

## **279e ENMC Internationale Workshop:**

**Locatie:** Hoofddorp, Nederland

**Titel:** Classificatie, klinische zorg, uitkomstmaten en biomarkers van FSHD bij kinderen: naar standaardisatie van zorg en voorbereiding op klinische trials.

**Datum:** 1-3 november 2024

**Organisatie:** Dr. C. E. Erasmus (Nederland), Prof. K. Mathews (Verenigde Staten), Dr. K. de Valle (Australië), Prof. T. Willis (Verenigd Koninkrijk).

### **Deelnemers**

Tracey Willis, Katy de Valle, Katherine Mathews, Corrie Erasmus, Nicol Voermans, Wolfgang Muller-Felber, Thomas Sejersen, Tayla Dor, Valeria Sansone, Meredith James, Andrea Klein, Derek Willis, Sam Geuens, Andres Nacimiento, Ria de Haas, Ian Woodcock, Jeff Statland, Linda Lowes, Hugh MacMillan, Christiane Moreno, Bettina Henzi, Jildou Dijkstra, Michelle Mellion, Anke Lanser, Ally Roets, Pierre Laurian, Violeta Stoyanova, Georgio Tasca, Amy Halseth, Ash Dugar.

### **Samenvatting van de workshop:**

De 279e internationale ENMC-workshop vond plaats van 1-3 november 2024 in Hoofddorp, Nederland. Zevenentwintig deelnemers, waaronder artsen, onderzoekers, patiëntvertegenwoordigers en vertegenwoordigers van de industrie uit 14 verschillende landen, namen deel aan de workshop.

#### Achtergrond en doelstellingen

Facioscapulohumerale spierdystrofie (FSHD) is een genetische spierziekte die meestal begint met zwakte van de gezicht- en schouderspieren en zich later uitbreidt naar de benen, romp en andere spieren. Hoewel FSHD vaak als een ziekte van volwassenen wordt beschouwd, ontwikkelen veel mensen al symptomen tijdens hun kindertijd. Bij jonge kinderen met FSHD treden meestal meer fysieke beperkingen op. Internationale onderzoekers hebben recent laten zien dat kinderen met FSHD speciale zorg nodig hebben. Toch is er wereldwijd nog geen standaardaanpak voor hun behandeling of een vaste manier om hun klachten goed te vervolgen. Omdat verschillende onderzoeken gegevens en klachten anders meten, is het lastig om resultaten met elkaar te vergelijken. Voor volwassenen en oudere tieners met FSHD worden nu behandelingen getest in klinische studies. Het is belangrijk om goed te begrijpen hoe de ziekte zich bij kinderen ontwikkelt, duidelijke zorgrichtlijnen op te stellen en manieren te vinden om de ziekte bij hen betrouwbaar te meten. Zo kunnen ook kinderen profiteren van nieuwe behandelingen zodra die beschikbaar komen.

De workshop had als doel om verschillende klinische groepen (of fenotypes) te beschrijven en overeenstemming te bereiken over classificatie, terminologie en ernstmarkers voor kinderen met FSHD. Ook werd gekeken naar de huidige zorgrichtlijnen om deze verder te verbeteren en eventuele kennishiaten in kaart te brengen. Daarnaast wilde de workshop uitdagingen en kansen voor klinische studies bij kinderen met FSHD benoemen, samenwerking tussen zorgprofessionals

wereldwijd stimuleren en in gesprek gaan met farmaceutische bedrijven. Het doel was om het ontwerp van klinische studies zo goed mogelijk af te stemmen op de behoeften van alle kinderen, ook degenen met een ernstiger ziektebeeld. Een vooraf ingevulde enquête door de deelnemers vormde de basis voor de discussies tijdens de workshop.

### **Sessie 1: Natuurlijk beloop en classificatie van klinische fenotypen**

De workshop begon met een overzicht van FSHD bij kinderen. De deelnemers waren het erover eens dat FSHD een doorlopende ziekte is met een aanvang op verschillende leeftijden. Er was consensus om de term "infantiele FSHD" niet langer te gebruiken. In plaats daarvan werd voorgesteld om te spreken van "vroeg beginnende FSHD met gezichtszwakke vóór de leeftijd van 5 jaar".

