

## **Sammanfattning av workshopen:**

Den 27:e internationella ENMC-workshopen hölls den 1-3 november 2024 i Hoofddorp, Nederländerna. Tjugosju deltagare, inklusive kliniker, forskare, patientförespråkare och industrirepresentanter, från 14 olika länder deltog i workshopen.

### Bakgrund och mål:

Facioscapulohumeral muskeldystrofi (FSHD) är en genetisk muskelsjukdom som vanligtvis först försvagar ansikts- och axelmusklerna, för att sedan utvecklas till att involvera ben, bål och andra muskler. FSHD betraktas ofta som en vuxensjukdom, men många drabbade individer utvecklar symtom redan i barndomen. De som drabbas i tidig barndom upplever ofta fler fysiska begränsningar och funktionsnedsättningar. Internationella forskningsnätverk har nyligen uppmärksammat de unika behoven hos barn med FSHD, men det har inte fastställts någon global standardvård eller enhetliga metoder för att följa upp symtomen hos denna unga grupp. Skillnader i hur data samlas in och symtom mäts gör det svårt att jämföra resultat mellan olika forskningsstudier. Kliniska prövningar av potentiella behandlingar för vuxna och äldre tonåringar med FSHD pågår. Det är viktigt att beskriva (eller klassificera) sjukdomsspektrumet i barndomen, fastställa riktlinjer för vård och hitta exakta sätt att mäta sjukdomsprogression för att säkerställa att barn kan dra nytta av nya behandlingar när de dyker upp.

Syftet med workshopen var bland annat att beskriva erkända kliniska grupper (eller fenotyper) och nå en överenskommelse om klassificering/terminologi och markörer för svårighetsgrad för barn med FSHD, att granska och förfina nuvarande riktlinjer för vård samt att identifiera eventuella kunskapsluckor. Dessutom syftade workshopen till att identifiera utmaningar och faktorer som underlättar kliniska prövningar som involverar barn, främja samarbete mellan vårdpersonal över hela världen och samarbeta med läkemedelsföretag för att hjälpa till att utforma kliniska prövningar för att på bästa sätt hjälpa alla barn, inklusive de som befinner sig i den mer allvarliga änden av spektrumet. En enkät som besvarades av deltagarna före mötet bidrog till att forma diskussionen.

## **Session 1: Naturalförlopp och klassificering av kliniska fenotyper vid pediatrik FSHD**

Workshopen inleddes med en översikt över FSHD hos barn. Man enades om att FSHD representerar ett kontinuum av svårighetsgrader med debut vid olika åldrar. Det rådde enighet om att upphöra med användningen av termen ”infantil FSHD”. Tidigt debuterande FSHD med ansiktssvaghet under 5 års ålder var ett föreslaget alternativ.

Ungefär hälften av patienterna med FSHD har symtom före 18 års ålder och uppvisar ett brett spektrum av kliniska manifestationer. De olika manifestationerna av FSHD har belysts i flera longitudinella studier där patienterna följs över tid. I ena änden av detta spektrum finns barn med tydlig svaghet som utvecklas snabbare och en högre grad av påverkan på andra system, inklusive hörselnedsättning, synproblem och i vissa fall inlärningssvårigheter eller epilepsi. När man betraktar sjukdomsspektrumet kan alternativen för gruppindelning relatera till genetik, klinisk presentation eller progressionshastighet baserat på genetiska fynd eller MR-fynd. Vid indelning i kliniska undergrupper måste man ta hänsyn till sammanhanget och syftet med undergruppsutvecklingen, t.ex. kliniska prövningar, underliggande biologi eller klinisk vård. Forskare av alla slag bör vara noga med att beskriva den population de studerar. Ytterligare forskning krävs för att identifiera de bästa prediktorerna för - och tidsramarna för - symtomutveckling.

## **Session 2: Riktlinjer för klinisk behandling av pediatrik FSHD**

Den andra sessionen fokuserade på den kliniska behandlingen av pediatrik FSHD. Hittills finns det inga riktlinjer för pediatrik specifik klinisk behandling av FSHD. Man enades om att riktlinjerna bör omfatta såväl allmänna som särdrag som främst ses vid pediatrik FSHD, t.ex. synproblem och hörselnedsättning. Dessutom bör man ta hänsyn till vikten av psykologiska aspekter, rehabilitering/sportaktiviteter och ungdomars övergång till vuxenvård. Patientföreträdarna betonade vikten av att ta upp frågor som rör kommunikation och socialt deltagande och hur dessa hänger samman med mental hälsa och psykologisk funktion.

