelle malattie neuromuscolari, e in particolare per la miopatia nemalinica.

Questo seminario ENMC è stato dedicato a colmare questa lacuna sfruttando l'esperienza clinica e scientifica di specialisti in malattie neuromuscolari, scienziati accademici e rappresentanti dei pazienti di tutto il mondo.

Il consenso emerso dal seminario è stato quello di soddisfare questa esigenza attraverso l'istituzione di una rete in diversi siti e centri medici esperti negli Stati Uniti, in Canada, in Brasile e in Europa. Questa rete servirebbe a sviluppare lo SSN in ogni futuro sito con l'obiettivo di condividere questi dati per generare le future sperimentazioni cliniche e i paradigmi di trattamento dei pazienti.

Sono stati raggiunti i seguenti risultati chiave:

1. Armonizzazione della classificazione / diagnosi della malattia dal punto di vista clinico, genetico e istopatologico
2. Determinazione dei criteri formali di inclusione negli studi di storia naturale, sia per pazienti pediatrici che per pazienti adulti
3. Consenso sulle misure di outcome (funzione motoria, respiratoria e bulbare) per pazienti pediatrici e adulti che prenderanno parte a studi di storia naturale in tutti i siti
4. Impegno alla condivisione di dati e campioni insieme agli insegnamenti appresi nella comunità della miopatia nemalinica, da parte dei rappresentanti dei gruppi di tutela dei pazienti
5. Accordo per lavorare in collaborazione con Stati Uniti, Canada, Brasile ed Europa

Road map per il futuro:

Per avanzare nella nostra conoscenza, gli Stati Uniti e il Canada porranno in atto un piano per una raccolta collaborativa di dati di storia naturale nella miopatia nemalinica, utilizzando la rete Muscular Dystrophy Association (MDA). I paesi europei, e anche il Brasile, lavoreranno per sviluppare un quadro simile per il loro SSN.

La Comunità è ora significativamente più preparata ad avviare lo sviluppo di studi di storia naturale nei vari continenti, preparando la comunità alle sperimentazioni cliniche.

Sono inoltre stati nominati i membri del gruppo direttivo del consorzio e i progressi saranno esaminati entro sei mesi da questa riunione.

Un rapporto completo sarà pubblicato su Neuromuscular Disorders (pdf).