Bij ongeveer de helft van de patiënten met FSHD beginnen de symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar. Hoe de ziekte zich ontwikkelt, verschilt sterk per persoon. Uit meerdere langlopende studies die patiënten over een langere periode volgen, blijkt hoe divers deze ziekte is. Aan de ene kant van dit spectrum staan kinderen met duidelijke, snel verergerende spierzwakte. Zij lopen een hoger risico op bijkomende problemen, zoals gehoorverlies, oogafwijkingen en soms ook leerproblemen of epilepsie.

Om FSHD beter te begrijpen en te behandelen, kan de ziekte in subgroepen worden ingedeeld. Dit kan op basis van genetische kenmerken, hoe de ziekte zich uit of hoe snel deze vordert. Gegevens zoals genetische profielen of MRI-resultaten kunnen hierbij helpen. Het is belangrijk dat onderzoekers altijd rekening houden met het doel van zo'n indeling. Gaat het om klinische studies? Om beter begrip van de ziekte? Of juist om verbeterde zorg? Daarnaast moeten wetenschappers helder beschrijven welke groep patiënten zij bestuderen. Er is nog veel onderzoek nodig om beter te begrijpen welke factoren bepalen hoe en wanneer de ziekte voortschrijdt. Dit inzicht is essentieel om betere voorspellingen te kunnen doen en behandelingen verder te ontwikkelen.

### **Sessie 2: Richtlijnen voor de behandeling van kinderen met FSHD**

De tweede sessie richtte zich op de behandeling van kinderen met FSHD. Tot nu toe zijn er nog geen specifieke richtlijnen voor de behandeling van FSHD bij kinderen. Er werd overeenstemming bereikt dat de richtlijnen zowel algemene als specifieke kenmerken van FSHD bij kinderen moeten omvatten, zoals problemen met het gezichtsvermogen en gehoorverlies. Daarnaast moet er aandacht zijn voor psychologische aspecten, revalidatie/sportactiviteiten en de overgang van jongeren- naar volwassenenzorg. Patiëntvertegenwoordigers benadrukten het belang van het aanpakken van problemen die te maken hebben met communicatie en deelname aan sociale activiteiten, en hoe deze gerelateerd zijn aan mentale gezondheid en psychologisch functioneren.

### **Sessie 3: Klinische uitkomstmaten**

Tijdens deze sessie werd besproken hoe lastig het is om motorische functies en de kwaliteit van leven bij kinderen met FSHD nauwkeurig in kaart te brengen. Er zijn verschillende manieren, zoals prestatietesten, patiënt gerapporteerde uitkomsten (PRO's) en technologie-ondersteunde metingen, waarbij groei en ontwikkeling van kinderen invloed hebben op hun motorische functies. Belangrijke meetinstrumenten, zoals 'FSHD-COM Peds' en 'reachable workspace' bieden betrouwbare metingen, maar zijn niet altijd geschikt. Een extra uitdaging is dat de natuurlijke groei en ontwikkeling van kinderen hun motorische functies beïnvloeden, waardoor het soms lastig is om echte ziekteveranderingen te onderscheiden van normale ontwikkelingen. PRO's lieten zien dat kinderen met FSHD last hebben van pijn en vermoeidheid en een lagere kwaliteit van leven hebben dan gezonde leeftijdsgenoten. Draagbare apparaten en video-beoordelingen helpen om bewegingen in het dagelijks leven te meten, maar het blijft een uitdaging om in thuissituaties consistentie en steun van ouders te garanderen.

Er werd ook besproken hoe klinische studies bij kinderen met FSHD het beste opgezet kunnen worden. Naast het bepalen van relevante uitkomstmaten, is het belangrijk om goede in- en exclusiecriteria te hebben. Dit brengt de nodige uitdagingen met zich mee. Zo is het bepalen van de meest relevante uitkomstmaten lastig, net als het inschatten van de snelheid waarmee de ziekte voortschrijdt. Daarnaast speelt de natuurlijke groei van kinderen een rol: veranderingen in spierkracht en ontwikkeling kunnen soms ten onrechte als een behandelingseffect worden geïnterpreteerd. Praktische overwegingen, zoals het uitvoeren van spier-MRI's en biopsieën bij jongere kinderen, kwamen ook aan bod. Vervolgens werd gekeken naar ethische kwesties rond klinische studies met kinderen, zoals het krijgen van geïnformeerde toestemming en het uitleggen van het verschil tussen een studie en een behandeling. Tot slot werd benadrukt dat er voldoende infrastructuur en betrokkenheid van patiënten nodig is om eerlijke toegang tot toekomstige behandelingen te waarborgen.

