

268th ENMC Workshop (30 Septiembre - 2 Octubre 2022)

Diagnóstico genético, clasificación clínica, medición de resultados y biomarcadores en la Distrofia Muscular Facioescapulohumeral (FSHD): relevancia para los ensayos clínicos.

Localización: Courtyard by Marriott Amsterdam Airport, Hoofddorp, Países Bajos

Título: Diagnóstico genético, clasificación clínica, medición de resultados y biomarcadores en la distrofia muscular Facioescapulohumeral (FSHD): relevancia para los ensayos clínicos.

Organizadores: Dr. Nicol Voermans (Países Bajos), Dr Richard Lemmers (Países Bajos), Karlien Mul (Países Bajos), Julie Dumonceaux (Reino Unido).

Participantes: Giorgio Tasca (Italia, virtual), Sheila Hawkins (Reino Unido, representante de los pacientes), María Gómez Rodulfo (España, representante de los pacientes), Alexandre Méjat (Francia, representante de los pacientes), Jamshid Arjomand (USA, representante de los pacientes), Emma Weatherley (Australia, virtual), Pilar Camaño (España), Valérie Race (Bélgica), Emiliano Giardina (Italia), Nienke van der Stoep (Países Bajos, virtual), Sarah Burton-Jones (Reino Unido), Victoria Williams (Reino Unido, virtual), Frédérique Magdinier (Francia), Federica Montagnese (Alemania, investigador novel), Elena Carraro (Italia, investigador novel, virtual), Piraye Oflazer (Turquía), Emma Matthews (Reino Unido, virtual), Katy de Valle (Australia, investigador novel), Giulia Ricci (Italia), Bob Bloch (USA), Sabrina Sacconi (Francia, virtual), Enrico Bugardini (Reino Unido), Alexandra Belayew (Bélgica), Peter Jones (USA, virtual), Yann Pereon (Francia), Lorenzo Guizzaro (Países Bajos).

Descripción y objetivos del Workshop El 268th ENMC Workshop convocó en una reunión híbrida desde el 30 de Septiembre al 2 de Octubre de 2022 a 31 expertos de diversas especialidades de Europa, Estados Unidos y Australia para debatir sobre el diagnóstico genético, la clasificación clínica, las medición de resultados y los biomarcadores en FSHD.

Antecedentes Durante los últimos años, más de 20 empresas han anunciado el desarrollo de un programa específico sobre la FSHD. Fulcrum Therapeutics es la única que tiene un ensayo clínico en fase avanzada (fase 3) con su fármaco candidato principal "Losmapimod" (un fármaco que reduce la expresión de DUX4). Otras empresas han anunciado estar en la preparación final de la fase de nuevo fármaco en investigación, y se esperan varios ensayos clínicos experimentales (fase 1/2) en los próximos años. Este desarrollo subraya la importancia de la colaboración entre los expertos europeos para estar preparados de cara a los ensayos. Por ello, FSHD Europe lanzó la FSHD European Trial Network (FSHD ETN) [Voermans 2021].

Puntos clave debatidos en la reunión

Los participantes compartieron su experiencia clínica y las investigaciones realizadas en este ámbito, y el debate activo puso de manifiesto los siguientes puntos clave:

Grupo de trabajo 1: Diagnóstico genético

- Se presentó una visión general de la genética de la FSHD y de las diferentes tecnologías para las pruebas genéticas, incluyendo los retos y las limitaciones actuales.
- Se explicó el proceso de diagnóstico de la FSHD tipo 2 (FSHD2) y se presentó la definición consensuada de FSHD2: un fenotipo clínico de FSHD con una metilación del ADN muy

reducida en las regiones D4Z4 de los cromosomas 4 y 10 (incluyendo un cromosoma permisivo para la FSHD) debido a una variante patogénica en un modificador de la cromatina (a menudo SMCHD1).

- Se debatió el proceso y las complejidades de la preimplantación tras la FIV y las pruebas genéticas prenatales
- En 2021 tuvo lugar el primer ciclo de evaluación de la calidad por parte de la European Molecular Genetics Quality Network (EMQN)

Grupo de trabajo 2: Clasificación clínica y medición de resultados

- Se discutieron las mejores prácticas en cuanto a la atención clínica de los pacientes con FSHD desde la perspectiva de la neurología de adultos y pediátrica, y desde la perspectiva de la rehabilitación.
- Se presentó una visión general de las mediciones disponibles de los resultados clínicos (tanto las comunicadas por los médicos como por los pacientes).
- Se realizó una encuesta durante la reunión sobre la experiencia de los participantes con distintas mediciones de resultados clínicos y sus preferencias en cuanto al uso de determinadas mediciones de resultados.

Grupo de trabajo 3: Biomarcadores

- Se presentaron los biomarcadores que se utilizan actualmente como marcador de la gravedad de la enfermedad y/o de la eficacia de la terapia, y se debatió activamente el interés potencial de cada uno de ellos.
- Se presentaron las expectativas de los pacientes y los requisitos reglamentarios.
- Se discutieron las lecciones aprendidas de los ensayos Fulcrum.

