

289e ENMC Internationale workshop

Locatie: Hoofddorp, Nederland

Titel: Beoordeling en behandeling van opkomende AAV-gerelateerde toxiciteiten (ongewenste of schadelijke bijwerkingen) na AAV-gentherapie voor neuromusculaire aandoeningen

Datum: 26-28 september 2025

Organisatoren: Prof. Carsten Bönnemann (VS), Prof. Hildegard Büning (Duitsland) en Prof. Francesco Muntoni (VK).

Jonge onderzoekers: Dr. Rotem Orbach (VS) en Dr. Rebeca Gil (VK)

Vertalingen van dit rapport door:

Duits door Hildegard Büning

Frans door Serge Braun

Italiaans door Francesco Muntoni

Nederlands door Elizabeth Vroom

Spaans door Rebeca Gil

Fins door Anna Kajaste-Rudnitski

Hebreeuws door Rotem Orbach

Arabisch door Basel Assaf

Deelnemers:

Dr. Carsten Bönnemann (VS); Dr. Hildegard Büning (Duitsland); Dr. Basel Assaf (VS); Mevrouw Katherine Beaverson (patiëntenvertegenwoordiger, VS); Dr. Serge Braun (Frankrijk); Dr. Gabriel Brooks (VS); Dr. Barry Byrne (VS); Dr. Ana Buj-Bello (Frankrijk); Dr. Jeff Chamberlain (VS); Dr. Nas Dastgir (VS); Dr. Anil Dhawan (VK); Dr. Kevin Flanigan (VS); Mevrouw Pat Furlong (patiëntenvertegenwoordiger, VS); Dr. Amitava Ganguli (VK); dr. Rebecca Gil (VK); Dr. Jan Kirschner (Duitsland); Dr. Bradley Hamilton (VS); Dr. Sharon Hesterlee (patiëntenvertegenwoordiger, VS); Dr. Juliette Hordeaux (VS); Dr. Anna Kajaste-Rudnitski (Italië); Dr. Rohit Kohli (VS); Dr. Genevieve Laforet (VS); Dr. Dan Levy (VS); Dr. Hugh McMillian (Canada); Dr. Yanis Mimouni (Frankrijk); Dr. Francesco Muntoni (VK); Dr. Alex Murphy (Zwitserland); Dr. Kanneboyina Nagaraju (VS); Dr. Ros Quinlivan (VK); Dr. Rotem Orbach (VS); Dr. James Richardson (VS); Dr. Isabelle Richard (Frankrijk); Dr. Giuseppe Ronzitti (Frankrijk); Dr. Ulrike Schara-Schmidt (Duitsland); Dr. Jonathan Schwartz (VS); Dr. Qi Shen (VS); Mw. Elizabeth Vroom (patiëntenvertegenwoordiger, Nederland); Dr. Karim Wahbi (Frankrijk).

Samenvatting:

De 289e ENMC-workshop vond plaats van 26 tot en met 28 september 2025 en bracht 38 vertegenwoordigers van belangenorganisaties, de industrie en neuromusculaire preklinische en klinische experts uit Europa en de Verenigde Staten bijeen.

