

Tendenze

nuove

Numero Speciale 1/2021

Materiali di lavoro
su sanità e salute
della Fondazione
Smith Kline

TERAPIE DIGITALI, UNA OPPORTUNITÀ PER L'ITALIA

Editor

Gualberto Gussoni

Passoni
EDITORE

Tendenze nuove
Rivista semestrale online
Issn: 2239-2378

Direttore Responsabile
Giuseppe Recchia

Comitato Editoriale
Alfredo Cesario, Lucio Da Ros, Alberto Malva,
Francesca Maria Quaglia

Comitato Scientifico
Elio Borgonovi, Ovidio Brignoli, Sebastiano Filetti,
Cristina Masella, Francesco Scaglione,
Antonio G. Spagnolo, Giuseppe Turchetti,
Mauro Zamboni

Direzione e Redazione
Fondazione Smith Kline
Via A. Fleming 2, 37135 Verona - Italia
Tel. ++39 045.505199
www.fsk.it - info@fsk.it

Tendenze Nuove
www.tendenzenuove.it

Personalità giuridica riconosciuta
(D.P.R. 917 del 9. 9. 1982)
Registrazione al Tribunale di Bologna
numero 7150 del 14-08-2001

Per le opere presenti in questo sito si sono assolti
gli obblighi dalla normativa sul diritto d'autore
http://www.mulino.it/legale/dl72_04.htm
e sui diritti connessi
<http://www.tendenzenuove.mulino.it/main/info>

Per collaborare alla rivista
"Tendenze nuove" pubblica articoli inviati
alla Redazione info@fsk.it sia su invito
del Comitato Editoriale che spontaneamente.
Il contenuto degli articoli dovrà essere coerente
con le finalità e la missione di Fondazione Smith Kline

Editore
Passoni Editore srl
Via Boscovich 61, 20124 Milano
Tel. (+39) 02 2022941 - Fax (+39) 02 29513121
info@passonieditore.it

Tendenze *nuove*

Numero speciale 1/2021

Indice

TERAPIE DIGITALI, UNA OPPORTUNITA' PER L'ITALIA

- *Executive Summary*..... 3
Gualberto Gussoni
- Perché un volume sulle terapie digitali per l'Italia (#DTxITA)..... 8
Lucio Da Ros, Giuseppe Recchia, Gualberto Gussoni
- Come gestire gli aspetti regolatori per le terapie digitali 15
*Alice Ravizza, Enrico Caiani, Eugenio Santoro,
Silvia Stefanelli, Federico Sternini*
- Validazione tecnica delle terapie digitali 37
*Alice Ravizza, Federico Cabitza, Enrico Caiani,
Eugenio Santoro, Federico Sternini*
- *Privacy e cybersecurity* nell'ambito delle terapie digitali 51
*Emiliano Casalicchio, Sebastiano Filetti, Sabrina Grigolo,
Luigi V. Mancini, Alessandro Mei, Giulio Pagnotta,
Alice Ravizza, Angelo Spognardi, Silvia Stefanelli*
- Come valutare le terapie digitali dal punto di vista clinico 71
*Alice Ravizza, Oriana Ciani, Antonio Ferrari, Sabrina Grigolo,
Francesco Perrone, Elisabetta Ravot, Eugenio Santoro,
Federico Sternini*
- Modalità di accesso/rimborsabilità per le terapie digitali 101
già attive in altri sistemi sanitari
Elisabetta Ravot, Roberto Ascione

• Terapie digitali, HTA e rimborso in Italia	111
<i>Nello Martini, Silvia Calabria, Giuseppe Recchia, Gualberto Gussoni, Oriana Ciani</i>	
• Terapie digitali, necessità per lo sviluppo dell'ecosistema tecnologico ed economico dell'Italia	123
<i>Giuseppe Recchia, Paolo Barbanti, Lorenzo Cottini, Antonio Ferrari, Emanuele Lettieri</i>	
• Condizioni organizzative abilitanti per le terapie digitali in Italia	133
<i>Elio Borgonovi, Sebastiano Filetti, Felice Lopane, Simona Barbaglia, Oriana Ciani, Sabrina Grigolo</i>	
• Terapie digitali come farmaci?	147
<i>Gianluca Trifirò, Salvatore Crisafulli, Gabriele Puglisi, Giorgio Racagni, Luca Pani</i>	
• Il paziente, la sanità digitale e le terapie digitali	159
<i>Sabrina Grigolo, Italia Agresta, Stefano Mazzariol, Dominique van Doorne</i>	
• Terapie digitali in Medicina Generale	177
<i>Alberto Malva, Ovidio Brignoli</i>	
• Sanità digitale, Società Scientifiche e Associazioni di pazienti e familiari	185
<i>Filippo Pieralli, Simona Barbaglia, Ovidio Brignoli, Lorenzo Cottini, Francesca Moccia</i>	

Executive Summary

1. Le Terapie Digitali (DTx) possono essere definite come tecnologie che *“offrono interventi terapeutici che sono guidati da programmi software di alta qualità, basati su evidenza scientifica ottenuta attraverso sperimentazione clinica metodologicamente rigorosa e confermatrice, per prevenire, gestire o trattare un ampio spettro di condizioni fisiche, mentali e comportamentali”*. È possibile utilizzare le DTx in modalità indipendente o in associazione ad altri interventi terapeutici basati sulle evidenze, come ad esempio un farmaco. Le DTx non vanno confuse con le centinaia di migliaia di applicazioni digitali per il benessere e la salute e con le più diverse finalità, disponibili per cittadini e pazienti. Le DTx, come sopra definite, sono già autorizzate e disponibili in alcuni Paesi, prescritte dal medico e rimborsate da servizi sanitari pubblici (Francia, Germania), o rimborsate da sistemi assicurativi (USA). In Italia, al momento, non vi è alcuna DTx prescrivibile e/o utilizzabile in ambito clinico e/o riconosciuta dal Servizio Sanitario.

2. Le DTx sono considerate *Medical Devices*, e sono pertanto soggette alle norme previste dal Regolamento UE per i dispositivi medici 2017/745, con entrata in vigore a Maggio 2021. Nel Regolamento europeo manca tuttavia una trattazione specifica delle DTx, e più in generale sussistono alcuni aspetti di carattere regolatorio per i quali è auspicabile una declinazione più specifica (es. chiare indicazioni per la stratificazione in classi di rischio, chiarimenti in merito all'approccio degli Enti Notificati rispetto all'applicazione delle norme al caso delle DTx etc). A livello regolatorio, indicazioni specifiche per le DTx appaiono necessarie e utili in considerazione delle loro peculiarità, fra di esse la rapidità di evoluzione di queste tecnologie e le potenziali vulnerabilità in termini di *privacy* e *cybersecurity*.

3. La progettazione delle DTx e l'utilizzo nella pratica clinica devono tener conto delle possibili problematiche in termini di gestione della *privacy* (per la notevole quantità di dati sensibili generati attraverso queste tecnologie) e di *cybersecurity*. I documenti di riferimento per queste tematiche sono rappresentati dal Regolamento Europeo 2016/679 (*General Data Protection Regulation*, "GDPR"), e dalle *Guidance* per la *cybersecurity* dei *medical device* che si richiamano al *Medical Device Coordination Group* ("MDCG", Dicembre 2019) e all'*International Medical Device Regulators Forum* ("MDRF", Marzo 2020). Tuttavia, in relazione alla loro intrinseca generalità, questi documenti non affrontano in maniera specifica la dimensione delle DTx. In particolare, per quanto riguarda la *cybersecurity*, le DTx presentano due principali punti di possibile attacco, il *Cloud Data Store* (cioè l'archiviazione dei dati "nel *web*"), e il fatto che l'applicazione della DTx possa essere installata su un dispositivo *mobile* dell'utente. È necessario affiancare all'utilizzo delle linee guida di *governance* di alto livello, quali MDCG e MDRF, una specifica ed approfondita analisi tecnica al fine di produrre i controlli di sicurezza specifici per le DTx, ad esempio seguendo la struttura della famiglia degli *standard* ISO/IEC 27000.

4. Il Regolamento 2017/745 stabilisce la necessità di dimostrare un beneficio clinico dei dispositivi medici, prevedendo che, oltre che sicuri, essi siano anche clinicamente efficaci. Questa dimostrazione dovrebbe essere realizzata attraverso una indagine clinica, delle cui caratteristiche non vengono peraltro forniti, nel Regolamento, particolari dettagli. Appare auspicabile un approfondimento dal punto di vista regolatorio a livello europeo (per esempio nella forma di *Addendum* al Regolamento UE) relativamente alle indagini cliniche specifiche per le DTx a supporto della loro certificazione e autorizzazione all'uso, in modo da garantire, per un dispositivo a finalità terapeutica, *standard* di efficacia e sicurezza adeguati e uniformi, e simili a quelli dei farmaci utilizzati nelle medesime indicazioni terapeutiche. Seppur riconoscendo che i metodi tradizionali di ricerca delle evidenze non sono sistematicamente e *tout court* applicabili alle DTx, che le DTx richiedono tempi di sviluppo rapidi per ridurre i rischi di obsolescenza, e che presentano peculiarità da considerare in fase di disegno di studio, appare raccomandabile l'esecuzione di sperimentazioni cliniche randomizzate controllate con adeguata numerosità delle popolazioni in studio (in particolare negli studi confermativi - "*pivotal*") per documentare effetti significativi da un punto di vista statistico. Un aspetto critico e caratteristico delle DTx è la frequente op-

portunità/necessità di apportare modifiche alla tecnologia anche in corso di sviluppo clinico. Appare ragionevole che vengano definiti criteri generali che permettano l'adozione di alcuni adeguamenti tecnologici senza la necessità di riprendere *ex-novo* le indagini cliniche. Nello specifico, potrebbero essere accettabili quelle modifiche (“*minor*”) che non implicano variazioni dell'architettura principale del *software* né nell'uso previsto. A titolo indicativo, e non esaustivo, modifiche “*minor*” possono per esempio essere un nuovo mezzo per identificare l'utente (esempio biometria anziché *password*), o l'inserimento di nuove icone nell'interfaccia utente, o l'aggiornamento di manuali d'uso e di assistenza per i pazienti e gli utenti professionali. L'indagine clinica non deve trascurare l'accurata valutazione dei possibili effetti indesiderati derivanti dall'utilizzo di queste tecnologie, così come considerare l'opportunità di produrre evidenze locali specifiche nel caso di DTx sviluppate in contesti socio-assistenziali, epidemiologici e culturali sensibilmente differenti. Altrettanto importante è prevedere un sistema di adeguata sorveglianza *post-marketing* che consenta di rivalutare il profilo beneficio-rischio della DTx in un contesto *real world*.

Nel realizzare la terapia, le DTx consentono la raccolta continua e in tempo reale di dati e informazioni che possono alimentare anche dati utili per la ricerca e guidare l'adattamento della terapia stessa; in questo modo esse rappresentano un potente strumento di gestione delle conoscenze e di *real world data evidence*.

5. La diffusione delle DTx e la rilevanza del loro ruolo nei percorsi di assistenza e cura sono strettamente legati al beneficio clinico che queste tecnologie sono e saranno in grado di dimostrare, ma anche al contesto regolatorio ed economico ad esse correlato. In quanto finalizzate ad un ruolo terapeutico, le DTx dovrebbero essere sempre sviluppate attraverso una sperimentazione clinica controllata che permetta di supportarne le dichiarazioni di efficacia, sicurezza e destinazione d'uso, e sottoposte ad un percorso di autorizzazione per specifiche indicazioni terapeutiche da parte delle agenzie regolatorie, per poter essere prescritte dal medico ed eventualmente rimborsate dal Servizio Sanitario (o da enti terzi). In contesti sanitari ed economici eterogenei, che tendono a mutare in tempi rapidi così come è molto rapida l'evoluzione delle tecnologie digitali, è altresì plausibile uno scenario che, in maniera simile a quanto accade per i farmaci, possa prevedere anche modalità auto-prescrittive: in ogni caso, per la qualifica di “terapia digitale” dovranno essere garantiti l'adequatezza e il rigore del percorso di sviluppo tec-

nico e clinico e di quello autorizzativo. Inoltre, è auspicabile che la disponibilità di questi trattamenti sia il più possibile orientata al rispetto del principio di equità per l'accesso dei pazienti alle cure.

6. Le DTx sono inquadrare come Dispositivi Medici, e ciò indirizza le responsabilità nei processi di valutazione e *place in therapy* a livello europeo e nazionale. Nello specifico, in Italia l'istituzione responsabile è rappresentata dal Ministero della Salute. Per la complessità ed eterogeneità delle condizioni di potenziale applicazione delle DTx (per esempio utilizzo in associazione a farmaci) potrebbe essere utile valorizzare anche la competenza di altre realtà istituzionali (in particolare Agenzia Italiana del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità). Una proposta potrebbe essere quella che in Italia venga costituita *ex lege* una apposita Commissione presso la Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del Ministero della Salute, per la valutazione, negoziazione ai fini del rimborso e inserimento nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) delle DTx.

7. Esistono alcuni modelli nazionali di gestione delle DTx; fra di essi quello tedesco, che pur nelle more della sua effettiva attuazione e del relativo impatto di sistema, potrebbe essere considerato come un valido e utile riferimento per il nostro Paese.

8. Rispetto ai tradizionali presidi terapeutici in uso (farmaci, altri dispositivi medici), le DTx si caratterizzano per un coinvolgimento molto più rilevante e attivo del paziente (e/o del *caregiver*) nel percorso di cura. Ciò avviene sia in relazione alla spiccata interazione fra lo strumento digitale e l'utente-paziente, sia perché le DTx si rivolgono in particolare a patologie croniche associate a stili di vita e comportamenti disfunzionali nei quali il ruolo partecipativo del paziente può risultare particolarmente rilevante. Le DTx rappresentano un'opportunità per la valorizzazione del sapere esperienziale dei pazienti, che a partire dalle fasi di ricerca e sviluppo si integra con il sapere scientifico dei professionisti sanitari e può significativamente contribuire ad ottimizzare il valore terapeutico di queste tecnologie. Inoltre, l'implementazione delle DTx nella pratica clinica non può prescindere da un *engagement* il più possibile consapevole e partecipe del paziente, e da una valutazione preliminare del livello di confidenza con la tecnologia e la DTx da parte del paziente/*caregiver*.

9. La sanità digitale è un fenomeno in costante evoluzione e crescita. Per la rilevanza e la delicatezza del fenomeno, le Società Scientifiche e le Associazioni di pazienti e loro familiari dovrebbero essere direttamente interessate e coinvolte nell'utilizzo, promozione e sviluppo delle tecnologie in ambito di sanità digitale. Al momento le iniziative educazionali, di ricerca e, più in generale, di sensibilizzazione/approfondimento sul tema della sanità digitale promosse dalle Associazioni scientifiche e di pazienti, anche a livello internazionale, risultano tuttavia piuttosto limitate, e ciò in particolare per lo specifico settore delle DTx. Le Associazioni di pazienti e familiari e quelle dei professionisti sanitari sono chiamate ad un ruolo indipendente e più attivo nella valorizzazione delle opportunità offerte dalle tecnologie digitali. Esse possono contribuire, per gli ambiti di propria competenza, ma auspicabilmente anche fra loro in forma sinergica e in collaborazione con gli altri attori del sistema sanitario, alla creazione e al rafforzamento di condizioni abilitanti in termini di competenze, infrastrutture e reti collaborative, e integrazione ordinata ed efficiente di queste tecnologie nei percorsi di assistenza e cura. L'Italia può ancora ritagliarsi una posizione significativa per queste terapie, e in tale prospettiva il ruolo attivo delle Associazioni scientifiche e di pazienti dovrebbe essere sviluppato in maniera il più possibile tempestiva e coordinata, stante la rapidità di evoluzione delle tecnologie digitali per la salute.

10. Le terapie digitali potrebbero rappresentare per l'Italia una significativa opportunità a favore dell'efficienza e della sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale, ma anche trovare nel nostro Paese un contesto scientifico ed industriale adatto a favorirne lo sviluppo. Le criticità che rischiano di compromettere il successo di tali opportunità sono rappresentate da una (almeno fino ad ora) limitata *vision* da parte delle Istituzioni rispetto al futuro della sanità digitale in Italia e, nello specifico delle prime DTx, da una perdurante incertezza rispetto alla diffusione di quelle già approvate ed utilizzate in altri Paesi. Le potenzialità offerte dalle DTx per il mondo scientifico-sanitario e per lo sviluppo economico non possono prescindere dalla presenza di un assetto normativo adeguato e non penalizzante, così come di condizioni organizzative e infrastrutturali abilitanti. Queste ultime presuppongono una precisa volontà politica e una *governance* in grado di guidare un vero processo di digitalizzazione il più possibile omogeneo a livello nazionale, processo che potrebbe trovare una significativa spinta alla luce degli impegni condivisi a livello europeo in conseguenza della pandemia COVID-19.

Perché un volume sulle Terapie Digitali per l'Italia (#DTxITA)

Cosa sono le terapie digitali

Oramai da qualche anno espressioni come “sanità digitale”, “medicina digitale”, “telemedicina”, “paziente virtuale”, “App per la salute”, “intelligenza artificiale per la medicina”, “*software* come dispositivi medici” etc. stanno sempre più entrando nel lessico e nel dibattito scientifico. Ciò non appare sorprendente tenuto conto di quanto la digitalizzazione stia profondamente influenzando molti ambiti della vita quotidiana e, anche se ne avremmo volentieri fatto a meno, la pandemia COVID-19 ha drammaticamente amplificato e accelerato queste trasformazioni. E comprensibilmente, in un contesto di emergenza sanitaria, le opportunità offerte dalle soluzioni digitali al mondo della sanità e della salute (es. dematerializzazione delle ricette e dei referti medici, controlli clinici da remoto, tracciamento digitale dei contatti, solo per ricordare gli interventi più noti) sono state oggetto di particolare attenzione da parte delle Autorità e del mondo scientifico.

I termini utilizzati per descrivere questa trasformazione e riferiti all'applicazione delle tecnologie digitali ai processi che interessano salute ed assistenza (Sanità Digitale, Salute Digitale, *e-Health* ed altri), sono utilizzati come contenitori generici e spesso causano confusione e fraintendimenti. La dimensione della salute digitale non è ancora servita da un lessico *standard*, e le molte discipline che la compongono sono spesso divise da linguaggi diversi.

All'interno della grande e complessa categoria delle tecnologie digitali per la salute (*Digital Health Technologies*) vi sono centinaia di migliaia di applicazioni e strumenti con le più diverse finalità, dalla diagnosi al moni-

toraggio delle condizioni cliniche, al supporto alle decisioni del medico, all'intervento nei confronti della malattia.

