

MEETING

# LO STATO DELL'ARTE DEL PNRR: TELEMEDICINA E FORMAZIONE D'ECCELLENZA

VENERDÌ 21 FEBBRAIO 2025  
ore 9:00 - 13:00

Aula Magna "Aldo Cossu"

Università degli Studi di Bari Aldo Moro  
Via Scipione Crisanzio, 1 - Bari



## JEAN-FRANCOIS DESAPHY

**TELEMEDICINA AL SERVIZIO DELLE  
MALATTIE RARE: ESEMPIO DELLE  
SINDROMI MIOTONICHE**

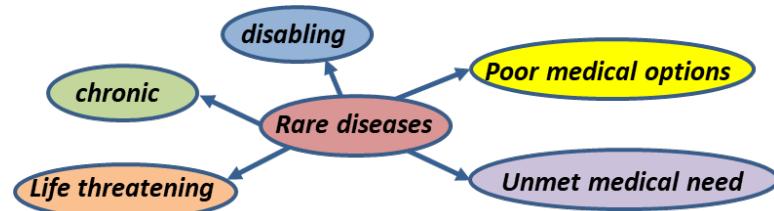
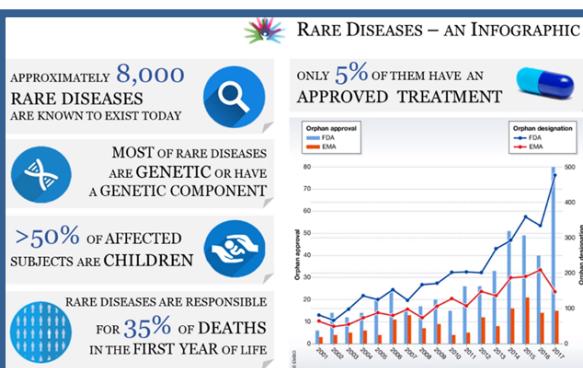
## Le malattie rare

Per definizione, in Europa la malattia rara colpisce meno di 5 individui su 10,000 (0,05 % della popolazione)

(USA: < 200,000 persone)

**80 % sono di origine genetica**

**20 % sono multifattoriali, causate da una componente genetica (suscettibilità individuale) e da fattori ambientali**



## malattie rare e farmaci orfani

Il termine «malattia rara» è stato definito nell'ambito della regolamentazione dei farmaci



### ORPHAN DRUG LEGISLATION DEVELOPMENT

- |       |  |
|-------|--|
| 1983  | – First Orphan Drug Act in the United States   |
| 1990s | – Orphan Drug Legislation adopted by Singapore (1991) Japan (1993) and Australia (1997)                  |
| 1999  | – Adoption by the European Parliament of the Regulation on Orphan Medicinal Products                     |
| 2000  | – Creation of the Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) at the EMEA (European Medicines Agency) |
- 
- ✓ One of the most successful legislative actions in the USA in recent history
  - ✓ Acknowledges the medical needs of patients with rare diseases
  - ✓ Defines rare diseases as occurring in less than 200,000 individuals in the USA
  - ✓ Recognizes that a fundamental obstacle was the reluctance of industry to invest in R&D
  - ✓ Introduces economic incentives

#### OPINION

Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions

Erik Tambyzter

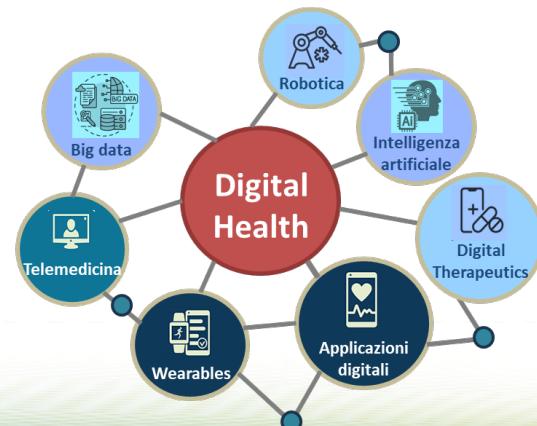
NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY

- 
- 7 years of FDA-enforced market exclusivity
  - Exemptions from FDA fees for regulatory submission
  - Free regulatory advices
  - Tax credits

## Le malattie rare

## Opportunità della e-health

La Sanità Digitale si riferisce a un'ampia gamma di tecnologie che possono essere utilizzate per curare i pazienti e raccogliere e condividere le informazioni sulla loro salute.

