

## Lay Report dell' ENMC Workshop #272

**Luogo:** Hoofddorp, The Netherlands

**Titolo:** Inclusion Body Myositis: 10 years of progress – revision of the 'ENMC 2013 diagnostic criteria for IBM' and trial readiness

**Data:** 16-18 giugno 2023

**Organizzatori:** Chris Wehl (USA), Marianne de Visser (Paesi Bassi), Jens Schmidt (Germania)

**Partecipanti:** Helene Alexandersson (Svezia), Lindsay Alfano (USA), Yves Allenbach (Francia), Umesh Badrising (Paesi Bassi), Olivier Benveniste (Francia), Salman Bhai (USA), Jan De Bleecker (Belgio), Marie Christine Breeveld (rappresentante dei pazienti, Paesi Bassi), Hector Chinoy (Regno Unito), Louise Diederichsen (Danimarca), Mazen Dimachkie (USA), Steven Greenberg (USA), Mridul Johari (Australia), James Lilleker (Regno Unito), Ulrika Lindgren (Svezia), Tom Lloyd (USA), Pedro Machado (Regno Unito), Tahseen Mozaffar (USA), Roland Mischke (rappresentante dei pazienti, Germania), Elie Naddaf (USA), Merrilee Needham (Australia), Ichizo Nishino (Giappone), Anders Oldfors (Svezia), Christiaan Saris (Paesi Bassi), Werner Stenzel (Germania), Giorgio Tasca (Regno Unito)

### Traduzioni:

Arabo	- Elie Naddaf
Danese	- Louise Diederichsen
Olandese	- Marie Christine Breeveld, Marianne de Visser
Finlandese	- Mridul Johari
Francese	- Olivier Benveniste/Yves Allenbach
Tedesco	- Roland Mischke/Jens Schmidt
Italiano	- Giorgio Tasca
Giapponese	- Ichizo Nishino
Urdu	- Tahseen Mozaffar
Portoghese	- Pedro Machado
Spagnolo	- Umesh Badrising
Svedese	- Helene Alexandersson

Il 272esimo workshop ENMC sulla Miosite a corpi inclusi (IBM): "10 anni di progressi – revisione dei 'Criteri diagnostici ENMC 2013 per l'IBM' e preparazione alle sperimentazioni cliniche" si è tenuto dal 16 al 18 giugno 2023. Ventinove partecipanti provenienti da tutto il mondo, inclusi due rappresentanti dei pazienti, si sono riuniti per rivisitare i criteri diagnostici a distanza di più di 10 anni dal precedente workshop ENMC del 2011. Le lezioni dagli studi di storia naturale e dai precedenti trial clinici sono state discusse per sviluppare linee guida condivise sulla progettazione degli studi e sulle misure di esito clinico (outcome). Due sperimentazioni recentemente condotte sulla IBM con i farmaci Bimagramab e Arimoclomol non sono riuscite a raggiungere gli obiettivi prefissati e ciò ha dato luogo a discussioni su quali siano le misure di outcome più appropriate. L'identificazione di biomarcatori promettenti per la diagnosi di IBM e il monitoraggio della progressione della malattia erano tra gli obiettivi del workshop. È stato raccomandato che attualmente, in assenza di una terapia che modifichi la malattia, la gestione dei pazienti affetti da IBM dovrebbe seguire gli standard di cura esistenti.

All'inizio del workshop, i due rappresentanti dei pazienti hanno introdotto e condiviso il loro percorso diagnostico con gli altri partecipanti. Hanno anche espresso i loro auspici sulle priorità cliniche e di ricerca: aumentare la consapevolezza della malattia tra i medici di medicina generale e gli altri medici specialisti che si trovano di fronte a pazienti con miosite, concentrare la ricerca sui bisogni insoddisfatti dei pazienti e rilevare l'urgente necessità di più adatte opzioni di trattamento della compromissione della deglutizione (disfagia), che è molto fastidiosa e socialmente limitante.

