

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**

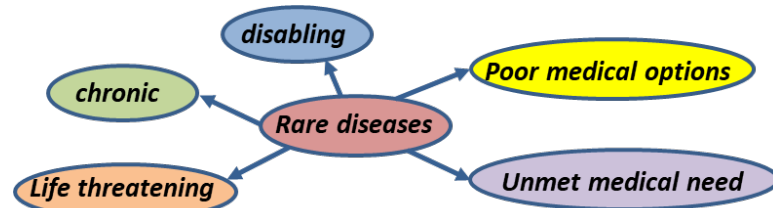
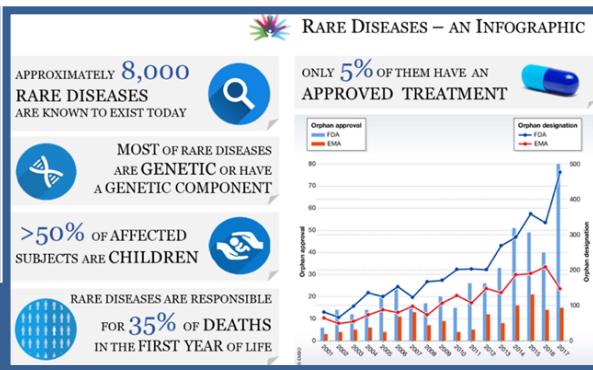
Le malattie rare

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 (susceptibilità 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 Tambuyzer

NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY

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

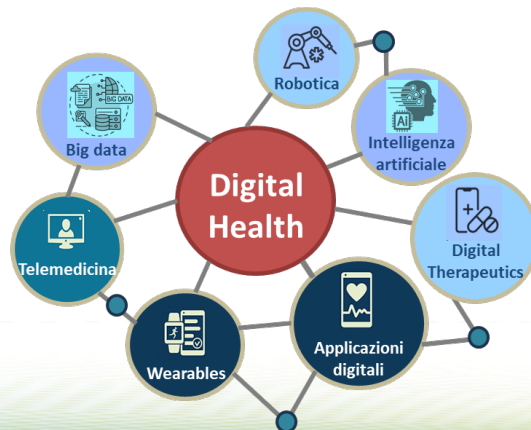
Le malattie rare

SFIDE:

- numerosità limitata dei pazienti
- distanza geografica fra pazienti e centri medico-assistenziali di riferimento
- distanza geografica fra pazienti e centri di ricerca
- farmacovigilanza (efficacia e sicurezza a lungo termine)
- terapia personalizzata
- Importanza dei PRO per gli studi farmacologici

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

Myotonia

Exacerbated muscle excitability



Delay in muscle relaxation after contraction



Muscle stiffness

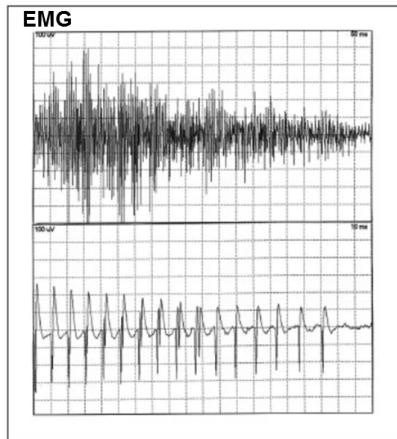


Figure. Myotonic potentials in the right deltoid muscle.

