



## 28<sup>th</sup> ENMC International Workshop

**Sted:** Hoofddorp, The Netherlands

**Titel:** Diagnostic criteria and outcome measures in primary mitochondrial myopathies

**Dato:** 22-24 November 2024

**Organisatorer:** Prof. M. Mancuso (Italien), Prof. C. Kornblum (Tyskland)

Yngre forskere (ECR): Dr. P. Lopriore (Italien), Dr. L. Semmler (Tyskland)

### **Oversættelser af denne rapport af:**

Tysk af Dr. Luisa Semmler; Italiensk af Dr. Piervito Lopriore; Spansk af Dr. Marcello Bellusci; Fransk af Dr. Manuel Schiff; dansk af prof. John Vissing; hollandsk af Dr. Mirian Janssen; Ungarsk af prof. Rita Horvath

**Deltagere:** Prof. M. Mancuso (Italien), Prof. C. Kornblum (Tyskland), Dr. R. Artuch (Spanien), Dr. M. Bellusci (Spanien), Prof. E. Bertini (Italien), Prof. V Carelli (Italien), Dr. J. van den Aamele (England), Prof. F. Distelmaier (Tyskland), Prof. M. Hirano (USA), Prof. R. Horvath (England), Dr. M. Janssen (Holland), Prof. A. Karaa (Frankrig/USA), Prof. T. Klopstock (Tyskland), Dr. C. Lamperti (Italien), Prof. R. McFarland (England), Dr. Y. Ng (England), Prof. M. Schiff (Frankrig), Prof. S. Servidei (Italien), Dr. T. Taivassalo (USA), Prof. J. Vissing (Danmark), Dr. P. Lopriore (Italien), Dr. L. Semmler (Tyskland), K. Waller (patientrepræsentant, England), Dr. V. Stoyanova-Beninska (Holland)

### **Baggrund og mål:**

Primære mitokondrielle sygdomme (PMD'er) er en mangfoldig og kompleks gruppe af genetiske lidelser, der påvirker strukturen eller funktionen af det mitokondrielle oxidative phosphorylering (OXPHOS) system. De opstår fra mutationer i enten nuklear DNA (nDNA) eller mitokondrielt DNA (mtDNA) og betragtes som en af de mest almindelige medfødte stofskiftefejl med en estimeret prævalens på cirka 1 ud af 5.000 voksne. PMD'er involverer ofte perifere nerver og muskler, hvilket gør dem til en betydelig gruppe af arvelige neuromuskulære lidelser. Den kliniske diagnose af PMD'er er udfordrende på grund af deres multisystemiske natur, hvilket kræver involvering af forskellige medicinske specialer. Derudover står PMD over for betydelige barrierer, herunder mangel på omfattende information om PMD'ers sygdomshistorie og mangel på passende biomarkører, som bruges til diagnose og forudsigelse af sværhedsgrad.

Primære mitokondrielle myopati (PMM) repræsenterer en undergruppe af PMD'er, der overvejende påvirker skeletmuskulatur. Disse lidelser kan forekomme i alle aldre, men mere

alvorlige fænotyper manifesterer sig ofte tidligere i livet. I november 2016 mødtes nogle af den aktuelle workshops deltagere i Rom og udgav en konsensusartikel om hvilke behandlingsmål som kan bruges i kliniske forsøg på primære mitokondrielle myopatiser hos børn og voksne."1 Inden for dette møde var PMM for det første gang klart defineret som en specifik gruppe, og der blev givet anbefalinger om hvilke behandlingsmål som kunne bruges for både børn og voksne. Talrige kliniske forsøg, baseret på disse behandlingsmål, er blevet udført, er i gang eller er ved at starte, og adskillige observationsstudier er allerede blevet publiceret på PMM siden da. Derudover har over ti medicinalvirksomheder annonceret udviklingen af nye molekyler rettet mod PMM.

Med hensyn til denne gavnlige udvikling skulle konsensus om PMM opdateres og udvides til at omfatte nye Behandlingsmål (OM'er), patientrapporterede behandlingsmål PROM'er) og nye potentielle biomarkører for PMM naturhistoriske undersøgelser og interventionelle kliniske forsøg. Derudover er der behov for vejledning om brugen af nye digitale sundhedsteknologier (DHT'er) i PMM for at udnytte deres potentiale. Derfor var de primære mål med workshoppen:

- at gennemgå og opdatere definitionen af PMM, harmonisere kriterierne for diagnosticering af PMM og dets fænotyper;
- at dele og gennemgå naturhistoriske data hos både voksne og børn;
- at udforske OM'er og ved at bygge på erfaringerne fra det tidligere konsensuspapir og drage erfaringer fra tidligere og nuværende kliniske forsøg;
- at nå til enighed om et optimalt sæt af OM'er, PROM'er, funktionelle behandlingsmål, sygdoms biomarkører og mål for sygdomsbyrde til naturhistoriske undersøgelser og undersøgelsesforsøg;
- at udforske nye DHT'er, der skal anvendes på området.

