

268^e ENMC workshop (30 september – 2 oktober 2022)

Genetische diagnose, klinische classificatie, uitkomstmaten en biomarkers voor facioscapulohumerale spierdystrofie (FSHD): relevantie voor klinische trials.

Locatie: Courtyard by Marriott Amsterdam Airport, Hoofddorp, Nederland

Titel: Genetische diagnose, klinische classificatie, uitkomstmaten en biomarkers voor facioscapulohumerale spierdystrofie (FSHD): relevantie voor klinische trials

Organisatoren: Nicol Voermans (NL), Richard Lemmers (NL), Karlien Mul (NL), Julie Dumonceaux (UK).

Deelnemers: Giorgio Tasca (Italië, digitale deelname), Sheila Hawkins (Verenigd Koninkrijk, patientvertegenwoordiger), María Gómez Rodulfo (Spanje, patiëntvertegenwoordiger), Alexandre Méjat (Frankrijk, patiëntvertegenwoordiger), Jamshid Arjomand (Verenigde Staten, patiëntvertegenwoordiger), Emma Weatherley (Australië, digitale deelname), Pilar Camaño (Spanje), Valérie Race (België), Emiliano Giardina (Italië), Nienke van der Stoep (Nederland, digitale deelname), Sarah Burton-Jones (Verenigd Koninkrijk), Victoria Williams (Verenigd Koninkrijk, digitale deelname), Frédérique Magdinier (Frankrijk), Federica Montagnese (Duitsland, 'early career' programma), Elena Carraro (Italië, 'early career' programma, digitale deelname), Piraye Oflazer (Turkije), Emma Matthews (Verenigd Koninkrijk, digitale deelname), Katy de Valle (Australië, 'early career' programma), Giulia Ricci (Italië), Bob Bloch (Verenigde Staten), Sabrina Sacconi (Frankrijk, digitale deelname), Enrico Bugardini (Verenigd Koninkrijk), Alexandra Belayew (België), Peter Jones (Verenigde Staten, digitale deelname), Yann Pereon (Frankrijk), Lorenzo Guizzaro (Nederland).

Beschrijving en doelen van de workshop De 268^e ENMC workshop vond plaats als een hybride meeting van 30 september t/m 2 oktober 2022. Eenendertig experts uit Europa, Verenigde Staten en Australië met verschillende specialisaties kwamen bijeen om de genetische diagnose, klinische classificatie, uitkomstmaten en biomarkers voor FSHD te bespreken.

Achtergrond De laatste jaren hebben meer dan 20 bedrijven aangekondigd een specifiek programma gericht op FSHD te ontwikkelen. Fulcrum Therapeutics is de enige met een actieve en vergevorderde (fase 3) klinische trial met hun belangrijkste potentiële medicament "Losmapimod" (een medicament dat DUX4 expressie verlaagd). Enkele andere bedrijven hebben aangekondigd bezig te zijn met de laatste voorbereidingen voor nieuwe experimentele medicijnen en meerdere experimentele (fase 1/2) klinische trials worden verwacht in de komende jaren. Deze ontwikkelingen benadrukken het belang van samenwerking tussen Europese experts om de juiste voorwaarden voor klinische trials te creëren ("clinical trial readiness"). Daarom heeft FSHD Europe het FSHD European Trial Network (FSHD ETN) geïnitieerd. [Voermans 2021]

Belangrijkste discussiepunten tijdens de bijeenkomst

De deelnemers deelden hun klinische expertise en ondernomen Onderzoek op dit gebied en discussieerden levendig over de volgende punten:

Werkgroep 1: Genetische diagnose

- Een overzicht van de genetica van FSHD en de verschillende technieken voor genetische testen werd gepresenteerd, inclusief uitdagingen en huidige beperkingen hierin.
- Het proces van diagnostiek voor FSHD type 2 (FSHD2) werd uitgelegd, and de consensus definitie van FSHD 2 werd gepresenteerd: een klinische fenotype passend bij FSHD met sterk verlaagde

DNA methylatie van de D4Z4 regio's op chromosomen 4 en 10 (inclusief een FSHD permissief chromosoom) door een pathogene variant in een chromatine 'modifier' gen (meestal SMCHD1)

- Het proces en de complexiteit van pre-implantatie diagnostiek na IVF en prenatal genetisch onderzoek werden bediscussieerd
- In 2021, vond de eerste cyclus van kwaliteitsbeoordeling door het 'European Molecular Genetics Quality Network (EMQN)' plaats

Werkgroep 2: Klinische classificatie en uitkomstmaten

- Optimalisering van de klinische zorg voor FSHD patiënten werd besproken vanuit het perspectief van neurologie voor volwassenen en kinderen, en vanuit een revalidatie perspectief.
- Een overzicht van beschikbare klinische uitkomstmaten werd gepresenteerd
- Een enquête werd gehouden gedurende de bijeenkomst over de ervaringen van de deelnemers met verschillende klinische uitkomstmaten en over hun voorkeuren ten aanzien van het gebruik van bepaalde uitkomstmaten

Werkgroep 3: Biomarkers

- Biomarkers die worden gebruikt als een marker voor ziekte-ernst en/of effectiviteit van therapieën werden gepresenteerd en de potentie van elke van deze markers werd actief bediscussieerd
- Verwachtingen van patiënten en regelgevende instanties werden gepresenteerd
- Er werd gediscussieerd over lessen die we kunnen leren van de Fulcrum klinische trials

Algemeen:

- FSHD Europe, FSHD Global en FSHD Society presenteerden hun doelen en belangrijkste projecten
- FSHD Society presenteerde over hun ervaring in het helpen van bedrijven om patiënten te werven voor klinische trials en Sheila Hawkins presenteerde Europese FSHD patiënten enquête over verwachtingen van patiënten ten aanzien van toekomstige klinische trials.