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



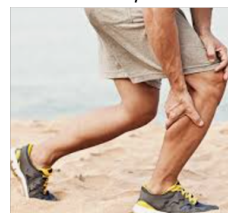
Eye closure myotonia, lid lag



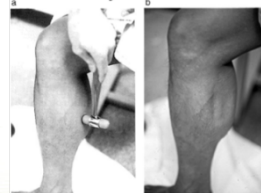
Tongue myotonia



Painful cramps



Percussion myotonia



Herculean appearance



Miotonie non-distrofiche

Gruppo di malattie rare genetiche con elevata variabilità fenotipica

SINTOMI variabili

Frequenza variabile

Durata variabile

- 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

TRIGGERS variabili

- 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

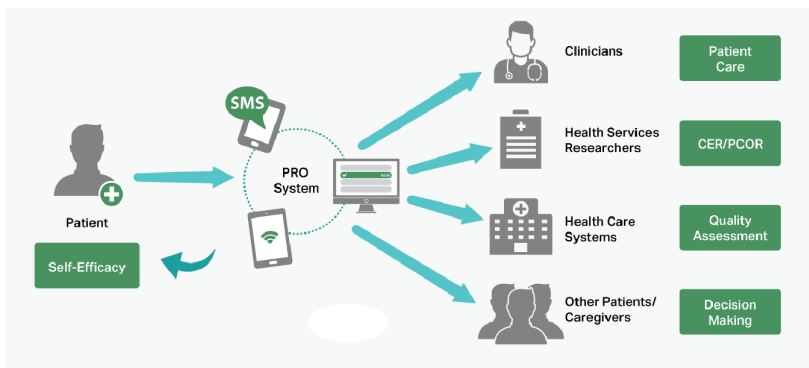
- Mancanza di outcome validi
- Difficoltà legate al carattere fluttuante dei sintomi (difficile valutazione durante le visite)

(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

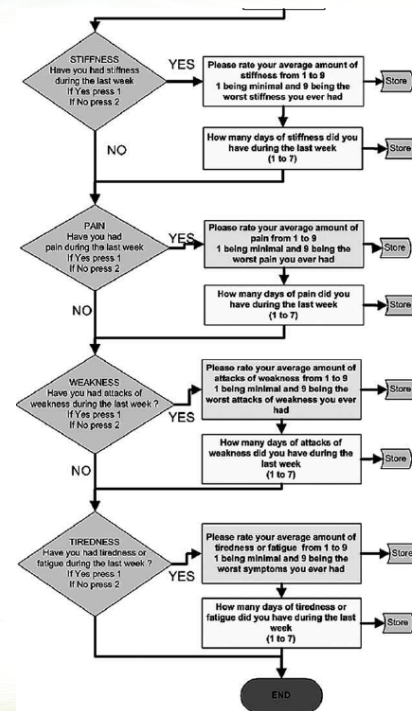
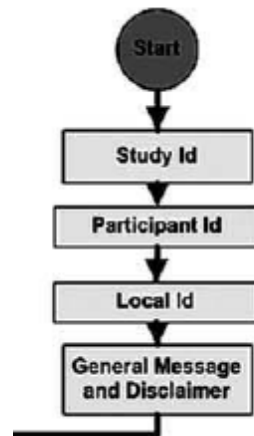
PRO per le miotonie

Muscle Nerve 44: 30–35, 2011

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

JEFFREY M. STATLAND, MD,¹ YUNXIA WANG, MD,² RACHEL RICHESSON, PhD,³ BRIAN BUNDY, PhD,³ LAURA HERBELIN, BS,² JOE GOMES, MSCpE,³ JAYA TRIVEDI, MD,⁴ SHANNON VENANCE, MD, PhD,⁵ ANTHONY AMATO, MD,⁶ MICHAEL HANNA, MD,⁷ ROBERT GRIGGS, MD,¹ RICHARD J. BAROHN, MD,² and THE CINCH CONSORTIUM⁸