La prima parte del workshop ha affrontato ampiamente le caratteristiche cliniche e istopatologiche, sia comuni che non comuni, cosa che è stata molto utile nella definizione dei criteri diagnostici. Stabilire una diagnosi di IBM il prima possibile è fondamentale ed è stata rilevata la necessità di una linea guida diagnostica semplice e ad ampio spettro. Tale linea guida non solo escluderà le malattie che possono presentarsi come imitazioni di IBM, ma consentirà anche l'arruolamento in studi futuri. I pazienti possono presentare caratteristiche non comuni, ma successivamente il quadro può evolvere in senso tipico. Dato il grave impatto di una diagnosi IBM, la discussione riguardo la biopsia muscolare ha portato alla raccomandazione di eseguire almeno una serie minima di studi sui campioni sottoposti a biopsia.

Gli studi epidemiologici hanno evidenziato una grande variabilità della frequenza dell'IBM nelle diverse parti del mondo. Studi recenti hanno mostrato che è importante riconoscere che possono esserci differenze legate al sesso e all'etnia nelle manifestazioni cliniche, e che riguardano in particolare la gravità della debolezza delle gambe e la difficoltà di deglutizione. È stato dimostrato in modo convincente che la sopravvivenza è in qualche modo ridotta nei pazienti con IBM. In questa parte del workshop sono stati anche illustrati i meccanismi della malattia, con particolare riguardo al ruolo dell'infiammazione come fattore trainante.

La seconda parte del workshop si è concentrata sulle potenziali applicazioni dei nuovi strumenti diagnostici. Sono stati presentati vari strumenti di imaging tra cui RM (Risonanza magnetica) muscolare, ecografia e PET (tomografia a emissione di positroni), di cui la RM è sembrata essere la più adatta nell'approccio diagnostico. L'ecografia muscolare appare comunque promettente perché è comoda e immediata per il paziente e conveniente dal punto di vista dei costi. È stato osservato che l'esperienza nell'esecuzione e nell'interpretazione degli studi ecografici è variabile nei differenti centri del mondo.

I biomarcatori nel siero e nel tessuto muscolare possono essere utilizzati per scopi diagnostici. I biomarcatori sierici potrebbero eventualmente aiutare in futuro a supportare una diagnosi quando ottenere una biopsia muscolare non è possibile.

Una parte importante del workshop è stata dedicata alla revisione dei criteri diagnostici del 2011. Ciò mirava a renderli il più inclusivi possibile per l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici ma anche a evitare diagnosi errate. È stato ripetutamente sottolineato che esiste un'importante differenza tra le raccomandazioni per altri medici su come diagnosticare l'IBM in contesti sanitari generali rispetto alle raccomandazioni richieste per gli studi di ricerca.

Durante la terza parte del workshop sono state affrontate le misure di outcome. Quali outcome sono attualmente disponibili e quali sono i loro limiti? Per la futura progettazione delle sperimentazioni cliniche, è della massima importanza conoscere la storia naturale della malattia, sebbene sia necessario prestare attenzione quando si estrapola da questi studi. È risultato chiaro che, nelle persone con IBM, la ricerca debba essere condotta con misure di outcome che valutino le difficoltà di deglutizione, che è un sintomo spesso misconosciuto. Le difficoltà di deglutizione sono un importante fattore determinante della morbilità con l'avanzare della malattia.

C'è stato consenso sull'utilizzo dell'IBM-FRS (Functional Rating Scale, un questionario che valuta la funzione di braccia e gambe e la deglutizione) come misura di outcome per una sperimentazione in cui un farmaco viene testato per l'efficacia e la sicurezza. I partecipanti hanno anche convenuto che, in studi di fase precoce, la risonanza magnetica quantitativa potrebbe essere utilizzata come biomarcatore per valutare l'efficacia di un farmaco.

Infine, è stata creata un'agenda di ricerca poiché molti relatori hanno concluso che sono necessarie ulteriori ricerche per valutare meglio le varie misure di outcome e i biomarcatori. Un report completo sarà pubblicato sulla rivista medica Neuromuscular Disorders.