L'obiettivo di questo volume è però quello di focalizzare l'attenzione su una specifica categoria di tecnologie digitali per l'ambito sanitario, le cosiddette **Terapie Digitali** o "**Digital Therapeutics**" o "**DTx**".

Discutendo di terapie digitali, le espressioni più frequenti che si possono sentire sono, quasi paradossalmente, "Ma cosa sono?" oppure "Certo, le conosco, le uso da anni". In realtà in Italia non c'è nessuna terapia digitale (secondo la definizione che forniremo di seguito) utilizzata per l'uso clinico, pertanto ciò che viene considerato come terapia digitale da chi ritiene di farne utilizzo deve per forza essere qualcos'altro. Che cosa?

In primo luogo, le DTx non vanno confuse con la miriade di tecnologie, sistemi e piattaforme di dominio oramai comune che coinvolgono i consumatori su fini connessi allo stile di vita e al benessere, e che non hanno finalità terapeutiche dirette, né con i *software* o *hardware* che permettono di ottenere misurazioni utili per la salute. Forse ancor di più, il concetto di terapia digitale viene spesso ed in maniera sostanzialmente non appropriata attribuito alle applicazioni utilizzate dal paziente e che rientrano in realtà nella definizione di "programmi di supporto al paziente" o "*Patient Support Program*" (PSP). Si tratta in questo caso di interventi di varia tipologia e di significativa utilità che hanno lo scopo di ottimizzare la terapia (farmacologica o di altro tipo) che il paziente sta utilizzando. Nel caso di PSP digitali, si tratta nella gran parte dei casi di App o Web App che hanno lo scopo di raccogliere dati dal paziente, favorire la comunicazione del paziente con il medico, offrire strumenti di *screening* o di monitoraggio della progressione della malattia o della terapia, e infine di favorire l'adesione del paziente alla terapia. Spesso questi strumenti non vengono valutati attraverso sperimentazioni cliniche metodologicamente rigorose, un requisito ritenuto invece fondamentale per qualificare una terapia digitale.

Oltre ai PSP, in alcuni casi le terapie digitali vengono anche confuse con le cosiddette "medicine digitali" ("*Digital Medicines*"), ovvero farmaci con integrato un sensore che, dopo ingestione, viene attivato nel tratto gastroenterico e determina l'invio di un segnale trasmesso alla App installata su di uno *smartphone* per segnalare l'effettiva assunzione della terapia. Si tratta quindi di strumenti di monitoraggio dell'aderenza alla terapia, non di terapia per sé.

Che cosa intendiamo allora con il termine di "terapia digitale"? Secondo una definizione originariamente proposta da Digital Medicine Society -

Digital Therapeutics Alliance e che sta trovando sempre maggiore consenso nella comunità scientifica, nel concetto di terapie digitali rientrano tecnologie che forniscono interventi terapeutici basati su prove di efficacia per prevenire, gestire o trattare un disturbo medico o malattia.

Volendo utilizzare una analogia con il farmaco, possiamo considerare che ogni terapia digitale, che può presentarsi nella forma di una App presente su *smartphone* o *tablet*, o per esempio di un videogioco, sia composta da un principio attivo e da uno o più eccipienti. Laddove nella farmacologia classica il principio attivo è rappresentato da una molecola chimica o biologica, nel campo delle terapie digitali il principio attivo è l'algoritmo che rappresenta l'elemento terapeutico responsabile dell'effetto clinico, sia esso positivo (beneficio clinico) che negativo (effetto indesiderato). Rispetto alla progettazione del principio attivo, abbiamo due opzioni principali:

- utilizzare uno strumento già disponibile nella letteratura scientifica (ad esempio una terapia cognitiva comportamentale già consolidata), e in questo caso la terapia digitale diventa una modalità alternativa di erogazione di un trattamento noto
- affidarsi ad un principio attivo creato *ex novo*, per esempio utilizzando diverse modalità di intervento (esempio terapia cognitiva comportamentale, colloquio motivazionale, psicoeducazione ed altro) fra loro integrati in maniera originale ed elaborati sulla base della esperienza del paziente, del *care-giver*, del medico specialista e dell'*equipe* di sviluppo dell'algoritmo.

Come per un farmaco tradizionale, lo scopo dell'eccipiente è quello "dare forma" al principio attivo e favorirne l'assunzione, rendendolo il più possibile biodisponibile (in questo caso "digitalmente biodisponibile"): abbiamo in tal senso moduli per il *rewarding* del paziente e moduli di *gamification* (quindi orientati ad inserire aspetti di gratificazione o ludici nella dinamica di interazione con il paziente), promemoria per l'assunzione della terapia digitale e delle terapie complementari, moduli per collegare il paziente con il proprio medico e con altri pazienti con la medesima indicazione terapeutica.

Fra gli eccipienti può altresì essere considerata l'interfaccia utente, che riveste un fondamentale livello di importanza nel condizionare l'accettabilità della terapia, l'aderenza al trattamento e di conseguenza gli esiti terapeutici. È pertanto possibile ipotizzare che il medesimo principio attivo possieda diverso effetto terapeutico a seconda degli eccipienti digitali contenuti nella terapia digitale, che lo possono rendere più o meno "disponibile" al paziente.

Come funzionano le terapie digitali

Ma come funzionano le terapie digitali? Il meccanismo principale tramite il quale queste tecnologie, attraverso l'interazione con il paziente, realizzano il proprio effetto terapeutico, è legato alla **correzione di comportamenti disfunzionali** che caratterizzano un elevato numero di patologie croniche prevalentemente in ambito neuropsichiatrico (depressione, ansia, dipendenze, insonnia, schizofrenia, autismo, sindrome da deficit di attenzione e iperattività nel bambino etc), ma per esempio anche metabolico (obesità, ipertensione, diabete). Mentre il farmaco interagisce con la biologia del paziente, le terapie digitali interagiscono con i pensieri e i comportamenti di chi le utilizza. In questa prospettiva emerge un'altra caratteristica peculiare delle terapie digitali, cioè il **coinvolgimento attivo e partecipativo del paziente** e/o del *caregiver*, che assume rilevanza decisiva per gli esiti del percorso terapeutico. In questo percorso la terapia digitale può agire in maniera autonoma e in modalità *standalone*, oppure in associazione o combinazione con farmaci o altri metodi attivi sulla patologia/condizione clinica oggetto di cura.

È convinzione di chi scrive che, se è vero che questi trattamenti sono in grado di produrre/determinare un effetto terapeutico, così come succede nel caso dei farmaci, anche le terapie digitali dovrebbero essere sviluppate attraverso sperimentazione clinica, preferibilmente randomizzata e controllata, che consenta di valutarne in maniera rigorosa efficacia e sicurezza. Sulla base dell'aderenza agli *standard* di validazione tecnica (che può rappresentare la fase "preclinica" dello sviluppo della terapia) e delle evidenze prodotte attraverso la sperimentazione clinica, le terapie digitali dovrebbero ricevere, da parte degli enti regolatori responsabili, un'autorizzazione necessaria per l'utilizzo nella pratica clinica.

La **sperimentazione clinica e il percorso regolatorio** rappresentano due elementi distintivi fondamentali per prodotti che, a differenza delle innumerevoli "App" per il benessere, liberamente scaricabili dalla rete *Internet*, intendano avvalersi di un'indicazione che si richiama ad un effetto terapeutico, ed eventualmente beneficiare di un sistema di rimborso da parte dei servizi sanitari nazionali (generalmente giustificato con studi di *Health Technology Assessment*). La realizzazione di queste condizioni, associate alla **prescrizione** da parte del Medico (*Prescription Digital Therapeutics*), può configurare per la terapia digitale una importante "patente" qualitativa che la caratterizza e la valorizza all'interno del variegato mondo della sanità di-

gitale. Ciò senza escludere la possibilità che prodotti digitali con finalità terapeutica, con documentato beneficio clinico e validati da un ente regolatorio, possano essere erogati attraverso il rimborso di pagatori privati (es. le compagnie assicuratrici) e/o proposte al paziente direttamente dal produttore, in analogia con quanto succede per esempio con i farmaci da banco.

Le terapie digitali per l'Italia

Ma perché un volume che riguarda le terapie digitali e intende sottolineare il potenziale ruolo per un Paese come l'Italia?

Innanzitutto, le terapie digitali non sono una realtà che riguarda il futuro: già diversi Paesi occidentali hanno autorizzato l'uso di terapie digitali, prevedendo in alcuni casi anche i relativi criteri per il rimborso da parte del servizio sanitario. Se i primi due decenni del nostro secolo sono stati caratterizzati dallo sviluppo e dall'introduzione all'uso delle prime terapie avanzate (genica, staminali, cellulare somatica), è verosimile che gli anni '20 vedranno la disponibilità in clinica di molte nuove terapie digitali che si porranno in alternativa, o più verosimilmente in associazione, agli interventi terapeutici consolidati per la gestione di numerose patologie croniche. Si tratta di una importante opportunità terapeutica, che potrebbe contribuire a **migliorare significativamente gli esiti di molte malattie** e questo rappresenta in prima istanza un motivo di doverosa attenzione. Ma il miglioramento degli esiti comporta plausibilmente anche una **riduzione complessiva dei costi sanitari e sociali**, favorendo la sostenibilità del sistema sanitario del nostro Paese. Tali effetti sono particolarmente rilevanti perché interessano essenzialmente le **patologie croniche**, che soprattutto nella realtà sanitaria italiana esprimono il peso relativo nettamente prevalente in termini di costi sostenuti dal Servizio Sanitario Nazionale. Questo è un ulteriore motivo che dovrebbe spingere un Paese come l'Italia a prestare opportuna attenzione alle dinamiche che riguardano lo sviluppo e la "*place in therapy*" delle terapie digitali, creando le **necessarie condizioni organizzative, regolatorie e finanziarie abilitanti**. In questo senso, seppur in ritardo rispetto ad altri Paesi, le istituzioni scientifiche e sanitarie nazionali, in particolare l'Istituto Superiore di Sanità e l'Agenzia Italiana del Farmaco, hanno avviato o stanno avviando iniziative che riguardano i percorsi di sviluppo e l'inquadramento regolatorio delle terapie digitali.

Ma le terapie digitali possono rappresentare **un'opportunità anche per**

il sistema produttivo del Paese. L'Italia è purtroppo un Paese in ritardo nella cultura digitale, ma dove sono presenti eccellenze scientifiche e tecnologiche, sia da un punto di vista medico che informatico-ingegneristico. È inoltre tradizionalmente forte nel nostro Paese la vocazione a privilegiare le realtà industriali di piccole-medie dimensioni e ad alto livello di innovazione e creatività (dimensione ad oggi caratteristica del mondo delle terapie digitali, in particolare per quanto riguarda le prime fasi del loro sviluppo). Queste condizioni potrebbero permettere all'Italia di diventare un *hub* per la ricerca, lo sviluppo e la produzione di terapie digitali, a patto però, come detto, di creare in tempi molto rapidi un ecosistema orientato alla valorizzazione dell'innovazione nel campo della salute digitale. Per lo sviluppo di opportunità industriali innovative è necessario che dai decisori politici venga trasmesso un segnale importante per i pazienti, i professionisti sanitari, l'Accademia e il mondo dell'impresa, sottolineando come le tecnologie digitali siano una componente integrante del futuro immediato della sanità. Elemento centrale di questo processo sarà la capacità di creare o potenziare una infrastruttura che permetta a imprese italiane di impegnarsi nello sviluppo di queste tecnologie, creando valore in termini di *know-how*, occupazionale ed economico, così come di condividere una strategia per il rimborso e i sistemi di finanziamento, per garantire alle innovazioni digitali una rotta chiara e stabile verso il mercato.

Senza dimenticare che, in virtù di una organizzazione che rimane fra le più apprezzate a livello internazionale e che può vantare numerose realtà di eccellenza, l'Italia può proporsi come un Paese in grado di giocare un ruolo da protagonista per le fasi di sperimentazione clinica di queste tecnologie. È però in tal caso necessario che il sistema di ricerca clinica italiano garantisca **percorsi di valutazione e tempi di autorizzazione degli studi il più possibile sburocratizzati e celeri**. Contestualmente, dovrebbero essere diffusamente percorribili **modalità di conduzione degli studi più moderne**, più consone allo sviluppo delle terapie digitali, e che si avvalgano della tecnologia per la raccolta e il controllo di qualità dei dati necessari a produrre le adeguate evidenze sull'efficacia e per il monitoraggio della sicurezza.

Sulla base di tali presupposti, e per favorire la realizzazione di questi obiettivi, Fondazione Smith Kline ha promosso lo sviluppo del progetto "Terapie Digitali per l'Italia - #DTxITA", che ha coinvolto una quarantina di Esperti provenienti dal mondo clinico, accademico, regolatorio, medico-legale, industriale e dell'economia sanitaria, insieme ad una rappresen-

tanza delle Associazioni dei Pazienti.

Questo Gruppo di Esperti ha identificato come obiettivo iniziale l'elaborazione del presente volume monografico, che intende rappresentare un riferimento aggiornato sull'argomento, uno strumento di diffusione della conoscenza e di sensibilizzazione, e uno stimolo alla discussione per le Istituzioni e per le componenti scientifiche e sociali.

Questo volume contiene una collana di articoli che affrontano un ampio ventaglio di temi che determineranno il futuro delle terapie digitali, in particolare nel nostro Paese:

- Aspetti regolatori
- Validazione tecnica e sviluppo clinico
- *Privacy e cybersecurity*
- Modalità di accesso/rimborsabilità in Italia, anche alla luce dell'esperienza di altri Paesi
- Condizioni organizzative abilitanti per le terapie digitali
- La posizione di Società Scientifiche e Associazioni di Pazienti e Familiari
- Il Paziente, la sanità digitale e le terapie digitali.

Nel percorso di definizione dei contenuti del presente documento, oltre al confronto interno fra gli Esperti, il Gruppo di Lavoro ha promosso e realizzato incontri a livello delle Istituzioni, ma anche confronti con il mondo dell'Impresa (*start-up* per sviluppo di tecnologie digitali applicate alla salute, aziende farmaceutiche e dei dispositivi, compagnie di assicurazione etc), con le Associazioni dei Pazienti e con le principali Società Scientifiche italiane.

L'ambizione del progetto è di sollecitare il nostro Paese, di lunga tradizione e riconosciute altissime competenze medico-scientifiche, a non lasciarsi sfuggire un'opportunità in cui il fattore tempo è, forse ancor più che in altri ambiti, determinante. È quindi necessario fare, fare bene, e fare presto.

Ci auguriamo che gli obiettivi di sistema (e relativi investimenti) dichiarati dalle Autorità internazionali e nazionali a seguito della pandemia COVID-19 impongano una sintesi, fino ad ora mai realizzatasi, fra le dimensioni della salute, della ricerca e dell'innovazione digitale: sintesi che necessita di conoscenza delle problematiche e strategie di gestione.

L'auspicio è che questo testo possa portare, anche in tal senso, un utile contributo.

Come gestire gli aspetti regolatori per le terapie digitali

1. Inquadramento di tipo regolatorio

1.1. La nozione di dispositivo medico nella Direttiva 93/42/CEE

Il dispositivo medico viene definito tecnicamente nell'ordinamento europeo con la Direttiva 93/42/CEE attuata in Italia dal Decreto Legislativo 46/97.

L'articolo 1 lettera a) della Direttiva 93/42/CEE nella versione originaria riportava la seguente definizione di dispositivo medico:

“qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software informatico impiegato per il corretto funzionamento e destinato dal fabbricante ad essere impiegato nell'uomo per:

- *diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia;*
- *diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap;*
- *studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico;*
- *intervento sul concepimento;*

la cui azione principale voluta nel o sul corpo umano non sia conseguita con mezzi farmacologici né immunologici né mediante metabolismo, ma la cui funzione possa essere assistita da questi mezzi”.

Alla luce di questa definizione il *software* rientrava pertanto nella nozione di dispositivo medico non in via autonoma, ma solo ove impiegato

¹Use-Me-D, Torino

²Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria, Politecnico di Milano

³Laboratorio di Informatica Medica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

⁴Studio Legale Stefanelli & Stefanelli, Bologna

per il corretto funzionamento del dispositivo stesso.

La versione originaria del 1993, dunque, intendeva regolare il *software* cosiddetto “*embedded*” destinato a permettere il funzionamento e a fornire una interfaccia ai dispositivi elettromedicali. Il *software* cosiddetto “*stand-alone*” non è descritto.

1.2. L'allargamento al software della nozione di dispositivo medico nella Direttiva 2007/47/CEE

Nel 2007 il legislatore comunitario interviene con una nuova Direttiva (2007/47/CEE - MDD) ad allargare la nozione di dispositivo medico, stabilendo che il *software* può essere di per sé un dispositivo medico.

La portata di tale modifica emerge con chiarezza nel Considerando 6 della Direttiva stessa ove si stabilisce che:

“Occorre chiarire che un software è di per sé un dispositivo medico quando è specificamente destinato dal fabbricante ad essere impiegato per una o più delle finalità mediche stabilite nella definizione di dispositivo medico. Anche se utilizzato in un contesto sanitario, il software generico non è un dispositivo medico”.

Il successivo Considerando 20 sancisce poi che:

“Considerata l'importanza crescente del software nel settore dei dispositivi medici, come software indipendente (stand-alone) oppure come software incorporato in un dispositivo, un requisito essenziale dovrebbe essere la validazione del software secondo lo stato dell'arte”.

La nozione di dispositivo medico viene quindi riformulata nel seguente modo:

“qualunque strumento, apparecchio, impianto, software, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compresi gli accessori tra cui il software destinato dal fabbricante ad essere impiegato specificamente con finalità diagnostiche e/o terapeutiche e necessario al corretto funzionamento del dispositivo stesso, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo a fini di:

- *diagnosi, prevenzione, controllo, trattamento o attenuazione di malattie;*
- *diagnosi, controllo, trattamento, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap;*
- *studio, sostituzione o modifica dell'anatomia oppure di un processo fisiologico;*
- *controllo del concepimento;*

che non eserciti nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato

con mezzi farmacologici, immunologici o mediante processi metabolici, ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi”.

Dal 2007 in poi il legislatore ha dunque sancito che il *software* può essere considerato un dispositivo medico sia quando è incorporato nel dispositivo (*embedded*) sia quando opera a sé stante (*stand-alone*).