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

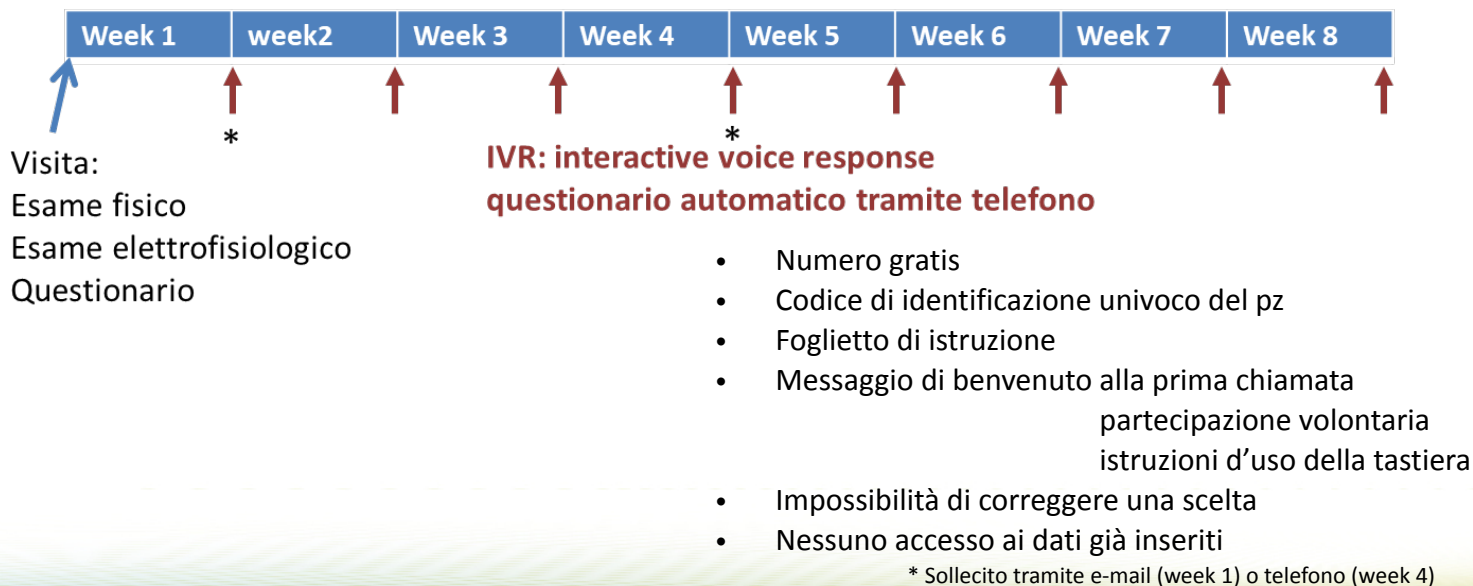


PRO per le miotonie

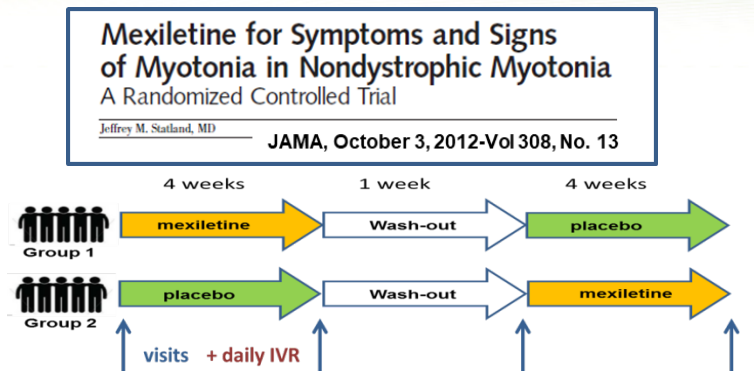
Muscle Nerve 44: 30–35, 2011

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

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



2012: STUDIO CLINICO RCT COMPLETATO



PRIMARY endpoint

Stiffness severity by interactive voice response (IVR) (scale 1-9)

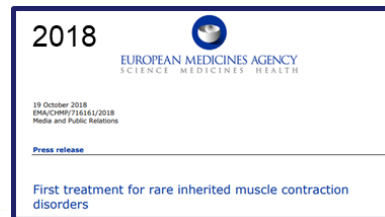
SECONDARY endpoints

- IVR report of pain, weakness, and tiredness
- eyelid myotonia
- handgrip myotonia with myometer
- EMG recording
- 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)
- Individualized Quality of Life questionnaire for neuromuscular disorders (INQOL)

