

## 268<sup>th</sup> ENCM workshop (30. Sep. – 2. Oktober 2022)

### Genetische Diagnose, klinische Klassifikation, outcome measures und Biomarkers bei fazioskapulohumeraler Muskeldystrophie (FSHD): Relevanz für klinische Studien.

**Ort:** Courtyard by Marriott Amsterdam Flughafen, Hoofddorp, The Netherlands

**Titel:** Genetische Diagnose, klinische Klassifikation, outcome measures und Biomarkers bei fazioskapulohumeraler Muskeldystrophie (FSHD): Relevanz für klinische Studien.

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

**Teilnehmer:** Giorgio Tasca (Italien, remote), Sheila Hawkins (UK, patient representative), María Gómez Rodulfo (Spanien, patient representative), Alexandre Méjat (Frankreich, patient representative), Jamshid Arjomand (USA, patient representative), Emma Weatherley (Australien, remote), Pilar Camaño (Spanien), Valérie Race (Belgium), Emiliano Giardina (Italien), Nienke van der Stoep (NL, remote), Sarah Burton-Jones (UK), Victoria Williams (UK, remote), Frédérique Magdinier (Frankreich), Federica Montagnese (Deutschland, early career researcher), Elena Carraro (Italien, early career researcher, remote), Piraye Oflazer (Turkei), Emma Matthews (UK, remote), Katy de Valle (Australien, early career researcher), Giulia Ricci (Italien), Bob Bloch (USA), Sabrina Sacconi (Frankreich, remote), Enrico Bugardini (UK), Alexandra Belayew (Belgium), Peter Jones (USA, remote), Yann Pereon (Frankreich), Lorenzo Guizzaro (NL).

**Beschreibung und Ziele des Workshops:** Das 268<sup>th</sup> ENMC workshop fand als hybrides Treffen vom 30. September bis 2. Oktober 2022 statt; 31 Experten aus unterschiedlichen Fachrichtungen Europas, USA und Australiens nahmen am Workshop teil und besprachen die genetische Diagnostik, die klinische Klassifikation, die Outcome Measures und die Biomarkers für die Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD).

**Hintergrund:** Über die letzten Jahre gaben mehr als 20 Pharma-Firmen bekannt, dass sie an neuen Therapien für FHD arbeiten. Fulcrum Therapeutics ist die einzige Firma, die derzeit eine Phase 3 Studie mit dem Prüfpräparat Losmapimod (ein Präparat zur DUX4 Reduktion) durchführt. Wenige weitere Firmen treffen die letzten Vorbereitungen für die Entwicklung und Testung neuer Prüfpräparaten, welche in den kommenden Jahren im Rahmen von Phase 1/2 Studien getestet werden.

Diese vielversprechenden Entwicklungen unterstreichen wie wichtig die Kooperation zwischen Europäischen Experten ist, damit wir europaweit für kommende klinische Studie bereit sind. Aus diesem Grund förderte FSHD Europe die Gründung des FSHD European Trial Network (FSHD ETN). [Voermans 2021]

#### **Stichpunkte besprochen bei dem Meeting:**

Die Teilnehmer tauschten ihr klinisches Fachwissen und ihre Forschungsarbeiten zu FSHD aus und eine lebhaft Diskussion hob die folgenden Schlüsselpunkte hervor:

Arbeitsgruppe 1: Genetische Diagnostik

- Es wurde ein Überblick über die Genetik von FSHD und die verschiedenen Technologien für Gentests gegeben, einschließlich der Herausforderungen und aktuellen Einschränkungen
- Der Prozess der FSHD-Typ-2-Diagnostik (FSHD2) wurde erläutert und die Konsensdefinition von FSHD2 wurde vorgestellt: ein klinischer Phänotyp von FSHD mit stark reduzierter DNA-Methylierung in

den D4Z4-Regionen auf den Chromosomen 4 und 10 (einschließlich eines FSHD-permissiven Chromosoms) verursacht durch pathogene Variante in einem Chromatin-Modifikator Gen (häufig SMCHD1)

- Der Prozess und die Komplexität der Präimplantationsdiagnostik nach IVF und pränataler Gentests wurden diskutiert
- 2021 fand der erste Zyklus der Qualitätsbewertung durch das European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) statt

#### Arbeitsgruppe 2: klinische Klassifikation und outcome measures

- Das beste Vorgehen in Bezug auf die klinische Versorgung von FSHD-Patienten wurde aus der Perspektive der Erwachsenen- und Kinderneurologie sowie aus der Perspektive der Rehabilitation diskutiert
- Ein Überblick über verfügbare „outcome measures“ (sowohl vom Arzt als auch vom Patienten berichtet) wurde präsentiert
- Während des Treffens wurde eine Umfrage über die Erfahrungen und Präferenzen der Teilnehmer mit der Verwendung verschiedener „outcome measures“ für den klinischen Alltag oder für klinischen Studien durchgeführt

#### Arbeitsgruppe 3: Biomarkers

- Es wurden Biomarkers präsentiert, die derzeit als Marker für die Schwere der Erkrankung und / oder die Wirksamkeit der Therapie verwendet werden. Vorteile und Nachteile für jeden von ihnen wurde aktiv diskutiert
- Die Erwartungen des Patienten und die regulatorischen Anforderungen wurden vorgestellt
- Die aus den Fulcrum-Studien gewonnenen Erkenntnisse wurden diskutiert

#### Allgemein:

- FSHD Europe, FSHD Global und FSHD Society stellten ihre Ziele und Hauptprojekte vor.
- Vertreter der FSHD Society stellten die Erfahrungen mit der Phase-3 Fulcrum Studie und der europäischen FSHD-Patientenumfrage zu den Erwartungen der Patienten an zukünftige Studien vor.