Successivamente, il *software* come dispositivo medico *stand-alone* (anche detto *Software as a Medical Device* - SaMD) è descritto nella linea guida internazionale IMDRF/SaMD WG/N10FINAL:2013 con i seguenti termini:

“The term “Software as a Medical Device” (SaMD) is defined as software intended to be used for one or more medical purposes that perform these purposes without being part of a hardware medical device”.

1.3. Il Regolamento 2017/745/CE sui dispositivi medici

Nel 2017 veniva poi approvato il nuovo Regolamento UE 2017/745/CE sui dispositivi medici (cosiddetto MDR - Medical Device Regulation, nel seguito anche “il Regolamento”). Tale Regolamento, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale dell’Unione Europea in data 5 maggio 2017, avrebbe dovuto abrogare l’attuale Direttiva e sarebbe dovuto entrare in vigore in data 26 maggio 2020. Tuttavia, nel mese di aprile 2020, a causa della pandemia COVID-19, il Parlamento Europeo ha derogato l’entrata in vigore del nuovo Regolamento ed esteso la copertura dell’attuale Direttiva di un anno, rendendo la data di piena applicazione il 26 maggio 2021. Occorre notare che il Regolamento, al contrario della Direttiva, è un vero e proprio atto legislativo vincolante in tutte le sue parti, che non ha bisogno di essere recepito, e che obbliga gli Stati membri a rispettarlo per intero.

Il nuovo MDR ha esteso la definizione di dispositivo medico, includendo predizione e prognosi tra le finalità considerate, andando così potenzialmente a includere *software* di calcolo di indici di rischio.

Per quanto concerne l’applicazione della nuova disciplina ai *software*, in particolare, è importante evidenziare che l’articolo 2 punto 28 del MDR definisce che l’immissione sul mercato è da intendersi come *“la prima messa a disposizione di un dispositivo sul mercato dell’Unione, escludendo dispositivi usati in studi clinici”*.

Il successivo articolo 5 sancisce che *“Un dispositivo può essere immesso sul mercato o messo in servizio solo se è conforme al presente Regolamento qualora sia debitamente fornito e correttamente installato, oggetto di un’adeguata manutenzione e utilizzato conformemente alla sua destinazione d’uso”*.

Il Considerando 19, cercando di meglio definire quando il *software* sia un dispositivo medico, così stabilisce: “è necessario precisare che il software destinato dal fabbricante a essere impiegato per una o più delle destinazioni d'uso mediche indicate nella definizione di dispositivo medico si considera un dispositivo medico, mentre il software destinato a finalità generali, anche se utilizzato in un contesto sanitario, o il software per fini associati allo stile di vita e al benessere non è un dispositivo medico. La qualifica di software, sia come dispositivo sia come accessorio, è indipendente dall'ubicazione del software o dal tipo di interconnessione tra il software e un dispositivo”. Quindi i software cosiddetti di *wellness*, cioè di semplice tracciatura dello stile di vita, non corrispondono alla definizione di dispositivo medico perché non destinati alla “diagnosi, prevenzione, monitoraggio, previsione, prognosi, trattamento o attenuazione di malattie”, mentre software che consentono di tracciare e raccogliere dati relativi alla vita quotidiana con finalità di prevenzione primaria o secondaria possono rientrare nella definizione di dispositivo medico.

Le responsabilità del fabbricante vengono definite nell'Articolo 10 del Regolamento e comprendono tra i principali:

- la necessità di dotarsi di un sistema per la gestione del rischio, che comprenda tutte le fasi del ciclo di vita del prodotto medicale, dalla progettazione alla dismissione, con nuova e più approfondita necessità di valutazione dei dati post-certificazione;
- l'obbligo di effettuare una valutazione clinica per la determinazione del beneficio del prodotto.

L'Allegato I del Regolamento comprende una lista di Requisiti Essenziali, che devono essere presi in considerazione dal fabbricante per tutti i dispositivi, qualsiasi sia la classe di rischio. Per la dimostrazione di conformità ai Requisiti applicabili, il fabbricante può adottare diverse strategie (analisi, *test* o procedure): tipicamente, la conformità a norme internazionali e a norme armonizzate, quando disponibili, viene considerata la strategia più adeguata.

Nel caso delle Terapie Digitali (*Digital Therapeutics* - DTx), le norme internazionali più adeguate sono rispettivamente la ISO 13485 e la EN ISO 14971 per gli approcci generali, seguite dalla IEC 62304 e IEC 62366 per gli aspetti specificatamente legati al ciclo di vita e alla usabilità.

1.4. Le classi di rischio e il software dispositivo medico

Per poter identificare la classe del dispositivo medico, è necessario analizzarne l'uso previsto ed il relativo rischio intrinseco. L'identificazione della classe di rischio del dispositivo consente di individuare la strategia e

la procedura necessarie per dimostrare la conformità del dispositivo alla Direttiva o al Regolamento. Queste procedure sono disegnate in maniera tale da allocare le risorse degli enti notificati e dei fabbricanti così che dispositivi ad alto rischio richiedano verifiche più rigorose, mentre dispositivi a rischio inferiore possano richiedere verifiche meno dispendiose, senza compromettere la sicurezza del paziente.

I dispositivi medici sono classificati in quattro classi di rischio crescente:

Classe I: dispositivi meno critici, quali la gran parte di quelli non attivi e non invasivi.

All'interno di detta classe sono individuabili tre sottoclassi:

Classe Is: dispositivi di classe I forniti allo stato sterile

Classe Im: dispositivi di classe I che svolgono una funzione di misura

Classe Ir: dispositivi di classe I che possono essere riprocessati (nuova classe introdotta con il MDR).

Classe IIa: dispositivi a rischio medio, quali alcuni dispositivi non attivi (invasivi e non) e dispositivi attivi che interagiscono con il corpo in maniera non pericolosa

Classe IIb: dispositivi a rischio medio/alto, quali alcuni dispositivi non attivi (specie invasivi) e i dispositivi attivi che interagiscono con il corpo in maniera pericolosa

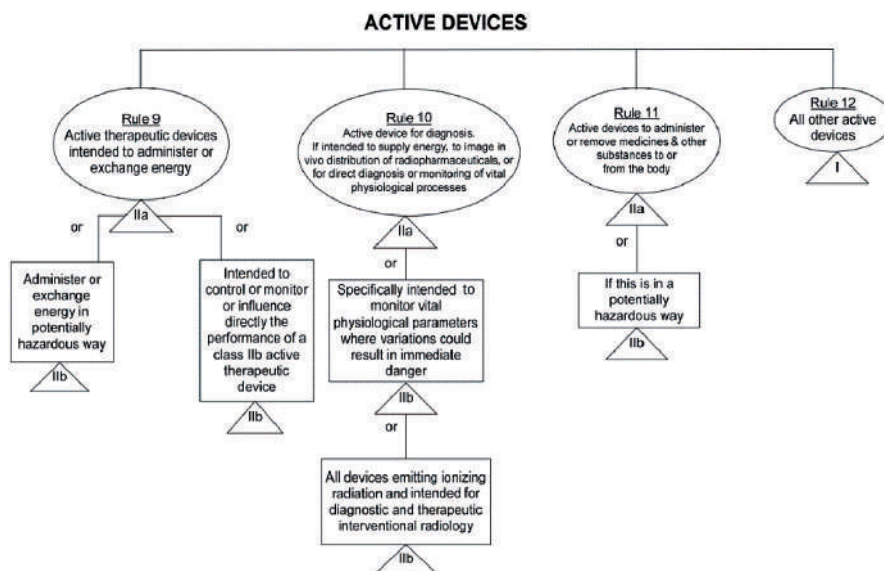
Classe III: dispositivi ad alto rischio, quali gran parte dei dispositivi impiantabili, quelli contenenti farmaci o derivati animali, ed alcuni dispositivi che interagiscono con le funzioni di organi vitali.

Per il *software*, sia nella Direttiva che nel Regolamento, devono essere applicate le regole di classificazione relative ai dispositivi attivi. Inoltre, nel Regolamento sono state definite delle regole specifiche proprio per i *software*, colmando una lacuna normativa presente nella Direttiva.

Vengono qui richiamate sia le regole di classificazione presenti nella Direttiva che quelle presenti nel Regolamento, tenendo presente che le regole nella Direttiva verranno sostituite da quelle nel Regolamento, con un importante impatto: nella ri-classificazione secondo il Regolamento, infatti, molti prodotti *software* attualmente in classe I secondo Direttiva vedranno innalzata la propria classe di rischio.

Nella Direttiva, le regole di classificazione sono elencate in Allegato IX e quelle rilevanti per i *software* sono le numero 9, 10, 11 e 12. Tali regole sono state ampiamente descritte e commentate nella MEDDEV 2.1/6 July 2016 e nella MEDDEV 2.4/1 Rev. 9 June 2010 di cui di seguito si riporta un estratto.

Figura 1 - Regole in atto fino all'entrata in vigore del nuovo MDR per definizione della classe di rischio per dispositivi attivi



MEDDEV 2. 4/1 Rev. 9 June 2010

Le nuove regole di classificazione, previste nel Regolamento 2017/745/CE, sono in quest'ultimo elencate nell'Allegato VIII, dove la regola specifica sul *software* (regola 11) recita che:

“Il software destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici rientra nella classe IIa, a meno che tali decisioni abbiano effetti tali da poter causare:

- *il decesso o un deterioramento irreversibile delle condizioni di salute di una persona, nel qual caso rientra nella classe III, o*
- *un grave deterioramento delle condizioni di salute di una persona o un intervento chirurgico, nel qual caso rientra nella classe IIb.*

Il software destinato a monitorare i processi fisiologici rientra nella classe IIa, a meno che sia destinato a monitorare i parametri fisiologici vitali, ove la natura delle variazioni di detti parametri sia tale da poter creare un pericolo immediato per il paziente, nel qual caso rientra nella classe IIb.

Tutti gli altri software rientrano nella classe I.”

In questa fase di transizione verso l'applicazione del nuovo Regolamento, vi è un evidente bisogno di approfondire le diverse classificazioni e

come queste siano tra loro interconnesse, poiché tutte hanno un impatto sulle successive attività. A tale proposito **la Commissione Europea ha recentemente pubblicato un documento di indirizzo, nella forma di linea guida, specificamente relativo agli aspetti regolatori del software in MDR e IVDR** (MDCG 2019-11 *Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation* (EU) 2017/745 - MDR and Regulation (EU) 2017/746 - IVDR), così da guidare nella verifica di quando un *software* ricade sotto la definizione di dispositivo medico, e nella successiva determinazione della corrispondente classe di rischio.

La classe di marcatura CE, che viene definita interpretando le regole di certificazione previste nel Regolamento, dipende dall'uso previsto del software (quando esso funziona in modo coerente con quanto previsto dal fabbricante in condizioni di uso normale), ed ha un impatto sulle modalità di marcatura CE e di immissione in commercio, in particolare sul coinvolgimento di un Ente Notificato. Il coinvolgimento dell'Ente Notificato è previsto per dispositivi di classe di rischio IIa o superiore (quindi per tutti i *software* che sono dispositivi medici, con il nuovo Regolamento).

La classe deve essere dunque determinata analizzando l'uso previsto del *software*, che può essere descritto in termini di:

- popolazione di pazienti *target*
- utilizzatori previsti (professionali, non professionali, pazienti)
- *performance* clinica
- beneficio clinico atteso.

In maniera sintetica la classe può essere così descritta, per un *software stand-alone* dispositivo medico:

Tabella 1 - Classe di rischio e marcatura CE per i *software* come dispositivi medici, descrizione secondo MDR e esempi

Classe	Descrizione in MDR (regola 11)	Qualche esempio
III	Destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici; solo se tali decisioni possono portare, come conseguenza, il “decesso o un deterioramento irreversibile delle condizioni di salute”	<i>Software</i> che suggerisce diagnosi di infarto in corso, basato su ECG, in una situazione di emergenza <i>Software</i> per il riconoscimento del ritmo defibrillabile <i>Software</i> che suggerisce opzioni di trattamento dalla analisi di immagini in pazienti con ictus acuto

IIb	Destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici; solo se tali decisioni possono portare, come conseguenza, “un grave deterioramento delle condizioni di salute di una persona o un intervento chirurgico” Destinato a monitorare “parametri fisiologici vitali, ove la natura delle variazioni di detti parametri sia tale da poter creare un pericolo immediato per il paziente”	<i>Software</i> per il calcolo della dose di mezzo di contrasto <i>Software</i> per realtà aumentata in fase di pianificazione di intervento chirurgico <i>Software</i> per il monitoraggio del respiro in pazienti non coscienti
IIa	Destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici; solo se tali decisioni non possono portare, come conseguenza, il “decesso o un deterioramento irreversibile delle condizioni di salute” oppure “un grave deterioramento delle condizioni di salute di una persona o un intervento chirurgico” Destinato a monitorare i processi fisiologici, che non siano “parametri fisiologici vitali, ove la natura delle variazioni di detti parametri sia tale da poter creare un pericolo immediato per il paziente”	<i>Software</i> per il riconoscimento delle apnee notturne <i>Software</i> per la valutazione della profondità ed estensione delle lesioni da decubito <i>Software</i> per il monitoraggio del ciclo sonno-veglia <i>Software</i> per il monitoraggio della diuresi
I	Tutti gli altri	Si rimanda all’ esempio presente nella linea guida MDCG 2019-11 ¹

1.5. Classificazione del *software* dispositivo medico: considerazioni e proposta

La Linea Guida MDCG 2019/11 precedentemente citata esplicita in modo particolare il requisito che il *software* eserciti la sua funzione per il beneficio di un singolo individuo, mentre esclude esplicitamente *software* ad uso di ricerca epidemiologica o ad uso di generica linea guida o protocollo clinico non individualizzato. In base a quanto dichiarato nella Linea Guida, si dedu-

¹ MDSW app intended to support conception by calculating the user’s fertility status based on a validated statistical algorithm. The user inputs health data including basal body temperature (BBT) and menstruation days to track and predict ovulation. The fertility status of the current day is reflected by one of three indicator lights: red (fertile), green (infertile) or yellow (learning phase/cycle fluctuation). This MDSW app should be classified as class I per Rule 11c.

ce facilmente che un *software* destinato a gestire il percorso diagnostico e terapeutico personalizzato di un singolo individuo sia da considerare un “dispositivo medico solo *software*” o MDSW. Il breve accenno ad un *software* di pianificazione terapeutica, nel Decision step 4 del paragrafo 3.3, sembra essere nella Linea Guida l’unico riferimento al fatto che un *software* possa svolgere un atto terapeutico. Nello specifico, la Linea Guida commenta il testo della regola 11 di MDR, già piuttosto chiaro ed esplicito, in questo modo:

“The text of Rule 11 can be divided into what are essentially three sub-rules that are applied depending on the intended use/purpose of the MDSW:

11a: (3 first paragraphs of Rule 11) intended to provide information which is used to take decisions with diagnostic or therapeutic purposes;

11b: (Paragraph 4 of Rule 11) intended to monitor physiological processes or parameters;

11c: (Paragraph 5 of Rule 11) all other uses”.

La valutazione che si può estrarre sulla base dei pochi riferimenti specifici presenti nella Linea Guida è che **gli autori non abbiano approfondito la possibilità che il *software* eserciti un atto terapeutico**, mentre si esplicitano chiaramente le possibili funzioni di

- analisi di dati allo scopo di fornire informazione, ad un essere umano o a un altro *software*, in modo che queste informazioni siano usate per prendere decisioni cliniche
- monitoraggio.

Addirittura nella Linea Guida si legge che (paragrafo 4.2.1)

*“The wording “**intended to provide information**” which is used to take decisions with diagnosis or therapeutic purposes” describes, in very general terms, the “mode of action” **which is characteristic of all MDSW**”.*

Sembra dunque che il legislatore **non evidenzi in modo esplicito la possibilità che sia il *software* stesso ad ottenere l’effetto terapeutico**, poiché tutti i *software medical device* hanno come destinazione di uso quella di fornire informazione (elaborata da *input* ad *output*).

Inoltre, dovrebbe essere notato che nemmeno nei molti esempi forniti nella Linea Guida, su specifici *software* e sulla loro classificazione, sono presenti cenni alla possibilità che un *software* possa essere utilizzato per **terapia**.

Unica eccezione, un esempio di “*Cognitive therapy MDSW that includes a diagnostic function*” che è classificato in classe III se la funzione diagnostica è in *closed loop*, mentre in classe IIa se la funzione diagnostica fornisce informazioni al medico. Nemmeno in questo caso comunque la funzione di terapia viene considerata esplicitamente come criterio di classificazione. Si ci-

ta anche l'esempio di *software* diagnostico “*Diagnostic MDSW intended for scoring depression based on inputted data on a patient's symptoms (e.g. mood, anxiety) should be classified as **class IIb under Rule 11(a)***”.

Di conseguenza, un *software* che abbia come uso previsto quello di fornire una terapia, ad esempio una terapia riabilitativa o cognitivo-comportamentale, **potrebbe erroneamente essere fatto ricadere nel paragrafo “all other uses” ed essere classificato in classe I**.

Questa interpretazione delle regole di classificazione porterebbe al rischio di classificare **tutti i MDSW *digital therapeutics* (DTx)**, in **classe I**. Riteniamo che questa interpretazione sia una **rapida ma pericolosa scorciatoia**, perché porterebbe a classificare erroneamente in bassa classe di rischio prodotti *software* medicali molto diversi tra loro, tra cui alcuni con uso previsto di grande impatto sulla salute del paziente.

Si dovrebbe invece notare che farmaci che incorporano, in modo integrale o non integrale, un dispositivo medico (quindi SW), sono definiti come *Drug-Device Combinations* (DDC). Se in modo integrale, ricadono sotto il secondo sotto-paragrafo degli artt. 1(8) and 1(9) della MDR:

“1. *Devices that when placed on the market or put into service incorporate, as an integral part, a substance that, if used separately, would be considered as a medicinal product, provided that the action of the substance is principal (Article 1(8) MDR).* 2. *Devices intended to administer a medicinal product, where they form a single integral product intended exclusively for use in the given combination and which is not reusable (Article 1(9) MDR).* Typically, these devices have measuring, metering or delivery functions”.

Il documento di riferimento, relativamente alle *drug-device combinations* è attualmente in forma di *draft*².

Un possibile approccio per la classificazione di DTx *stand-alone*, è la lettura del testo attualmente previsto, oltre ad alcuni utili riferimenti presenti nella tabella sotto riportata (tabella 2), tratta dalla Linea Guida dell'International Medical Devices Regulators Forum (IMDRF “*Software as a Medical Device: Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations*”), anche se fornita “*intended for illustrative purposes only*”. Questa tabella è di fatto l'unico punto nell'intero documento in cui si citi esplicitamente la parola “treat”.

