INNLIFES

HORIZON

ACCESSO TEMPESTIVO E APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA:

una priorità per le miotonie rare non distrofiche

SPECIALE MALATTIE RARE | Numero 1 - 2026

INNLIFES HORIZON

Accesso tempestivo e appropriatezza terapeutica: una priorità per le miotonie rare non distrofiche

A cura di

Responsabile scientifico

Guido Primiano - Neurologo presso la Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

Expert panel

Graziella De Martino - Presidente M.i.A. onlus

Maria Galdo - SIFO Vir probus, Responsabile UOSD Gestione Clinica del Farmaco, AO Ospedali dei Colli, Napoli

Marzia Mensurati - Dirigente Area farmaci e dispositivi, Regione Lazio

Giovanni Meola - Professore Onorario di Neurologia, Università degli Studi di Milano, Presidente Fondazione Malattie Miotoniche ETS, Responsabile Presidio Malattie Rare, Casa di Cura Igea, Milano

Coordinamento editoriale

A cura di: **Philina Santarelli** - collaboratrice INNLIFES,

Con la revisione di: **Simona Regina** - direttrice INNLIFES

Si prega di citare il report come segue:

INNLIFES. Accesso tempestivo e appropriatezza terapeutica: una priorità per le miotonie rare non distrofiche. Milano: Indicon S.r.l. Società Benefit; 2026. DOI: 10.5281/zenodo.19498396.

ISBN: 979-12-986075-2-1

Disclosure: Il presente elaborato è stato realizzato grazie al contributo non condizionante di Avas Pharmaceuticals

Indice

Abbreviazioni 4

Introduzione 5

Miotonie non distrofiche: la situazione in Italia 6

Inquadramento clinico ed epidemiologico 6

Percorso diagnostico e ruolo dei centri di riferimento 7

Panorama terapeutico e impatto clinico sui pazienti 8

Evoluzione dello standard di cura 8

Sicurezza, monitoraggio e gestione specialistica 9

Impatto clinico e qualità di vita 9

Appropriatezza prescrittiva e criteri di utilizzo clinico 10

Diagnosi certa come presupposto dell'appropriatezza 10

Il PDTA come strumento di governo della patologia 10

Early access, 648/1996 e visione futura 10

L'accesso al mercato della mexiletina: review del processo 11

Esperienze Europee 11

Italia 11

Casi analoghi di farmaci orfani con indicazioni per malattie rare 12

Il valore aggiunto dei trattamenti per i pazienti e il sistema sanitario 13

Continuità terapeutica come determinante di qualità di vita 13

Impatto socioeconomico e sostenibilità 13

Raccomandazioni del gruppo di lavoro 14

Rafforzare la diagnosi precoce, i centri di riferimento la formazione specialistica 14

Consolidare e armonizzare i PDTA e promuovere Linee Guida condivise 14

Promuovere strumenti di monitoraggio e raccolta dati 14

Garantire continuità terapeutica e semplificazione dei percorsi 15

Favorire un dialogo trasparente sui modelli valutativi nelle patologie ultra-rare 15

Bibliografia 16

Abbreviazioni

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AP-HP	Principale sistema ospedaliero pubblico della regione di Parigi (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris)
ATU	Autorizzazioni temporanee all'uso (Autorisation Temporaire d'Utilisation)
CLCN1	Canale del Cloro voltaggio-dipendente 1 (Chloride Voltage Gated Channel 1)
D. lgs	Decreto Legislativo
DM1	Distrofia Miotonica 1 (Myotonic dystrophy type 1)
DM2	Distrofia Miotonica 2 (Myotonic dystrophy type 2)
EMA	Agenzia Europea per i Medicinali (European Medicines Agency)
GU	Gazzetta Ufficiale
INQoL	Questionario personalizzato neuromuscolare sulla qualità di vita (Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire)
LEA	Livelli Essenziali di Assistenza
mg	milligrammi
MR RFG090	Codice di esenzione per malattie rare relativo a distrofie e miotonie (distrofie miotoniche)
MR RFG100	Codice di esenzione per malattie rare relativo alle paralisi periodiche (forme normo-, ipo- e iperkaliemiche)
NaV1.4	Canale del Sodio Voltaggio dipendente 1.4 (Voltage Gated Sodium Channel 1.4)
NDM	Miotonie Non Distrofiche (Nondystrophic Myotonias)
PDTA	Piano Diagnostico-Terapeutico Assistenziale
PMC	Paramiotonia Congenita
RCT	Studio Controllato Randomizzato (Randomized Controlled Trial)
SCFM	Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare
SCM	Miotonia del Canale del Sodio (Sodium Channel Myotonia)
SCN4A	Subunità α4 del Canale del Sodio voltaggio dipendente (Sodium Voltage Gated Channel Alpha Subunit 4)
SNEL	Laringospasmo episodico neonatale grave (Severe Neonatal Episodic Laryngospasm)
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
VAS	Scala Analogica Visiva (Visual Analogue Scale)
10mWT	test del cammino dei 10 metri (10 Meter Walk Test)

Introduzione

Le miotonie non distrofiche costituiscono un gruppo di rare canalopatie ereditarie del muscolo scheletrico e caratterizzate da ipereccitabilità della membrana della fibra muscolare. Sul piano clinico, si manifestano con miotonia, ossia con un ritardato rilasciamento muscolare dopo contrazione volontaria.

Sulla base dei dati epidemiologici riportati in letteratura per le miotonie non distrofiche, nel nostro Paese si stimano diverse centinaia di pazienti, distribuiti sul territorio nazionale e presi in carico nell'ambito delle strutture sanitarie afferenti alla rete nazionale malattie rare. Nonostante la bassa prevalenza, l'impatto clinico è rilevante e può incidere in modo significativo sulla qualità di vita.

Rigidità muscolare persistente, dolore, affaticabilità e difficoltà motorie interferiscono infatti con le attività quotidiane, scolastiche e lavorative, determinando una compromissione funzionale che, pur in assenza di degenerazione muscolare progressiva, può risultare altamente invalidante.

Sul piano terapeutico, la mexiletina costituisce attualmente il trattamento sintomatico di riferimento. Nonostante la disponibilità di uno standard terapeutico consolidato, persistono criticità di sistema che continuano a incidere sull'esperienza di cura dei pazienti.

