

279st ENMC International Workshop:

Ubicación: Hoofddorp, The Netherlands

Título: Clasificación, cuidado clínico, medidas de evolución de la enfermedad y biomarcadores en la distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD) de inicio infantil: hacia la estandarización de la atención clínica y la preparación para ensayos clínicos.

Fecha: 1-3 de noviembre de 2024

Organizadores: Dr C. E. Erasmus (The Netherlands), Prof. K. Mathews (USA), Dr K. de Valle (Australia), Prof. T. Willis (UK).

Traducción de este inform:

German by Wolfgang Müller-Felber

Swedish by Thomas Sejersen

French by Pierre Laurian

Dutch by Jildou Dijkstra

Spanish by Andrés Nacimiento

Portuguese by Cristiane Moreno

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

Resumen del workshop:

El 279st workshop Internecinal ENMC se llevó a cabo del 1 al 3 de noviembre de 2024 en Hoofddorp, Países Bajos. Veintisiete participantes, incluidos clínicos, expertos en investigación, representantes de pacientes y miembros de la industria, provenientes de 14 países, participaron en el evento.

.Antecedentes y objetivos:

La distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD) es una enfermedad genética que afecta principalmente los músculos faciales y del hombro, con progresión hacia los músculos de las piernas, el torso y otras regiones. Aunque a menudo se considera una enfermedad del adulto, muchos individuos desarrollan síntomas en la infancia. Aquellos con inicio temprano suelen presentar mayores limitaciones físicas y discapacidad.

A pesar de los grandes esfuerzos de grupos internacionales de investigación para abordar las necesidades específicas de los niños con FSHD, aún no existen pautas de atención estandarizadas ni métodos homogéneos de seguimiento de síntomas en este grupo etario. Las diferencias en la recopilación de datos y la evaluación de los síntomas dificultan la comparación de resultados entre estudios. Dado que los ensayos clínicos de posibles tratamientos en adultos y adolescentes mayores

con FSHD están en curso, es esencial establecer criterios de clasificación, directrices de atención y métodos fiables para evaluar la progresión de la enfermedad en niños, garantizando su acceso a nuevas terapias.

El workshop tuvo como objetivos describir los fenotipos clínicos reconocidos, establecer consenso en la terminología y los marcadores de gravedad, revisar y refinar las guías de manejo actuales, e identificar vacíos en el conocimiento. Además, se buscó facilitar la colaboración entre profesionales sanitarios a nivel mundial y el diálogo con la industria farmacéutica para optimizar el diseño de ensayos clínicos, asegurando que incluyan a niños con formas más severas de la enfermedad.

Sesión 1: Historia natural y clasificación de fenotipos clínicos en la FSHD pediátrica:

El taller comenzó con una visión general de la FSHD en niños. Se acordó que la FSHD representa un continuo de enfermedad con inicio a diferentes edades. Hubo consenso en discontinuar el uso del término “FSHD infantil” y sugerir “FSHD de inicio temprano con debilidad facial antes de los 5 años” como alternativa.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con FSHD presentan síntomas antes de los 18 años, con una amplia variabilidad en las manifestaciones clínicas. En un extremo del espectro se encuentran niños con debilidad progresiva y mayor afectación de otros sistemas, incluyendo pérdida auditiva, problemas de visión y, en algunos casos, dificultades de aprendizaje o epilepsia

Session 2: guidelines on clinical management of paediatric FSHD

Esta sesión se centró en la atención clínica de la FSHD en niños. Actualmente, no existen guías específicas para la población pediátrica con FSHD. Se acordó que las guías deben abordar tanto aspectos generales como características específicas, como problemas visuales y auditivos. Además, se destacó la importancia de la rehabilitación, la actividad deportiva y la transición a la atención en la edad adulta. Destacando aspecto psicosociales y apoyo a la integración de estos pacientes en el entorno escolar y social.