In essa, **un *software* terapeutico si classifica in classe III, IIb oppure IIa a seconda della criticità della condizione da trattare**. La classe I non è

² 29 May 2019 EMA/CHMP/QWP/BWP/259165/2019. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the quality requirements for drug-device combinations

Tabella 2 - Classificazione per MDSW secondo Linea Guida IMDRF, citata anche in MDR, secondo MDCG 2019-11

		Significance of Information provided by the MDSW to a healthcare situation related to diagnosis/therapy		
State of Healthcare situation or patient condition		High Treat or diagnose ~ IMDRF 5.1.1	Medium Drives clinical management ~ IMDRF 5.1.2	Low Informs clinical management (everything else)
	Critical situation or patient condition ~ IMDRF 5.2.1	Class III Category IV.i	Class IIb Category III.i	Class IIa Category II.i
	Serious situation or patient condition ~ IMDRF 5.2.2	Class IIb Category III.ii	Class IIa Category II.ii	Class IIa Category I.ii
	Non-serious situation or patient condition (everything else)	Class IIa Category II.iii	Class IIa Category I.iii	Class IIa Category I.i

mai prevista in tabella, e anche per il livello meno critico, corrispondente alle condizioni ritenute “non serie”, si propone la classe IIa.

Di conseguenza, integrando le diverse indicazioni presenti sia nella tabella di conversione da linea guida internazionale IMDRF che nelle regole di classificazione del regolamento europeo MDR, il *software* terapeutico ricadrebbe sempre in una classe IIa o superiore.

Le ricadute dal punto di vista regolatorio sarebbero importantissime, anzi cruciali. Infatti, solo per la classe I è previsto che il dispositivo possa essere marcato CE e commercializzato grazie ad una “auto-dichiarazione” del fabbricante. In tutti gli altri casi, secondo Direttiva e Regolamento, per le classi IIa e superiori, è previsto un intervento di un Ente Notificato nel processo di certificazione.

Riteniamo dunque di grande interesse che gli autori delle linee guida forniscano esempi specifici per le DTx, quando applicate ai *software* con funzione terapeutica. Inoltre si ritiene opportuno che in tale linea guida e/o negli esempi esplicativi sia ulteriormente commentata la relazione tra la gravità della condizione da trattare con un *software* terapeutico e la classe di rischio, integrando gli esempi già presenti nell’Annex IV.

La classificazione delle DTx in classi IIa, IIb e III in base alla gravità della condizione da trattare ed al rischio connesso consente una buona coerenza tra i requisiti regolatori già previsti per *software* diagnostici e terapeutici. Infatti, la regola 11 di MDR prevede classi medio-alte di rischio per *software* di monitoraggio e diagnosi, innalzando anche la classe in base al livello di criticità del monitoraggio o diagnosi.

Si propone di seguito un modello per esempi di classificazione del *software medical device* con finalità terapeutica, che consenta di esplicitare al meglio le peculiarità delle DTx.

Tabella 3 - Proposta di classificazione dei *software medical device* con funzione terapeutica e relativi esempi

Classe	Regola 11	Proposta di interpretazione alla regola 11 per le DTx	Qualche esempio
III	Destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici; solo se tali decisioni possono portare, come conseguenza, il “decesso o un deterioramento irreversibile delle condizioni di salute”	Destinato a fini terapeutici, in caso l’azione terapeutica sia necessaria per evitare la morte, la disabilità a lungo termine o altri gravi deterioramenti della salute di un singolo paziente	<i>Software</i> di terapia per la schizofrenia
IIb	Destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici; solo se tali decisioni possono portare, come conseguenza, “un grave deterioramento delle condizioni di salute di una persona o un intervento chirurgico”	Destinato a fini terapeutici, in caso l’azione terapeutica sia necessaria per mitigare conseguenze irreversibili e/o a lungo termine sulla condizione di salute di un singolo paziente o sulla salute pubblica	<i>Software</i> di terapia comportamentale, usato per adiuvarlo/ sostituire la terapia farmacologica di trattamento delle dipendenze da droga/alcol <i>Software</i> di terapia comportamentale, usato per la gestione dei disturbi del comportamento alimentare quali anoressia e bulimia

IIa	Destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici; solo se tali decisioni non possono portare, come conseguenza, il “decesso o un deterioramento irreversibile delle condizioni di salute” oppure “un grave deterioramento delle condizioni di salute di una persona o un intervento chirurgico”	Destinato a fini terapeutici, in caso l'azione terapeutica sia importante ma non critica per mitigare conseguenze irreversibili a lungo termine sulla salute di un singolo paziente, condizione o salute pubblica	<i>Software</i> di terapia comportamentale, destinato a rallentare il processo di decadimento cognitivo tipico di demenza senile <i>Software</i> di terapia comportamentale, destinato a incrementare la capacità di apprendimento di persone con sindrome di Down <i>Software</i> di realtà virtuale per adiuvarne la fisioterapia, con creazione di un <i>avatar</i> del paziente che simuli il movimento di un arto amputato
I	Tutti gli altri		Si rimanda all'esempio presente nella linea guida MDCG 2019-11 ³

1.6. Obblighi regolatori

Come tutti i dispositivi medici, le DTx devono rispettare i requisiti essenziali previsti dalla attuale Direttiva, presenti anche nel nuovo Regolamento ma con importanti novità, soprattutto relativamente agli obblighi di dimostrazione di beneficio clinico.

Gli obblighi dei fabbricanti si possono riassumere con tre parole chiave: **sicurezza, beneficio, qualità**. La dimostrazione di aver adempiuto a questi obblighi avviene attraverso la applicazione di *standard* internazionali.

³ MDSW app intended to support conception by calculating the user's fertility status based on a validated statistical algorithm. The user inputs health data including basal body temperature (BBT) and menstruation days to track and predict ovulation. The fertility status of the current day is reflected by one of three indicator lights: red (fertile), green (infertile) or yellow (learning phase/cycle fluctuation). This MDSW app should be classified as class I per Rule 11c.

• **Sicurezza**

Per la dimostrazione di **sicurezza**, gli sviluppatori di DTx possono fare riferimento allo *standard* IEC 62304, la cui versione in vigore risale al 2006 ma che è attualmente in fase di ampia e significativa revisione. Questo *standard* definisce i metodi per progettare, sviluppare, testare il *software* e gestirne l'intero ciclo di vita, compresi gli aggiornamenti di versione.

L'applicazione di questo *standard* non può prescindere dalla contemporanea applicazione dello *standard* ISO 14971, relativo alla gestione del rischio, che impatta in particolare le attività di progettazione, *test* e aggiornamento versione. Il risultato della applicazione di questo *standard* consente di dimostrare che il *software* è privo di difetti strutturali che possano costituire un rischio per il paziente o inficiare il corretto funzionamento del *software*, espresso in termini di *performance* tecnica.

La classe di sicurezza *software*, definita secondo le regole descritte dalla norma tecnica IEC 62304, dipende dalla gravità del danno causato da un eventuale guasto del *software* stesso. Questa classe determina il rigore con cui deve essere eseguito e controllato il processo di progettazione e convalida a cura del fabbricante.

Tabella 4 - Classe di sicurezza *software* definita secondo la norma tecnica IEC 62304

Classe	IEC 62304	Qualche esempio
C	Il <i>software</i> può contribuire a una situazione pericolosa che genera rischi inaccettabili dopo aver preso in considerazione le misure di controllo del rischio esterne al sistema <i>software</i> , e il possibile danno conseguente è "serio".	<i>Software</i> per il riconoscimento del ritmo defibrillabile <i>Software</i> per la terapia cognitivo-comportamentale in una patologia che porti ad alterazioni dello stato di coscienza (epilessia, narcolessia) o di percezione della realtà (manie, schizofrenia)
B	Il <i>software</i> può contribuire a una situazione pericolosa che genera rischi inaccettabili dopo aver preso in considerazione le misure di controllo del rischio esterne al sistema <i>software</i> , e il possibile danno conseguente è "non serio".	<i>Software</i> per il monitoraggio della diuresi (un malfunzionamento del <i>software</i> può portare a non diagnosticare una insufficienza renale acuta)

A	Il <i>software</i> non può contribuire ad una situazione pericolosa Il sistema <i>software</i> può contribuire a una situazione pericolosa che non comporta rischi inaccettabili dopo aver preso in considerazione le misure di controllo del rischio esterne al sistema <i>software</i>	<i>Software</i> per la terapia cognitivo-comportamentale in una patologia che non porti ad alterazioni dello stato di coscienza o di percezione della realtà <i>Software</i> che suggerisce diagnosi di infarto in corso, basato su ECG, in una situazione di emergenza; in caso venga previsto un controllo procedurale che impedisce di prendere una decisione terapeutica basandosi solo su questa informazione, ma obbliga a valutare anche altri dati, clinicamente più rilevanti, come ad esempio analisi enzimi cardiaci (linea guida OMS)
---	--	---

Si ritiene importante far notare come, per la conformità al requisito essenziale 17 del MDR, il fabbricante sia tenuto ad applicare principi di gestione dell'intero ciclo di vita del *software*: questi principi sono chiaramente elencati nella norma IEC 62304, nella sua versione EN 62304 che è una norma armonizzata. La applicazione delle norme armonizzate permette presunzione di conformità ai requisiti essenziali: questa norma dunque diventa uno strumento tecnico di grandissima rilevanza per la conformità al MDR.

È importante sottolineare che la classificazione in classi di rischio da I a III secondo MDR e la classificazione in classi di rischio da A a C secondo IEC 62304 non sono formalmente correlate. La classificazione deve essere stabilita dal fabbricante caso per caso.

• Beneficio

Per la dimostrazione di **beneficio**, gli sviluppatori di DTx hanno come riferimento lo *standard* ISO 14155, relativo alle buone pratiche di sperimentazione clinica per i dispositivi medici. L'applicazione di questo *standard* prevede la dimostrazione che il *software* sia in grado di ottenere, nella popolazione campione, un beneficio clinico significativamente superiore al rischio potenziale di utilizzo. Si passa, dunque, da indicatori di prestazione e sicurezza tecnica a indicatori di beneficio e sicurezza clinica.

Tipicamente, questa relazione viene studiata in studi di piccola numerosità, per quanto adeguata a una buona valutazione statistica. Questi stu-

di dovrebbero comprendere sia *endpoint* di sicurezza (spesso misurati anche in termini di malfunzionamenti tecnici) che *endpoint* di efficacia clinica. È altrettanto rilevante notare che il beneficio clinico può essere espresso sia relativamente alla salute (o qualità di vita) del singolo paziente che ad un impatto positivo sulla gestione del percorso terapeutico tramite indicatori di Health Technology Assessment (HTA).

In questa prospettiva, vale la pena ricordare la definizione di “beneficio clinico” presente all’Articolo 2.53 del Regolamento MDR:

“l’impatto positivo di un dispositivo sulla salute di una persona, espresso in termini di un esito clinico significativo, misurabile e rilevante per il paziente, ivi compreso l’esito connesso con la diagnosi, ovvero un impatto positivo sulla gestione del paziente o sulla salute pubblica”.

Inoltre, la Meddev 2.7/1 rev 4, pur essendo un documento parzialmente superato da MDCG 2020-1 *Guidance on Clinical Evaluation (MDR)/Performance Evaluation (IVDR) of Medical Device Software*, fornisce dettagli tuttora utili per l’identificazione e la valutazione dei “benefici per il paziente” (paragrafo A.72.b), come di seguito riportato:

Evaluation of the device’s benefits to the patient

Positive impacts of a device on the health of an individual should be meaningful (relevant for the patient) and measurable. The nature, extent, probability and duration of benefits should be considered. Benefits may include:

- *positive impact on clinical outcome (such as reduced probability of adverse outcomes, e.g. mortality, morbidity; or improvement of impaired body function),*
- *the patient’s quality of life (significant improvements, including by simplifying care or improving the clinical management of patients, improving body functions, providing relief from symptoms),*
- *outcomes related to diagnosis (such as allowing a correct diagnosis to be made, provide earlier diagnosis of diseases or specifics of diseases, or identify patients more likely to respond to a given therapy),*
- *positive impact from diagnostic devices on clinical outcomes, or*
- *public health impact (such as to the ability of a diagnostic medical device to identify a specific disease and therefore prevent its spread, to identify phases, stages, location, severity or variants of disease, predict future disease onset).*

Inoltre, è di grande interesse citare la più aggiornata MDCG 2020-1 *Guidance on Clinical Evaluation (MDR)/Performance Evaluation (IVDR) of Medical Device Software* per quanto riguarda alcuni aspetti relativi al beneficio non direttamente misurabile su *outcome* clinici specifici del paziente.

“Specifically, for MDSW not claiming CLINICAL BENEFITS that can be specified through measurable, patient-relevant clinical outcome(s), clinically relevant outputs are achieved through demonstrated predictable and reliable use and USABILITY (please refer to section 4.2 of this document)”.

- **Qualità**

Per garantire un **livello costante di qualità nel tempo**, gli sviluppatori di DTx hanno a disposizione lo *standard ISO 13485, Dispositivi medici - Sistemi di gestione della qualità - Requisiti a fini normativi*, che è uno *standard* armonizzato e riconosciuto a livello internazionale, e che stabilisce i requisiti per un sistema di gestione della qualità specifico per l'industria dei dispositivi medici. Una certificazione ISO 13485:2016 non è obbligatoria, ma l'applicazione di questo *standard* non solo può aiutare le organizzazioni coinvolte in qualsiasi parte del ciclo di vita di un dispositivo medico a dimostrarne la conformità, ma fornisce anche strategie adeguate per la comunicazione a tutti i portatori di interesse.

In particolare, per le DTx, appare centrale la garanzia di poter gestire il ciclo di vita del *software*, le sue modifiche a fini di correzione (*bugfix*, manutenzione perfetta) e/o ai fini di miglioramento incrementale e di poter notificare all'utente qualsiasi modifica, e l'impatto della modifica, sul *software*.

Risulta adeguato fare riferimento, per questi aspetti tecnici appena citati, nuovamente alla norma IEC 62304, secondo cui (versione bozza) il fabbricante di un dispositivo medico *software* deve:

“assicurarsi che il software sanitario rilasciato possa essere consegnato in modo affidabile al punto di utilizzo senza corruzione o modifica non autorizzata”.

Inoltre, sempre la IEC 62304 richiede che il fabbricante adotti una procedura per il controllo delle versioni. Nel caso del dispositivo DTx, la politica di versionamento dovrebbe basarsi sull'impatto che la modifica pone sui requisiti normativi. Ad esempio, l'intero sistema DTx potrebbe essere composto da diversi moduli, con versioni SW separate per

- l'algoritmo
- l'interfaccia utente professionale; con versioni diverse in caso di ambienti operativi diversi (ad esempio, l'accesso tramite App Android da un dispositivo intelligente)
- l'interfaccia paziente; con versioni diverse in caso di ambienti operativi diversi (ad esempio, l'accesso tramite App Android da un dispositivo intelligente).

Proponiamo che il controllo delle versioni SW del *software* rilasciato sia strutturato, coerentemente con la pratica *standard* per la progettazione *software*, come SW *major.minor.build*:

- il numero “*major*” viene aumentato quando si verificano salti significativi della funzionalità come la modifica del *framework* che potrebbe causare alterazioni del profilo rischio-beneficio
- il numero “*minor*” viene incrementato quando sono state aggiunte, corrette o migliorate solo le funzioni minori
- il numero di “*build*” viene incrementato quando i *bug* vengono corretti.

Inoltre, il controllo delle versioni può includere la possibilità di avere una versione “*release candidate*”; in caso di modifica maggiore o minore della versione, la “versione candidata” è la versione SW disponibile solo per i *partner* selezionati per la valutazione pilota e/o è disponibile solo in un ambiente controllato, separato dall’ambiente commerciale.

La Food and Drug Administration (FDA) propone un approccio basato sul rischio alla modifica del *software*, indicando la necessità di destinare maggiori risorse per le fasi di verifica e convalida per:

- una modifica che introduce un nuovo rischio o modifica un rischio esistente che potrebbe provocare danni significativi;
- una modifica ai controlli del rischio per prevenire danni significativi;
- una modifica che influisce in modo significativo sulla funzionalità clinica o sulle specifiche delle prestazioni del dispositivo.

Laddove applicato a DTx con moduli di intelligenza artificiale, l’approccio di cui sopra richiederebbe una attenzione speciale quando l’evoluzione del modello:

- influisce in modo significativo sulle prestazioni del dispositivo o sulla sicurezza e l’efficacia
- la modifica impatta per l’uso previsto del dispositivo, ad esempio aumentando la popolazione *target*
- la modifica introduce importanti modifiche tecnologiche che influenzano le caratteristiche prestazionali.

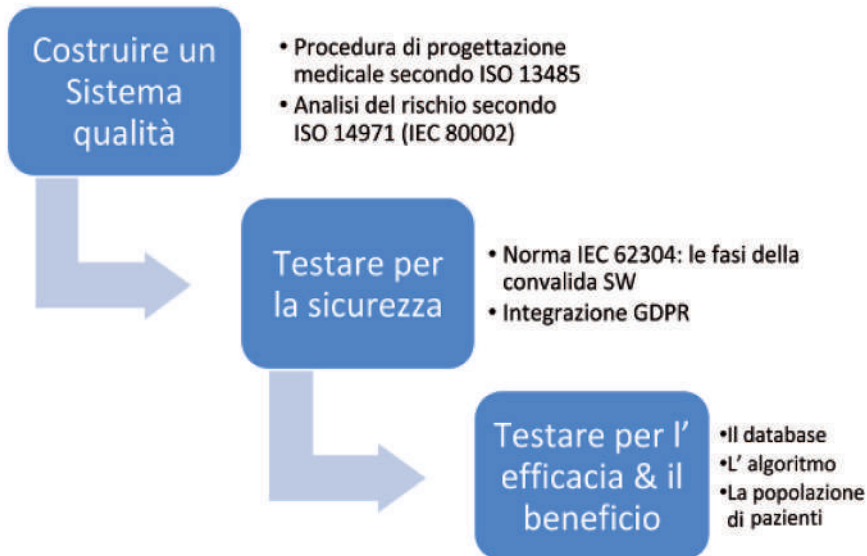
Inoltre, FDA incoraggia a valutare l’impatto del cambiamento su tre caratteristiche del SaMD:

- prestazioni (cliniche e analitiche)
- *input* utilizzati dall’algoritmo e loro associazione all’*output* clinico
- uso previsto, descritto attraverso l’impatto della DTx, sulla condizione di malattia.