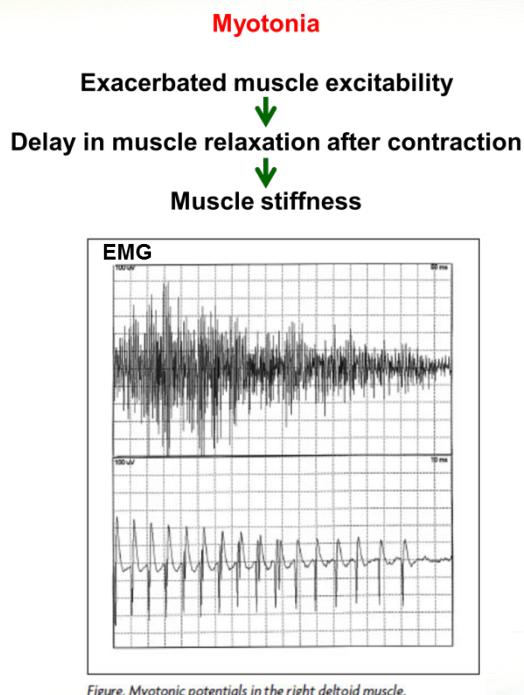


**Aumentare la capacità di diagnosticare le malattie e di fornire assistenza e cure adeguate all'individuo.**

**Favorire lo sviluppo di nuove terapie**

## **Le malattie rare e farmaci orfani**

### **L'esempio delle miotonie non-distrofiche**



## Miotonie non-distrofiche

Gruppo di malattie rare genetiche

Stima di **prevalenza** in Europa: ca. 1/100 000

Stima in Italia: 590 pz

Censimento dal network Italiano  
delle canalopatie muscolari: > 1000 pz

- **Eterogeneità genetica:**

Trasmissione autosomica dominante o recessiva:

Gene CLCN1:

*Myotonia congenita*

Gene SCN4A:

*Sodium channel myotonia*

*Paramyotonia Congenita*

*Severe Neonatal Episodic Laryngospasm*

Handgrip myotonia



Eye closure myotonia, lid lag



Tongue myotonia



Painful cramps



Percussion myotonia



Herculean appearance



## Miotonie non-distrofiche

Gruppo di malattie rare genetiche con elevata variabilità fenotipica

**SINTOMI variabili**

**Frequenza variabile**

**Durata variabile**

**TRIGGERS variabili**

- **Miotonia (rigidità muscolare)**
- **Warm-up (miglioramento della miotonia con l'esercizio)**
- **paramiotonia (miotonia parossistica che peggiora con l'esercizio)**
- **Crampi muscolari**
- **Mialgia**
- **Laringospasmo infantile**
- **Debolezza muscolare (paralisi flaccida) transitoria o duratura**
- **Stanchezza**

- **freddo**
- **Riposo dopo esercizio**
- **Ingestione di potassio e carboidrati**
- **gravidanza**

## Miotonie non-distrofiche

elevata variabilità genetica e fenotipica



Challenge per

- Diagnosi
- Consulenza genetica
- Terapia
- Ricerca e sviluppo di nuovi farmaci

## Miotonie non-distrofiche e distrofiche

Systematic review, 2006

Drug treatment for myotonia (Review)

Trip J, Drost G, van Engelen BGM, CG Faber



Sebbene alcuni farmaci sembrano aver degli effetti positivi, mancano gli studi rigorosi per trarre conclusioni

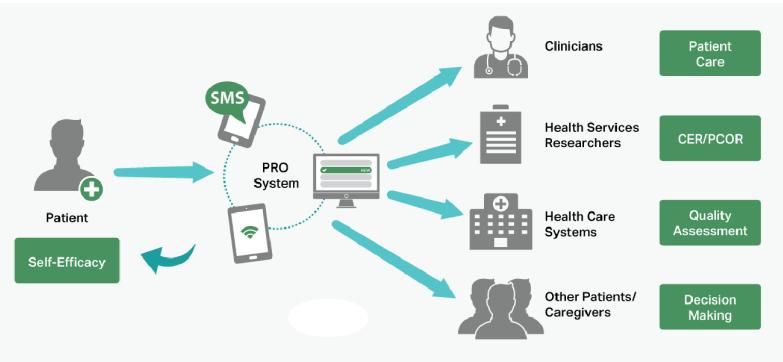
- Mancanza di outcome validi
- Difficoltà legate al carattere fluttuante dei sintomi (difficile valutazione durante le visite)

(EMG, eyelid myotonia, chair test, handgrip myometer)