Generalidades:

- FSHD Europe, FSHD Global y FSHD Society presentaron sus objetivos y proyectos principales.
- Los representantes de la FSHD Society presentaron la experiencia con el ensayo de fase 3 de Fulcrum y la Encuesta Europea de Pacientes de FSHD sobre las expectativas de los pacientes en futuros ensayos.

Se hicieron las siguientes recomendaciones:

Grupo de trabajo 1: Diagnóstico genético

- Con el fin de obtener un mínimo de información clínica en el momento de la prueba genética, se implementará un formulario de prueba genética estandarizado. Éste se facilitará a todos los clínicos que soliciten pruebas genéticas.
- Se ampliará la lista de centros genéticos que realizan diagnósticos de FSHD y se colgará en la web de FSHD Europe, incluyendo las técnicas disponibles. Se espera que esto mejore la accesibilidad a las pruebas genéticas en toda Europa y permita a otros centros ponerse en contacto con ellos.
- Se actualizarán las directrices de buenas prácticas de la ENMC sobre las pruebas genéticas en la FSHD. Esto sustituirá a la versión de 2010 [Lemmers, 2011].

- Dada la complejidad del diagnóstico genético y las posibles implicaciones para el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) y las pruebas prenatales, los médicos deben asegurarse de que la planificación familiar se discuta de forma temprana. La transición de la atención infantil a la atención adulta debe garantizar que los adultos jóvenes estén plenamente informados de las implicaciones genéticas de su FSHD y tengan la oportunidad de hablar de las relaciones íntimas y la anticoncepción.
- Se llevará a cabo una encuesta internacional entre neurólogos y genetistas clínicos sobre las dificultades de las pruebas genéticas de la FSHD con el fin de concienciar sobre la importancia de la información clínica en la solicitud de pruebas.
- El grupo de trabajo 1 continuará con las reuniones virtuales periódicas para trabajar en los resultados mencionados anteriormente y para la formación de los centros con menos experiencia.

Grupo de trabajo 2: Clasificación clínica y medición de resultados

- Se seguirán celebrando reuniones virtuales periódicas para llegar a un consenso sobre un conjunto óptimo de medición de resultados que puedan utilizarse en los ensayos clínicos, pero también en la práctica actual.
- Además, este grupo trabajará en un formulario de evaluación clínica que se utilizará en la práctica clínica para la FSHD.
- En el grupo de trabajo participarán más colegas con experiencia en la atención y la investigación de pacientes pediátricos con FSHD para asegurarse de que la perspectiva pediátrica esté adecuadamente representada.
- Las medidas de resultados realizadas en un entorno clínico deben estar equilibradas con lo que el paciente espera de su cita y no restar tiempo a la terapia.

Grupo de trabajo 3: Biomarcadores

- El grupo de trabajo 3 establecerá Standard Operating Procedures (SOPs) para la detección de DUX4.
- Se publicarán directrices sobre la información mínima para la publicación de trabajos que incluyan modelos animales para la FSHD.
- El grupo de trabajo 3 construirá y difundirá entre los investigadores un cuestionario para identificar las lagunas en el desarrollo de biomarcadores para la FSHD.

Generalidades:

- Se debatieron varias posibilidades de colaboración entre FSHD Europe, FSHD Society y FSHD Global, incluyendo la traducción de la amplia información de la página web de la FSHD Society a varios idiomas (para la página web de la FSHD Alliance) y el acercamiento a países que aún no participan activamente.
- La FSHD Society discutirá con la FSHD Europe y la ETN de qué manera pueden colaborar en la organización de las FSHD International Research Conferences de FSHD, y si puede tener lugar al mismo tiempo una conferencia de pacientes (FSHD Connect).
- Las diferentes redes (TREAT-NMD, ETN, CTRN (FSHD Clinical Trial network)) pretenden colaborar en la medida de lo posible en temas genéricos y operar regionalmente cuando sea necesario, todos ellos con el mismo objetivo.

Referencias

Best practice guidelines on genetic diagnostics of Facioscapulohumeral muscular dystrophy: workshop 9th June 2010, LUMC, Leiden, The Netherlands. Lemmers RJ, O'Shea S, Padberg GW, Lunt PW, van der Maarel SM. *Neuromuscul Disord*. 2012 May;22(5):463-70.

Voermans NC, Vriens-Munoz Bravo M, Padberg GW, Laforêt P; FSHD European Trial Network workshop study group, van Alfen N, Attarian S, Badrising UA, Bugiardini P, Camano González P, Carlier RY, Desguerre I, Diaz-Manera J, Dumonceaux J, van Engelen BG, Evangelista T, Khosla S, Lópezde Munain A, van der Maarel SM, Mejat A, Monforte M, Montagnese F, Mul K, Oflazer P, Porter B, Quijano Roy S, Ricci E, Sacconi S, Sansone VA, Schoser B, Statland J, Stumpe E, Tasca G, Tawil R, Turner C, Vissing J. *Neuromuscul Disord*. 2021 Sep;31(9):907-918.

1st FSHD European Trial Network workshop: Working towards trial readiness across Europe.