## **Workshop outcomes**

Før dette møde gennemførte vores gruppe en grundig gennemgang af litteraturen med fokus på undersøgelser af PMM fra 2017 og frem (året, hvor den tidligere konsensus blev offentliggjort). Især undersøgelser af behandlingsmål anvendt i PMM blev analyseret. Derudover søgte vi efter relevante artikler fra relaterede områder såsom metaboliske myopatiser og neuromuskulære sygdomme generelt. Som forberedende arbejde gennemførte vi adskillige online undersøgelser efter den såkaldte "Delphi-proces" for at forberede mødet og lette konsensus.

På workshoppen startede sessionerne med et overblik over den aktuelle tilstand af europæiske og amerikanske registre, igangværende projekter (især internationale samarbejder) og strukturen af nationale og internationale netværk.

Efterfølgende har der været afholdt en generel drøftelse af de seneste års kliniske forsøg med PMM. Endvidere gav Lily Foundations Patient Engagement and Advocacy Manager et overblik over patienternes perspektiv med hensyn til nyttige parametre for inklusion i kliniske forsøg og de respektive byrder, som patienterne bliver konfronteret med i forhold til klinisk forsøgsdeltagelse. Desuden forklarede en ekspert fra Det Europæiske Lægeagentur i detaljer, hvad der er nødvendigt for at implementere kliniske forsøg i sjældne og ultrasjældne sygdomme, og hvordan man kan nå fremskridt med at identificere nye lægemidler.

## **Definition af PMM**

PMM blev defineret som "genetisk bestemte mitokondrielle lidelser med fremtrædende skeletmuskelinvolvering. Andre sygdomme, med sekundær involvering af mitokondrier, betragtes ikke som PMM". To hovedtyper af PMM blev foreslået, baseret på om personen har eller ikke har progressiv ekstern oftalmoplegi (PEO), som er en tilstand, der påvirker øjenmusklerne. Der var enighed om, at normale respiratoriske kædeenzym aktiviteter ikke udelukker PMM, da PMM-aktivitet hos voksne kan være normale. Hvis der er mistanke om PMM, er genetisk testning af DNA fra blod en passende første tilgang. Men hvis det er negativt, eller til bekræftelse af diagnosen, kan muskelbiopsi være nødvendig i nogle tilfælde. I tilfælde af en mors familiehistorie eller en typisk PMM-præsentation, kan testning for specifikke almindelige mtDNA-mutationer/deletioner være nyttig før exom- eller genomsekventering. Enkelt-stor skala deletioner af mtDNA hos voksne kan påvises i muskel- og urinsediment, og disse er bedre kilder til DNA-ekstraktion end blod.

## **Kliniske udfaldsmål for PMM**

### *PROMS*

Nogle af de tidligere godkendte skalaer, såsom NMDAS/NPMDS Sektion IV, Fatigue severity scale (FSS) osv. blev diskuteret. Nogle af dem blev valideret i kohorter i den virkelige verden, nogle andre specifikt skabt til PMM eller PMD'er. Der blev foreslået et sæt forskellige PROM'er, der dækker forskellige emner såsom smerte, træthed, træningsintolerance, dagligdags aktivitet, omsorgsbyrde, der også kommer fra erfaring med andre neuromuskulære sygdomme såsom myasthenia gravis og metaboliske myopati.

### *Kliniske skalaer*

Adskillige skalaer er designet specifikt til mitokondrielle sygdomme, herunder Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale (NMDAS), Newcastle Pediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDS) og International Pediatric Mitochondrial Disease Scale (IPMDS). Derudover er andre skalaer blevet adopteret fra det bredere felt af neuromuskulær forskning. Deltagerne accepterede de PMM-specifikke skalaer til brug i PMM-studier. Vi konkluderede også, at flere andre skalaer, der overvejende dækker motoriske symptomer, ville være værdifulde. Disse omfatter Hammersmith Functional Motor Scale Expanded og Gait, Stair, Gower Maneuver and Chair (GSGC) kompositionsscore. Desuden blev vi enige om skalaer med et bredere omfang, herunder to multidimensionelle skalaer: Physician Global Assessment (PhGA) og Clinical Global Impression (CGI). Vi godkendte også en skala til vurdering af træthed hos voksne PMM-patienter og Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) til evaluering af livskvalitet hos børn med PMM.