Tra le principali criticità emergono il ritardo diagnostico e la variabilità regionale nelle modalità di accesso alla terapia. In particolare, l'attuale assetto regolatorio e di rimborsabilità della mexiletina in Italia, a fronte di un farmaco autorizzato a livello europeo ma classificato in fascia C, può tradursi in percorsi di accesso non uniformi. In questo contesto, la continuità terapeutica può dipendere in misura rilevante dall'organizzazione territoriale dell'assistenza, dalle scelte di programmazione regionali e dall'attivazione di percorsi extra-LEA o di procedure dedicate. Ne consegue un quadro disomogeneo sul territorio nazionale, con possibili ricadute sulla continuità del trattamento.

Il presente position paper, frutto di un confronto multidisciplinare tra esperti ed esperte nella gestione della patologia, intende analizzare in chiave sistemica le criticità relative all'accesso alla terapia per le miotonie non distrofiche in Italia, assumendo la mexiletina come caso paradigmatico di una riflessione più ampia sulla governance delle malattie rare. L'obiettivo è avanzare proposte orientate a rafforzare la collaborazione tra istituzioni, Regioni e professionisti sanitari, nel rispetto dei principi di equità, sostenibilità e continuità terapeutica.

Miotonie non distrofiche: la situazione in Italia

Inquadramento clinico ed epidemiologico

Le miotonie non distrofiche (NDM) costituiscono un gruppo di rare canalopatie del muscolo scheletrico, causate prevalentemente da varianti patogenetiche nei geni che codificano per i canali ionici della fibra muscolare, in particolare *CLCN1*, che codifica per il canale del cloro voltaggio-dipendente[1], e *SCN4A*, che codifica per la subunità α del canale del sodio voltaggio-dipendente NaV1.4[1]. Tali alterazioni determinano una ipereccitabilità della membrana muscolare e si manifestano clinicamente con un ritardo nel rilassamento del muscolo dopo contrazione volontaria, fenomeno definito miotonia[2].

Le NDM devono essere chiaramente distinte dalle distrofie miotoniche (DM1 e DM2), patologie genetiche multisistemiche e a decorso progressivo. A differenza di queste ultime, le forme non distrofiche presentano un coinvolgimento clinico limitato al muscolo scheletrico e non si associano, in genere, alla progressiva degenerazione muscolare né al quadro di compromissione sistemica tipico delle forme distrofiche. Tale distinzione riveste un'importanza cruciale nella pratica clinica, poiché consente di evitare percorsi diagnostici inappropriati e di orientare correttamente l'inquadramento nosologico, la presa in carico e le scelte terapeutiche.

Dal punto di vista fisiopatologico, le forme correlate a *CLCN1* determinano una riduzione della conduttanza al cloro della membrana muscolare, con conseguente ipereccitabilità del sarcolemma. In questo gruppo rientra la miotonia congenita, che si presenta nella forma di Thomsen, a trasmissione autosomica dominante e generalmente più lieve, e nella forma di Becker, a trasmissione autosomica recessiva, di norma associata a una maggiore severità clinica e più frequentemente a episodi iniziali di debolezza transitoria all'avvio del movimento [1].

Le forme associate a varianti di *SCN4A* sono invece sostenute, nella maggior parte dei casi, da mutazioni gain-of-function (guadagno di funzione) che alterano l'inattivazione del canale del sodio NaV1.4, determinando un aumento dell'eccitabilità della fibra muscolare. In questo ambito si distinguono principalmente la paramiotonia congenita (PMC) e miotonia del canale del sodio (SCM). La PMC è caratterizzata da una miotonia che, a differenza della miotonia congenita da *CLCN1*, tende a peggiorare con la ripetizione del movimento (miotonia paradossa), è spesso aggravata dal freddo e può associarsi a episodi di debolezza transitoria. Il coinvolgimento clinico interessa con particolare frequenza il distretto facciale e palpebrale, talora con estensione ai muscoli bulbari. La SCM, invece, si configura prevalentemente come un disordine puramente miotonico, pur con possibili variazioni fenotipiche[1].

Le NDM sono malattie rare e presentano una prevalenza complessiva stimata, nelle casistiche internazionali, di circa 0,75-1,7 casi per 100.000 abitanti, risultando nel complesso meno frequenti delle distrofie miotoniche. Alla luce di tali stime e considerando la popolazione residente in Italia, il numero atteso di persone affette nel nostro Paese è di alcune centinaia di casi, fino a circa 1.000 persone.

Nei registri clinici, le NDM rappresentano una quota minoritaria rispetto alle distrofie miotoniche, attestandosi intorno al 18% dei casi complessivi di patologie miotoniche, a fronte dell'82% rappresentato dalle miotonie distrofiche[3]. In Italia, la bassa prevalenza delle NDM si traduce in una limitata familiarità clinica al di fuori dei centri specialistici, con conseguente rischio di ritardo diagnostico e di sottovalutazione dell'impatto funzionale. Pur non trattandosi di patologie degenerative, la rigidità muscolare, il dolore e la fatica possono incidere in modo significativo sulla qualità di vita, sull'autonomia personale e sulla capacità lavorativa[4].

Percorso diagnostico e ruolo dei centri di riferimento

La diagnosi delle miotonie non distrofiche richiede un approccio strutturato che integri valutazione clinica, accertamenti neurofisiologici e conferma genetica[2].

Dal punto di vista clinico, la miotonia può essere messa in evidenza all'esame obiettivo mediante manovre provocative mirate, quali il rilasciamento dopo *handgrip* ripetuto, l'apertura degli occhi dopo chiusura forzata ripetuta e la percussione di specifici gruppi muscolari quali eminenza tenar e muscoli estensori delle dita.

Nella miotonia congenita, la rigidità tende tipicamente a ridursi con la ripetizione del movimento, secondo il noto fenomeno del warm-up; al contrario, nella paramiotonia congenita la miotonia può accentuarsi con l'attività ripetuta e con l'esposizione al freddo.

Nelle forme recessive da canale del cloro può inoltre comparire una paresi transitoria all'avvio del movimento dopo riposo. L'elettromiografia con ago rappresenta un esame di particolare utilità diagnostica, poiché consente di documentare le caratteristiche scariche miotoniche[2].