→ PRO: patients reported outcome

→ sviluppo di sensori indossabili o apparecchiature utilizzabili a casa

## PRO: Patient Reported Outcome



- ❖ Serve a raccogliere direttamente le proprie esperienze del paziente, eliminando gli artefatti legati all'interpretazione da parte di chi svolge l'intervista
- ❖ Centralità del paziente
- ❖ Tradurre l'esperienza del paziente in dati misurabili, confrontabili e utilizzabili nel processo di valutazione dell'efficacia di una cura
- ❖ Valutare esito di una cura o di un servizio sanitario
- ❖ Le informazioni raccolte riguardano la qualità della vita, la frequenza degli eventi, la severità dei sintomi, i potenziali effetti avversi. Le informazioni possono essere raccolte mediante vari formati:
  - Questionario su carta compilato a penna,
  - Questionario digitale mediante telefono o altro strumento

Le agenzie regolatori (FDA, EMA) incoraggiano l'utilizzo dei PRO  
e hanno pubblicato delle linee guida per il loro utilizzo

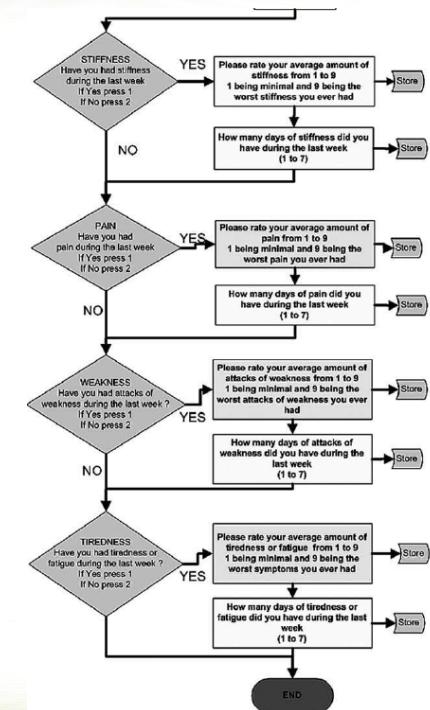
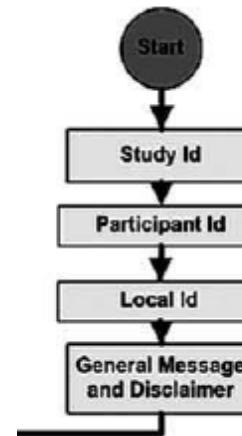
## PRO per le miotonie

Muscle Nerve 44: 30–35, 2011

### AN INTERACTIVE VOICE RESPONSE DIARY FOR PATIENTS WITH NON-DYSTROPHIC MYOTONIA

JEFFREY M. STATLAND, MD,<sup>1</sup> YUNXIA WANG, MD,<sup>2</sup> RACHEL RICHESSON, PhD,<sup>3</sup> BRIAN BUNDY, PhD,<sup>3</sup> LAURA HERBELIN, BS,<sup>2</sup> JOE GOMES, MSCpE,<sup>3</sup> JAYA TRIVEDI, MD,<sup>4</sup> SHANNON VENANCE, MD, PhD,<sup>5</sup> ANTHONY AMATO, MD,<sup>6</sup> MICHAEL HANNA, MD,<sup>7</sup> ROBERT GRIGGS, MD,<sup>1</sup> RICHARD J. BAROHN, MD,<sup>2</sup> and THE CINCH CONSORTIUM<sup>8</sup>

Un sistema automatizzato di segretaria telefonica per raccogliere dai pazienti le informazioni circa la severità e la frequenza dei sintomi

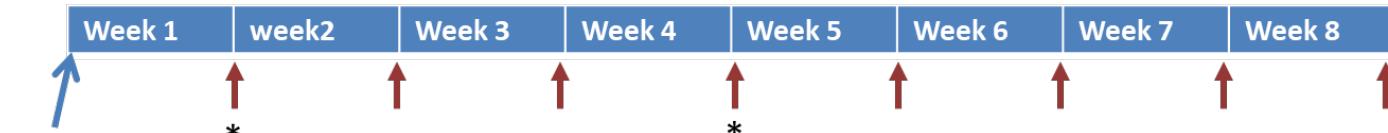


## PRO per le miotonie

Muscle Nerve 44: 30–35, 2011

### AN INTERACTIVE VOICE RESPONSE DIARY FOR PATIENTS WITH NON-DYSTROPHIC MYOTONIA

JEFFREY M. STATLAND, MD,<sup>1</sup> YUNXIA WANG, MD,<sup>2</sup> RACHEL RICHESON, PhD,<sup>3</sup> BRIAN BUNDY, PhD,<sup>3</sup> LAURA HERBELIN, BS,<sup>7</sup> JOE GOMES, MScP<sup>6</sup>,<sup>7</sup> JAYA TRIVEDI, MD,<sup>4</sup> SHANNON VENANCE, MD, PhD,<sup>5</sup> ANTHONY AMATO, MD,<sup>6</sup> MICHAEL HANNA, MD,<sup>7</sup> ROBERT GRIGGS, MD,<sup>1</sup> RICHARD J. BAROHN, MD,<sup>2</sup> and THE CINCH CONSORTIUM<sup>8</sup>