Session 3: clinical outcome measures

La sesión sobre medidas de resultados clínicos destacó la complejidad de evaluar con precisión la función motora y la calidad de vida (CdV) utilizando medidas basadas en el rendimiento, informadas por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés) y medidas más complejas asistidas por tecnología en la FSHD pediátrica. Se señaló la influencia del crecimiento infantil y el progreso del desarrollo en la función motora. Herramientas clave como FSHD-COM Peds y el espacio de trabajo accesible brindan formas confiables de medir el movimiento, aunque pueden no ser adecuadas en todas las situaciones. Se enfatizó la necesidad de datos normativos emparejados por edad y un conjunto estandarizado de medidas para describir la función para su uso en registros y ensayos de investigación. Los PRO mostraron que los niños con FSHD experimentan mayor dolor, fatiga y menor calidad de vida en comparación con sus pares sanos. Los dispositivos portátiles y las evaluaciones de video capturan datos de movimiento del mundo real en niños con FSHD, aunque el apoyo constante de los padres y la estandarización en entornos domésticos siguen siendo un desafío.

Se abordaron varias consideraciones para la planificación de ensayos clínicos de FSHD pediátrica. Además de la necesidad de medidas de resultados clínicamente significativas, se enfatizó la necesidad de criterios de inclusión/exclusión cuidadosamente considerados. Entre los desafíos actuales se incluyen la definición de medidas de resultados clave, la comprensión de la tasa de progresión de la enfermedad y la consideración del impacto del crecimiento normal en los músculos y el desarrollo, que podría confundirse con un efecto del tratamiento. También se discutieron consideraciones prácticas, como la realización de resonancias magnéticas y biopsias musculares en niños más pequeños. Las consideraciones éticas relacionadas con los ensayos pediátricos subrayaron la importancia del consentimiento y enfatizaron la diferencia entre un ensayo y un tratamiento utilizando un lenguaje común. Las perspectivas regulatorias y farmacéuticas exploraron los procesos de aprobación de medicamentos y las consideraciones únicas para el desarrollo de medicamentos pediátricos, desde la validación de biomarcadores hasta la interacción con los reguladores. La sesión concluyó con la necesidad de infraestructura de ensayos y la participación de los pacientes para garantizar un acceso justo a futuros tratamientos.

Session 4: clinical trial readiness and patient participation

La sesión final abordó varios desafíos en la planificación de ensayos clínicos de FSHD en niños, señalando la necesidad de biomarcadores precisos para medir el cambio o la progresión de la enfermedad y evaluar el efecto del tratamiento. Se reconoció que la variabilidad en la gravedad de la enfermedad y la tasa de cambio entre los niños con FSHD hace que el diseño de los ensayos sea más complejo. Los biomarcadores o la información clínica relacionada con la salud se pueden utilizar para el diagnóstico, para monitorear los cambios de la enfermedad o para rastrear una respuesta al tratamiento. Se están explorando marcadores basados en la sangre, pero tienen limitaciones. Las imágenes musculares mediante resonancia magnética y ecografía son útiles para rastrear los cambios musculares a lo largo del tiempo y tienen ventajas y desventajas distintivas. Los proyectos futuros y actuales de resonancia magnética y ecografía muscular aclararán la tasa y la naturaleza del cambio en los niños. Un representante de los pacientes destacó la importancia de incluir poblaciones diversas en los ensayos para mejorar los datos de seguridad y brindar opciones de tratamiento para todos. También se destacó en esta sesión cómo los grupos de pacientes como la FSHD Society pueden respaldar la investigación, las asociaciones y la defensa de las familias afectadas por FSHD de inicio en la infancia. Los debates también se centraron en la necesidad de protocolos globales y estandarizados y medidas de resultados centrales para los ensayos pediátricos de FSHD para comparar mejor los datos y garantizar la coherencia.

