

## **279<sup>st</sup> ENMC Workshop Internacional:**

**Localização:** Hoofddorp, Holanda

**Título:** Classificação, cuidado clínico, medidas e biomarcadores em FSHD com início na infância: para padronizar o cuidado clínico e assegurar prontidão para estudos clínicos.

**Data:** 1-3 de Novembro, 2024

**Organizadores:** Dr C. E. Erasmus (Holanda), Prof. K. Mathews (EUA), Dr K. de Valle (Australia), Prof. T. Willis (Reino Unido).

### **Traduções deste relatório por:**

Alemão por Wolfgang Müller-Felber

Sueco por Thomas Sejersen

Francês por Pierre Laurian

Holandês por Jildou Dijkstra

Espanhol por Andrés Nacimiento

Português por Cristiane Moreno

Italiano por Valeria Sansone

### **Participantes:**

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, Cristiane Moreno, Bettina Henzi, Jildou Dijkstra, Michelle Mellion, Anke Lanser, Ally Roets, Pierre Laurian, Violeta Stoyanova, Georgio Tasca, Amy Halseth, Ash Dugar.

### **Resumo do workshop:**

O 279<sup>o</sup> workshop internacional da ENMC foi realizado de 1 a 3 de novembro de 2024 em Hoofddorp, na Holanda. Vinte e sete participantes, incluindo clínicos, especialistas em pesquisa, defensores dos pacientes e representantes da indústria, de 14 países diferentes, participaram do evento.

### **Contexto e objetivos:**

A distrofia muscular facioscapulohumeral (FSHD) é uma doença genética muscular que tipicamente acomete primeiro os músculos faciais e dos ombros, progredindo para pernas, tronco e outros músculos. Embora o FSHD seja frequentemente considerado uma doença de adultos, muitos indivíduos afetados desenvolvem sintomas na infância. Aqueles que apresentam sintomas ainda na infância frequentemente enfrentam mais limitações físicas e deficiência. Esforços recentes de redes internacionais de pesquisa destacaram as necessidades únicas das crianças com FSHD, mas o cuidado padrão global e métodos consistentes de monitoramento

dos sintomas para esse grupo jovem ainda não foram estabelecidos. Diferenças na forma como os dados são coletados e os sintomas medidos tornam difícil comparar resultados entre estudos de pesquisa. Ensaio clínico de tratamentos potenciais para adultos e adolescentes mais velhos com FSHD estão em andamento. É essencial descrever (ou classificar) o espectro da doença na infância, estabelecer diretrizes padrão para o cuidado e encontrar maneiras precisas de medir a progressão da doença para garantir que as crianças possam se beneficiar dos novos tratamentos à medida que surgem.

Os objetivos do workshop incluíram descrever grupos clínicos reconhecidos (ou fenótipos) e estabelecer um acordo sobre a classificação/terminologia e os marcadores de gravidade para crianças com FSHD, revisar e aprimorar as diretrizes de cuidado atuais, e identificar lacunas no conhecimento. Além disso, o workshop teve como objetivo identificar desafios e facilitadores para ensaios clínicos envolvendo crianças, promover a colaboração entre profissionais de saúde em todo o mundo e envolver empresas farmacêuticas para ajudar a moldar o desenho dos ensaios clínicos de forma a melhor atender todas as crianças, incluindo as que estão no extremo mais grave do espectro da doença. Uma pesquisa realizada pelos participantes antes do encontro ajudou a moldar a discussão.

### **Sessão 1: História natural e classificação dos fenótipos clínicos no FSHD pediátrico**

O workshop começou com uma visão geral sobre o FSHD em crianças. Foi acordado que a FSHD representa um continuum de doença com início em diferentes idades. Houve consenso sobre a descontinuação do uso do termo “FSHD infantil”. FSHD de início precoce com fraqueza facial abaixo dos 5 anos foi sugerido como alternativa.

