

סדנה בינלאומית מס' 289 של המרכז עצב שריר האירופאי (ENMC)

מיקום: הולנד, Hoofddorp

כותרת: הערכה וניהול רפואי של תופעות לוואי הקשורות בטיפול גנטי מבוסס AAV למחלות עצב שריר
תאריכים: ספטמבר 2025, 26-28

מארגנים: Prof. Carsten Bönnemann (USA), Prof. Hildegard Büning (Germany) and Prof. Francesco Muntoni (UK).

חוקרים צעירים: Dr Rotem Orbach (USA) and Dr Rebeca Gil (UK)
משתתפים:

Dr Carsten Bönnemann (USA); Dr Hildegard Büning (Germany); Dr Basel Assaf (USA);
Ms Katherine Beaverson (patient representative, USA); Dr Serge Braun (France); Dr
Gabriel Brooks (USA); Dr Barry Byrne (USA); Dr Ana Buj-Bello (France); Dr Jeff
Chamberlain (USA); Dr Nas Dastgir (USA); Dr Anil Dhawan (UK); Dr Kevin Flanigan
(USA); Ms Pat Furlong (patient representative, USA); Dr Amitava Ganguli (UK); Dr
Rebeca Gil (UK); Dr Jan Kirschner (Germany); Dr Bradley Hamilton (USA); Dr Sharon
Hesterlee (patient representative, USA); Dr Juliette Hordeaux (USA); Dr Anna Kajaste-
Rudnitski (Italy); Dr Rohit Kohli (USA); Dr Genevieve Laforet (USA); Dr. Dan Levy
(USA); Dr Hugh McMillan (Canada); Dr Yanis Mimouni (France); Dr Francesco Muntoni
(UK); Dr Alex Murphy (Switzerland); Dr Kanneboyina Nagaraju (USA); Dr Ros Quinlivan
(UK); Dr Rotem Orbach (USA); Dr James Richardson (USA); Dr Isabelle Richard
(France); Dr Giuseppe Ronzitti (France); Dr Ulrike Schara-Schmidt (Germany); Dr
Jonathan Schwartz (USA); Dr Qi Shen (USA); Ms Elizabeth Vroom (patient
representative, The Netherlands); Dr Karim Wahbi (France).

תקציר:

הסדנה ה-289 של ENMC התקיימה בין התאריכים 26-28 בספטמבר 2025, ואיחדה 38 נציגים מארגוני מטופלים, מהתעשייה, ומומחים בתחומי מחקר פרה-קליני וקליני של מחלות עצב שריר מאירופה ומאמצות הברית. טיפול גנטי הניתן ע"י וירוס AAV (Adeno-Associated Virus) המכיל את הגן החסר ומביא אותו לתאי המטרה בגוף (לדוגמה תאי השריר או המוח), הוא טכנולוגיה טיפולית עוצמתית ביותר, בעלת פוטנציאל לשפר באופן משמעותי את איכות חייהם של מטופלים הסובלים ממגוון רחב של מחלות עצב שריר. מספר מצומצם של טיפולים אושרו לשימוש בבני אדם, ואחרים נמצאים בשלבים שונים של פיתוח קליני.

בתחום מחלות עצב שריר, שני טיפולים קיבלו אישור רגולטורי:

1. onasemnogene abeparvovec, Zolgensma – טיפול גנטי הניתן ע"י AAV9 לטיפול בניוון שרירים מסוג SMA (spinal muscular atrophy) (SMA), טיפול זה ניתן עד כה ליותר מ-10,000 מטופלים ברחבי העולם.

2. delandistrogene moxeparvovec-rokl, Elevidys - טיפול גנטי הניתן ע"י AAV-Rh74 לטיפול בניוון שרירים מסוג דושן (DMD = Duchenne Muscular Dystrophy). טיפול זה קיבל בשנת 2024 אישור של הרשות הרגולטורית בארה"ב (FDA).

מספר פרסומים הדגישו את התועלת של טיפולים אלו ושל טיפולים חדשים נוספים כטיפולים חדשניים במחלות עצב שריר, עם שיפור ברור בחולי SMA שטופלו ב־ Zolgensma ובחולי DMD שטופלו ב־ Elevidys, כמו גם בילדים עם מחלת שריר מסוג מיוטובולר מיופטיה (MTM1) שטופלו בוקטור מסוג AAV8 המכיל את הגן החסר במחלה (resamirigene bilparvovec).

עם זאת, דווחו גם תופעות לוואי חמורות במסגרת ניסויים קליניים ובשימוש ברחבי העולם לאחר אישור התרופות הנ"ל, כולל סיבוכים הקשורים בכלי דם, הלב, הכבד ותופעות אימוניות הקשורות בחשיפה לגן החסר. חלק מתופעות הלוואי היו קטלניות בעוד שאחרות נפתרו מעצמן ללא השלכות ארוכות טווח.

לשם קידום הפיתוח של טיפולים אלו ושיפור יחס הסיכון-תועלת שלהם, הוקדשה הסדנה לדיון פתוח ושיתופי בממצאים העדכניים הקשורים לתופעות לוואי הקשורות בטיפולים מסוג זה. הדיונים כללו סקירה של מגוון

הסימפטומים והתופעות, הגורמים האפשריים, תרומתם של מודלים מחקריים להבנת המנגנונים הגורמים לתופעות הלואי, ויעילותם של טיפולים מדכאי או משני מערכת חיסון במניעת תופעות אלו או בצמצומן. בנוסף, נסקרו תופעות לוואי חדשות ונדירות שדווחו לאחרונה בקשר לשימוש בתרופות מסוג זה.