La mexiletina è efficacia e sicura a breve termine



2013: EMA orphan drug designation



2018: Marketing authorization

Repurposing della mexiletina nelle sindromi miotoniche



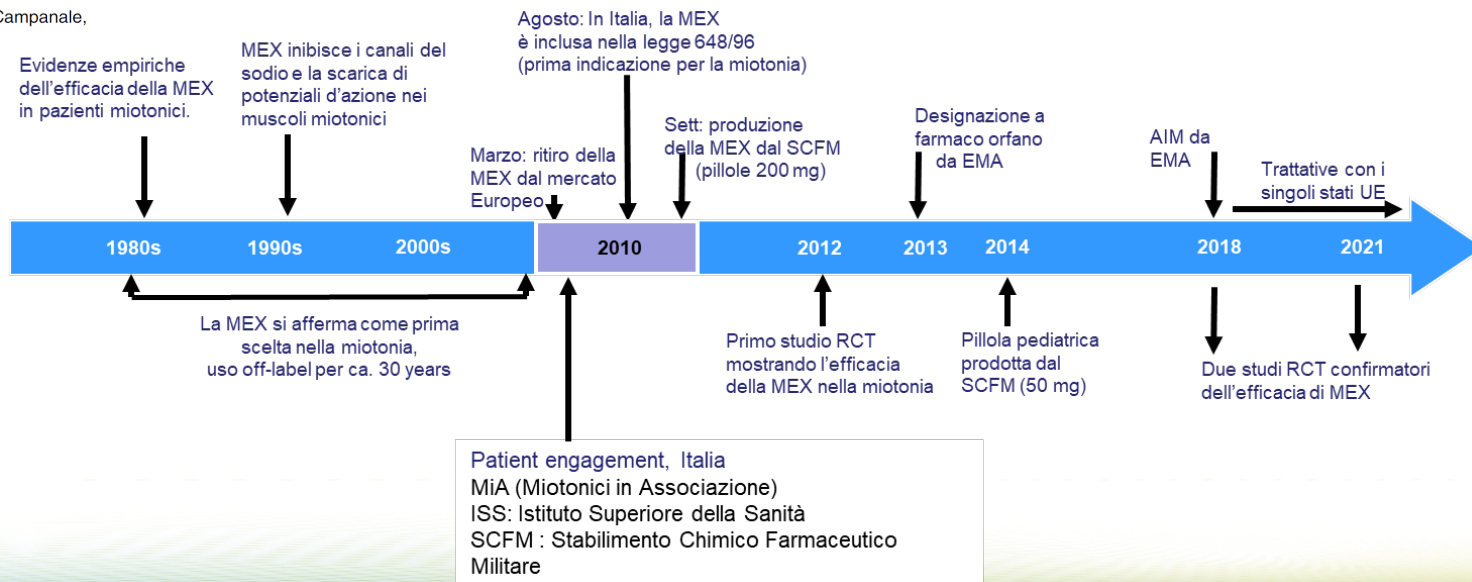
Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Current Opinion in
Pharmacology