Cerca de metade dos pacientes com FSHD apresentam sintomas antes dos 18 anos, com uma ampla gama de apresentações clínicas. As diversas manifestações do FSHD foram destacadas em vários estudos longitudinais que monitoram pacientes ao longo do tempo. Em um extremo desse espectro estão as crianças com fraqueza clara que progride mais rapidamente e com maior taxa de envolvimento de outros sistemas, incluindo perda auditiva, problemas de visão e, em alguns casos, dificuldades de aprendizado ou epilepsia.

Ao considerar o espectro da doença, as opções para classificação dos grupos podem estar relacionadas à genética, apresentação clínica ou taxas de progressão com base em achados genéticos ou de ressonância magnética (RM). A divisão em subgrupos clínicos deve considerar o contexto e o objetivo do desenvolvimento do subgrupo, como ensaios clínicos, biologia subjacente ou cuidados clínicos. Pesquisadores de todos os tipos devem ter cuidado ao descrever a população que estão estudando. Mais pesquisas são necessárias para identificar os melhores preditores e os prazos para a progressão dos sintomas.

### **Sessão 2: Diretrizes sobre manejo clínico do FSHD pediátrico**

A segunda sessão foi focada no manejo clínico do FSHD pediátrico. Até o momento, não existem diretrizes específicas de manejo clínico para FSHD em crianças. Foi acordado que as diretrizes

devem cobrir aspectos gerais, bem como características vistas principalmente no FSHD pediátrico, como problemas de visão e perda auditiva. Além disso, a importância dos aspectos psicológicos, atividades de reabilitação/esportivas e a transição dos jovens para os cuidados adultos devem ser levadas em consideração. Representantes de pacientes destacaram a importância de abordar questões relacionadas à comunicação e participação social e como esses aspectos afetam a saúde mental e o funcionamento psicológico.

### **Sessão 3: Medidas de desfecho clínico**

A sessão sobre medidas de desfecho clínico destacou a complexidade de avaliar com precisão a função motora e a qualidade de vida (QoL) usando medidas baseadas em desempenho, relatadas pelos pacientes (PROs) e medidas mais complexas assistidas por tecnologia no FSHD pediátrico. Foi observada a influência do crescimento infantil e do progresso no desenvolvimento motor. Ferramentas-chave como FSHD-COM Peds e o espaço de trabalho alcançável fornecem maneiras confiáveis de medir o movimento, embora não sejam adequadas para todas as situações. A necessidade de dados normativos compatíveis com a idade e um conjunto padronizado de medidas para descrever a função, para uso em registros e ensaios de pesquisa, foi enfatizada. PROs mostraram que as crianças com FSHD experimentam maior dor, fadiga e qualidade de vida inferior em comparação com colegas saudáveis. Dispositivos vestíveis e avaliações por vídeo capturam dados de movimento do mundo real em crianças com FSHD, embora o suporte consistente dos pais e a padronização em ambientes domésticos ainda apresentem desafios.

Várias considerações para o planejamento de ensaios clínicos de FSHD pediátrico foram abordadas. Além da necessidade de medidas de desfecho clinicamente significativas, foi enfatizada a necessidade de critérios de inclusão/exclusão cuidadosamente considerados. Desafios contínuos incluem definir as principais medidas de desfecho, entender a taxa de progressão da doença e contabilizar o impacto do crescimento normal no músculo e no desenvolvimento, o que poderia ser confundido com um efeito do tratamento. Considerações práticas, como a realização de RM muscular e biópsias em crianças mais novas, também foram discutidas. Considerações éticas relacionadas a ensaios pediátricos ressaltaram a importância do consentimento e a diferença entre um ensaio clínico e um tratamento, usando uma linguagem acessível. Perspectivas regulatórias e farmacêuticas exploraram os processos de aprovação de medicamentos e as considerações únicas para o desenvolvimento de medicamentos pediátricos, desde a validação de biomarcadores até o envolvimento com os reguladores. A sessão concluiu com a necessidade de infraestrutura para ensaios clínicos e a participação dos pacientes para garantir um acesso justo aos tratamentos futuros.