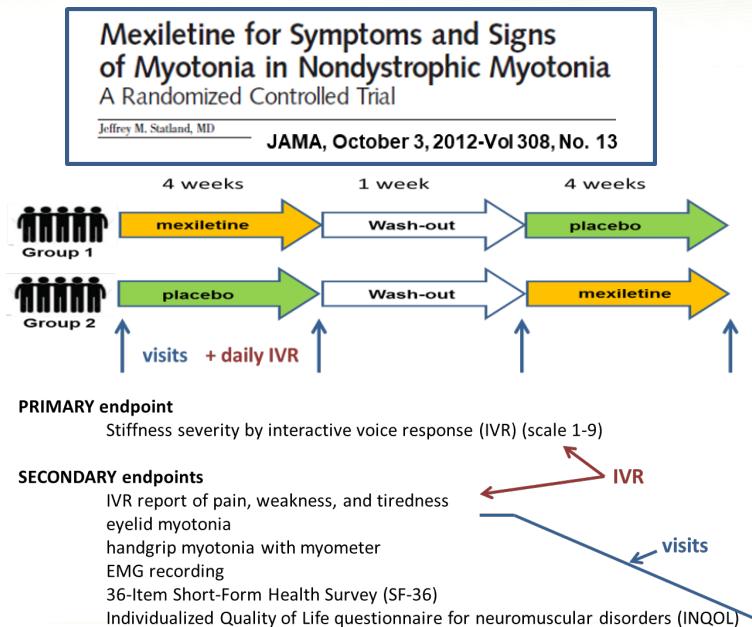
Visita:  
Esame fisico  
Esame elettrofisiologico  
Questionario

**IVR: interactive voice response  
questionario automatico tramite telefono**

- Numero gratis
- Codice di identificazione univoco del pz
- Foglietto di istruzione
- Messaggio di benvenuto alla prima chiamata
  - partecipazione volontaria
  - istruzioni d'uso della tastiera
- Impossibilità di correggere una scelta
- Nessuno accesso ai dati già inseriti

\* Sollecito tramite e-mail (week 1) o telefono (week 4)