Drug repurposing in skeletal muscle ion channelopathies

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



MEDINEUROPA MEDICINA DI PRECISIONE NELLE CANALOPATIE NEUROMUSCOLARI



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



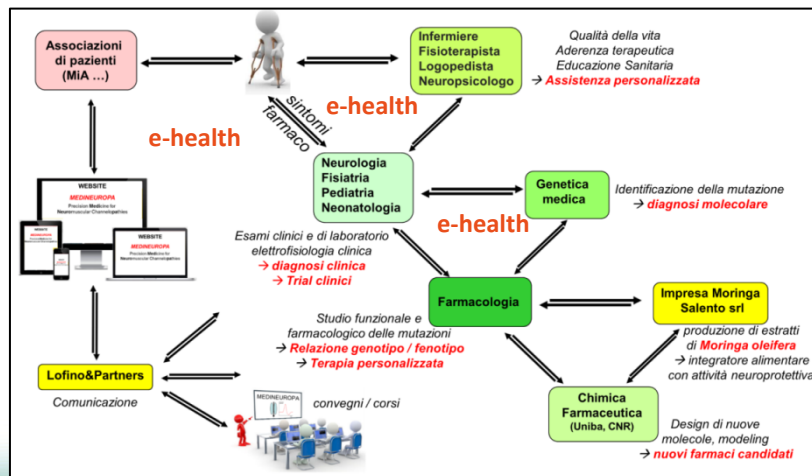
REACT EU



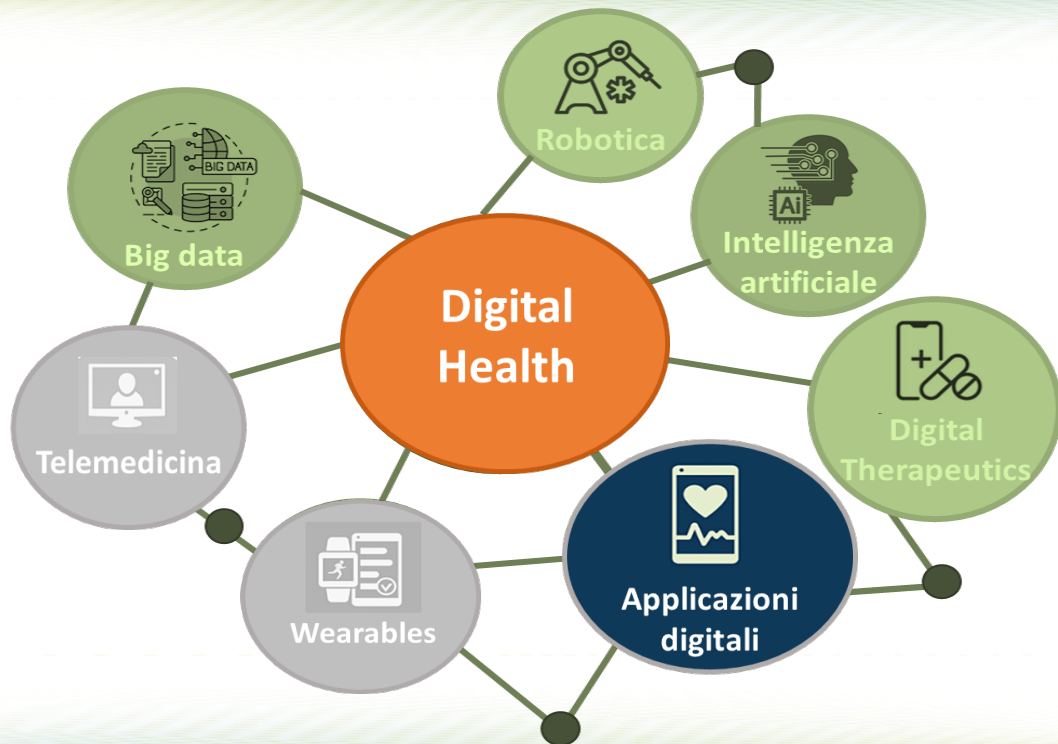
DM n. 1062/2021: Medicina di precisione e telemedicina nelle canalopatie muscolari



MiA: Miotonici
in Associazione



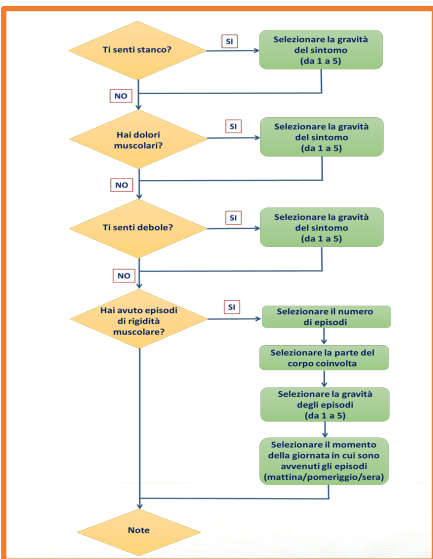
- ❖ Il network, attraverso le varie competenze distribuite sul territorio, pone le basi per implementare un sistema di assistenza integrata a distanza.
- ❖ Garantire un accesso universale ad un'assistenza sanitaria di qualità mediante l'informazione e la telemedicina.
- ❖ La telemedicina potrà offrire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



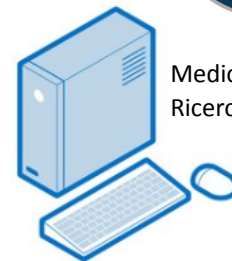
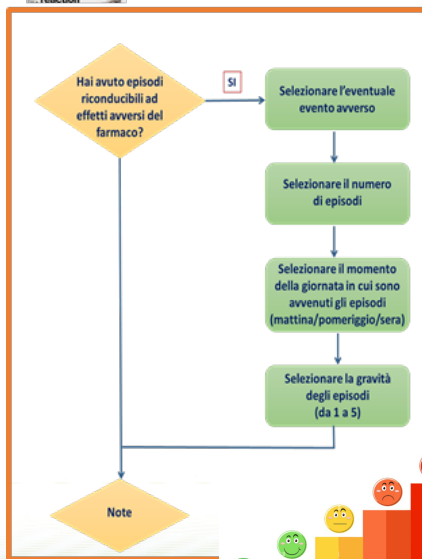
Studi farmacologici di fase 3 e 4, farmacovigilanza