### **Sessão 4: Preparação para ensaios clínicos e participação dos pacientes**

A última sessão abordou vários desafios no planejamento de ensaios clínicos de FSHD em crianças, destacando a necessidade de biomarcadores precisos para medir a mudança ou progressão da doença e avaliar o efeito do tratamento. Foi reconhecido que a variabilidade na gravidade da doença e na taxa de mudança entre as crianças com FSHD torna o design dos ensaios mais complexo. Biomarcadores ou informações clínicas relacionadas à saúde podem ser usados para diagnóstico, monitoramento de mudanças na doença ou para acompanhar a resposta ao tratamento. Marcadores baseados em sangue estão sendo explorados, mas têm

limitações. A imagem muscular utilizando RM e ultrassom são úteis para acompanhar as mudanças no músculo ao longo do tempo e têm vantagens e desvantagens distintas. Projetos futuros e em andamento de RM muscular e ultrassom esclarecerão a taxa e a natureza das mudanças nas crianças. Um representante de pacientes destacou a importância de incluir populações diversas nos ensaios para melhorar os dados de segurança e fornecer opções de tratamento para todos. Também foi destacado como grupos de pacientes, como a FSHD Society, podem apoiar a pesquisa, fazer parcerias e orientar legalmente famílias afetadas pelo FSHD de início infantil. As discussões também focaram na necessidade de protocolos globalmente padronizados e medidas de desfecho essenciais para ensaios pediátricos de FSHD, a fim de melhorar a comparação dos dados e garantir consistência.

#### Conclusões e consenso:

Houve consenso de que o termo FSHD infantil não deve mais ser usado, que o FSHD é um espectro da doença e que, ao se discutir o FSHD em crianças, a população incluída deve ser descrita (ex: idade de início, resultados de testes genéticos, entre outros). Está claro que mais pesquisas são necessárias para estabelecer uma subcategoria pediátrica com base em métricas observadas e verificadas.

Foi também alcançado consenso sobre a necessidade de considerações no manejo clínico do FSHD pediátrico, incluindo (mas não se limitando a) aspectos do cuidado clínico específico da doença, cuidados psicológicos e manejo da transição.

Definir as principais medidas de desfecho para o cuidado clínico, entender a taxa de progressão da doença e contabilizar o impacto do crescimento normal na avaliação das medidas de desfecho e biomarcadores de RM e ultrassom exige mais pesquisas.

Protocolos padronizados globalmente e medidas de desfecho essenciais nos ensaios pediátricos de FSHD são necessários para permitir comparações significativas dos dados e garantir consistência entre os estudos.

#### Próximos passos:

Estabelecer um grupo de trabalho sobre medidas de desfecho para desenvolver um conjunto mínimo de dados para cuidados clínicos e pesquisa clínica, incluindo ensaios terapêuticos.

Estabelecer um grupo de trabalho sobre padrões de cuidado para desenvolver recomendações baseadas em consenso para o cuidado de crianças com FSHD. Este documento servirá como suplemento às futuras diretrizes de cuidado de FSHD, que devem ser publicadas em 2024/2025.

Ambos os grupos de trabalho colaborarão estreitamente com a Rede Internacional de Pesquisa Clínica (ICRN), uma colaboração global de pesquisadores e clínicos dedicados ao avanço do entendimento e tratamento do FSHD.

Representantes de pacientes estão atualizando o "Guia para Escolas" da FSHD Society para torná-lo aplicável em todo o mundo. Também estão desenvolvendo perguntas frequentes (FAQs) como recursos informativos para crianças e jovens com FSHD e seus pais.

A divulgação dos resultados dos grupos de trabalho e do workshop ocorrerá no Congresso Internacional de Pesquisa sobre FSHD (IRC) na Holanda em 2025.

Um relatório completo será publicado na revista Neuromuscular Disorders em até 6 meses.