1.7. La nostra proposta per un approccio al percorso regolatorio: come sviluppare un *software* adeguato alla definizione DTx

Il seguente schema propone un approccio alla progettazione del *software* medicale, adeguato a rispondere ai requisiti regolatori fin dal principio delle attività di progettazione. Si propone quindi di impostare un sistema qualità basato sulla ISO 13485 per garantire una corretta gestione della progettazione del dispositivo medico, integrando una corretta gestione del rischio. Successivamente, si suggerisce di impostare un sistema di gestione del ciclo vita del *software* secondo la IEC 62304, garantendo quindi una corretta convalida tecnica del *software* e una corretta gestione dei problemi di sviluppo. Inoltre si propone di integrare nella applicazione della norma IEC 62304 alla progettazione del *software* anche i principi dettati dalla normativa sulla protezione dei dati personali (GDPR) in tutti i casi in cui questo regolamento sia applicabile. Infine si suggerisce, al termine della fase di sviluppo e di convalida tecnica della sicurezza del dispositivo, di testare l'efficacia tecnica del dispositivo con pazienti simulati.

Figura 2 - Proposta di percorso di sviluppo di un *software* DTx



Pertanto, si suggerisce di impostare la progettazione del dispositivo medico *software* a partire dalla definizione degli *input* di progetto, come richiesto dalla ISO 13485 e descritto nell'articolo riguardante la "Validazione Tecnica" inserito nel presente volume. Il risultato della fase di progettazione descritta finora dovrebbe essere un elenco di funzionalità del *software* per ogni profilo utente. I requisiti di progetto così identificati dovrebbero includere i metodi utilizzati per mitigare il rischio per il paziente. Inoltre si suggerisce di coinvolgere i pazienti stessi, a partire dalla fase di definizione degli *input*, tramite tecniche di progettazione partecipata sia per definire gli *user needs* che per specificare gli aspetti legati alla esperienza di utilizzo.

Nella definizione delle funzionalità, sarà necessario identificare chiaramente il beneficio clinico atteso: per poter pianificare correttamente gli studi clinici in termini di *endpoint* misurabili, sarà poi importante definire anche le metriche adeguate a misurare tale beneficio, in coerenza con MDCG 2020-1 *Guidance on Clinical Evaluation (MDR)/Performance Evaluation (IVDR) of Medical Device Software*.

Dopo aver definito completamente i requisiti di progetto, sarà necessario passare alla fase di sviluppo e poi alla verifica tecnica. Per questa fase, si propone di testare le funzionalità del dispositivo secondo un piano definito sulla base della lista dei requisiti di *input*, in modo da poter includere anche la verifica delle misure di minimizzazione del rischio.

Superati i *test* di convalida delle funzionalità *software*, in particolare quelli relativi alla sicurezza paziente, si suggerisce di effettuare con un approccio iterativo una valutazione dell'usabilità del dispositivo secondo la IEC 62366, per verificare in ambiente simulato, ma con la partecipazione di utenti reali, che l'interfaccia presenti un adeguato profilo di usabilità.

Tali *test*, ove il dispositivo debba essere usato anche direttamente dal paziente, dovrebbero coinvolgere anche i pazienti stessi.

Solo successivamente alle verifiche tecniche e di usabilità in ambiente simulato si ritiene adeguato passare alla valutazione dell'efficacia del dispositivo. Prima di passare alla sperimentazione clinica, si suggerisce di completare una validazione tecnica con una fase di simulazione del reale utilizzo clinico, attraverso pazienti definiti appositamente per questo e rappresentativi della popolazione prevista per il dispositivo (Ravizza A. et al. *Method for preclinical validation of software as a medical device* 2020. DOI: 10.5220/0009155406480655).

Per creare i profili di questi “pazienti simulati” si suggerisce di sfruttare dati disponibili e previo consenso, o reperibili in letteratura. Fra questi dati si suggerisce di identificare le caratteristiche che meglio possano descrivere i pazienti in funzione del dispositivo. Alcuni esempi di caratteristiche possono essere:

- il tempo di reazione dopo l'apparizione di uno stimolo visivo per un dispositivo pensato per la riabilitazione visiva;
- le risposte ai questionari di autovalutazione per un dispositivo per la gestione degli effetti collaterali della chemioterapia;
- le calorie introdotte giornalmente per un dispositivo di trattamento del pre-diabete.

Successivamente, si suggerisce di applicare il principio della moda ai dati associati a queste caratteristiche, in modo da poter creare diversi profili-paziente il più possibile rappresentativi di una reale situazione clinica. Si suggerisce il principio della moda, preferendolo a quello della media, perché quest'ultimo, pur realizzando modelli statisticamente significativi, potrebbe portare alla costituzione di un paziente simulato non rappresentativo di una reale condizione clinica o di reali interazioni con il dispositivo. Per esempio, se nel caso di un questionario si richiedesse ai pazienti di indicare il livello del dolore in una scala da 1 a 5, e tre quarti dei pazienti dichiarassero un dolore eguale a 1, e il quarto rimanente dichiarasse il dolore massimo, applicando il principio della media il paziente simulato esprimerebbe un dolore di valore 2, che non è rappresentativo di nessun paziente. Per questo si suggerisce piuttosto di testare il dispositivo con un paziente simulato che fornisca come risposta 1, in maniera da rappresentare correttamente almeno tre quarti della popolazione dei pazienti.

What is known

- La normativa applicabile
- Le norme tecniche applicabili
- La possibilità di mettere in relazione il concetto di tutela della salute con quello di tutela della *privacy* e con quello della *cybersecurity*
- Le criticità e le ambiguità dell'attuale normativa.

What is uncertain

- L'approccio degli Enti Notificati all'applicazione delle norme ai casi DTx, in particolare con intelligenza artificiale.

- In particolare, per quanto riguarda la realtà italiana, rimane aperta la discussione in merito al ruolo nel percorso regolatorio delle Autorità sanitarie, in particolare Ministero della Salute e organi tecnici correlati da un lato, e Agenzia Italiana del Farmaco dall'altro.

What we recommend

- Chiare indicazioni ed esempi per la classificazione in classe I, IIa, IIb e III
- Linee guida sul controllo del versionamento del *software*, con definizione delle politiche per classificare cambiamenti di versione di tipo *major* e *minor*.

Validazione tecnica delle terapie digitali

1. Premessa

Analogamente a quanto accade per gli altri dispositivi medici, le Terapie Digitali (Digital Therapeutics - DTx) devono rispettare i Requisiti Essenziali previsti dalle norme europee. Questi requisiti sono stati definiti nella attuale Direttiva e riconfermati, pur se con delle importanti novità per quanto riguarda la dimostrazione di beneficio clinico, dal nuovo Regolamento 2017/745/CE. Questi possono essere riassunti da tre parole chiave: **sicurezza, efficacia, qualità**. I fabbricanti possono dimostrare di aver adempiuto agli obblighi definiti dai Requisiti Essenziali per mezzo dell'applicazione di *standard* internazionali.

In questo testo gli autori si sono concentrati sul processo di sviluppo e validazione tecnica delle DTx come definito dagli *standard* ISO 13485 e IEC 62304, fino alla fase immediatamente precedente la validazione clinica.

2. Basi di validazione tecnica della DTx

La progettazione e validazione tecnica di DTx deve essere costruita secondo i requisiti normativi relativi ai dispositivi medici. Pertanto la progettazione deve rispettare i dettami della norma ISO 13485 relativa ai sistemi di qualità, e della norma IEC 62304 relativa alla gestione del ciclo di vita del *software*.

¹Use-Me-D, Torino

²Dipartimento di Informatica, Sistemistica e Comunicazione, Università degli Studi di Milano-Bicocca

³Dipartimento di Eletttronica, Informazione e Bioingegneria, Politecnico di Milano

⁴Laboratorio di Informatica Medica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

Le suddette norme determinano la necessità di definire in modo coerente e strutturato i bisogni clinici, i vincoli tecnici, regolatori e di *privacy*, determinanti per definire il processo di progettazione dello sviluppo del *Minimum Viable Product* (MVP) e del prodotto finale. Il MVP sarà utilizzato nelle fasi di validazione tecnica per assicurarne la sicurezza e sarà poi avviato a una fase di *test* sul campo, prima per la usabilità e poi per le fasi pilota di uso clinico.

Perché il prodotto possa essere correttamente certificato come dispositivo medico, i requisiti di *input* della progettazione devono includere le misure di minimizzazione del rischio identificate per mezzo di una corretta analisi del rischio tecnico e clinico, effettuata dal fabbricante seguendo la norma ISO 14971. Le tecniche più utili per la analisi di rischio di una DTx includono, ma non sono limitate a:

- FMEA - “analisi dei modi e degli effetti dei guasti“, dall’inglese *Failure Mode and Effect Analysis* (in particolare, *input* di ingresso definiti in coerenza con la norma ISO 14971 e la norma IEC/TR 80002-1);
- FTA - “albero dei guasti“, dall’inglese *Fault Tree Analysis*.

Queste tecniche sono complementari, la prima induttiva e la seconda deduttiva, in quanto la FMEA parte dal particolare e dalla identificazione di guasti occorsi a livello dei singoli componenti per giungere all’identificazione di guasti a livello di sistema, mentre la FTA parte da un’analisi generale e complessiva del tipo di eventi indesiderati (o guasti) e arriva ad identificare i guasti a livello dei singoli componenti.

Lo sviluppo dunque può essere strutturato, secondo la norma ISO 13485, per quattro punti principali: la definizione dell’uso previsto, la definizione delle principali caratteristiche, l’identificazione dei rischi e l’identificazione dei vincoli regolatori. Si propone, per ciascun punto, un approfondimento specifico per il settore DTx, come segue:

1. Identificazione dell’uso previsto
 - a. quale area terapeutica/diagnostica
 - b. quale compito/finalità
 - c. quale popolazione di pazienti/assistiti
 - d. quale utilizzatore (paziente, *caregiver*, professionista sanitario)
 - e. quale *claim* di beneficio, comprensivo degli indicatori clinici misurabili.
2. Requisiti funzionali, prestazionali, di usabilità e di sicurezza, in base all’uso previsto
 - a. funzionalità disponibili e corrispondenti risultati attesi (ad esempio: funzionalità di erogazione della terapia in momenti specifici della giornata; visualizzazione dello stato della terapia)

- b. quali prestazioni tecniche devono essere garantite per realizzare il corretto utilizzo del dispositivo (ad esempio: quanti utenti in contemporanea, tempo di interazione)
 - c. quali sono le interazioni previste dell'utente con il dispositivo (ad esempio visualizza, seleziona da una lista, interagisce con gestore, comando vocale)
 - d. quali condizioni devono essere notificate all'utente (ad esempio: il tempo sta per scadere)
 - e. quali soluzioni devono essere garantite per la protezione dei dati.
3. Identificazione dei principali rischi
- a. in conseguenza di una prestazione insufficiente (ad esempio, se la accuratezza nella misura di un parametro non è adeguata oppure se una situazione clinicamente pericolosa non viene riconosciuta)
 - b. in conseguenza di un malfunzionamento del *software* (ad esempio, perdita dati o mancato allarme)
 - c. in conseguenza di un errore di utilizzo del *software* (ad esempio, una errata interpretazione di un messaggio di errore o di allarme)
 - d. altri rischi specifici del *software* (ad esempio, mancata sincronizzazione).

I rischi devono essere identificati in questa fase, poiché sarà necessario progettare il *software* per poterne minimizzare la probabilità di occorrenza e l'impatto sulla sicurezza del paziente. Inoltre sarà necessario, in fase di verifica, dimostrare come nella progettazione siano state prese adeguate misure di minimizzazione dei rischi, alla luce dei vincoli regolatori.

4. Identificazione dei principali vincoli regolatori
- a. classe di marcatura CE
 - b. classe di rischio *software* secondo IEC 62304
 - c. eventualmente: privacy secondo il GDPR
 - d. eventualmente: *cybersecurity* secondo il Regolamento 2019/881.

3. Minimo dettaglio necessario della DTx per attivare la fase di validazione clinica

3.1. La fase di sviluppo iniziale

Le tecniche di sviluppo iniziale del *software* non sono particolarmente impattate dai vincoli regolatori, anche se una corretta rendicontazione delle varie iterazioni può aiutare la successiva fase di convalida.

I produttori di DTx devono però, già in questa fase, determinare alcu-

ni importanti indicatori per la convalida successiva. Questi indicatori includono, ma non sono limitati a:

- misure di protezione dal rischio di *backeraggio*
- misure di anonimizzazione o pseudonimizzazione del dato
- gestione dell'*hardware* di riferimento (commerciale o dedicato)
- gestione di eventuali *software* di origine esterna, i cosiddetti SOUP (*Software of Unknown Provenance*)

- gestione delle tecniche di compliance con la GDPR.

Si definiscono SOUP, secondo la IEC 62304, gli elementi *software* precedentemente sviluppati, e non sviluppati per essere integrati nel dispositivo medico.

Si citano come esempi:

- i *driver* degli *hardware* associati
- i sistemi operativi (che comprendono anche i sistemi operativi delle app, quali Android e iOs)
- i *runtimes*, che comprendono tutte le librerie e i programmi che forniscono servizi per l'utilizzo del *software*, senza essere parte del sistema operativo (per esempio le macchine virtuali o le librerie per l'allocazione della memoria).

3.2. La fase di verifica tecnica

La fase di verifica tecnica (*verification*) è atta a dimostrare che il *software* soddisfa i requisiti tecnici e di prestazione (*performance*), come questi sono stati specificati nella documentazione di progetto. La fase di verifica deve essere portata a termine secondo le indicazioni della IEC 62304, i cui requisiti si fanno più stringenti per i prodotti delle classi superiori di sicurezza.

La norma tecnica IEC 62304 suddivide il *software* in tre classi di sicurezza sulla base della gravità del danno causato nel caso di un guasto del *software* stesso. Alla classe A sono associati *software* che non possono causare danni, alla classe B *software* che possono causare danni “non seri”, e alla classe C *software* che possono portare a danni “seri”¹. Pertanto, la clas-

¹ Si propone la definizione

A serious deterioration in state of health can include (non exhaustive list from MEDDEV 2.12_1) and compliant to ISO 14155:2020:

a) life-threatening illness,

b) permanent impairment of a body function or permanent damage to a body structure,

c) a condition necessitating medical or surgical intervention to prevent a) or b).

• *Examples: - clinically relevant increase in the duration of a surgical procedure, - a condition that requires hospitalisation or significant prolongation of existing hospitalisation.*

d) any indirect harm (see definition under section 4.11) as a consequence of an incorrect diagnostic or IVD test result or as a consequence of the use of an IVF/ART device when used within Manufacturer's instructions for use (use errors reportable under section 5.1.5.1 must also be considered).

sificazione deve essere eseguita dal fabbricante caso per caso e sulla base dell'analisi di rischio. Questa classificazione non è correlata con quella caratteristica del Regolamento 2017/745 che invece è basata sulla destinazione d'uso del dispositivo.

I *test* devono dimostrare la funzionalità e la *performance* del *software*, cioè la capacità di soddisfare i requisiti stabiliti in fase di analisi dei bisogni, comprendendo anche misure per minimizzare i rischi principali e per soddisfare i requisiti regolatori. Pertanto, le verifiche tecniche devono coprire:

- I requisiti di progetto dei singoli elementi *software*
- La corretta integrazione degli elementi *software*
- La funzionalità del sistema *software* nel suo insieme
- I requisiti di minimizzazione del rischio.

3.3. L'architettura del *software* e la certificazione modulare

I *software stand-alone* possono essere suddivisi in base alle funzionalità per l'utente, in cui ciascuna di queste funzionalità è correlata a un modulo. Le funzionalità possono essere mediche o non mediche.

Alcuni esempi di funzionalità senza scopo medico sono:

- raccolta e conservazione dei dettagli amministrativi del paziente
- archiviazione della storia medica del paziente.

Alcuni moduli possono inoltre avere funzioni ancillari, si citano ad esempio:

- *audit trail*, per la funzionalità di ricostruzione degli eventi precedenti a un allarme o a una notifica
- *access and security*, crittografia
- archiviazione e *backup* dati anagrafici.

È obbligo del fabbricante identificare i confini e le interfacce dei diversi moduli, tenendo in considerazione che qualora un modulo del *software* sia classificato come dispositivo medico, tale modulo è soggetto alla certificazione e ai vincoli regolatori, inclusi ad esempio per il MDR la assegnazione di UID (Unique Identification Device) e la *post-marketing surveillance*.

I limiti dei moduli soggetti ai requisiti regolatori sui dispositivi medici devono essere chiaramente identificati dal produttore e basati sull'uso previsto.

Se i moduli soggetti ai requisiti regolatori sui dispositivi medici sono destinati all'uso in combinazione con altri moduli dell'intera struttura del *software*, altri dispositivi o apparecchiature, l'intera combinazione deve assicurare almeno la funzionalità prevista. Ad esempio, un *middleware* di comunicazione con il sistema ospedaliero non è di per sé un modulo medica-

le, ma svolge la sua funzione in combinazione con il modulo medicale.

Tali funzioni devono essere garantite dal *software*, ma non sono soggette ai requisiti di controllo del ciclo di vita previsti nella norma IEC 62304: è necessario comunque assicurare sia la sicurezza che le prestazioni, relativamente all'intera combinazione. Ad esempio, il modulo di archiviazione e *backup* dei dati anagrafici deve garantire la completa tracciabilità del paziente.

Il fabbricante deve valutare, secondo l'analisi di rischio, se implementare misure di segregazione dei moduli *software*. La segregazione è un modo per garantire che gli elementi *software* non si influenzino reciprocamente in modo imprevisto, e ha lo scopo di evitare gli effetti collaterali derivanti dalle interrelazioni nel flusso di controllo, nel flusso di dati e nell'accesso ad eventuali risorse condivise. La segregazione funziona su tre diversi livelli:

- **Funzionale:** separazione delle funzionalità del *software* in diversi moduli (ad esempio l'utilizzo di *middleware*)
- **Fisica:** separazione fisica delle risorse impegnate dai moduli (ad esempio l'allocazione dei moduli su diversi *hardware* e la non condivisione di risorse)
- **Logica:** separazione delle risorse virtuali (ad esempio utilizzo di due *database* diversi).

La segregazione consente di classificare separatamente i diversi moduli che compongono il sistema *software* e di minimizzare la propagazione di malfunzionamenti e del rischio connesso.