La conferma diagnostica si ottiene mediante l'identificazione di varianti patogenetiche nei geni *CLCN1* o *SCN4A*[1]. Tale definizione non ha solo valore clinico, ma rappresenta il presupposto per l'appropriatezza prescrittiva e per l'inserimento nei percorsi della Rete Nazionale Malattie Rare, con attivazione delle tutele previste dal Servizio sanitario nazionale[5].

Nonostante la disponibilità di strumenti diagnostici consolidati, l'intervallo tra l'esordio dei sintomi e la formulazione della diagnosi può risultare significativo. Tale ritardo è frequentemente riconducibile alla limitata conoscenza della patologia nei contesti non specialistici, nonché alla possibile sovrapposizione clinica con altre condizioni neuromuscolari o ortopediche. In questo scenario, la presa in carico nei centri di riferimento dotati di esperienza specifica consente una più tempestiva definizione del fenotipo, un più appropriato inquadramento diagnostico e l'elaborazione di un piano assistenziale personalizzato.

Età pediatrica e implicazioni

Alcune forme associate a varianti patogenetiche di SCN4A possono manifestarsi molto precocemente, talora già alla nascita o nelle prime ore di vita. Nei fenotipi più severi, come il *severe neonatal episodic laryngospasm* (SNEL), il riconoscimento tempestivo della patologia è cruciale, poiché i ricorrenti episodi di laringospasmo possono associarsi ad apnea e a complicanze potenzialmente gravi; una diagnosi precoce consente infatti l'avvio di un trattamento mirato in grado di ridurre la frequenza e la severità degli episodi[6]. Le forme correlate a *CLCN1*, al contrario, presentano più spesso un esordio nell'infanzia o nella prima età adolescenziale[2].

La formazione dei neonatologi e dei pediatri rappresenta quindi un elemento strategico per ridurre il ritardo diagnostico e garantire un accesso tempestivo ai centri di riferimento.
La diagnosi precoce riveste inoltre particolare importanza in relazione alla sicurezza anestesiologica e alla gestione della gravidanza e dell'allattamento, contesti nei quali l'identificazione del difetto genetico sottostante consente di prevenire rischi evitabili e di orientare in modo appropriato le decisioni cliniche[7].

Nelle malattie rare, la diagnosi tempestiva è il primo passo per garantire terapie appropriate e continuità delle cure. Senza una diagnosi certa, l'accesso alla terapia e ai percorsi assistenziali strutturati rimane inevitabilmente fragile.

Panorama terapeutico e impatto clinico sui pazienti

Evoluzione dello standard di cura

Il trattamento delle miotonie non distrofiche è significativamente evoluto negli ultimi anni, passando da un impiego prevalentemente emergenziale e off-label di farmaci antiaritmici e antiepilettici a un approccio più strutturato e supportato da evidenze cliniche dedicate.

La mexiletina rappresenta oggi il trattamento sintomatico di riferimento per la riduzione della miotonia nelle NDM[8]. Il meccanismo d'azione della mexiletina si basa sul blocco uso-dipendente dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, in particolare nelle fibre muscolari soggette a scariche ripetitive, contribuendo così a stabilizzare l'eccitabilità della membrana e a ridurre la miotonia. Studi clinici controllati (RCT) su soggetti adulti hanno dimostrato un miglioramento significativo della sintomatologia miotonica e degli endpoint primari e secondari, consolidando il ruolo della mexiletina come standard terapeutico[9,10].

Il riconoscimento regolatorio europeo ha segnato un passaggio rilevante nel percorso terapeutico delle miotonie non distrofiche. L'autorizzazione di mexiletina (Namuscla) da parte della Commissione Europea nel dicembre 2018 si è basata principalmente sullo studio europeo MYOMEX, considerato pivotale ai fini regolatori[11]. Lo studio ha dimostrato una riduzione significativa della rigidità muscolare (miotonia), misurata mediante *Visual Analogue Scale* (VAS), insieme a miglioramenti negli endpoint funzionali, quali il *10-meter walk test* (10mWT), e nella qualità di vita, valutata tramite *Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire* (INQoL)[11]. Evidenze a supporto derivano anche dal trial randomizzato controllato condotto da Statland[9], che ha confermato l'efficacia della mexiletina sulla sintomatologia miotonica.

Nel trial MYOMEX, il trattamento con mexiletina ha determinato una riduzione clinicamente significativa della rigidità e un miglioramento della qualità di vita rilevante per il paziente, con un profilo di sicurezza coerente con il meccanismo d'azione noto del farmaco[11]. Tali evidenze hanno consentito, per la prima volta, la disponibilità in Europa di un medicinale con indicazione specifica per il trattamento sintomatico della miotonia nelle NDM negli adulti, superando così una lunga fase in cui la gestione farmacologica era affidata prevalentemente a utilizzi off-label, seppur supportati da esperienza clinica e studi osservazionali.

Accanto alla mexiletina, sono disponibili opzioni terapeutiche off-label alternative da considerare nei casi di intolleranza, controindicazioni o risposta clinica non soddisfacente. Tra queste, la lamotrigina rappresenta una possibile opzione nei pazienti con miotonie non distrofiche, in particolare quando la mexiletina non sia tollerata, risulti controindicata, per esempio in presenza di specifiche criticità cardiologiche, oppure non consenta un adeguato controllo sintomatologico[12]. L'impiego della lamotrigina, in particolare, richiede una titolazione graduale e particolare attenzione nella fase iniziale per il rischio di reazioni cutanee, raramente anche severe[12]. Per tali motivi, tale opzione terapeutica viene utilizzata in contesti selezionati e in un numero limitato di pazienti, sulla base di una valutazione clinica individuale, così come la flecainide in specifiche mutazioni del gene *SCN4A* o in contesti clinici selezionati[8,12]. L'acetazolamide può trovare indicazione in alcune forme associate a paralisi periodica o a miotonia aggravata dal potassio[8].

La crescente comprensione dei meccanismi molecolari ha favorito un approccio sempre più orientato alla medicina di precisione, nel quale la scelta terapeutica può essere modulata in base al genotipo, alla severità clinica e al profilo di sicurezza individuale.