### *Funktionelle tests og præstationsresultatmål*

Selvom funktionelle tests og præstationsresultatmål blev diskuteret i to separate grupper, anerkendte vi alle signifikant overlap mellem dem. Vi blev enige om følgende test for at vurdere gangkapaciteten: 6 minutters gangtest, 6 minutters gangtest med hældning (metergang/minut), 12 minutters gangtest og den spontane ganghastighed. Kun for voksne anbefaler vi Quick Motor Function Test (QMFT), Timed Up-and-Go-testen og Five Times Sit-to-Stand-testen til vurdering af motorisk funktion. Derudover anbefaler vi at vurdere balancen under forskellige forhold, såsom tandemstilling med åbne og lukkede øjne. For børn evaluerede vi positivt vurderingsbatterier såsom North Star Ambulatory Assessment (NSAA) og Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE).

Med hensyn til præstationsresultatmål konkluderede vi, at Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) er passende for voksne og børn over 6 år. Hvis en deltager ikke kan udføre en CPET, kan der i stedet udføres en submaksimal træningstest, der vurderer blodlaktat og hjertefrekvens. Desuden kan det være nyttigt for både voksne og børn at udføre 30 sekunders sit-to-stand-testen. Ved mistanke om åndedrætssvaghed blev vi enige om at måle det maksimale indåndingstryk (MIP).

### *Biomarkører*

I øjeblikket anvender klinisk praksis forskellige metoder til at skelne mitokondriesygdomme fra andre patologier, herunder laboratorietest af blod og urin, analyse af cerebrospinalvæske, muskelbiopsi og billeddannelsesteknikker. Nylige undersøgelser har udforsket potentielle nye biomarkører, især to blodmarkører: Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) og Fibroblast Growth Factor 21 (FGF-21). Disse parametre blev undersøgt for deres anvendelighed i differentialdiagnosen af PMM og som kliniske endepunkter. Imidlertid manglede alle undersøgte parametre den høje specificitet og sensitivitet, der forventes af pålidelige biomarkører. Vi konkluderede, at der skal indsamles flere data, før vi anbefaler den omfattende brug af nogen af disse nye biomarkører. Efter vores mening er en biomarkør til differentiering af fænotyper unødvendig, da denne sondring allerede opnås gennem kliniske undersøgelser

### *DHT'er*

Alle medlemmer var enige om, at der hidtil ikke er nogen validerede DHT'er til PMM-vurdering, og ingen offentliggjorte pivotale undersøgelser om dette emne. Der skal laves flere undersøgelser for at videreudvikle og validere sådanne værktøjer i PMM. Baseret på forskningslitteraturen og erfaringer fra andre neuromuskulære sygdomme foreslog gruppen et sæt DHT'er, som kunne bruges i fremtidige undersøgelser med fokus på PMM. Specifikt fokuserede gruppen på gang- og bevægelsesanalyse ved brug af bærbare (såsom accelerometer til at fange fysisk aktivitet på afstand), ikke-bærbare teknologier (såsom gangmåtte), tilpassede fodsensordindsatser eller smartphone-baserede overvågningsværktøjer (til børn). Desuden blev digitale værktøjer til evaluering af søvnparametre, svælgsvaghed og vejrtrækning godkendt.

### ***Virkning for patienterne og deres pårørende***

Vores workshop definerede PMM og dets relaterede fænotyper, evaluerede nyttige udfaldsmålinger for naturhistorievurdering og diskuterede, hvilke af disse foranstaltninger der skulle implementeres i kliniske forsøg. Indsamling af flere data om PMMs naturlige historie er afgørende for patienter og deres familier, da det lægger grundlaget for fremtidige behandlinger. Desuden er forståelsen af patientens og familiens byrde og synspunkt særlig vigtig, da det kan hjælpe med at vælge passende parametre til kliniske forsøg. Derved sikrer vi, at forsøg måler ikke kun de 'akademiske fremskridt' af forsøgsmedicin, men også fokuserer på parametre, der fanger mærkbare fordele for patienter i deres daglige liv.

Denne samarbejdsindsats mellem forskere og patienter er afgørende for meningsfulde fremskridt inden for mitokondriel medicin.

### ***Reference***

Mancuso, M., McFarland, R., Klopstock, T., Hirano, M., & konsortium om Trial Readiness in Mito-condrial Myopathies (2017). International Workshop:: Resultatmål og parathed til kliniske forsøg i primære mitokondrielle myopatier hos børn og voksne. Konsensus

anbefalinger. 16.-18. november 2016, Rom, Italien. Neuromuskulære lidelser: NMD, 27(12), 1126-1137. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.08.006>

**En fuldstændig rapport vil blive offentliggjort i Neuromuscular Disorders (PDF)**