Conclusiones y consensos:

Se consiguió el consenso en que el término FSHD infantil ya no debería utilizarse, que la FSHD es tiene un espectro clínico y se acordó que, al hablar de la FSHD en niños, se debería describir la población incluida (por ejemplo, edad de aparición, resultados de pruebas genéticas, otros). Está claro que se justifica más investigación para establecer una subcategoría pediátrica basada en métricas observadas y verificadas.

También se llegó a un consenso sobre la necesidad de consideraciones de manejo clínico para la FSHD pediátrica, incluidos (entre otros) aspectos de la atención clínica específica de la enfermedad, la atención psicológica y el manejo de la transición.

La definición de medidas de resultados clave para la atención clínica, la comprensión de la tasa de progresión de la enfermedad y la contabilidad del impacto del crecimiento normal en la evaluación de las medidas de resultados y los biomarcadores de resonancia magnética y ecografía requieren investigación adicional.

Se requieren protocolos globales y estandarizados y medidas de resultados centrales en todos los ensayos de FSHD pediátrica para permitir una comparación significativa de los datos y garantizar la coherencia entre los estudios.

Proximos pasos:

- Establecer un grupo de trabajo sobre medidas de resultados para desarrollar un conjunto de datos mínimos sugeridos tanto para la atención clínica como para la investigación clínica, incluidos los ensayos terapéuticos.
 - Establecer un grupo de trabajo sobre estándares de atención para desarrollar recomendaciones de atención basadas en el consenso para niños con FSHD. Este documento servirá como complemento a las próximas pautas de atención para la FSHD que se espera que se publiquen en 2024/2025. Ambos grupos de trabajo colaborarán estrechamente con la Red Internacional de Investigación Clínica (ICRN), una colaboración global de investigadores y médicos dedicados a promover la comprensión y el tratamiento de la FSHD.
 - Los representantes de los pacientes están actualizando la "Guía para escuelas" de la Sociedad de FSHD para que sea aplicable en todo el mundo. También están desarrollando preguntas frecuentes para que sirvan como recursos de información para niños y jóvenes con FSHD y sus padres.
 - Difusión de los resultados de los grupos de trabajo y el taller en el Congreso Internacional de Investigación (IRC) de FSHD en los Países Bajos en 2025.
 - Se publicará un informe completo en la revista Neuromuscular Disorders dentro de los 6 meses
-

This is a more simplified version of the workshop's sessions, consensus and conclusions, with a less literal translation in case it is considered useful

.1. Historia natural y clasificación de fenotipos clínicos en la FSHD pediátrica:

- Se reconoció la FSHD como un espectro de enfermedad con inicio a distintas edades.
- Se alcanzó consenso para discontinuar el término "FSHD infantil" y proponer "FSHD de inicio temprano con debilidad facial antes de los 5 años" como alternativa.
- Se discutió la diversidad fenotípica y la necesidad de clasificación basada en genética, presentación clínica o progresión documentada por estudios de imagen.
- Se enfatizó la necesidad de predictores confiables de progresión y su marco temporal.

2. Directrices de manejo clínico en la FSHD pediátrica:

- No existen guías específicas para la población pediátrica.
- Se acordó que las guías deben abordar características específicas como pérdida auditiva y visual.
- Se destacó la importancia de aspectos psicológicos, rehabilitación, actividad física y la transición a la atención adulta.

3. Medidas de resultado clínico:

- Se analizó la complejidad de evaluar la función motora y calidad de vida (QoL).
- Herramientas como FSHD-COM Peds y Reachable Workspace fueron identificadas como útiles, pero con limitaciones.
- Se subrayó la necesidad de datos normativos por edad y un conjunto estandarizado de medidas para registros y ensayos.
- Se identificaron desafíos en la obtención de resonancias magnéticas musculares y biopsias en niños pequeños.

4. Preparación para ensayos clínicos y participación del paciente:

- Se enfatizó la necesidad de biomarcadores fiables y estandarización global de protocolos.
- Se destacó la importancia de incluir poblaciones diversas en los ensayos para mejorar la seguridad y equidad.