Misurare l'efficacia

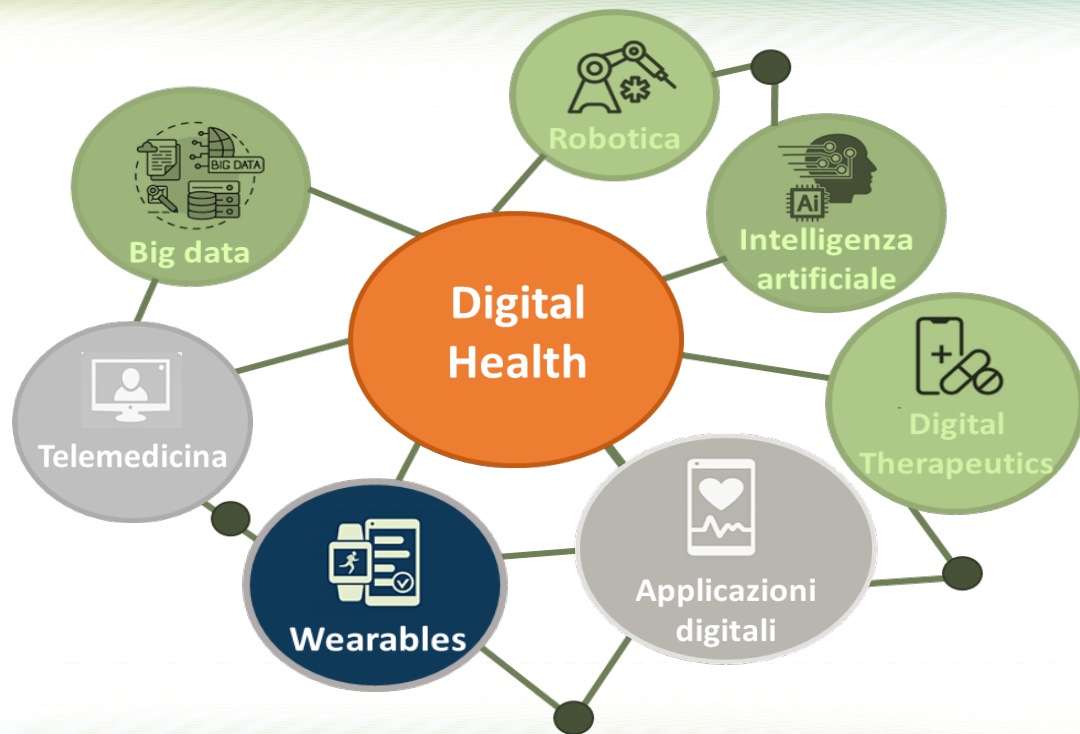


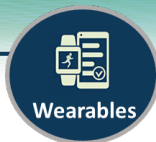
effetti avversi



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

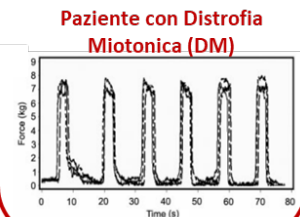
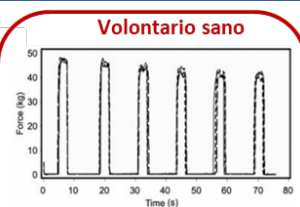




Muscle Nerve 36: 320–328, 2007

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

RICHARD T. MOXLEY III, MD,¹ ERIC L. LOGIGIAN, MD,¹ WILLIAM B. MARTENS, BA,¹ CHRIS L. ANNIS, BS,¹ SHREE PANDYA, MS,¹ RICHARD T. MOXLEY IV, BA,² CHERYL A. BARBIERI, BS,¹ NURAN DILEK, BA,¹ ALLEN W. WIEGNER, PhD,² and CHARLES A. THORNTON, MD¹