Sicurezza, monitoraggio e gestione specialistica

L'impiego della mexiletina richiede un'attenta valutazione clinica e un monitoraggio appropriato, in considerazione del suo potenziale effetto proaritmico[8].

La titolazione deve essere graduale e personalizzata, con incremento progressivo della dose fino al raggiungimento dell'efficacia clinica ottimale, nel rispetto dei limiti previsti dal riassunto delle caratteristiche del prodotto. È raccomandata una valutazione cardiologica basale, comprensiva di elettrocardiogramma e, ove indicato, ulteriori approfondimenti, con controlli periodici nel corso del trattamento[2].

Alcune delle controindicazioni rilevanti sono la presenza di aritmie ventricolari, blocchi atrioventricolari avanzati, disfunzioni del nodo del seno, coronaropatia sintomatica/pregresso infarto miocardico o insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta. È inoltre necessario considerare le potenziali interazioni farmacologiche, in particolare con farmaci metabolizzati attraverso specifici sistemi enzimatici.

Questi elementi rendono evidente che la gestione terapeutica delle NDM debba essere affidata a centri con competenze specifiche, in grado di integrare valutazione neurologica e cardiologica e di garantire un monitoraggio strutturato nel tempo.

Impatto clinico e qualità di vita

La miotonia non rappresenta un mero segno clinico, ma un sintomo che incide profondamente sulla vita quotidiana del paziente. La rigidità muscolare può ostacolare movimenti semplici, rallentare l'avvio del cammino, compromettere attività manuali fini e generare affaticamento persistente. In alcune forme, la sensibilità al freddo o allo sforzo, nonché condizione di stress psico-fisico possono aggravare ulteriormente la sintomatologia.

Il dolore e la fatica cronica sono frequentemente riportati come determinanti principali della riduzione della qualità di vita. Nei pazienti in età lavorativa, la sintomatologia può tradursi in limitazioni professionali o in ridotta produttività. Nei bambini e negli adolescenti, può influire sulla partecipazione scolastica e sportiva, con importanti ricadute sul piano psicologico e sociale[4].

Un trattamento efficace e continuativo consente, in molti casi, una significativa riduzione della rigidità e un miglioramento della funzionalità motoria, favorendo l'autonomia personale, la qualità della vita e la piena partecipazione ai contesti di vita quotidiana. La continuità terapeutica assume quindi un valore che va oltre il controllo sintomatologico immediato: rappresenta un elemento chiave per la stabilità clinica e per la prevenzione di complicanze, incluse quelle legate a procedure anestesiologiche in pazienti non correttamente inquadrati.

Nelle miotonie non distrofiche l'interruzione della terapia si traduce spesso in un rapido peggioramento dei sintomi. Per questo motivo il paziente tende a mantenere spontaneamente un'elevata aderenza al trattamento. Il nodo critico non risiede dunque nella motivazione individuale, ma nella stabilità del sistema di accesso. Eventuali ritardi nell'erogazione, discontinuità nell'approvvigionamento o complessità amministrative possono compromettere la regolarità terapeutica non per scelta del paziente, ma per fattori organizzativi. In questo senso, la prevedibilità e la continuità del percorso di accesso rappresentano parte integrante del valore clinico della terapia.

Appropriatezza prescrittiva e criteri di utilizzo clinico

Diagnosi certa come presupposto dell'appropriatezza

Nelle miotonie non distrofiche, l'appropriatezza prescrittiva non può prescindere da una definizione diagnostica rigorosa. La diagnosi si fonda sull'integrazione tra quadro clinico, valutazione elettromiografica e conferma genetica.

La diagnosi consente l'inserimento del paziente nei percorsi della Rete Nazionale Malattie Rare e costituisce il presupposto per la definizione di un piano diagnostico-terapeutico assistenziale personalizzato, come previsto dalla normativa vigente.

Il PDTA come strumento di governo della patologia

Il piano diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) rappresenta uno strumento fondamentale per governare in modo appropriato, strutturato e integrato la presa in carico delle miotonie non distrofiche.

Attraverso il PDTA, i centri di riferimento definiscono:

- criteri diagnostici;
- indicazioni terapeutiche;
- modalità di monitoraggio;
- tempistiche di follow-up;
- responsabilità prescrittive.

In presenza di una patologia rara, la standardizzazione del percorso non limita la personalizzazione, ma la rende coerente e verificabile. Il PDTA consente di integrare appropriatezza clinica e sostenibilità organizzativa, favorendo una presa in carico omogenea sul territorio.

La recente elaborazione di PDTA dedicati alle miotonie non distrofiche in alcune realtà regionali dimostra la maturazione del percorso clinico[13]. L'inserimento della mexiletina nei PDTA rappresenta un passaggio significativo verso una gestione strutturata e non episodica della terapia.

Early access, 648/1996 e visione futura

Nell'ambito delle malattie rare, l'inserimento nell'elenco dedicato e la conseguente erogazione ai sensi della Legge 648/1996[14] hanno storicamente rappresentato uno strumento di tutela finalizzato a garantire l'accesso a terapie ritenute clinicamente rilevanti.

Nel caso delle miotonie non distrofiche, questo meccanismo ha consentito per anni l'accesso alla mexiletina, assicurando continuità terapeutica in una fase caratterizzata dall'assenza di un medicinale specificamente autorizzato per questa indicazione. Con Determinazione AIFA del 17 agosto 2010[15], la mexiletina veniva infatti inserita nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della Legge 648/1996, per il trattamento delle miotonie distrofiche e non distrofiche, con obbligo di piano terapeutico e monitoraggio clinico dedicato.

L'evoluzione del percorso prescrittivo, dalla gestione off-label alla disponibilità di un medicinale orfano autorizzato, impone una riflessione sulla coerenza tra evidenza clinica, riconoscimento regolatorio e assetto organizzativo nazionale. L'appropriatezza prescrittiva, per essere pienamente efficace, necessita di un quadro di accesso stabile e prevedibile nel tempo.