#### **Folgende Empfehlungen wurden ausgesprochen:**

##### Arbeitsgruppe 1: Genetische Diagnostik

- Ein standardisiertes Gentestformular wird entwickelt und eingeführt, um zum Zeitpunkt des Gentests ausreichende klinische Informationen zu erhalten. Dieses wird allen Ärzten zur Verfügung gestellt, die Gentests anfordern.
- Die Liste der genetischen Zentren, die FSHD-Diagnostik durchführen, wird erweitert und auf der Website von FSHD Europe veröffentlicht, einschließlich der verfügbaren Techniken. Dies soll den Zugang zu Gentests in ganz Europa verbessern und es anderen Zentren ermöglichen, diese genetischen Zentren zu kontaktieren.
- Die Best-Practice-Leitlinien des ENMC zu Gentests bei FSHD werden aktualisiert. Diese ersetzt die Version von 2010. [Lemmers, 2011]
- Angesichts der Komplexität der genetischen Diagnose und der potenziellen Auswirkungen auf die genetische Präimplantationsdiagnostik (PID) und pränatale Tests müssen Ärzte sicherstellen, dass die Familienplanung frühzeitig besprochen wird. Der Übergang von der Kinder- zur

Erwachsenenbetreuung muss sicherstellen, dass junge Erwachsene vollständig über die genetischen Auswirkungen ihrer FSHD informiert sind und die Möglichkeit haben, intime Beziehungen und Verhütungsmethoden zu besprechen.

- Eine internationale Umfrage unter Neurologen und klinischen Genetikern zu den Schwierigkeiten bei genetischen Tests auf FSHD wird durchgeführt, um das Bewusstsein für die Bedeutung klinischer Informationen bei einer Testanfrage zu schärfen.
- WG1 wird regelmäßige virtuelle Treffen fortsetzen, um an den oben genannten Ergebnissen zu arbeiten und weniger erfahrene Zentren zu schulen.

#### Arbeitsgruppe 2: klinische Klassifikation und outcome measures

- Regelmäßige virtuelle Treffen werden fortgesetzt, um einen Konsens über die optimale Zusammenstellung von „outcome measures“ zu identifizieren, die in klinischen Studien, aber auch im klinischen Alltag verwendet werden können.
- Darüber hinaus wird die Arbeitsgruppe an einem klinischen Bewertungsbogen arbeiten, das im klinischen Alltag für FSHD standardisiert und europaweit verwendet werden soll.
- Weitere Kollegen mit Erfahrung in der Versorgung und Forschung von pädiatrischen FSHD-Patienten werden in die Arbeitsgruppe einbezogen, um sicherzustellen, dass die pädiatrische Perspektive angemessen vertreten ist.
- „Outcome measures“ für den klinischen Alltag müssen angemessen kurz sein, damit die Behandlungszeit und medizinische Bedürfnisse der Patienten nicht beeinträchtigt werden.

#### Arbeitsgruppe 3: Biomarkers

- WG3 wird Standard Operating Procedures (SOPs) für die DUX4-Erkennung erstellen.
- Richtlinien über Mindestinformationen für die Veröffentlichung von Arbeiten, einschließlich Tiermodellen für FSHD, werden veröffentlicht.
- WG3 wird einen Fragebogen erstellen und unter Forschern verteilen, um Lücken in der Entwicklung von Biomarkern für FSHD zu identifizieren.

#### Allgemein:

- Verschiedene Möglichkeiten der Zusammenarbeit zwischen FSHD Europe, FSHD Society und FSHD global wurden diskutiert, einschließlich der Übersetzung der umfangreichen Informationen auf der Website der FSHD Society in verschiedene Sprachen (für die FSHD Alliance Website) und der Kontaktaufnahme mit Ländern, die noch nicht aktiv beteiligt sind.
- Die FSHD Society wird mit FSHD Europe und dem ETN besprechen, wie sie bei der Organisation der FSHD International Research Conferences zusammenarbeiten können und ob im Rahmen dieser eine Patientenkonferenz stattfinden kann (FSHD Connect).
- Die verschiedenen Netzwerke (TREAT-NMD, ETN, CTRN (FSHD Clinical Trial Network)) zielen darauf ab, so weit wie möglich für gemeinsame Themen zusammenzuarbeiten und gemeinschaftliche Ziele zu erreichen.

#### **Literatur:**

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.