2012: STUDIO CLINICO RCT COMPLETATO



La mexiletina è efficacia e sicura a breve termine



2013: EMA orphan drug designation



2018: Marketing authorization

## Repurposing della mexiletina nelle sindromi miotoniche

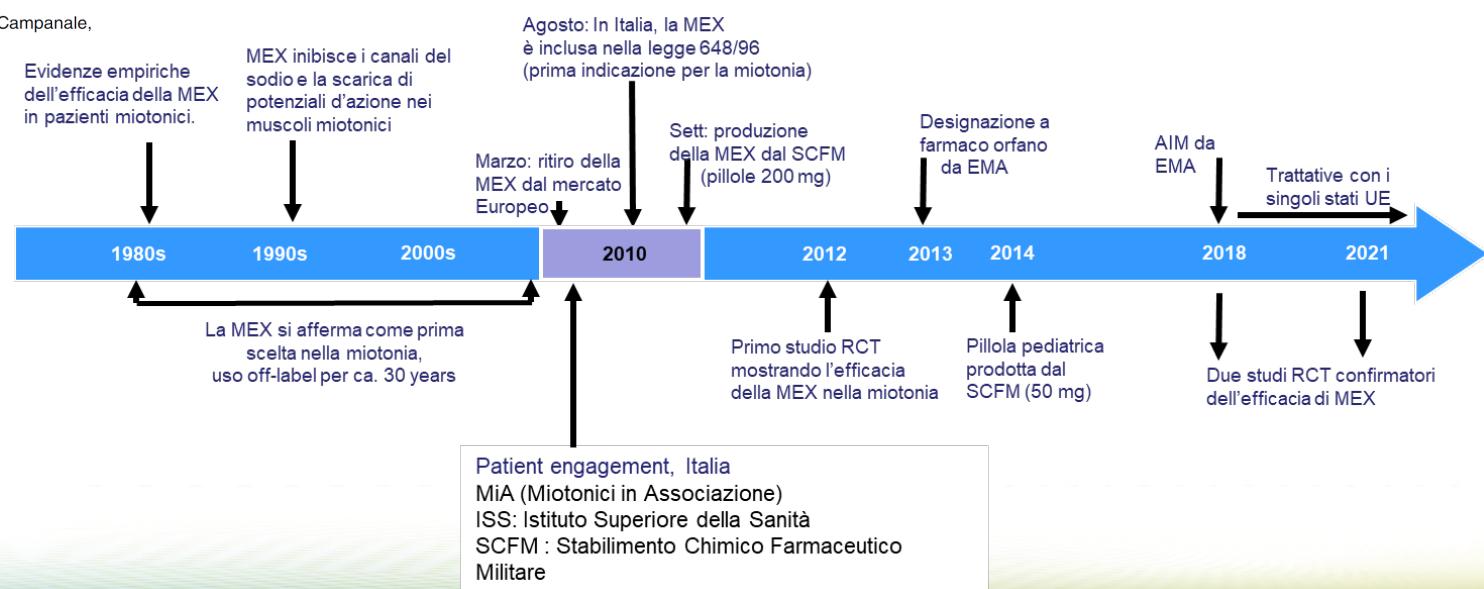


Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
ScienceDirect

Current Opinion in  
Pharmacology

### Drug repurposing in skeletal muscle ion channelopathies

Concetta Altamura, Ilaria Saltarella, Carmen Campanale,  
Paola Laghetti and Jean-François Desaphy





MEDICINA DI PRECISIONE NELLE CANALOPATIE NEUROMUSCOLARI



UNIONE EUROPEA  
Fondo Sociale Europeo



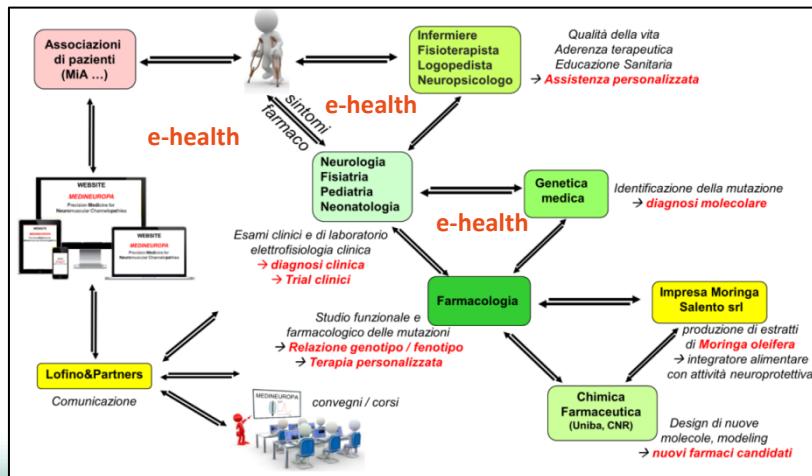
REACT EU



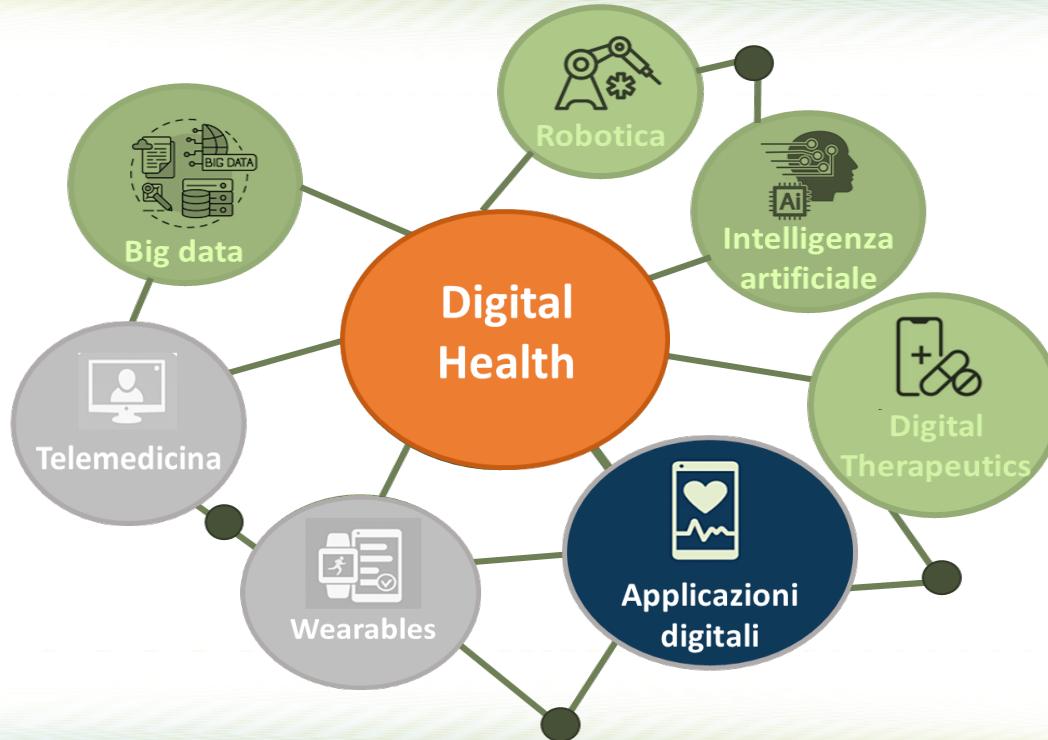
DM n. 1062/2021: Medicina di precisione e telemedicina nelle canalopatie muscolari