L'accesso al mercato della mexiletina: review del processo

La mexiletina è il farmaco di prima linea nel trattamento sintomatico della miotonia nelle NDM. La storia dell'accesso al mercato di questo farmaco si è sviluppata attraverso diverse tappe, prendendo avvio dall'osservazione della pratica clinica fino a giungere all'approvazione della Commissione Europea per una specifica indicazione terapeutica. La storia dell'accesso al mercato di questo farmaco in ha visto vari momenti legati alla storia nata dall'osservazione della pratica clinica e giunta all'approvazione Ema come farmaco con indicazione terapeutica.

Esperienze europee

L'autorizzazione da parte dell'EMA nel 2018 ha consentito l'accesso di Namuscla in diversi Paesi europei, con modelli organizzativi differenti ma progressivamente consolidati nel tempo. Infatti, con decisione C(2018)9133 del 18 dicembre 2018, la Commissione Europea rilascia l'autorizzazione centralizzata a Namuscla per il trattamento sintomatico della miotonia nelle NDM[17].

- **Francia**

Namuscla è stato reso disponibile in Francia a partire dal 2019 attraverso meccanismi di importazione speciale per il trattamento dei disturbi miotonici, in seguito alla cessazione della disponibilità della mexiletina generica precedentemente distribuita dall'AP-HP. Successivamente, il medicinale è stato utilizzato anche nell'ambito di programmi di accesso precoce (ATU) per le miotonie distrofiche. Nel 2021 ha ottenuto la rimborsabilità per il trattamento dei pazienti adulti con miotonia non distrofica (NDM) ed è stato quindi integrato nella pratica clinica, con distribuzione attraverso farmacie ospedaliere e territoriali secondo le regole previste dalle normative nazionali[23].

- **Spagna**

In Spagna, il percorso ha previsto una fase iniziale di disponibilità prima dell'immissione, caratterizzata dalla transizione dalla mexiletina generica a soluzioni temporanee, inclusa la preparazione magistrale in risposta a carenze del principio attivo.

A partire dal 2023, Namuscla è stato oggetto di accordo di rimborsabilità con il Sistema Nacional de Salud, garantendo accesso come unico medicinale autorizzato a livello europeo per il trattamento sintomatico della miotonia nelle NDM negli adulti[24]. Il medicinale è attualmente disponibile in commercio ed è inserito in programmi di monitoraggio post-autorizzazione in collaborazione con centri europei.

Italia

- **2010:** Inserimento in Legge 648/1996 del principio attivo mexiletina

Con Determinazione AIFA del 17 agosto 2010 (GU 28 agosto 2010)[15], la mexiletina (Mexitil®) viene inserita nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della Legge 648/1996, per il trattamento delle miotonie distrofiche e non distrofiche (codice di esenzione MR RFG090 e RFG100). L'erogazione è subordinata a piano terapeutico, configurando un regime di early access strutturato.

Contestualmente, lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare (SCFM) avvia la produzione di capsule da 200 mg per garantire continuità di approvvigionamento.

- **2013:** designazione come farmaco orfano

Nel 2013 la mexiletina ottiene la designazione di farmaco orfano a livello europeo (EU/3/13/1189)[16].

- **2014**

Nel 2014 AIFA autorizza lo SCFM alla produzione industriale anche del dosaggio da 50 mg, su richiesta nominativa del medico, ai sensi dell'art. 5 del D.Lgs. 219/2006[18]. In parallelo, diverse Regioni ricorrono alla preparazione galenica ospedaliera per fronteggiare carenze e discontinuità commerciali.

- **2021: Italia**

con Determinazione pubblicata in GU n. 185 del 4 agosto, Namuscla viene classificato in classe C ai fini della rimborsabilità[20], a seguito del mancato accordo negoziale sul prezzo con l'Agenzia del Farmaco.

- **2022-2024:** Interruzione produzione da parte del SCFM.

Nel 2022 l'interruzione della produzione nazionale da parte dello SCFM rende necessario il ricorso all'importazione dall'estero. AIFA autorizza l'importazione del medicinale ungherese "Ritalmex 200 kapszula"[21].

Il 9 dicembre 2024, Namuscla è divenuto ufficialmente disponibile in commercio in Italia, come specialità medicinale orfana autorizzata. Nel suo complesso, il percorso storico della mexiletina evidenzia come la disponibilità del trattamento sia stata assicurata, nel tempo, attraverso una successione di assetti regolatori e organizzativi (inserimento in 648/1996, produzione militare, preparazione galenica regionale, importazione straordinaria e, infine, specialità medicinale orfana autorizzata) a testimonianza della costante necessità di garantire continuità terapeutica in un contesto di patologia rara.

La classificazione di Namuscla in classe C ha comportato quindi una differenziazione regionale in termini di approvvigionamento.

In alcune Regioni, tra cui il Lazio, la disponibilità della mexiletina è stata ed è tuttora garantita anche attraverso l'allestimento galenico presso le farmacie ospedaliere. Tale modalità si inserisce nel quadro normativo che consente la preparazione magistrale in presenza di specifiche condizioni cliniche e organizzative.

La rete delle farmacie ospedaliere ha svolto un ruolo determinante nel garantire continuità terapeutica in fasi di carenza o di transizione regolatoria, assicurando qualità produttiva, tracciabilità e controllo clinico. Questo modello evidenzia la competenza tecnica e la flessibilità organizzativa del SSN nella gestione delle patologie rare.

Casi analoghi di farmaci orfani con indicazioni per malattie rare

Le dinamiche osservate nel caso della mexiletina non rappresentano un unicum, ma si inseriscono in un quadro più ampio di criticità che hanno interessato diversi medicinali destinati a patologie rare o ultra-rare.

È il caso, per esempio, di onasemnogene abeparvovec, terapia genica per l'atrofia muscolare spinale, inserita temporaneamente in Legge 648/1996 nel 2021 come misura ponte in attesa della definizione dell'accordo negoziale nazionale. In quel contesto, lo strumento della 648 ha consentito di garantire accesso tempestivo ai pazienti eleggibili, ma è stato concepito come soluzione transitoria, successivamente superata dall'accordo di prezzo che ha portato alla rimborsabilità piena. L'esperienza evidenzia come l'early access possa svolgere una funzione di tutela, purché accompagnato da un percorso chiaro verso la stabilizzazione regolatoria ed economica.

