

Localita: Hoofddorp, The Netherlands, con partecipazione virtuale di alcuni partecipanti

Titolo: 261 ENMC workshop su strategie di management di effetti collaterali osservati in seguito a terapia genica con AAV

Data: 17-19 Giugno 2022

Organizzatori: Prof Carsten Bonnemann (USA), Professor Laurent Servais (UK) and Prof F. Muntoni (UK)

Partecipanti: Dr Alan Beggs (USA); Dr Diana Bharucha (USA); Dr Carsten Bonnemann (USA); Dr Serge Braun (France); Dr Barry Byrne (USA); Dr Manuela Corti (USA); Dr Ana Buj-Bello (France); Dr Jeff Chamberlain (USA); Dr Ana Ferreira (France); Dr Kevin Flanigan (USA); Mrs Olga Germanenko (Russia); Dr Nathalie Goemans (Belgium); Dr Daniel Grant (US); Dr Sam Hopkins (USA); Dr Rebecca Horton (UK); Dr Marta Kollb-Sielecka (The Netherlands); Dr Caroline Le Guiner (France); Dr Angela Lek (USA); Dr Weston Miller (USA); Dr Carl Morris/ Dr Roxana Dreghici (Solid Bioscience, USA); Dr Francesco Muntoni (UK); Dr Dimah Saade (US); Dr Laurent Servais (UK); Dr Seji Singh (USA); Dr Elisabeth Vroom (The Netherlands); Dr Kathryn Wagner (Switzerland). Mr Frank Van Iperen (The Netherlands)

Il 261 ENMC workshop si e' tenuto dal 17 al 19 Giugno 2022, ed ha visto la partecipazione di 28 persone includenti persone affetti da malattie neuromuscolari e loro rappresentanti, rappresentanti di industrie farmaceutiche, di organi regolatori, e specialist di area clinica e di base provenienti dall' Europa e dagli Stati Uniti.

Il tema di questo workshop e' stato focalizzato sui varie effetti collaterali riscontrati dopo somministrazione di terapia genica via AAV in numerose malattie neuromuscolari, includenti sia effetti collaterali osservati in trials clinici, che nell'uso commerciale di prodotti approvati. Questo workshop sarebbe dovuto essere tenuto nel 2020, ma e' stato posticipato per la pandemia Covid-Sars-2, sino a quando non e' stato possibile organizzare un meeting in cui la stragrande percentuale di partecipanti ha contribuito di persona, come poche eccezioni.

Gli approcci di terapia genica mediata da AAV hanno il potenziale di cambiare radicalmente i paradigmi di trattamento per diverse malattie neuromuscolari, con l'esempio più avanzato fornito dall'atrofia muscolare spinale per la quale il l'AAV9-SMN (onasemnogene abeparvovec, Zolgensma[®]) ha ricevuto l'approvazione da vari organi regolatori ed è disponibile in commercio in molti paesi, dove e' già stato somministrato a più di 2000 pazienti.

Numerosi altri prodotti per la terapia genica AAV si trovano in vari stadi di sviluppo clinico, tra cui la miopatia miotubulare legata all'X, la distrofia muscolare dei cingoli, la malattia di Pompe e la distrofia muscolare di Duchenne, nonché altre condizioni neuromuscolari più rare. Mentre negli ultimi anni i progressi nello sviluppo di questi prodotti sono stati sorprendenti, il settore ha anche visto l'emergere di improvvise reazioni avverse gravi (SUSAR) che hanno tragicamente portato anche alla morte di alcuni partecipanti. Nel tempo, e con un numero maggiore di pazienti che hanno ricevuto terapie AAV per condizioni diverse, sono emersi diversi modelli di tali eventi avversi. Un primo gruppo è più chiaramente correlato all'elevata carica virale AAV ed e' indipendente dal transgene utilizzato (quindi dalla condizione in cui vengono utilizzati). Un secondo sembra influenzare in modo univoco condizioni specifiche, evidenziando una suscettibilità precedentemente sconosciuta, come il grave interessamento epatico dopo AAV nella miopatia miotubulare legata all'X, che non era prevista sulla base di diversi modelli preclinici. Un terzo gruppo è correlato alle risposte immunologiche al transgene stesso.

Gli interventi scientifici si sono focalizzati sui seguenti temi:

-la traducibilità umana di modelli preclinici;

- aspetti normativi ed etici, affrontati dai tre rappresentanti di varie associazioni di pazienti, e da un individuo affetto da distrofia muscolare

- Discussione su tossicità epatica e cardiaca correlati ad AAV,

-vari eventi avversi ematologici ed eventi avversi anti-transgene,

Questi diversi aspetti sono stati messi in prospettiva con l'efficacia clinica della terapia con AAV in quanto è essenziale considerare non solo il rischio, ma più in generale il profilo rischio/beneficio di questa nuova classe terapeutica.

Parte della discussione si è concentrata sul monitoraggio, ma anche su studi meccanicistici per comprendere meglio la natura di alcuni di questi rari eventi avversi. La conclusione della discussione è che i diversi aspetti della potenziale tossicità derivano da un'interfaccia complessa tra il virus AAV, il transgene utilizzato, la condizione specifica e il genotipo specifico dei singoli pazienti e il loro stato immunitario al capsido AAV e al transgene, ma anche comorbidità sottostanti e precedente esposizione ad altri agenti infettivi, un'interazione complessa che sta solo iniziando a essere compresa.

Una parte della discussione si è poi focalizzata su un tipo specifico di SUSAR osservato in un sottogruppo di pazienti con DMD portatori di una classe di mutazioni non comune, che suggeriva una risposta immunitaria citotossica dei linfociti T contro un epitopo specifico del transgene della microdistrofina AAV. In questo caso, i quattro sponsor coinvolti negli studi sulla DMD hanno deciso di collaborare in modo precompetitivo, formando un gruppo di lavoro presieduto da ricercatori accademici e coinvolgendo esperti di diversa estrazione per comprendere meglio la patogenesi di questo evento avverso inaspettato e ridurre al minimo i rischi per il futuro partecipanti.

Tali sforzi di collaborazione potrebbero rappresentare un modello per affrontare altre tossicità emergenti "di classe", cioè quelle relative al capsido o al transgene che sono indipendenti dal singolo studio/sponsor. Ciò sarà importante per facilitare e accelerare la conoscenza dei segnali di sicurezza e sviluppare la gestione del rischio per i pazienti che potrebbero ricevere terapie geniche in futuro.

I partecipanti hanno convenuto che questo workshop risponde a un'esigenza tempestiva, visto il progresso in campo di terapia genica mediata da AAV, che peraltro necessita di procedere in sicurezza con le procedure in atto per anticipare e gestire le complicazioni emergenti. Sono state discusse una serie di future opzioni collaborative, che vanno dai registri dei pazienti trattati con terapie AAV, soprattutto se accoppiate a dati genomici, alla collaborazione multisponsor su effetti collaterali specifici alla somministrazione di vettori virali AAV che sono stati osservati in una serie di condizioni diverse e alla definizione di protocolli più chiari per sorvegliare e gestire gli effetti collaterali più comuni.

Un sommario scientifico più esteso è in preparazione e verrà pubblicato in *Neuromuscular Disorders*.