De volgende aanbevelingen werden gedaan:

Werkgroep 1: Genetische diagnose

- Om minimale benodigde klinische informatie op het moment van genetische testen te verzamelen zal een gestandaardiseerd formulier worden geïmplementeerd. Dit zal worden geleverd aan alle klinische die genetische testen aanvragen.
- De lijst van genetische centra die FSHD diagnostiek uitvoeren zal worden uitgebreid en op de website van FSHD Europe worden geplaatst, inclusief de beschikbare technieken. Naar verwachting zal dit de toegang tot genetische testen in Europa verbeteren en andere centra in staat stellen de betreffende centra te contacteren.
- De ENMC richtlijnen voor optimale genetische diagnostiek van FSHD zullen geupdate worden. Deze update zal de versie van 2010 vervangen.[Lemmers, 2011]
- Gegeven de complexiteit van genetische diagnostiek en de potentiële implicaties voor pre-implantatie genetische diagnostiek en prenatale testen, moeten medici zorgen dat gezinsplanning al vroeg besproken wordt. Een goede overgang van zorg vanuit de kindergeneeskunde naar de volwassenen zorg moet waarborgen dat jongvolwassenen goed geïnformeerd worden over de genetische implicaties van FSHD en dat zij de mogelijkheid hebben om intieme relaties en anticonceptie te bespreken.

- Een internationale enquête onder neurologen en klinische genetici over de moeilijkheden in genetische testen bij FSHD zal worden uitgevoerd om het bewustzijn te vergroten ten aanzien van het belang van klinische informatie bij het aanvragen van een test.
- WG1 zal periodiek virtuele bijeenkomsten organiseren om verder te werken aan de hierboven genoemde doelstellingen en om minder ervaren centra te trainen.

Werkgroep 2: Klinische classificatie en uitkomstmaten

- Periodieke virtuele bijeenkomsten zullen worden voortgezet om consensus te bereiken over een optimale set van uitkomstmaten voor klinische trials en in de zorg.
- De werkgroep zal daarnaast werken aan een klinisch evaluatie formulier voor gebruik in de zorg voor FSHD patiënten.
- Meer collega's met ervaring in zorg en Onderzoek bij kinderen met FSHD zullen worden betrokken in de werkgroep zodat ook het perspectief vanuit kinderen afdoende vertegenwoordigd is.
- Uitkomstmaten tijdens klinische zorg moeten in balans zijn met wat een patient uit een afspraak wil halen en moeten niet ten koste gaan van tijd voor de zorg.

Werkgroep 3: Biomarkers

- WG3 zal standaard werkwijzen (Standard Operating Procedures (SOPs)) opstellen voor de detectie van DUX4.
- Richtlijnen zullen worden opgesteld voor een minimum aan informatie die moet worden gegeven in publicaties over diermodellen bij FSHD.
- WG3 zal een vragenlijsten ontwerpen en verspreiden onder onderzoekers om hiaten te identificeren in de ontwikkeling van biomarkers voor FSHD.

Algemeen:

- Verscheidene mogelijkheden voor samenwerking tussen FSHD Europe, FSHD Society en FSHD global werden besproken, waaronder de vertaling van de uitgebreide informatie op de website van FSHD Society in verschillende talen (voor de FSHD Alliance website) en het betrekken van aanvullende landen die nog niet actief deelnemen.
- De FSHD Society zal met FSHD Europe en het ETN bespreken hoe zij kunnen samenwerken bij de organisatie van het FSHD International Research Conferences, en of er een patiëntendag op hetzelfde moment kan plaatsvinden (FSHD Connect).
- De verschillende netwerken (TREAT-NMD, ETN, CTRN (FSHD Clinical Trial network)) hebben als doel om zoveel mogelijk samen te werken ten aanzien van algemene onderwerpen en opereren lokaal waar nodig, allen om hetzelfde doel te bereiken.

Referenties

Best practice guidelines on genetic diagnostics of Facioscapulohumeral muscular dystrophy: workshop 9th June 2010, LUMC, Leiden, The Netherlands. Lemmers RJ, O'Shea S, Padberg GW, Lunt PW, van der Maarel SM. Neuromuscul Disord. 2012 May;22(5):463-70.

Voermans NC, Vriens-Munoz Bravo M, Padberg GW, Laforêt P; FSHD European Trial Network workshop study group, van Alfen N, Attarian S, Badrising UA, Bugiardini P, Camano González P, Carlier RY, Desguerre I, Diaz-Manera J, Dumonceaux J, van Engelen BG, Evangelista T, Khosla S, Lópezde Munain A, van der Maarel SM, Mejat A, Monforte M, Montagnese F, Mul K, Oflazer P, Porter B, Quijano Roy S, Ricci E, Sacconi S, Sansone VA, Schoser B, Statland J, Stumpe E, Tasca G, Tawil R, Turner C, Vissing J. *Neuromuscul Disord*. 2021 Sep;31(9):907-918. 1st FSHD European Trial Network workshop: Working towards trial readiness across Europe.