Altri casi, in ambito oncologico, sono relativi a nuovi radiofarmaci classificati in fascia C a seguito del mancato accordo sul prezzo, con conseguente trasferimento dell'onere decisionale alle strutture e alle Regioni. In tali situazioni, pur in presenza di un'autorizzazione regolatoria e di un riconoscimento del valore clinico, l'assenza di rimborsabilità nazionale ha determinato incertezza operativa e possibili difformità territoriali nell'accesso.

L'esperienza maturata in altri contesti dimostra tuttavia che un assetto strutturale è possibile: richiede una definizione tempestiva e condivisa del modello di accesso, in grado di coniugare sostenibilità economica, responsabilità industriale e certezza terapeutica per i pazienti.

Le informazioni relative alla disponibilità di NaMuscla in Europa sono state verificate con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH), Lupin Europe GmbH.

Il valore aggiunto dei trattamenti per i pazienti e il sistema sanitario

Continuità terapeutica come determinante di qualità di vita

Dal punto di vista dei pazienti, il beneficio clinico di una terapia efficace e continuativa non si esaurisce nella riduzione della rigidità muscolare o nel miglioramento di parametri funzionali, ma si traduce nella possibilità di condurre una vita stabile e prevedibile.

La prospettiva dei pazienti ha messo in evidenza come il bisogno primario non sia esclusivamente l'accesso iniziale al trattamento, bensì la certezza della sua continuità nel tempo. L'incertezza legata ai rinnovi, alle modalità di erogazione o alle carenze temporanee può generare una condizione di instabilità che incide non solo sulla sintomatologia, ma anche sulla fiducia nel sistema di cura. In molti casi, il trattamento sintomatico permette di mantenere l'attività lavorativa, una vita sociale attiva e l'autonomia personale. Per questo, la continuità terapeutica assume un ruolo determinante: garantisce la qualità di vita e la stabilità funzionale del paziente.

Barriere percepite e fiducia nella cura

Le barriere percepite dai pazienti sono spesso di natura organizzativa oltre che clinica. La complessità del percorso assistenziale, determinata dalla molteplicità degli adempimenti richiesti, quali la definizione dei piani terapeutici, la prescrizione specialistica, la distribuzione attraverso la farmacia ospedaliera e la variabilità regionale nelle modalità di accesso, incide in maniera rilevante sull'esperienza di malattia e sulla fruibilità dei percorsi di cura. I ritardi nei rinnovi o le limitazioni di fornitura non si traducono esclusivamente in un disagio logistico, ma possono determinare riacutizzazione della sintomatologia e riduzione della fiducia nella cura. La percezione di dover costantemente "riconquistare" l'accesso al trattamento può amplificare il carico psicologico associato alla patologia.

È stato inoltre sottolineato come la qualità della risposta assistenziale non dipenda soltanto dalla presenza di un'opzione terapeutica, ma dalla capacità di presa in carico complessiva. Anche una terapia efficace può risultare meno impattante se inserita in un percorso frammentato o poco coordinato.

La voce dei pazienti ha richiamato l'attenzione su bisogni che vanno oltre la sola efficacia clinica. La tollerabilità del trattamento, la semplificazione del percorso prescrittivo e soprattutto la stabilità dell'accesso rappresentano dimensioni centrali dell'esperienza terapeutica.

Nel contesto delle malattie rare, l'accesso non costituisce un elemento accessorio, ma parte integrante del valore della terapia. Un trattamento clinicamente efficace ma discontinuo o difficilmente accessibile non esprime pienamente il suo potenziale beneficio.

Impatto socioeconomico e sostenibilità

La valutazione del valore terapeutico nelle miotonie non distrofiche deve includere la dimensione sociale ed economica. La riduzione della rigidità e della fatica può favorire il mantenimento dell'attività lavorativa, migliorarne la produttività e ridurre il ricorso a prestazioni sanitarie aggiuntive.

In una patologia a bassa prevalenza, il numero assoluto di pazienti è contenuto, ma l'impatto individuale può essere significativo. Il costo dell'instabilità terapeutica, inteso come riacutizzazione dei sintomi, necessità di visite ripetute o accessi non programmati, può risultare superiore rispetto a una gestione strutturata e prevedibile.

In questa prospettiva, il valore aggiunto del trattamento non si esaurisce quindi solo nel beneficio clinico diretto, ma comprende la stabilità assistenziale, la fiducia nella cura e la sostenibilità organizzativa nel tempo.

Raccomandazioni del gruppo di lavoro

Il confronto multidisciplinare ha evidenziato come la gestione delle miotonie non distrofiche si collochi oggi in una fase di transizione, nella quale l'innovazione scientifica e l'evoluzione regolatoria richiedano un progressivo allineamento organizzativo. Le raccomandazioni che seguono intendono contribuire a tale percorso in un'ottica di collaborazione e sostenibilità.

Rafforzare la diagnosi precoce, i centri di riferimento e la formazione specialistica

Il ritardo diagnostico, che può in alcuni casi raggiungere i 7-10 anni dall'esordio dei sintomi, rappresenta una criticità rilevante nella gestione delle miotonie non distrofiche. È pertanto necessario rafforzare la formazione dei professionisti sanitari coinvolti nella fase diagnostica, in particolare pediatri, neonatologi e medici di medicina generale, al fine di favorire un riconoscimento tempestivo dei segni clinici suggestivi. Un ruolo centrale deve essere riconosciuto ai centri di riferimento e ai centri di eccellenza, che garantiscono competenze multidisciplinari, esperienza specifica e continuità nella presa in carico. La definizione di percorsi chiari di invio e di coordinamento tra territorio e centri specialistici può contribuire in modo significativo alla riduzione dei tempi diagnostici.

Particolare attenzione dovrebbe essere riservata alla fascia pediatrica 0-6 anni, nella quale il riconoscimento precoce della patologia assume rilevanza non solo sul piano clinico e della sicurezza assistenziale, ma anche ai fini di un corretto sviluppo psicofisico.

In un contesto più ampio, la gestione delle malattie rare risente infatti della progressiva carenza di specialisti dedicati. È opportuno pertanto promuovere iniziative per attrarre giovani medici verso ambiti ad alta specializzazione come le canalopatie muscolari, garantendo continuità generazionale e consolidamento delle competenze nei centri di riferimento.