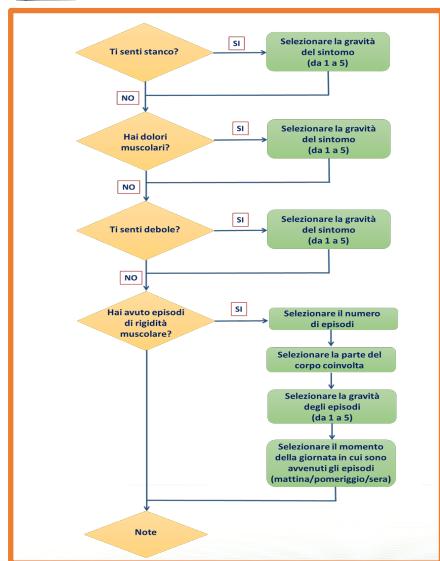
MiA: Miotonici in Associazione



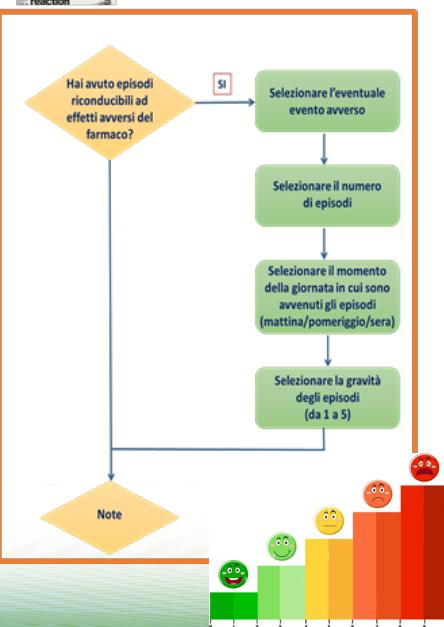
- ❖ Il network, attraverso le varie competenze distribuite sul territorio, pone le basi per implementare un sistema di assistenza integrata a distanza.
- ❖ Garantire un accesso universale ad un'assistenza sanitaria di qualità mediante l'informazione e la telemedicina.
- ❖ La telemedicina potrà offrire un valido strumento di monitoraggio clinico, di appropriatezza e aderenza alla terapia.