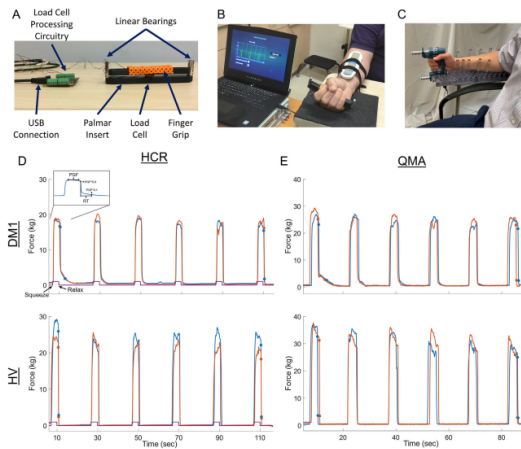


Handgrip dynamometer

Neuromuscular Disorders 32 (2022) 321–331

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

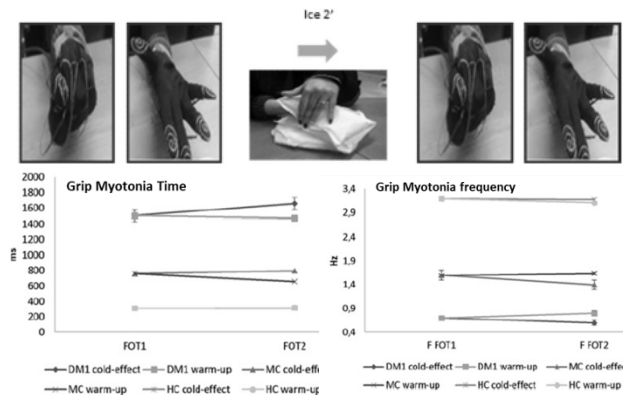
Thomas C. Bulea^{a,*}, Amanda Guth^b, Nathan Sarkar^b, Andrew Gravunder^d, Bonnie Hodsdon^c, Kathleen Farrell^c, Leora E. Comis^c, Rebecca Parks^c, Hirity Shimellis^b, Vanessa Ndege^b, Pei-Shu Ho^d, Ami Mankodi^b



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

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

Simona Portaro^a, Margherita Russo^a, Antonino Naro^a, Alessia Bramanti^b, Placido Bramanti^a, Carmelo Rodolico^c, Rocco Salvatore Calabrò^{a,*}





MEDINEUROPA MEDICINA DI PRECISIONE NELLE CANALOPATIE NEUROMUSCOLARI



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



REACT EU

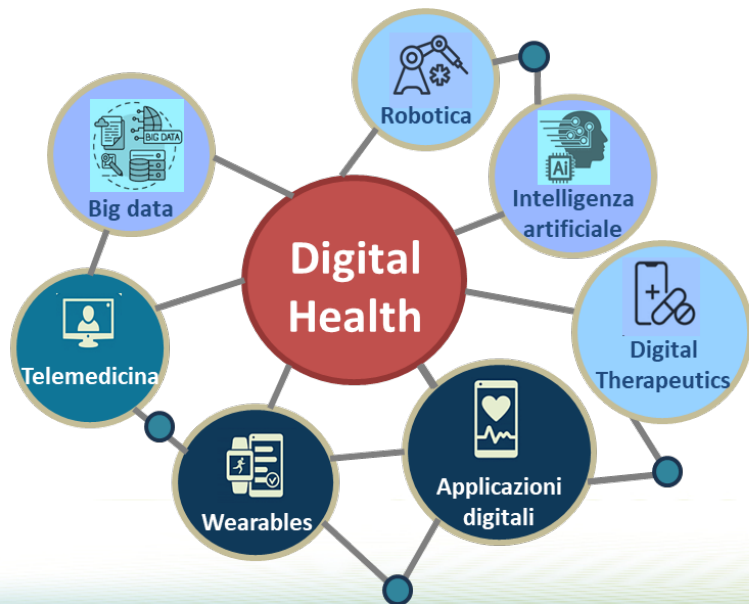


DM n. 1062/2021: Medicina di precisione e telemedicina nelle canalopatie muscolari



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)



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