Consolidare e armonizzare i PDTA e promuovere Linee Guida condivise

Il piano diagnostico-terapeutico assistenziale rappresenta lo strumento centrale per governare la patologia in modo appropriato e strutturato. È auspicabile favorire la diffusione e l'aggiornamento dei PDTA regionali dedicati alle miotonie non distrofiche, assicurando coerenza tra criteri diagnostici, indicazioni terapeutiche, monitoraggio della sicurezza e modalità di erogazione. In assenza di Linee Guida nazionali specifiche per le miotonie non distrofiche, potrebbe risultare utile promuovere la redazione di un documento di indirizzo condiviso, eventualmente sotto forma di revisione narrativa integrata con la prospettiva dei pazienti, al fine di uniformare ulteriormente i criteri diagnostici e terapeutici sul territorio nazionale.

Inoltre, in un'ottica di equità interregionale, un maggiore coordinamento tra Regioni potrebbe contribuire a ridurre le differenze organizzative e a garantire maggiore uniformità nei percorsi di accesso, pur nel rispetto dell'autonomia programmatoria regionale.

Promuovere strumenti di monitoraggio e raccolta dati

La raccolta sistematica di dati real world può rappresentare un elemento strategico per migliorare la comprensione dell'impatto clinico, organizzativo ed economico delle terapie nelle NDM. È auspicabile valutare l'istituzione o il consolidamento di registri dedicati, in grado di integrare dati clinici, di sicurezza e di utilizzo.

Tali strumenti potrebbero contribuire non solo al miglioramento della pratica clinica, ma anche a fornire basi informative utili ai processi decisionali, favorendo un dialogo fondato su evidenze condivise.

Garantire continuità terapeutica e semplificazione dei percorsi

La continuità terapeutica è emersa come uno dei bisogni prioritari espressi dai pazienti. È auspicabile adottare modelli organizzativi che riducano la complessità amministrativa e rendano prevedibile il percorso di accesso, in particolare nei passaggi di rinnovo del piano terapeutico e nelle fasi di transizione regolatoria.

Il ruolo dei servizi farmaceutici ospedalieri e territoriali può essere ulteriormente valorizzato come elemento di coordinamento e facilitazione, in grado di garantire qualità, tracciabilità e informazione corretta ai pazienti.

Potrebbe inoltre essere valutata l'opportunità di una revisione dei codici di esenzione, al fine di distinguere in modo più puntuale le diverse forme di miotonia e favorire una maggiore tracciabilità epidemiologica e organizzativa.

Favorire un dialogo trasparente sui modelli valutativi nelle patologie ultra-rare

Nel rispetto del ruolo delle autorità regolatorie e dei vincoli di sostenibilità del Servizio sanitario nazionale, è auspicabile promuovere un dialogo strutturato e continuativo tra istituzioni, Regioni, clinici e industria.

In tale contesto, assume particolare rilievo la definizione di un assetto negoziale che consenta di superare la frammentazione territoriale e di ridurre l'impatto organizzativo sulle singole Regioni, garantendo al contempo sostenibilità per il SSN e stabilità di accesso per i pazienti.

Le patologie a bassa prevalenza presentano caratteristiche peculiari che possono rendere più complessa l'applicazione dei modelli valutativi tradizionali. In particolare, la limitata numerosità delle popolazioni, la frammentarietà delle evidenze disponibili e l'elevato grado di incertezza clinica richiedono approcci valutativi adeguatamente proporzionati. In tale contesto, l'integrazione di dati ed evidenze provenienti dalla pratica clinica reale, il confronto precoce tra i diversi attori coinvolti e l'adozione di strumenti di valutazione più flessibili possono contribuire a coniugare sostenibilità economica, riconoscimento del valore generato dall'innovazione e certezza e continuità dell'accesso terapeutico per i pazienti.

In questo contesto, l'obiettivo non è contrapporre modelli differenti di approvvigionamento o di produzione, ma individuare un assetto coerente e sostenibile nel lungo periodo, capace di garantire equità di accesso e stabilità assistenziale.

Bibliografia

1. Kubota, T. & Takahashi, M. P. Molecular genetics of skeletal muscle channelopathies. *J. Hum. Genet.* 1–6 (2025) doi:10.1038/s10038-025-01370-w.
2. Stunnenberg, B. C. *et al*. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. *Muscle Nerve* 62, 430–444 (2020).
3. Lidonnici, D. *et al*. Expert Insights from a Delphi-driven Neurologists' Panel: Real-world Mexiletine use in Patients with Myotonic Disorders in Italy. *J. Neuromuscul. Dis.* 11, 411–423 (2024).
4. Sansone, V. A. *et al*. Measuring quality of life impairment in skeletal muscle channelopathies. *Eur. J. Neurol.* 19, 1470–1476 (2012).
5. Ministero della Salute. Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026. (2023).
6. Xi, Q., Yi, L., Zhou, W., Chen, J. & Yang, Z. New phenotype of severe neonatal episodic laryngospasm due to a missense mutation in SCN4A: A case report and literature review. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ba*n 46, 1430–1436 (2021).
7. Raja Rayan, D. L. & Hanna, M. G. Managing pregnancy and anaesthetics in patients with skeletal muscle channelopathies. *Neuromuscul. Disord.* 30, 539–545 (2020).
8. Saltarella, I., Laghetti, P., Dell'Atti, S., Altamura, C. & Desaphy, J. F. Pharmacological therapy of non-dystrophic myotonias. *Acta Myologica* vol. 44 23–27 (2025).
9. Statland, J. M. *et al*. Mexiletine for Symptoms and Signs of Myotonia in Nondystrophic Myotonia: A Randomized Controlled Trial. *JAM*A 308, 1357–1365 (2012).
10. Modoni, A. et al. Long-Term Safety and Usefulness of Mexiletine in a Large Cohort of Patients Affected by Non-dystrophic Myotonias. *Front. Neu*rol. 11, (2020).
11. Vicart, S. *et al*. Efficacy and safety of mexiletine in non-dystrophic myotonias: A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuromuscul. Diso*rd. 31, 1124–1135 (2021).
12. Asad, M. *et al*. Long term safety and efficacy of lamotrigine in patients with non-dystrophic myotonia, a single-centre prospective study. *Neuromuscul. Dis*ord. 56–57, 106222 (2025).
13. Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) MIOTONIA CONGENITA.
14. LEGGE 23 dicembre 1996, n. 648. https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:1996-12-23;648.
15. Gazzetta Ufficiale (28 agosto 2010). https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2010/08/28/10A10670/sg.
16. Medicines Agency, E. Public summary of opinion on orphan designation Mexiletine hydrochloride for the treatment of myotonic disorders. (2013).
17. CHMP. *Namuscla, INN-mexiletine - European Commissione*. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200713148656/anx_148656_it.pdf.
18. protocollo AIFA/PQ/59608.
19. DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219. https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:decreto.legislativo:2006-04-24;219!vig=.
20. Determina AIFA 15.07.21 Namuscla. https://www.medicoeleggi.com/argomenti000/italia2021/413499.htm.