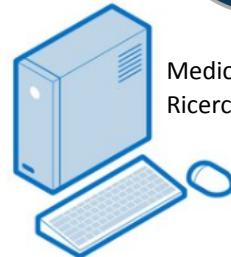
## Misurare l'efficacia



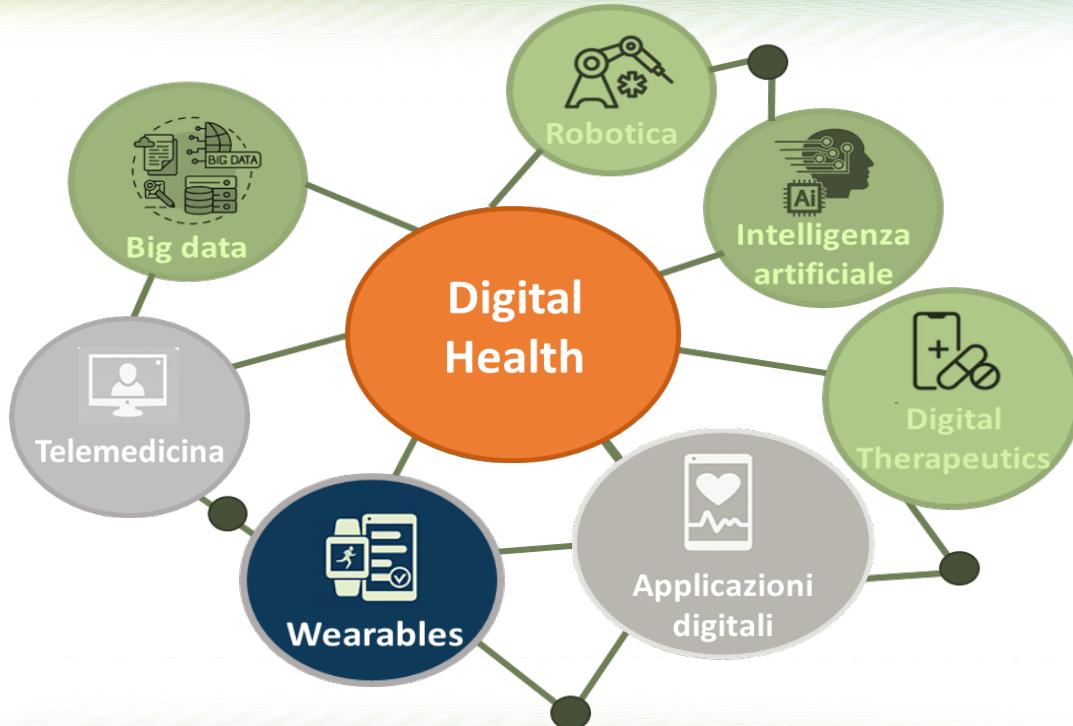
## effetti avversi



Medici  
Ricercatori



- ❖ Interfaccia interattiva
- ❖ *pill reminder* (pro-memoria)
- ❖ Possibilità di notificare episodio miotonico in tempo reale
- ❖ Possibilità di indicare la gravità e la durata dell'episodio miotonico
- ❖ Fornire dati su andamento del trattamento farmacologico
- ❖ Possibilità di un sistema di allerta

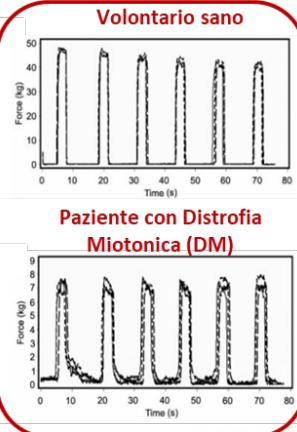




Muscle Nerve 36: 320–328, 2007

### COMPUTERIZED HAND GRIP MYOMETRY RELIABLY MEASURES MYOTONIA AND MUSCLE STRENGTH IN MYOTONIC DYSTROPHY (DM1)

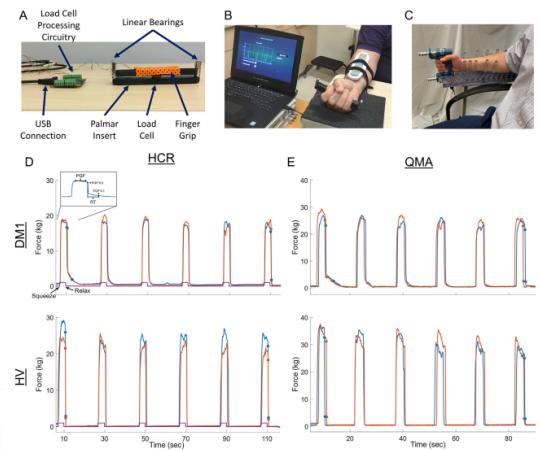
RICHARD T. MOXLEY III, MD,<sup>1</sup> ERIC L. LOGIGIAN, MD,<sup>1</sup> WILLIAM B. MARTEENS, BA,<sup>1</sup> CHRIS L. ANNIS, BS,<sup>1</sup> SHREE PANDYA, MS,<sup>1</sup> RICHARD T. MOXLEY IV, BA,<sup>2</sup> CHERYL A. BARBIERI, BS,<sup>1</sup> NURAN DILEK, BA,<sup>1</sup> ALLEN W. WIEGNER, PhD,<sup>3</sup> and CHARLES A. THORNTON, MD,<sup>1</sup>



Neuromuscular Disorders 32 (2022) 321–331

Simple and economical HandClench Relaxometer device for reliable and sensitive measurement of grip myotonia in myotonic dystrophy