La norma consente di utilizzare un approccio almeno parzialmente “a scatola nera” (*black-box*) e di eseguire i *test* in ambiente simulato. I *test* dovrebbero essere svolti in ambienti di validazione *ad hoc* per testare tutte le caratteristiche funzionali e prestazionali del *software*. Ad esempio, sarà possibile creare degli scenari di caso (*case scenario*), con “pazienti tipo” ricoverati in una “clinica tipo”.

Il metodo per la convalida di *software* ai fini regolatori può quindi essere organizzato come segue:

1. Identificare l'ambiente di validazione come un ambiente in cui le condizioni cliniche siano simulate tramite casi tipici, adeguati al tipo di uso clinico previsto, per esempio:

- a. creazione del “paziente medio” basato su dati di letteratura, caratterizzato appunto da parametri descrittivi (clinici, antropometrici, fenotipici, comportamentali) identificati con il principio della media
- b. creazione del “paziente tipo” basato su dati di letteratura, caratterizzato da parametri descrittivi (clinici, antropometrici, fenotipici, comportamentali) identificati con il principio della moda

- c. creazione dell'ambiente clinico nel caso peggiore (*worst case*), per esempio dotato di *hardware* con i minimi requisiti tecnici richiesti.
2. Testare le caratteristiche del *software*: la norma consente in questo caso un approccio *black-box* e richiede di testare le caratteristiche funzionali, le misure di minimizzazione del rischio, la usabilità, ed alcuni altri *test* tipici del singolo dispositivo (ad esempio *test* di installazione, di trasferimento dai *cloud*). Chiaramente i *test* saranno da ripetere per tutti i casi dell'ambiente simulato, creato precedentemente.
- a. Descrivere la *flowchart* di utilizzo tipico del *software* e testare, per ciascun blocco funzionale (o attività o *task*) in modalità "*black box*" la capacità del *software* di fornire un *deliverable* atteso pre-dichiarato, in termini di possibili interazioni e/o *output* del *software*
 - b. Integrare la norma ISO 14971 e la norma ISO 80002-1 per ottenere una lista di rischi che necessitano di minimizzazione; identificare le caratteristiche *software* che minimizzano il rischio e successivamente aggiungere ai *test* funzionali alcuni *test* specifici per dimostrare il funzionamento delle misure di minimizzazione
 - c. Utilizzare un approccio secondo la norma IEC 62366 per testare l'usabilità del prodotto, tipicamente tramite una lista di *task* e alcuni *user test* focalizzati su *task* principali
 - d. Per altri *test* specifici del prodotto, può sempre essere adeguato descrivere dapprima in *flowchart* il blocco funzionale, e poi testare il blocco con approccio *black-box*.
3. In caso di fallimento di uno o più *test*, indagare le cause con approccio *white box*, che prevede di testare l'implementazione della singola unità *software* solo sul blocco funzionale oppure sulla misura di minimizzazione in questione. Per esempio, nel caso di fallimento di una funzionalità di allarme relativa ad un parametro vitale, che ne notifichi un valore in soglia patologica, si suggerisce di indagare analizzando la struttura del *software*: verificare che il dato completi correttamente tutte le trasformazioni previste ed identificare l'operazione o la sezione di codice che ha portato al fallimento.

3.4. Un caso particolare: *machine learning*

Con *machine learning* si intendono tutte le tecniche *data-driven* di realizzazione di modelli di predizione o classificazione basate su apprendimento e ottimizzazione automatica. Per estensione e metonimia, con il termine *machine learning* ci si riferisce anche ai sistemi informatici che integrano modelli predittivi costruiti con questa tecnica.

Le prestazioni di un modello dipendono da almeno due caratteristiche cardine di progetto e realizzazione: architettura e metodi di addestramento da una parte, qualità e quantità dei dati dall'altra. I dati usati in addestramento devono essere correttamente organizzati e distribuiti in modo che l'addestramento produca un modello matematico adeguato ai dati reali che in seguito il *software* si troverà ad analizzare.

Nel caso di modelli pensati e sviluppati per l'assistenza alla diagnosi², i dati del *dataset* di addestramento (*training*) devono essere anche correttamente classificati (ad esempio, fisiologico vs patologico), affinché l'intelligenza artificiale si possa addestrare a effettuare la corretta classificazione.

Perché l'algoritmo sia il più sicuro, efficiente ed efficace possibile, il *dataset* di *training* dovrà presentare le migliori caratteristiche possibili in termini di qualità e affidabilità (*reliability*). Per realizzare questo obiettivo, i dati devono essere identificati in maniera clinicamente corretta, come in una sorta di "verità clinica" (*ground truth*) di riferimento.

La "verità clinica" tuttavia non ha una definizione univoca, soprattutto in quei casi in cui il dato non è prodotto da un macchinario o da un sensore: molto più spesso un singolo dato di rilevanza clinica che riguarda un singolo paziente può essere valutato diversamente da medici differenti, in funzione di diversi livelli di esperienza o diverse competenze nell'uso della tecnologia: è il fenomeno noto con l'espressione "*observer variability*", che è tanto maggiore quanto minore è il cosiddetto "*inter-rater agreement*".

Addestrare l'intelligenza artificiale usando diagnosi e decisioni cliniche di un numero adeguato (almeno tre) di medici che siano riconosciuti dalla comunità scientifica come molto esperti o "*key opinion leaders*" (KOL), che siano fra l'altro anche in grado di valorizzare i bisogni e il gradimento dei pazienti, può consentire di ottenere prestazioni del *software* confrontabili con quelle dei più esperti esseri umani.

La corretta identificazione dei KOL in termini di competenza, conoscenza, esperienza e altre caratteristiche consente di migliorare l'affidabilità del risultato complessivo. Si pensi ad esempio a come sia in alcuni casi anche necessario considerare la distribuzione geografica di tali esperti: linee guida europee possono essere diverse da quelle americane, certe etnie possono essere più prone a sviluppare certe patologie e non altre, eccetera.

Per la validazione di modelli basati su *machine learning* si suggerisce:

² In conformità alle definizioni presenti in MDR che inserisce prognosi e predizione alla definizione di dispositivi medici, tali modelli sono a tutti gli effetti dei dispositivi medici, e devono quindi essere certificati in base alla opportuna classificazione.

- stimare la “verità clinica” per mezzo del confronto delle opinioni di diversi KOL rispetto allo stesso dato, mantenendo come “verità” solo quella in cui c’è totale accordo, o consenso statisticamente significativo, ad esempio sulla base di *test* statistici come quello del Chi Quadro, oppure di un accordo sufficiente, cioè superiore ad una certa soglia in termini di una misura statistica di accordo, ad esempio l’Alfa di Krippendorff;

- la realizzazione di un *dataset* di validazione rappresentativo del *dataset* di *training* in termini di variabilità e distribuzione del dato, per quanto riguarda la popolazione di pazienti *target*, oppure che sia il più possibile diverso dal *dataset* di validazione per permettere valutazioni di *worst case* di variabilità. La rappresentatività può essere valutata in termini di similarità tra *dataset* per mezzo di *test* statistici, come ad esempio il *test* multivariato di Kolmogorov Smirnov; in questo caso, un *dataset* di validazione adatto ad uno scenario di “caso peggiore” sarà quello associato ad un p-value inferiore ad una determinata soglia, o il 5% o, in maniera ancora più conservativa, l’1%. Prestazioni di validazione inferiori ad una determinata soglia, la cosiddetta *minimum acceptable accuracy* (da definire caso per caso), potranno suggerire la necessità di riaddestrare il modello su dati più aggiornati o completi e quindi essere usati in un contesto di monitoraggio continuo della qualità e di “tecno-vigilanza”;

- la rigida separazione del *dataset* di validazione dal *dataset* di *training*, cioè il requisito che non vi siano dati in comune fra questi due *dataset* né che siano fatte trasformazioni su entrambi gli insiemi di dati, quali ad esempio normalizzazione o standardizzazioni sulla base di parametri statistici di uno dei due (per evitare il fenomeno detto di *data leakage*), è possibile utilizzando tecniche di convalida incrociata, ad esempio approcci *leave-one-out*, purché le accortezze di separazione fra *dataset* di *training* e di validazione siano mantenute per ogni iterazione di allenamento e verifica delle prestazioni.

L’ultimo punto è necessario per evitare il rischio che un malfunzionamento del *software* sia mascherato da una validazione “autoreferenziale”, o in altre parole, che le *performance* di classificazione del *software* siano inficiate dal riconoscimento di dati già appresi, per il noto fenomeno dell’*overfitting*.

Si suggerisce un esempio di criteri da rispettare per essere conformi alle indicazioni precedentemente elencate:

- costruire *dataset* di *training* e validazione con i medesimi criteri di inclusione ed esclusione;

- costruire il *dataset* di validazione ed il *dataset* di *training* tali da essere rappresentativi dello stesso intervallo di valori dei parametri associati ai pazienti inclusi nei *dataset*; ad esempio, particolare attenzione va posta nella distribuzione per sesso e per età, se per l'ambito di applicazione tali fattori hanno rilevanza;

- costruire il *dataset* di validazione ed il *dataset* di *training* tali da essere, dove adeguato, rappresentativi della variabilità nella popolazione reale di pazienti, ma il più possibile bilanciati nelle classi considerate.

La definizione dei *dataset* secondo questi requisiti consentirebbe di identificare la popolazione del *dataset* come la popolazione *target* del beneficio clinico atteso del dispositivo medico, e confermare l'adeguatezza del *software* per l'intera popolazione *target*. Allo stesso scopo, si consiglia di valutare la accuratezza del *software* anche attraverso *nested crossed validation* (convalida incrociata annidata) in maniera tale da poter riferire dati di accuratezza in termini di proporzioni di errori e i relativi intervalli di confidenza, in quanto questi ultimi forniscono una idea di quanto il risultato ottenuto su un campione di casi clinici estratti dalla popolazione di riferimento possa essere generalizzato ad altri campioni provenienti dalla medesima popolazione.

Il rispetto delle indicazioni elencate consente, almeno per i *test* funzionali, di approcciare il *software* come una scatola nera/*black box* a cui viene dato il compito di classificare un *set* di dati, la cui "verità clinica" è stata precedentemente accertata con metodi tradizionali. La validazione funzionale si potrà dire conclusa con successo se l'accuratezza del *software* (valutata sul *test set*) sarà almeno pari ad una *minimum acceptable accuracy*, un livello di riferimento che potrà essere determinato sulla base delle prestazioni desiderate dal dispositivo. In particolare la stima della *minimum acceptable accuracy* dovrà dipendere anche dalla valutazione dell'impatto di eventuali errori sulla salute del paziente. In ultimo, per la definizione di tale valore sarà possibile, secondo il principio di non inferiorità con lo stato dell'arte, fare ricorso alla letteratura specialistica (stato dell'arte), facendo riferimento esclusivamente a fonti che siano relative a popolazioni di pazienti comparabili. È necessario ricordare che in quest'ultimo caso i valori delle prestazioni saranno strettamente dipendenti dai dati utilizzati per la validazione, che potrebbero essere identici solo nel caso di dati pubblicamente disponibili. Successivamente, si potranno analizzare dato per dato eventuali scostamenti tra la valutazione data preliminarmente dal medico e quella data dal *software*, ed utilizzare questa analisi per una nuova iterazione di addestramento, nell'approccio noto con l'espressione di *active learning*.

È da notare che, in caso di modelli basati sul *machine learning*, l'approccio di validazione clinica in ambiente simulato presenta difficoltà elevate, poiché i dati di letteratura sono spesso non presenti o non reperibili, o sono disponibili in formati difficili da elaborare, non rappresentativi della popolazione, o deformati da diversi *bias*, tra i quali quello di selezione, genere, anagrafico e razziale. Inoltre, validare sul caso medio non darebbe nessuna garanzia di utilizzabilità della tecnologia su una popolazione reale. Il *worst case*, in questa logica, non è solo un limite tecnologico nella fase di acquisizione dei dati da analizzare, ma un paziente particolarmente diverso dal paziente medio.

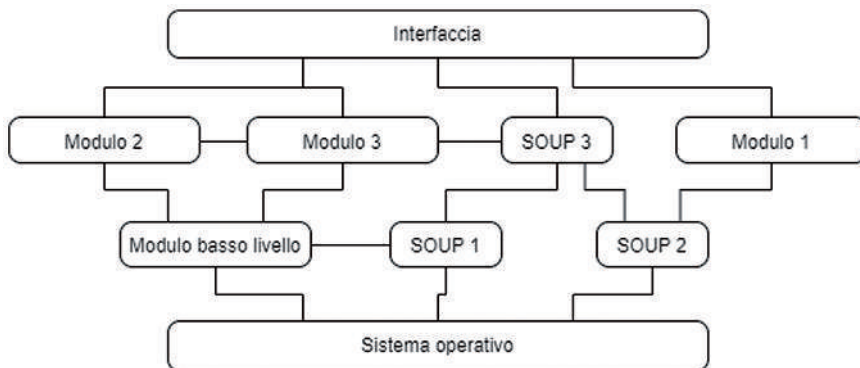
Appendice

A.1 Esempio di definizione di architettura del software e certificazione modulare

Si presenta a titolo esemplificativo uno schema di sistema IT composto da 3 livelli principali:

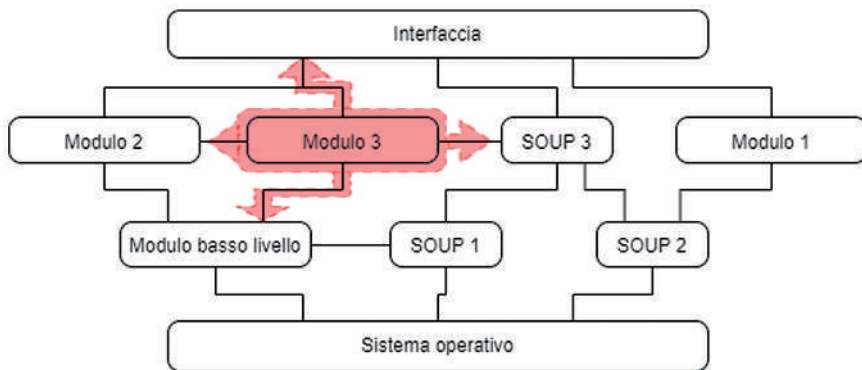
- un livello dedicato alla gestione di aspetti di interfacciamento fra resto del *software* e sistema operativo;
- uno strato intermedio organizzato in moduli, che contengono *software* specifici per modulo; di questi almeno un modulo ha uso previsto medicale;
- uno strato superiore che contiene l'interfaccia grafica e altri elementi per “collegare” i moduli l'un l'altro.

Figura 1 - Esempio di divisione in moduli di un sistema IT



Come esempio concreto, lo schema sopra riportato potrebbe comprendere una App in Android, con annesse SOUP di riconoscimento della posizione e del PIN di accesso allo schermo. Inoltre sono presenti delle SOUP per collegarsi a uno *smartwatch*. L'App presenta dei moduli di *self-tracking* per il benessere, ad esempio il contapassi (modulo 1) e il riconoscimento delle fasi di sonno (modulo 2). Il modulo n.3 rientra invece nella qualifica di dispositivo medico in virtù della sua funzione di riconoscimento di attacchi epilettici del paziente. Per il modulo “medicale” devono essere chiaramente identificati i limiti funzionali, per esempio (tramite segregazione) tutte le prestazioni funzionali elencate nell'uso previsto sono gestite dal modulo 3. In ogni caso, i vincoli di progettazione del modulo 3 avranno ripercussioni su altri moduli o altri livelli. In particolare, l'analisi del rischio può avere conseguenze su altri moduli, sui livelli di base e sull'interfaccia grafica principale. Se il sistema contiene SOUP che influenzano o permettono l'utilizzo del modulo medicale, vanno adottati i vincoli di progettazione dei dispositivi medici.

Figura 2 - Esempio di propagazione del rischio in un sistema IT



Conclusioni

La realizzazione di DTx richiede che la progettazione del dispositivo rispetti i requisiti essenziali tipici dei dispositivi medici. Attualmente la conoscenza dei requisiti regolatori per questa categoria di dispositivi

consente di avere una conoscenza pregressa sull'importanza della modularità dei *software*, fondamentale aspetto da valutare in termini di gestione del rischio e del cambiamento, sulle criticità derivanti dall'utilizzo di *software* di terze parti (*Software Of Unknown Provenance* - SOUP) e sugli approcci per la gestione di tali criticità.

In contrasto, non c'è ancora un consenso riguardo alcuni temi relativi allo sviluppo di DTx come la gestione dell'apprendimento incrementale delle intelligenze artificiali, che si presenta in contemporanea come promessa di continuo miglioramento delle prestazioni e minaccia di divergenza di quest'ultime, e la gestione delle verifiche in ambiente clinico simulato, di cui si riconosce l'importanza per la determinazione degli aspetti di sicurezza, ma di cui manca ancora una codifica univoca.

In questo contesto gli autori propongono di realizzare dei piani di test integrati che includano la verifica clinica simulata, la valutazione dell'usabilità e la verifica delle misure di minimizzazione del rischio, combinando, quando possibile, approcci *white box* e di *Explainable Artificial Intelligence* nella validazione tecnica dei vari elementi del *software*, in maniera tale da garantire ai pazienti che verranno coinvolti nella fase di validazione clinica il dispositivo più sicuro possibile, e al tempo stesso di consentire di effettuare un efficace monitoraggio dei rischi.

What is known

- Il concetto di architettura modulare e la sua importanza in termini di gestione del rischio e gestione del cambiamento
- La gestione dei SOUP (*Software of Unknown Provenance*)

What is uncertain

- La gestione dell'apprendimento incrementale delle intelligenze artificiali
- La gestione delle verifiche in ambiente clinico simulato, per determinare tutti gli aspetti di sicurezza prima della fase di validazione clinica

What we recommend

- Piano di *test* integrato composto da verifica clinica simulata, usabilità e verifica delle misure di minimizzazione del rischio per determinare il livello di sicurezza, prima di accedere agli studi clinici
- Utilizzare per quanto possibile un approccio *white box*

- Nel contesto della realizzazione di dispositivi basati su intelligenza artificiale, sfruttare un approccio di *Explainable Artificial Intelligence*, in maniera tale da permettere di identificare tempestivamente e mitigare eventuali rischi introdotti dagli algoritmi di *machine learning*.