Adeno-geassocieerde virale (AAV)-gemedieerde gentherapie is een zeer krachtige technologie die de potentie heeft om de kwaliteit van leven van patiënten met diverse neuromusculaire aandoeningen aanzienlijk te verbeteren. Een aantal producten is al goedgekeurd voor gentherapie in het algemeen en andere bevinden zich in verschillende stadia van klinische ontwikkeling. Wat betreft neuromusculaire aandoeningen, kregen twee producten goedkeuring van de regelgevende instanties: AAV9-SMN-gentherapie (onasemnogene abeparvovec, Zolgensma[®]) voor spinale musculaire atrofie (SMA), die wereldwijd commercieel is toegediend aan meer dan 10.000 patiënten; en AAV-Rh74-microdystrofine-gentherapie (delandistrogene moxeparvovec-rokl, Elevidys) voor Duchenne spierdystrofie (DMD), die in 2024 FDA-goedkeuring kreeg in de Verenigde Staten. Verschillende publicaties hebben de voordelen van deze en andere opkomende therapieën bij de behandeling van neuromusculaire aandoeningen benadrukt, met duidelijke voordelen bij SMA voor Zolgensma, bij DMD-patiënten voor Elevidys en bij kinderen met myotubulaire myopathie die werden behandeld met de AAV8-vector met het ontbrekende MTM1-gen (resamirigen bilparvovec). Niettemin zijn er in klinische onderzoeken een aantal ernstige bijwerkingen waargenomen die naar voren kwamen bij het gebruik van deze nieuwe producten in de praktijk. Deze omvatten diverse complicaties die het bloed, het hart en de lever aantastten, waarvan sommige fataal waren, terwijl andere zonder complicaties op de lange termijn verdwenen. Om de ontwikkeling van deze producten voort te zetten en hun risico-batenprofiel te verbeteren, was de workshop gewijd aan een open en gezamenlijke bespreking van recente bevindingen met betrekking tot deze ernstige bijwerkingen. De discussie omvatte lessen over hun spectrum aan manifestaties en oorzaken, de rol van verschillende onderzoeksmodellen bij het begrijpen van het proces dat ze veroorzaakt, en de potentiële effectiviteit van bestaande behandelingen die inwerken op het immuunsysteem bij het voorkomen of verminderen van deze bijwerkingen. Nieuwe en opkomende manifestaties van toxiciteit (ongewenste of schadelijke bijwerkingen) gerelateerd aan AAV-gentherapie bij de mens werden ook gerapporteerd, en het effect van verschillende therapeutische modaliteiten werd besproken.

Vier toegewijde werkgroepen hebben de afgelopen 6 maanden, voorafgaand aan de bijeenkomst, ijverig gewerkt met verschillende teleconferenties om de basis voor de workshop te leggen. Deze vier werkgroepen richtten zich op: 1. Antitransgene bijwerkingen; 2. Trombotische microangiopathie; 3. Levergerelateerde bijwerkingen; 4. Hartgerelateerde bijwerkingen.

De presentaties en discussies tijdens de bijeenkomst volgden de onderwerpen die in de vier werkgroepen waren geïdentificeerd, met name:

1. Bijwerkingen van antitransgenen: update over nieuwe bijwerkingen gerelateerd aan antitransgenen, d.w.z. de afstoting van het nieuwe eiwit dat uit het transgen wordt aangemaakt door het immuunsysteem van de ontvanger, aangezien het lichaam het transgenproduct, het eiwit dat door dit nieuwe gen wordt aangemaakt, soms als lichaamsvreemd herkent. Deze review richtte zich op de langetermijnresultaten van eerder gerapporteerde bijwerkingen, de rol van verschillende immunosuppressieve behandelingen en de theoretische mogelijkheid van sluimerende, laaggradige vormen

van afstoting. Er werd uitgebreid gediscussieerd over de noodzaak om deze bijwerkingen grondig te karakteriseren met behulp van gedetailleerde en geavanceerde laboratoriummethoden zoals histologie, histochemie en immunohistochemie, om de afstotingsreactie te kunnen onderscheiden van de aanhoudende pathologie van de ziekte, en om strategieën te ontwikkelen om het immuunsysteem te helpen het therapeutische gen te tolereren.

2. Trombotische microangiopathie: De klinische manifestaties van trombotische microangiopathie hebben invloed op het bloed, de bloedvaten en de stollingssystemen in verschillende organen. De focus lag op de eerste verdedigingslinie van het lichaam, de zogenaamde aangeboren immuniteit, een niet-specifieke immuunreactie op vreemde stoffen die het lichaam binnendringen, zoals de AAV-vector. Factoren die deze bijwerking kunnen veroorzaken, zijn onder andere de specifieke gebruikte AAV-vectorcapsiden, de dosering en de aanwezigheid van andere nucleïnezuuren die de behandeling mogelijk kunnen besmetten. De discussie omvatte ook verschillende immuun onderdrukkende behandelingen die zijn of zouden kunnen worden gebruikt om deze complicaties te voorkomen of te behandelen.