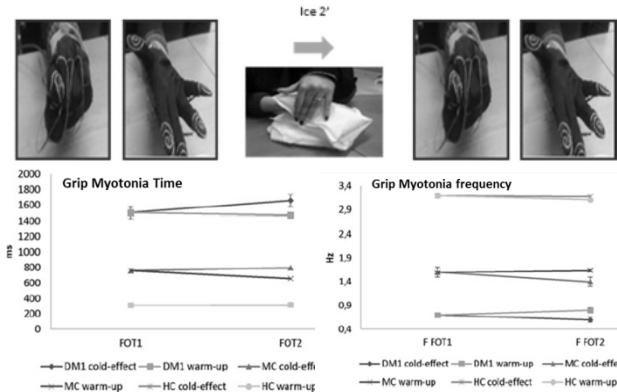
Thomas C. Bulea<sup>a,\*</sup>, Amanda Guth<sup>b</sup>, Nathan Sarkar<sup>b</sup>, Andrew Gravunder<sup>a</sup>, Bonnie Hodsdon<sup>c</sup>, Kathleen Farrell<sup>c</sup>, Leora E. Comis<sup>c</sup>, Rebecca Parks<sup>c</sup>, Hirity Shimellis<sup>b</sup>, Vanessa Ndege<sup>b</sup>, Pei-Shu Ho<sup>d</sup>, Ami Mankodi<sup>b</sup>



Journal of the Neurological Sciences 375 (2017) 3–7

Advances in assessing myotonia: Can sensor-engineered glove have a role?

Simona Portaro<sup>a</sup>, Margherita Russo<sup>a</sup>, Antonino Naro<sup>a</sup>, Alessia Bramanti<sup>b</sup>, Placido Bramanti<sup>a</sup>, Carmelo Rodolico<sup>c</sup>, Rocco Salvatore Calabro<sup>a,\*</sup>





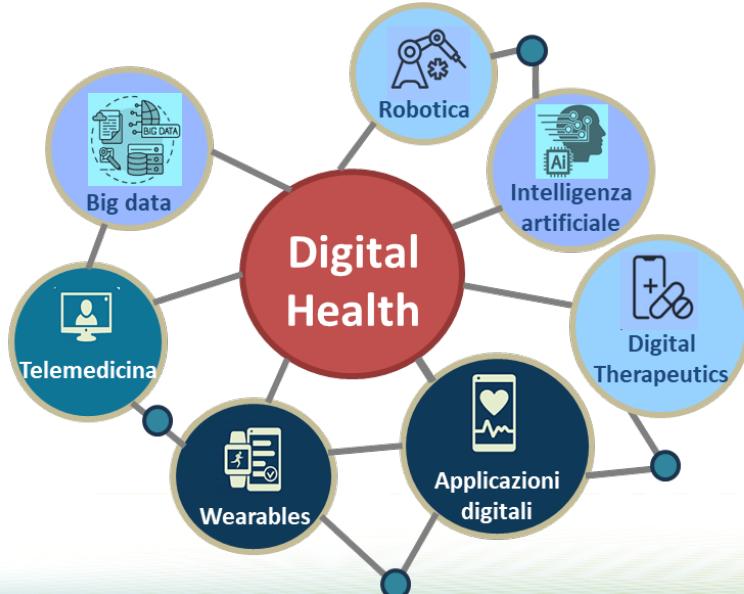
Wearables



**Sviluppare un dispositivo in grado di misurare la miotonia, la forza della presa e la velocità di rilassamento con possibilità di connessione Bluetooth a smartwatch o smartphone.**

- ❖ Rilevazione dei dati in tempo reale
- ❖ **miglioramento della gestione del paziente a domicilio** (riduzione degli accessi ospedalieri, possibilità di telemonitoraggio)
- ❖ **Introduzione di metodi quantitativi per il monitoraggio della risposta alla terapia** (outcome obiettivo complementare al PRO)

DM n. 1062/2021: Medicina di precisione e telemedicina nelle canalopatie muscolari



## E-health

- ❖ Facilitare il **rapporto medico-paziente**
- ❖ Favorire lo sviluppo di **nuove terapie**
- ❖ Migliorare gli schemi terapeutici e l'aderenza alle terapie → **terapie personalizzate**
- ❖ Migliorare la **qualità di vita** di pazienti e caregivers
- ❖ Rendere l'**assistenza sanitaria più accessibile**
- ❖ Migliorare l'**efficienza dei servizi sanitari**, riducendo i tempi di attesa e semplificando la comunicazione tra strutture sanitarie e cittadini
- ❖ Ridurre gli **accessi ospedalieri** → riduzione dei costi per il SSN