### **Sessie 4: trial readiness en patiëntparticipatie**

In de laatste sessie werd besproken welke obstakels er zijn bij het opzetten van klinische studies voor FSHD bij kinderen. Een van de grootste uitdagingen is het vinden van betrouwbare biomarkers om veranderingen in de ziekte en de effecten van behandelingen nauwkeurig te meten. Omdat de ernst en het verloop van FSHD per kind sterk verschillen, is het ontwerpen van goede studies extra complex. Biomarkers en klinische gegevens kunnen helpen bij het stellen van de diagnose, het volgen van ziekteverloop, of het meten van behandelingsrespons. Bloedmarkers worden onderzocht, maar hebben hun beperkingen. Spierbeelden met MRI en echo blijken veelbelovend om veranderingen in spieren in de tijd te volgen, hoewel beide technieken voor- en nadelen hebben. Toekomstige projecten met spier-MRI en -echo moeten helpen om snelheid en aard van veranderingen bij kinderen beter te begrijpen. Een patiëntvertegenwoordiger onderstreepte het belang van inclusieve studies, zodat alle patiëntgroepen worden meegenomen. Dit is cruciaal voor eerlijke toegang tot behandelingen en een veilige, breed toepasbare aanpak. Ook werd besproken hoe patiëntengroepen zoals de FSHD Society onderzoek en samenwerking kunnen ondersteunen en zich kunnen inzetten voor gezinnen die met FSHD op jonge leeftijd te maken krijgen. Ter afsluiting werd benadrukt dat wereldwijd, uniforme afspraken nodig zijn voor

FSHD-onderzoek bij kinderen. Dit zorgt ervoor dat resultaten beter vergelijkbaar zijn en dat toekomstige studies sneller tot bruikbare inzichten leiden.

#### Conclusies en consensus:

Er is overeenstemming bereikt dat de term 'infantiele FSHD' niet meer gebruikt moet worden en dat FSHD een ziektespectrum omvat. Bij het bespreken van onderzoek naar FSHD bij kinderen moet duidelijk worden aangegeven om welke groep het gaat (bijvoorbeeld leeftijd van begin, genetische testresultaten, enzovoort). Meer onderzoek is nodig om een subcategorie voor kinderen te definiëren op basis van betrouwbare gegevens.

Ook is besproken dat er specifieke aandacht moet zijn voor de klinische zorg bij kinderen met FSHD, zoals ziekte-specifieke zorg, psychologische ondersteuning en begeleiding tijdens de overgang naar volwassenenzorg.

Daarnaast is meer onderzoek nodig naar belangrijke uitkomstmaten voor zorg en behandeling, de snelheid van ziekteprogressie, en de invloed van normale groei op meetresultaten. Ook moeten biomarkers zoals MRI en echo verder worden onderzocht.

Tot slot is benadrukt dat wereldwijde, gestandaardiseerde protocollen en uitkomstmaten voor FSHD-onderzoek bij kinderen essentieel zijn om gegevens goed te kunnen vergelijken en consistentie tussen studies te waarborgen

#### Volgende stappen:

- Er wordt een werkgroep opgezet om een aanbevolen minimale dataset te ontwikkelen voor zowel klinische zorg als onderzoek, inclusief therapietrials.
- Een tweede werkgroep gaat zorgstandaarden voor kinderen met FSHD opstellen. Dit document wordt een aanvulling op de FSHD-zorgrichtlijnen die in 2024/2025 worden verwacht.
- Beide werkgroepen werken samen met het International Clinical Research Network (ICRN), een wereldwijd samenwerkingsverband van onderzoekers en artsen.
- Patiëntvertegenwoordigers werken aan een wereldwijde versie van de FSHD Society's "Guide for Schools" en ontwikkelen een FAQ voor kinderen en jongeren met FSHD en hun ouders.
- De resultaten van de werkgroepen en de workshop worden gedeeld op het FSHD International Research Congress (IRC) in Nederland in 2025.
- Een volledig verslag van de workshop wordt binnen zes maanden gepubliceerd in het tijdschrift Neuromuscular Disorders.