Emiliano Casalicchio¹, Sebastiano Filetti², Sabrina Grigolo³,
Luigi V. Mancini¹, Alessandro Mei¹, Giulio Pagnotta¹,
Alice Ravizza⁴, Angelo Spognardi¹, Silvia Stefanelli⁵

Privacy e cybersecurity nell'ambito delle terapie digitali

1. Profili di tutela dei dati nelle terapie digitali

Le terapie digitali (DTx) sono *software* validati clinicamente che svolgono una funzione terapeutica: attraverso infatti una elaborazione di dati in ingresso restituiscono dati in uscita che hanno la capacità di influenzare il comportamento del paziente, generando un beneficio clinico (ad esempio una App che fornisce indicazioni al paziente migliorandone i problemi di insonnia).

Sotto il profilo della qualificazione giuridica, le DTx rientrano nella definizione di “dispositivo medico” ex art. 1 lett. a della Dir 93/42/CEE (da maggio 2021 nella definizione di dispositivo medico di cui all’art. 1 lett. 2 del nuovo Regolamento UE 2017/745, cosiddetto MDR): la loro produzione e commercializzazione deve pertanto rispettare le suddette discipline.

Le DTx, per le loro modalità di funzionamento intrinseco, svolgono la propria azione trattando dati inerenti lo stato di salute del paziente che rientrano nella nozione di “*particolari categorie di dati*” (ex art. 4 lett. 15 del Regolamento UE 2016/679). Occorrerà quindi analizzare i profili giuridici inerenti tale tipologia di trattamento, alla luce del recente Regolamento UE 2016/679 (cosiddetto GDPR).

Nel presente lavoro - per ragioni di economia di spazi - si analizzeran-

¹Dipartimento di Informatica, Sapienza Università di Roma

²School of Health, UnitelmaSapienza, Roma

³Accademia del Paziente Esperto EUPATI Onlus

⁴Use-Me-D, Torino

⁵Studio Legale Stefanelli & Stefanelli, Bologna

no solo le principali problematiche relative ai profili di trattamento dei dati in relazione alle DTx, tralasciando i profili generali del GDPR.

1.1 Ruoli soggettivi nel trattamento dei dati

Il primo elemento su cui puntare l'attenzione è la determinazione dei ruoli soggettivi nel trattamento dei dati: in altre parole qual è il soggetto che riveste il ruolo di Titolare del trattamento dei dati e quali sono, a cascata, gli altri ruoli soggettivi.

Ai sensi dell'art. 4 punto 7) del GDPR, infatti, il Titolare del trattamento è il soggetto che determina "*finalità e mezzi del trattamento*" ed è colui che ha la generale responsabilità giuridica di garantire il corretto trattamento dei dati.

Alla luce poi della generale interpretazione della disciplina e delle recentissime Linee Guida dell'*European Data Protection Board* "*Guidelines 07/2020 on the concepts of controller and processor in the GDPR*" (draft emanato in data 7 settembre 2020) si può affermare che il ruolo di Titolare (ed in generale tutti i ruoli del GDPR) non possono essere definiti in maniera aprioristica, ma devono discendere dai profili concreti di trattamento dei dati.

In sostanza occorre indagare quale soggetto - nella realtà concreta - determina le finalità per le quali i dati vengono trattati, nonché le modalità secondo le quali ciò avviene.

Per quanto riguarda le DTx si ritiene che possano configurarsi due ipotesi:

- la prima vede quale Titolare la struttura sanitaria o il singolo medico che prescrive la DTx.

In questo caso il fabbricante della DTx sarà presumibilmente nominato quale Responsabile del trattamento dei dati ex art. 28 in quanto svolge sui dati operazioni di conservazione ed organizzazione dei dati stessi (senza però, in questo caso, poter definire le finalità di trattamento). Da segnalare che, in questa ipotesi, il soggetto qualificato come fabbricante della DTx, pur rivestendo il ruolo di Responsabile del trattamento dei dati, dovrà comunque mantenere il ruolo di Titolare per tutti quei trattamenti strettamente connessi. Tale soggetto - proprio in quanto *fabbricante del dispositivo medico* - sarà tenuto a trattare i dati per alcune finalità che discendono legislativamente dalla sua qualifica di fabbricante ex MDR, solo a titolo di esempio la sorveglianza *post* commercializzazione (art. 83 MDR) e la vigilanza sul dispositivo medico (art. 89 MDR).

- La seconda ipotesi vede invece come Titolare del trattamento dei dati lo stesso fabbricante della DTx: in questo caso tale soggetto avrà la piena responsabilità di tutti gli adempimenti del GDPR. Ovviamente la struttura sanitaria/medico prescrittore, pur non avendo in questo caso ruoli

specifici in ambito di trattamento dei dati, dovranno poter accedere ai dati di *input* ed ai dati di *output* del paziente ai fini di seguire lo sviluppo e l'andamento della terapia (presumibilmente in qualità di autorizzati al trattamento ex art. 29 GDPR).

1.2 Principi generali del trattamento

Il soggetto che si qualifica come Titolare del trattamento dovrà poi garantire che i dati vengano trattati nel rispetto dei principi del trattamento. Tali principi sono elencati all'art. 5 del GDPR.

Nell'ambito delle DTx il rispetto di tali principi presenta le seguenti peculiarità:

a) Principio di liceità

Il trattamento dei dati può avvenire solo ove ci sia una base giuridica che legittima il trattamento stesso.

Nel caso delle DTx il trattamento riguarda dati relativi alla salute (che rientrano nella nozione di "particolari categorie di dati") la cui base giuridica è da ricercare nell'art. 9 del GDPR.

La base giuridica potrà poi cambiare a seconda del soggetto che riveste il ruolo di Titolare.

Ove infatti il ruolo di Titolare sia ricoperto dalla struttura sanitaria o dal medico, la base giuridica di trattamento potrà essere l'art. 9 comma 1 lett. h) che consente il trattamento di dati relativi alla salute ai soggetti che operano in ambito sanitario (art. 9 comma 3) per finalità di "*diagnosi, assistenza o terapia sanitaria*".

Ove invece il Titolare del trattamento sia il fabbricante del dispositivo medico (che non può essere legittimato ai sensi dell'art. 9 lett. h) e comma 3), la base giuridica del trattamento potrà presumibilmente essere il consenso del paziente (art. 9 lett. a).

b) Principio di limitazione della finalità

Altro cardine del sistema è il principio di finalità del trattamento.

L'art. 5 lett. b) del GDPR stabilisce infatti che il Titolare è tenuto a definire, prima di iniziare il trattamento, le finalità (cioè gli scopi) per cui tratta i dati ed a trattare i dati solo per le finalità prestabilite (che dovranno altresì essere dichiarate nell'informativa - si veda paragrafo successivo sul principio di trasparenza).

Nelle DTx la finalità principale sarà senza dubbio quella di "*diagnosi,*

assistenza o terapia sanitaria” e quindi di miglioramento dello stato di salute del paziente. Tale finalità peraltro giustifica la destinazione d’uso sanitaria e, quindi, la qualificazione giuridica come dispositivo medico.

I dati raccolti, però, potranno poi essere usati per altre finalità, quali ad esempio la sorveglianza *post-commercializzazione* del dispositivo medico stesso (art. 83 MDR) che - come sopra accennato - troverà la sua base giuridica nella stessa disciplina normativa dell’MDR.

Un’altra finalità di trattamento potrebbe essere poi la ricerca scientifica (nell’ampia nozione del Considerando 159 dell’MDR). In questo caso occorrerà definire (anche in ragione della possibile diversa titolarità) quali possono essere le basi giuridiche di trattamento (ad esempio l’art. 9 lett. h) se il Titolare del trattamento per ricerca scientifica è una struttura pubblica, oppure un separato consenso del paziente se il Titolare è l’azienda privata di produzione della DTx.

Infine un breve accenno al trattamento dei dati (del paziente e/o dei medici e operatori sanitari) per finalità di *marketing*: in questo caso si ritiene che la base giuridica del trattamento dovrà essere (in entrambe le ipotesi di titolarità sopra riportate) il consenso del paziente. Sotto questo profilo si precisa che il consenso dell’interessato (medico e/o paziente) dovrà essere libero (cioè senza pressioni di alcun genere) e consapevole (quindi a seguito di una informativa chiara e comprensibile - si veda il punto successivo sul principio di trasparenza).

Da ultimo alcune considerazioni specifiche collegate proprio al peculiare trattamento attraverso i *software*. Come noto, alcuni *software* possono oggi operare anche in forza di sistemi di autoapprendimento (cosiddetto *machine learning*): in alcuni casi le funzioni di *machine learning* più avanzate possono portare a finalità di trattamento diverse rispetto a quelle definite all’inizio dell’operatività del *software*. Ove questo avvenga ci si potrebbe trovare di fronte all’ipotesi di trattamenti per finalità con assenza di idonea base giuridica.

Sotto questo profilo appare opportuno - specie in casi come quello delle DTx - che i *software* che operano in sistemi di autoapprendimento siano programmati in modo che la loro operatività non sfugga al controllo dell’uomo.

c) *Principio di trasparenza*

Nel sistema del GDPR è data grande importanza al principio di trasparenza. L’interessato infatti (nel nostro caso il paziente che usa la DTx) rimane sempre e comunque il “proprietario” dei suoi dati e deve essere messo nella condizione di poter comprendere con esattezza *come* e *perché* i suoi dati vengono trattati, e quindi poter decidere sui dati stessi.

Il principio di trasparenza indicato all’art. 5 lett. a) trova poi la sua de-

clinazione più precisa negli art. 12 e successivi del GDPR, ed in particolare nell'art. 13 che disciplina la cosiddetta *informativa privacy*.

Tramite l'informativa, infatti, il Titolare deve chiarire al paziente per quali finalità tratta i suoi dati, e come gli stessi vengono trattati (compresa la conservazione dei dati, indicando altresì il Paese in cui i dati sono trasmessi e/o conservati).

Nel settore delle DTx (che operano tramite *software*) si rilevano poi in particolare alcuni profili. In primo luogo si evidenzia che l'art. 13.2 lett. f, stabilisce che il Titolare debba fornire all'interessato le informazioni relative alla “*esistenza di un processo decisionale automatizzato, compresa la profilazione di cui all'articolo 22, paragrafi 1 e 4, e, almeno in tali casi, informazioni significative sulla logica utilizzata, nonché l'importanza e le conseguenze previste di tale trattamento per l'interessato*”.

Ora, seppure si reputi che la DTx possa non considerarsi strettamente un “processo decisionale automatizzato” secondo la nozione del GDPR (in quando vi è sempre l'intervento di un medico o sanitario), ciò non toglie che la delicatezza della tipologia di trattamento suggerisca un atteggiamento di massima trasparenza in capo al Titolare.

Sotto questo profilo, un aiuto è fornito da una recente guida pubblicata dall'*Information Communication Officer* - ICO (il Garante inglese) in ambito di Intelligenza Artificiale (AI) “*Explaining decisions made with AI - Draft guidance for consultation*”.

Il documento, chiaramente assunto per i *software* di intelligenza artificiale, può essere comunque considerato un ottimo strumento di *best practice* anche per i *software* non qualificabili come AI.

Molto sinteticamente, nel documento sopra citato, il Garante britannico precisa che il Titolare del trattamento deve decidere come articolare l'informativa tenendo in considerazione i seguenti elementi: 1) il settore nel quale viene impiegato il modello di AI, 2) l'impatto sull'individuo, 3) la tipologia di dati trattati, 4) l'urgenza della decisione, 5) i soggetti a cui è destinata l'informativa.

I contenuti dell'informativa possono, secondo l'ICO, essere divisi in due macro-categorie:

a. spiegazioni “*process-based*”: si tratta di spiegare che nel corso del processo decisionale sono state seguite tutte le *best practices* di *design* e progettazione del *software*;

b. spiegazioni “*outcome-based*”: si tratta di chiarire il risultato di una decisione specifica, fornendo, in un linguaggio semplice e comprensibile a tutti, informazioni sul ragionamento seguito.

Infine il Garante elenca sei tipi di informazioni, che a seconda dei casi

possono rientrare nell'ambito del *process-based* o dell'*outcome-based* (for-
nendo anche indicazioni e *checklist* su come implementarle).

Molto in sintesi:

1) La motivazione del trattamento (*rationale explanation*): è opportu-
no spiegare le ragioni che hanno portato ad una decisione, pronunciata in
un contesto accessibile e in modo non tecnico.

2) La responsabilità del trattamento (*responsibility explanation*): è oppor-
tuno indicare chi è coinvolto nello sviluppo, nella gestione e nell'attuazione di
un sistema di AI, e chi contattare per una revisione umana della decisione.

3) I dati trattati (*data explanation*): occorre specificare quali dati sono
stati utilizzati in una determinata decisione e come sono stati utilizzati.

4) La correttezza nel trattamento (*fairness explanation*): è opportuno
spiegare i cardini di funzionamento del *software* e come lo stesso garanti-
sce l'imparzialità nel trattamento.

5) La sicurezza e prestazioni (*safety and performance explanation*): oc-
corre spiegare come funziona il *software* illustrandone l'accuratezza, l'affi-
dabilità, la sicurezza e la robustezza delle sue decisioni.

6) L'impatto (*impact explanation*): occorre chiarire i passaggi compiuti
attraverso la progettazione e l'implementazione di un sistema di AI per
considerare e monitorare gli impatti che l'uso di un sistema e le sue deci-
sioni hanno, o possono avere, su un individuo, e su una società più ampia.

Come già accennato, le indicazioni sopra riportate non rivestono natu-
ra obbligatoria ma sono solo *best practice* che, suggerite da ICO per le in-
formative in ambito di AI, possono trovare applicazione ovviamente anche
in *software* non qualificabili come AI.

Infine per quanto attiene alle modalità di somministrazione dell'infor-
mativa al paziente, nel caso di DTx che sia una App si suggerisce l'analisi
della Linea Guida WP 29 "Linea Guida sulla trasparenza dei dati, parere
WP 29 2/2013 sulle Applicazioni per dispositivi intelligenti", nonché il
documento della *European Union Agency for Cybersecurity* (ENISA) titola-
to "*Privacy and Data Protection in Mobile Application*".

d) Principio di correttezza

Un altro principio che dovrà essere garantito dal Titolare è quello di
correttezza. Il principio di correttezza attiene alla ragionevole aspettativa
di trattamento dei dati da parte dell'interessato.

A parere di chi scrive, la "ragionevole aspettativa" dell'interessato sembra
racchiudere molti degli aspetti relativi ai profili di eticità del *software*. Ne de-

riva che il rispetto del principio di correttezza dei dati di cui all'art. 5 GDPR comporta - in sostanza - il rispetto dei principi di eticità del trattamento.

Ad avallo di questa tesi si segnala che l'ICO, nella "*Guidance on AI and data protection*" e in particolare nella sezione relativa a "*How do the principles of lawfulness, fairness and transparency apply to AI?*", afferma:

"... if you use an AI system to infer data about people, in order for this processing to be fair, you need to ensure that:

- the system is sufficiently statistically accurate and avoids discrimination; and
- you consider the impact of individuals' reasonable expectations."

In relazione a tale aspetto si richiamano anche i contenuti del documento del Comitato Nazionale di Bioetica intitolato "*Mobile - health e applicazioni per la salute: aspetti bioetici*" del 28 maggio 2015.

e) Principio di minimizzazione dei dati

Ulteriore principio da rispettare è quello della minimizzazione dei dati. In forza di tale principio possono essere raccolti e trattati solo i dati che appaiono "necessari" in ragione della finalità dichiarata nell'informativa. Il rispetto del principio di minimizzazione quindi non è "astratto" o "predefinito" ma è strettamente collegato alle finalità di trattamento che il Titolare ha dichiarato nell'informativa.

Solo a titolo di esempio le *informazioni raccolte* (e poi trattate) potrebbero essere diverse se le operazioni di trattamento avvengono solo per "*diagnosi e cura*" oppure anche per finalità di "*marketing*".

Occorrerà quindi fare riferimento alle finalità di trattamento identificate e, alla luce di queste, valutare se le informazioni che vengono raccolte (che sono "dati") sono indispensabili per la finalità stessa.

f) Principio di esattezza dei dati

Nell'ambito dei trattamenti effettuati tramite *software*, il principio di esattezza dei dati previsto nell'art. 5 del GDPR appare particolarmente rilevante. Tale principio impone infatti (in via generale) che ogni dato trattato sia "esatto" ed "aggiornato", e che siano pertanto adottate tutte le misure ragionevoli e necessarie per la rettifica dei dati inesatti.

Nello specifico campo dei *software* (e quindi della DTx) l'esattezza del dato deve essere vista sia come necessità iniziale che come obiettivo finale, coinvolgendo quindi anche l'esattezza del "funzionamento del *software*": l'esattezza, in poche parole, deve rappresentare il *fil rouge* dell'intero percorso del dato. È infatti pacifico che se i dati di ingresso non sono esatti o corretti, ne verrà inficiato l'intero processo e il *software* fornirà dati in uscita non precisi.

Tale profilo nell'ambito della DTx si rileva peraltro fortemente anche sotto il profilo della responsabilità da prodotto difettoso del dispositivo medico, nonché sotto il conseguente profilo della responsabilità sanitaria della struttura/medico che somministra la DTx. La non correttezza del dato in uscita potrebbe infatti inficiare le decisioni terapeutiche e quindi compromettere la salute e la sicurezza del paziente.

L'aspetto dell'esattezza dei dati appare poi ancor più impattante ove il *software* lavori in base a sistemi di *machine learning* e di intelligenza artificiale.

g) Principio di limitazione della conservazione dei dati

Il GDPR stabilisce infine che i dati devono essere conservati per il tempo limitato al raggiungimento delle finalità per le quali sono stati raccolti. Nel campo delle DTx, trattandosi di dati utilizzati per la terapia, si reputa che la conservazione possa seguire le regole della conservazione della cartella clinica (nell'ipotesi che il Titolare sia la struttura pubblica), oppure possa essere un tempo di conservazione per almeno (se non oltre) i 10 anni, anche allo scopo del mantenimento delle prove ai fini della responsabilità in sede civile, penale ed amministrativa.

1.3 Il processo decisionale automatizzato e la profilazione

Un ulteriore profilo che merita un breve approfondimento è quello relativo all'art. 22 del GDPR sui trattamenti automatizzati e sulla profilazione. Il tema è già stato in precedenza accennato nel paragrafo relativo al principio di trasparenza, per quanto attiene alle informazioni da fornire all'interessato.

In questa sede si intende invece solo precisare gli eventuali adempimenti connessi a tale fattispecie. Più esattamente l'art. 22 stabilisce che l'interessato ha il diritto di non essere sottoposto a una decisione che si basi "unicamente" su un trattamento automatizzato, compresa la profilazione, ove tale trattamento produca effetti giuridici che lo riguardano.