במהלך ששת החודשים שקדמו לסדנה, פעלו ארבע קבוצות עבודה ייעודיות, שקיימו מספר שיחות מקוונות כהכנה לדיונים. ארבע הקבוצות התמקדו בנושאים:

1. תופעות לוואי הקשורות לתגובתיות מערכת החיסון נגד החלבון שמיצר מהגן החסר (anti-transgene adverse events).
2. מיקרואנגיופתיית טרומבוטית (Thrombotic Microangiopathy).
3. תופעות לוואי הקשורות לכבד.
4. תופעות לוואי הקשורות ללב.

מהלך הסדנה כלל הצגות ודיונים לפי נושאי קבוצות העבודה, ובפרט: **תופעות לוואי נגד הגן המוחלף:** הוצגו עדכונים על תופעות חדשות הקשורות לדחיית החלבון החדש שנוצר מהגן שהוחדר לגוף. לעיתים, מערכת החיסון מזהה את החלבון החדש כגורם זר ותוקפת אותו. הדיון התמקד בתוצאות ארוכות הטווח של מקרים שדווחו בעבר, בתפקידם של טיפולים מדכאי חיסון שונים, ובאפשרות של דחייה כרונית בדרגה נמוכה. הודגש הצורך לאפיין תהליכים אלו באמצעות שיטות מעבדה מתקדמות כמו היסטולוגיה, היסטוכימיה ואימונו-היסטוכימיה, אמצעים להבחין בין דחייה חיסונית לבין ביטוי מחלה בסיסיים, ולפתח אסטרטגיות לסבילות חיסונית כלפי הגן המטופל.

מיקרואנגיופתיית טרומבוטית: תופעת לוואי זו משפיעה על הדם, כלי הדם ומערכת הקרישה באיברים שונים בגוף. הדיון התמקד בתפקיד מערכת החיסון המולדת - קו ההגנה הראשון של הגוף, המגיב באופן לא ספציפי לגורמים זרים דוגמת הוירוס הנושא את הגן החסר לתאים. נדונו גורמים אפשריים המגבירים את הסיכון, כגון סוג המעטפת החלבונית החיצונית של הוירוס המגנה עליו (הקרויה קפסיד), המינון, ונוכחות חומצות גרעין זרות שעשויות לזהם את התרופה עצמה. כמו כן, נדונו טיפולים מדכאי חיסון למניעה או לטיפול בתופעה זו. **תופעות לוואי הקשורות לכבד:** מאחר שהוירוס הנשא מוחדר לגוף בעירוי דרך הוריד במינון גבוה, הוא מגיע קודם לכבד, שם עלולה להופיע תגובה חיסונית מוקדמת (innate) או תגובה חיסונית מאוחרת (adaptive) כנגד המעטפת החלבונית של הוירוס. הודגשה במיוחד תגובה חיסונית קשה שנצפתה לאחרונה והובילה למותם של מטופלים. הדיון עסק בדרכים לזהות מטופלים בסיכון לפני טיפול מסוג זה ובפרוטוקולים מתאימים של דיכוי חיסוני במצבי חירום כשאלו מופיעים. הודגש כי בשלב זה הבנת המנגנונים היא חלקית, וכי נדרש ידע נוסף להבין את התהליכים שבבסיס תופעת לוואי זו, לדוגמה באמצעות ביצוע ביופסיות כבד במקרים חמורים או במקרים המזוהים בסיכון גבוה.

תופעות לוואי הקשורות ללב: הדיון התרכז בשני מקרים של מטופלים עם מחלת שריר מסוג דושן שנפטרו בשבוע הראשון לאחר מתן הטיפול בגן התחליפי. המסקנות היו כי מדובר בתגובה חיסונית ראשונית לא ספציפית אך חריפה שהובילה גם למעורבות ריאתית. באחד המקרים, נתיחה לאחר המוות סייעה להבין טוב יותר את התגובה החיסונית.

במושב נוסף נדונו סיבוכים קליניים חדשים משנית לטיפולים גנטיים המתגלים עם העלייה במספר המטופלים ברחבי העולם בסוג זה של טיפולים חדשניים, ביניהם תסמונת קשה שבבסיסה פגיעה בחדירות כלי הדם הקטנים, capillary leak syndrome. הדיון התמקד בהשפעת מחלות רקע, דלקת קיימת או פגיעה בכלי דם על סבירות הופעת הסיבוך הקטלני. כמו כן הוצגו שיטות חדשות להערכת מערכת החיסון לפני טיפול גנטי ולחיוזי תגובתה לאחר מכן.

בחלקו האחרון של המפגש נדונה חשיבות עדכון הנהלים והנחיות העבודה לאיסוף נתונים על תופעות לוואי אלו, לשם הערכה טובה יותר של התאמת מטופלים לטיפול גנטי ולרמת הסיכון האישית שלהם. הודגש הצורך בשיתוף נתונים גלוי ורחב בין מרכזים שונים כדי להתמודד עם האתגרים המתעוררים תוך צבירת הניסיון הקליני. הוסכמו יוזמות שיתופיות עתידיות, כגון רישום מטופלים שטופלו בטיפולים אלו, וקבוצות עבודה נוספות לגיבוש פרוטוקולים לניטור ולטיפול בתופעות הלואי הנפוצות יותר.

אחת המסקנות המרכזיות של הסדנה הייתה הקמת מסגרת שיתופית להבנה מעמיקה של השימוש בנשאי וירוס מסוג AAV לטיפול גנטי בבני אדם ולפיתוח גישות מושכלות להתמודדות עם האתגרים ותופעות הלואי הכרוכות בכך, באופן פרואקטיבי וממוקד מטופל, כדי למצוא את מלוא הפוטנציאל של תחום טיפולי חדשני זה.

דוח מלא של הסדנה נמצא כעת בהכנה ועתיד להתפרסם בכתב העת *Neuromuscular Disorders*