3. Lever gerelateerde bijwerkingen: Het AAV dat systemisch in de ader wordt toegediend in hoge doses, komt eerst in contact met de lever, die vervolgens een vroege aangeboren immuunrespons kan activeren, of later een gerichte ("adaptieve") immuunrespons tegen de AAV-capside die nog steeds in de lever aanwezig is. Specifieke aandacht werd besteed aan de potentieel extreem ernstige adaptieve immuunrespons die recentelijk heeft geleid tot het overlijden van patiënten met neuromusculaire aandoeningen. De discussie richtte zich op hoe patiënten kunnen worden geïdentificeerd en gestratificeerd in risicogroepen voorafgaand aan de AAV-gentherapie; en immunosuppressieve behandelingen die kunnen worden overwogen in deze snel evoluerende medische noodsituaties. Er werd herhaaldelijk benadrukt dat er een onvolledig begrip is van de dynamiek van deze gebeurtenissen en dat verdere kennis moet worden verworven door leverbiopten te overwegen bij patiënten bij wie ernstige leverbetrokkenheid wordt waargenomen of die een hoog risico lopen. 4. Hart gerelateerde bijwerkingen: De discussie richtte zich specifiek op de lessen die twee patiënten met DMD hebben geleerd en die binnen de eerste week van de gentherapie zijn overleden. De discussie benadrukte dat er mogelijk een complexe wisselwerking is met een overweldigende vroege aangeboren immuunrespons, wat ook kan leiden tot interstitiële longziekte. In één geval hielp de autopsie bij het verklaren van deze slecht begrepen complicatie die kan optreden na AAV-gentherapie.

In een aparte sessie richtten verschillende presentaties zich op het begrijpen van specifieke klinische complicaties die nu pas opduiken of worden herkend na AAV-gentherapie, waaronder een potentieel ernstige multisystemische aandoening die bekendstaat als capillairleksyndroom. Hierbij was het belangrijk om te begrijpen hoe bestaande ziektegerelateerde veranderingen, zoals basale ontsteking of bloedvatschade, deze bijwerkingen kunnen verergeren, eraan kunnen bijdragen of ze zelfs kunnen triggeren. We bespraken ook nieuwe laboratoriummethoden om het immuunsysteem van een persoon te beoordelen vóór gentherapie en om te voorspellen hoe hun immuunsysteem erna reageert.

Het laatste deel van de bijeenkomst ging over de noodzaak om standaardprocedures en klinische richtlijnen voor het verzamelen van gegevens over deze gebeurtenissen te herzien en te delen. Deze inspanningen zullen een betere beoordeling mogelijk maken of

elk individu een goede kandidaat is voor een AAV-behandeling en wat hun persoonlijke risiconiveau is voordat ze een AAV-gentherapie ondergaan. Bovenal werd de waarde erkend van het openlijk delen en vergelijken van gegevens over deze opkomende uitdagingen die gepaard gaan met AAV-gemedieerde gentherapie op precompetitief niveau, en werden strategieën voor effectieve gegevensverzameling en -deling besproken.

Er werden meerdere toekomstige samenwerkingsopties overeengekomen, variërend van registers van patiënten die met deze therapieën worden behandeld tot toekomstige werkgroepen en vergaderingen om de protocollen voor monitoring en behandeling van de meest voorkomende bijwerkingen verder te verfijnen. Een van de belangrijkste conclusies van de bijeenkomst was dat we nu een samenwerkingskader opzetten om de implicaties van het gebruik van AAV als therapeutische vector bij mensen diepgaand te begrijpen en rationele benaderingen te ontwikkelen om de inherente uitdagingen en toxiciteit proactief en op een individueel-patiëntgerichte manier aan te pakken, zodat de potentiële voordelen van dit nog jonge maar potentieel revolutionaire therapeutische concept volledig kunnen worden benut.

Een volledig verslag van de conferentie is momenteel in voorbereiding en zal worden gepubliceerd in Neuromuscular Disorders.