### **Session 3: Kliniska resultatmått**

Sessionen om kliniska resultatmått belyste komplexiteten i att korrekt bedöma motorisk funktion och livskvalitet (QoL) med hjälp av prestationsbaserade, patientrapporterade (PRO) och mer komplexa teknikassisterade mått vid pediatrik FSHD. Inverkan av tillväxt och utveckling under barndomen på den motoriska funktionen noterades. Nyckelverktyg som FSHD-COM Peds och "reachable workspace" ger tillförlitliga sätt att mäta rörelse, även om de kanske inte är lämpliga i alla situationer. Behovet av åldersanpassade normativa data och en standardiserad uppsättning mått för att beskriva funktion för användning i olika register och forskningsstudier betonades. PRO visade att barn med FSHD upplever mer smärta, trötthet och lägre livskvalitet jämfört med friska jämnåriga. Bärbara enheter och videobedömningar fångar rörelsedata från vardagen hos barn med FSHD, även om kontinuerligt föräldrastöd och standardisering i hemmiljöer fortfarande kan vara utmanande. Flera överväganden för planering av pediatrika kliniska prövningar av FSHD hos barn togs upp. Förutom behovet av kliniskt meningsfulla utfallsmått betonades behovet av noggrant övervägda inklusions- och exklusionskriterier. Pågående utmaningar är att definiera viktiga utfallsmått, förstå hur snabbt sjukdomen fortskrider och ta hänsyn till den normala tillväxtens inverkan på muskler och utveckling, vilket kan misstas för en behandlingseffekt. Praktiska överväganden, som att genomföra MR av musklerna och biopsier hos yngre barn, diskuterades också. Etiska överväganden i samband med pediatrika prövningar underströk vikten av samtycke och att betona skillnaden mellan en prövning och en behandling. Ur lagstiftnings- och läkemedelsperspektiv utforskades processerna för läkemedelsgodkännande och unika överväganden för pediatrik läkemedelsutveckling, från validering av biomarkörer till samarbete med tillsynsmyndigheter. Sessionen avslutades med diskussion om behovet av infrastruktur för prövningar och patientmedverkan för att säkerställa rättvis tillgång till framtida behandlingar.

### **Session 4: Beredskap för kliniska prövningar och patientmedverkan**

Den sista sessionen behandlade flera utmaningar i planeringen av kliniska prövningar av FSHD hos barn och pekade på behovet av exakta biomarkörer för att mäta förändring eller progression av sjukdomen och bedöma effekten av behandlingen. Man var medveten om att variationen i sjukdomens svårighetsgrad och förändringstakten bland barn med FSHD gör prövningsdesignen mer komplex. Biomarkörer eller klinisk information som rör hälsa kan användas för diagnos, för att övervaka sjukdomsförändringar eller för att spåra ett svar på en behandling. Blodbaserade markörer håller på att undersökas men har begränsningar. Muskelavbildning med hjälp av magnetkamera och ultraljud är användbara för att spåra muskelförändringar över tid och har tydliga fördelar och nackdelar. Framtida och pågående projekt med MR- och ultraljudsundersökningar av muskler kommer att klargöra hur snabbt och på vilket sätt förändringarna sker hos barn. En patientrepresentant betonade vikten av att inkludera olika befolkningsgrupper i studierna för att förbättra säkerhetsdata och erbjuda behandlingsalternativ för alla. Under denna session belystes också hur patientgrupper som FSHD Society kan stödja forskning, partnerskap och opinionsbildning för familjer som

drabbats av FSHD i barndomen. Diskussionerna fokuserade också på behovet av globala, standardiserade protokoll och centrala resultatmått för pediatrika FSHD-studier för att bättre kunna jämföra data och säkerställa samstämmighet.

#### Slutsatser och konsensus:

Det rådde enighet om att termen infantil FSHD inte längre bör användas, att FSHD är ett sjukdomsspektrum och att när man diskuterar FSHD hos barn bör den population som ingår beskrivas (t.ex. ålder vid debut, resultat av genetiska tester, annat). Det står klart att mer forskning är motiverad för att fastställa en pediatrik underkategori baserad på observerade och verifierade mätvärden.

Konsensus nåddes också om behovet av överväganden för klinisk hantering av pediatrik FSHD, inklusive (men inte begränsat till) aspekter av sjukdomsspecifik klinisk vård, psykologisk vård och hantering av övergången från barn- till vuxenvård.

Det krävs ytterligare forskning för att definiera viktiga resultatmått för klinisk vård, förstå hur snabbt sjukdomen fortskrider och ta hänsyn till den normala tillväxtens inverkan på bedömningen av resultatmått samt biomarkörer för MR och ultraljud.

Globala, standardiserade protokoll och centrala utfallsmått för pediatrika FSHD-studier krävs för att möjliggöra meningsfulla jämförelser av data och säkerställa konsekvens mellan studierna.

#### Nästa steg:

- Inrätta en arbetsgrupp för resultatmått för att ta fram ett förslag till minimidataset för både klinisk vård och klinisk forskning, inklusive terapeutiska prövningar.
- Inrätta en arbetsgrupp för vårdstandarder för att ta fram konsensusbaserade vårdrekommendationer för barn med FSHD. Detta dokument kommer att fungera som ett komplement till de kommande vårdriktlinjerna för FSHD som förväntas publiceras 2024/2025.

Båda arbetsgrupperna kommer att ha ett nära samarbete med International Clinical Research Network (ICRN), ett globalt samarbete mellan forskare och kliniker som arbetar för att öka förståelsen för och behandlingen av FSHD.

- Patientrepresentanter uppdaterar FSHD Society's "Guide for Schools" för att göra den tillämplig över hela världen. De tar också fram vanliga frågor som ska fungera som informationsresurser för barn och ungdomar med FSHD och deras föräldrar.
- Spridning av resultaten från arbetsgrupperna och workshopen vid FSHD: **s internationella forskningskongress (IRC)** i Nederländerna 2025.
- En fullständig rapport kommer att publiceras i Neuromuscular Disorders journal inom 6 månader