21. Determina AIFA Pre. - 437-2025.

22. Syndromes myotoniques: mise à disposition de NAMUSCLA en pharmacie d'officine. https://www.vidal.fr/actualites/27325-syndromes-myotoniques-mise-a-disposition-de-namuscla-en-pharmacie-d-officine.html.

23. Base de Données Publique des Médicaments. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67638864/extrait.

24. Lupin and Exeltis Announce Reimbursement Approval of NaMuscla® in Spain for the Symptomatic Treatment of Myotonia in Adults with non-dystrophic myotonic (NDM) Disorders - Lupin | Press Release. https://www.lupin.com/media/press-releases/lupin-and-exeltis-announce-reimbursement-approval-of-namuscla-in-spain-for-the-symptomatic-treatment-of-myotonia-in-adults-with-non-dystrophic-myotonic-ndm-disorders.

Accesso tempestivo e appropriatezza terapeutica: una priorità per le miotonie rare non distrofiche

A cura di INNLIFES

Pubblicato da Indicon S.r.l. Società Benefit
Milano, aprile 2026

© 2026 Indicon S.r.l. Società Benefit

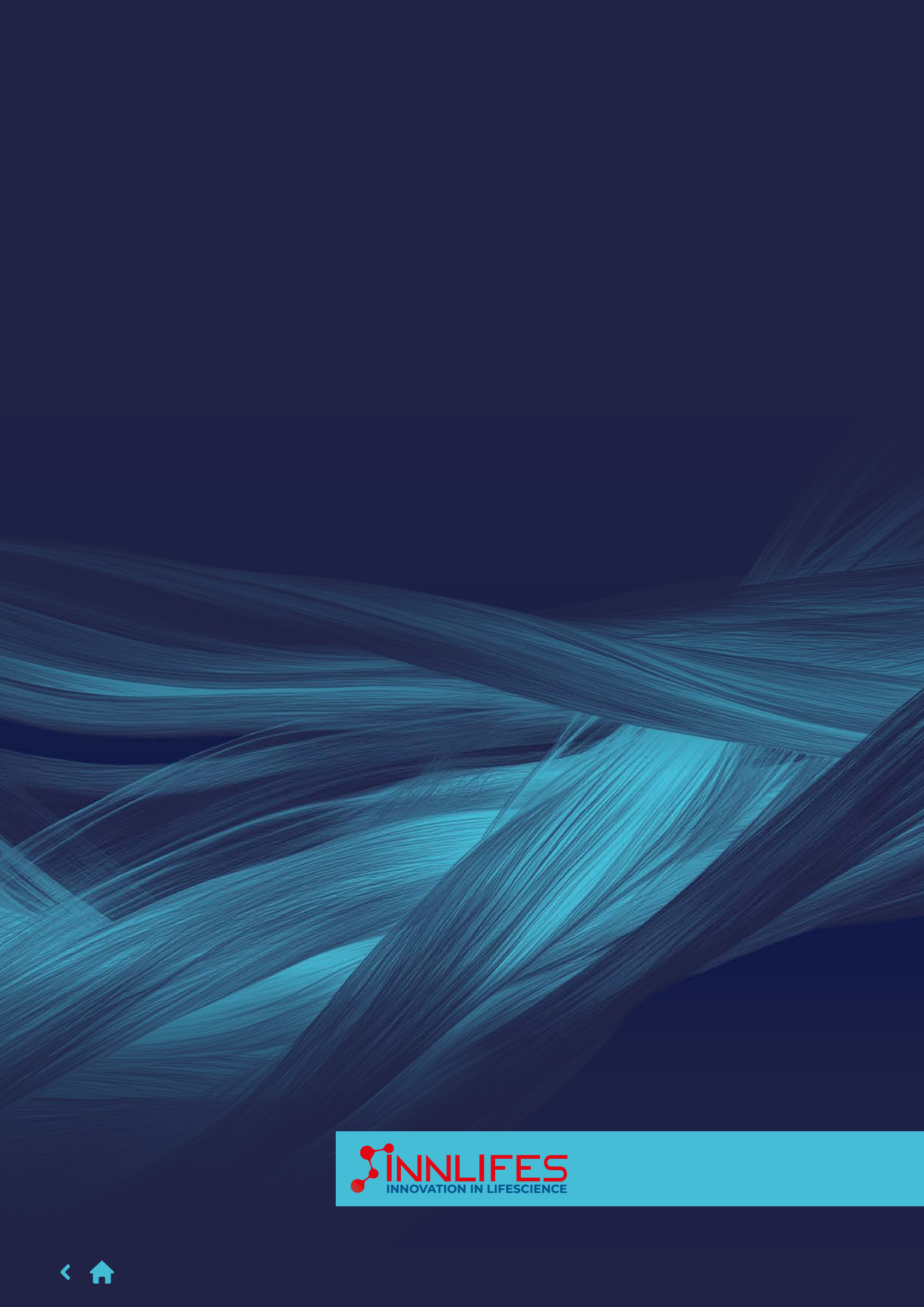
Tutti i diritti riservati

ISBN: 979-12-986075-2-1

DOI: 10.5281/zenodo.19498396
Edizione: Prima
Lingua: Italiano
Formato: E-book (PDF)

Il presente progetto è stato realizzato con il contributo non condizionante di AVAS Pharmaceuticals

AVAS PHARMACEUTICALS S.R.L.
MILANO


INNLIFES
INNOVATION IN LIFESCIENCE