Le Linee Guida dell'Article 29 Working Party (WP) "*Linee guida sul processo decisionale automatizzato relativo alle persone fisiche e sulla profilazione ai fini del regolamento 2016/679*" stabiliscono poi che si qualifica "processo decisionale automatizzato" il "*processo di prendere una decisione con mezzi automatizzati senza alcun coinvolgimento umano. Queste decisioni possono essere basate su dati reali, nonché su profili creati digitalmente o su dati derivati*".

Si reputa pertanto che, in linea generale, le DTx non rientrino strettamente nella nozione di "processo decisionale automatizzato" in quanto le decisioni assunte (che incidono sulla sfera giuridica del paziente) difficilmente appaiono "automatiche", mentre sembrano essere per lo

più assunte con l'intervento di un sanitario.

Resta inteso che, ove invece si ritenga che l'*output* del *software* sia tale da potersi considerare automaticamente incidente sulla sfera giuridica del paziente, senza un intervento diretto del sanitario, la disciplina dell'art. 22 dovrà trovare piena applicazione. In particolare le modalità di tale trattamento richiedono un consenso *ad hoc*.

Per quanto riguarda invece la profilazione si segnala che si tratta di una operazione di trattamento di cui il GDPR si occupa solo nel sopra citato art. 22, e per la quale sembra quindi che il consenso sia richiesto solo ove vi sia un trattamento automatizzato.

1.4 La valutazione d'impatto

L'art. 35 del GDPR stabilisce che ove i dati vengano trattati attraverso l'uso di nuove tecnologie e tale trattamento possa presentare un rischio elevato per i diritti dell'interessato, il Titolare, prima di procedere al trattamento, deve effettuare una valutazione d'impatto.

Si tratta, nella sostanza, di un documento che deve contenere:

- una descrizione sistematica dei trattamenti previsti e delle finalità del trattamento
- una valutazione della necessità e proporzionalità dei trattamenti tenuto conto della finalità (e quindi in un rapporto fra rischi e benefici)
- una valutazione di come il trattamento potrebbe impattare sui diritti degli interessati (es. diritto alla salute) e dei relativi rischi nel caso di impatto.

Senza dubbio il trattamento dati effettuato da una DTx, proprio perché opera attraverso un *software* e proprio perché può impattare significativamente sulla salute del paziente, richiede una valutazione d'impatto preliminare.

Appare infine rilevante, in questa specifica sede, segnalare che, nello svolgere la valutazione d'impatto, il Titolare del trattamento può decidere di raccogliere le opinioni degli interessati o dei loro rappresentanti sul trattamento previsto.

2. La sicurezza e l'integrità dei dati nelle DTx

I due documenti MDCG⁽¹⁾ e MDRF⁽²⁾ forniscono una panoramica su quelli che sono i rischi di *cybersecurity* per *medical devices* e indicazioni riguardo le buone pratiche per garantire la sicurezza in fase di progettazione, implementazione e post-produzione di un generico sistema o applicazione medica. In

particolare, nel primo documento sono presentati i requisiti di sicurezza per i dispositivi medici che devono essere garantiti a livello legislativo europeo, affrontando, in termini puntuali, temi di *cybersecurity*, quali l'efficacia delle misure di sicurezza, l'analisi e la gestione dei rischi durante l'intero ciclo di vita dei dispositivi medici e, come affrontato anche in precedenza, la gestione della protezione della *privacy* e dei dati. Nel secondo documento, invece, sono presentati i principi e le pratiche per gestire la sicurezza dei dispositivi medici, in modo da garantire la completa aderenza ai regolamenti legislativi europei. Entrambi i documenti offrono una sistematica trattazione delle pratiche da seguire, poiché partono dalle definizioni basilari della sicurezza informatica e affrontano in maniera ampia, ma generica, la tematica della gestione dei rischi e delle minacce. Nonostante l'ampiezza dei loro contenuti, i due documenti non forniscono indicazioni specifiche per i requisiti di sicurezza per le terapie digitali, ma si limitano ad elencare requisiti di sicurezza per generici dispositivi medici. Inoltre, i contesti in cui i documenti si muovono sono obbligatoriamente molto indicativi, per poter essere applicati in maniera esaustiva ai diversi possibili tipi di dispositivi medici. Se si vuole, però, contestualizzare maggiormente l'approccio alla sicurezza e, quindi, applicare i principi di sicurezza alle terapie digitali, è fondamentale ridurre il livello di astrazione e cercare di fornire una visione più dettagliata da usare come riferimento. Le terapie digitali, infatti, hanno delle peculiarità specifiche che necessitano di essere trattate approfonditamente e che, in un certo senso, rendono atipico il caso d'uso. Si pensi alle differenze che passano fra un dispositivo medico, come ad esempio una pompa professionale per infusione chemioterapica, e un servizio di terapia digitale che un paziente utilizza sul suo *smartphone*. Senza entrare nel merito della possibile complessità del *software* dei due dispositivi, al produttore della terapia digitale non è data la semplice possibilità di avvalersi di un supporto *hardware* fidato/garantito (*trusted*), poiché lo *smartphone* personale del paziente è esposto ad ulteriori e inevitabili minacce: questo fatto estende in maniera ampia ed evidente la superficie di attacco rispetto ad un classico dispositivo medico. Tale perimetro più ampio di minaccia nel caso di terapia digitale è da considerare durante la fase di sviluppo e dell'analisi e gestione dei rischi.

Per una maggiore comprensione di questa lacuna, nel seguito verrà descritta l'architettura di una generica applicazione di terapia digitale (*Software as Medical Device*, SaMD) e verranno poi analizzate le minacce interne ed esterne (*insider threat* e *outsider threat*), in modo da poter descrivere in maniera più semplice, con un esempio di riferimento, i concetti e le pratiche per la *cybersecurity* nel contesto delle terapie digitali.

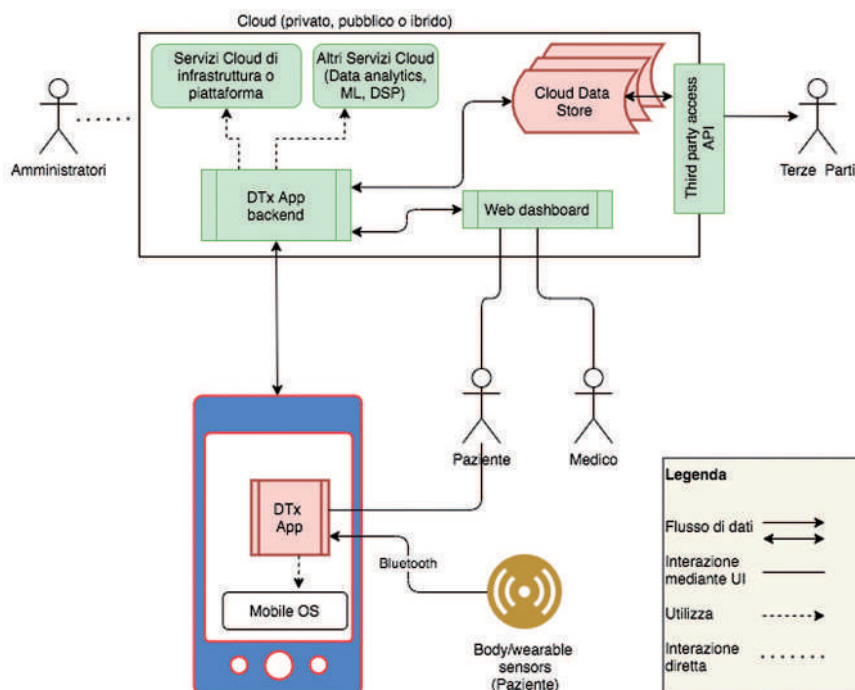
2.1 Architettura di riferimento

L'architettura generale di riferimento per un sistema per l'erogazione di un servizio di Terapia Digitale (nel seguito DTx⁽³⁾ o SaMD) può essere schematizzata come in figura 1.

La DTxApp, ovvero l'App che costituisce il principale mezzo di accesso alla terapia digitale, è composta da due macro-componenti principali:

- la prima, *DTxApp*, risiede e viene eseguita sul dispositivo *mobile* del paziente. Nel seguito assumeremo che la *DTxApp* è stata sviluppata usando un *pattern cross-platform* o *hybrid-web*⁽⁴⁾
- la seconda componente, *DTxApp backend*, risiede e viene eseguita su una piattaforma *cloud* e può svolgere diverse funzioni come ad esempio accesso a dati memorizzati nel *Cloud Data Store* (CDS), scrittura di dati nel CDS, analisi o processamento dei dati, esecuzione di algoritmi di *digital therapy* ed esecuzione di algoritmi di *engagement*. La *DTxApp backend* of-

Figura 1 - Architettura di riferimento di un sistema per l'erogazione di un servizio di terapia digitale



fre una serie di *application programming interface* (API) che verranno utilizzate dalla *DTxApp* e dalla *Web dashboard*.

La *Web Dashboard* è un portale *web* che tipicamente permette di accedere ad un sottoinsieme (oppure un soprainsieme, a seconda del ruolo ricoperto dal soggetto che vi accede, ad esempio paziente, *caregiver* oppure medico) delle funzionalità offerte dalla *DTxApp*.

Sul *cloud*, che può essere pubblico, privato o ibrido a seconda delle esigenze, risiedono e vengono eseguiti anche altri servizi di supporto quali, ad esempio, meccanismi di autenticazione, di gestione dei profili utenti (e delle terapie), di accesso/memorizzazione dati dinamici, strumenti di *data analytics*, di riconoscimento vocale e di immagini, di monitoraggio, di *data stream processing* (DSP), solo per citarne alcuni. C'è da porre in evidenza che il *Cloud Data Store* che mantiene i dati dei pazienti e delle terapie dovrebbe essere gestito da un *cloud provider* specializzato nella gestione dei dati sanitari o che sia certificato per tale scopo (ad es. HIPAA, HITRUST CSF, ISO/IEC 27018).

Infine, il sistema DTx/SaMD potrebbe mettere a disposizione ulteriori API (le “*Third party access API*” in figura), per consentire a sistemi di terze parti di accedere ai dati raccolti (ad esempio il Ministero della Salute, le farmacie, oppure aziende farmaceutiche che producono e distribuiscono farmaci tradizionali abbinati alla terapia digitale).

Veniamo ora ad analizzare chi sono gli attori che interagiscono con il sistema:

- **Il paziente** è il soggetto che accede alla *DTxApp* mediante il dispositivo *mobile* personale su cui l'*App* è installata. L'*App* mette a disposizione del paziente una interfaccia utente (UI). La *DTxApp* tipicamente consente anche di monitorare alcuni parametri vitali del paziente, attraverso sensori *wireless*, impiantabili o indossabili (*implantable/wearable body sensors*). Il paziente, inoltre, può interagire con la *DTxApp* attraverso la *Web dashboard*, ad esempio attraverso un *personal computer*.

- **Il caregiver** è la persona di riferimento che normalmente affianca il paziente nella quotidianità. Rappresenta colui/colei che risponde alle chiamate, che ricorda le terapie, che accompagna il paziente lungo il percorso diagnostico-terapeutico ed assistenziale e che si prende in carico della cura quotidiana. Il *caregiver* accede anch'esso al sistema DTx/SaMD mediante *DTxApp* o *Web dashboard*.

- **Il medico** accede al sistema mediante la *Web dashboard* per controllare lo stato del paziente e l'evoluzione della terapia.

- **Il professionista sanitario** (infermiere, logopedista o altro profilo sanitario) prende in carico, su prescrizione del medico, eventuali bisogni e/o interventi derivanti dalla lettura dei dati trasmessi. Il professionista sanita-

rio accede al sistema DTx/SaMD mediante *Web dashboard*.

- **Le terze parti** sono soggetti che possono accedere ai dati, tipicamente aggregati e anonimizzati mediante apposite API, come ad esempio farmacie o produttori di farmaci abbinati alla terapia digitale, il Ministero della Salute, etc.

- **Gli amministratori**, non considerati in questa trattazione, sono i soggetti incaricati di gestire la piattaforma *cloud* della DTx/SaMD.

Ai fini della comprensione delle possibili minacce *cyber*, è importante anche spiegare brevemente come interagiscono le varie componenti del sistema *DTxApp*. Sempre facendo riferimento all'architettura riportata in *figura 1* (partendo dal basso):

- I sensori forniscono i dati mediante *bluetooth* o altro protocollo *wireless* alla *DTxApp*.

- La *DTxApp*, installata e in esecuzione sul dispositivo *mobile* del paziente, utilizza le funzionalità del sistema operativo (Android o IOS) per quanto riguarda l'accesso alle risorse (ad es. memoria locale) e le operazioni di I/O (ad esempio uso della rete *Internet*, del *display*, dell'audio, della fotocamera).

- La *DTxApp* comunica con *DTxApp backend* per eseguire procedure quali autenticazione, accesso al profilo utente e alla terapia, accesso a dati dinamici, invio di dati generati da sensori o dalla *DTxApp* stessa, etc. L'interazione tra *DTxApp* e *DTxApp backend* avviene attraverso *Internet*, solitamente mediante *web services* (API REST).

- *DTxApp backend* utilizza i servizi della piattaforma *cloud* per garantire prestazioni, affidabilità e sicurezza, come ad esempio bilanciamento del carico, servizi di *scaling* delle risorse, distribuzione geografica, ridondanza, VPN, *firewall*, etc...

- *DTxApp backend*, a sua volta, può anche utilizzare i servizi forniti dal *cloud* quali autenticazione, gestione dei profili utenti, cifratura dei dati, piattaforme scalabili per l'analisi dei dati (ad es. Hadoop) o per il *data stream processing* (ad es. Spark).

- *DTxApp backend* legge e scrive dati da uno o più *Cloud Data Store*.

- La *Web dashboard* utilizza le API fornite dal *DTxApp backend* per l'accesso *web* alle funzionalità della *DTxApp* e alla *Digital therapy*.

2.2 Analisi delle minacce

Nel seguito verranno esaminate le minacce *cyber* del sistema di terapia digitale introdotto nella sezione precedente.

Molte delle componenti del sistema DTx/SaMD in *figura 1* (quelle rappresentate in verde) possono essere messe in sicurezza utilizzando buone pratiche e tec-

nologie *standard*, come anche evidenziato nei documenti MDCG e MDRF. In particolare, sono disponibili soluzioni tecnologiche e controlli di sicurezza per le reti e i protocolli di comunicazione (ISO/IEC 27033 Parti da 1 a 6), per i servizi *cloud* (ISO/IEC 27017) e per le applicazioni che vengono eseguite sul *cloud* come parte integrante o supporto alla terapia digitale. Viceversa, la *DTxApp* (l'*App* eseguita sul dispositivo *mobile* dell'utente) ed il *Cloud Data Store* (rappresentati in rosso nella *figura 1*) sono i nodi deboli del sistema e richiedono un'analisi particolare.

2.2.1 Principali minacce della componente *Cloud Data Store*

Il *Cloud Data Store* (CDS) è sicuramente una delle risorse più appetibili per chi volesse attaccare il sistema⁽⁵⁾. Come evidenziato da Tang et al.⁽⁶⁾, i *Cloud Data Store* possono essere soggetti a vari tipi di minacce, come ad esempio il furto di dati o la loro divulgazione, l'accesso illegale, la corruzione o perdita di dati, e la violazione della *privacy*. Tali minacce possono essere perpetrate da *hacker*, *cloud service provider* curiosi (ovvero che possono accedere ai dati e agli accessi degli utenti) o *cloud service provider* vulnerabili (ovvero che possono perdere o compromettere i dati). Recentemente, la comunità scientifica ha proposto diverse tecniche per rendere sicuri i CDS, ma tali soluzioni non sono ancora mature. Inoltre, le tecniche da utilizzare dipendono strettamente dallo specifico uso del CDS e dai requisiti di sicurezza.

Ad esempio, se è necessario effettuare delle ricerche sui dati preservandone la confidenzialità, viene consigliato l'impiego di tecniche crittografiche che permettano di ricercare un'informazione all'interno di un *database* cifrato (*searchable encryption*)⁽⁷⁾: solo il risultato finale verrà decifrato. Se invece è di interesse garantire la confidenzialità dei dati durante la loro elaborazione per mezzo di un'applicazione (ad esempio *DTx backend* o applicazioni di terze parti), dovrebbero essere utilizzate tecniche crittografiche dette *homomorphic encryption*⁽⁸⁾ che permettono di effettuare calcoli sui dati cifrati senza la necessità di decriptare il dato stesso. Nel caso in cui il *provider* di terapia digitale sia interessato a condividere i dati con le terze parti, i medici e i pazienti stessi, è necessario preservare la controllabilità dell'accesso ai dati e l'integrità del dato. Andranno quindi usati innovativi protocolli per il controllo degli accessi, come ad esempio:

- *selective encryption*⁽⁹⁾, che consente un accesso selettivo a dati cifrati mediante l'uso di avanzate tecniche di gestione delle chiavi di cifratura;
- *attribute-based encryption*⁽¹⁰⁾, ovvero una tecnica di gestione delle politiche di accesso ai dati cifrati in base ai privilegi degli utenti (ad es. medici, pazienti, terze parti, amministratori);
- *provable data possession*⁽¹¹⁾, che permette al fornitore del servizio

DTx/SaMD di verificare che i dati memorizzati in un CDS siano corretti (utile nel caso in cui il CDS non sia sotto il controllo di DTx/SaMD *provider* ma affidato a terze parti);

- *proof of retrievability*⁽¹²⁾, che permette di verificare che un *file* sia intatto e sempre a disposizione degli utenti legittimi.

Infine, è importante considerare il problema della *privacy* degli utenti che accedono ai dati memorizzati nel CDS e ai servizi *cloud* (DTx/SaMD). Differenti tecniche innovative sono state proposte, come ad esempio:

- *Access pattern protection*⁽¹³⁾, per mascherare il comportamento degli utenti che accedono ad un servizio *cloud* (osservando, infatti, tali comportamenti chi attaccasse il sistema può dedurre varie informazioni sensibili dell'utente);
- *Query privacy protection*⁽¹⁴⁾, per mascherare le associazioni tra gli indici e le parole chiave usate per le ricerche e i dati corrispondenti;
- *User identity protection*⁽¹⁵⁾, per mantenere segreta l'identità di un utente che accede ai dati (a seguito della sua autenticazione).

2.2.2 Principali minacce della componente DTxApp

Le pratiche di sicurezza introdotte in MDCG e MDRF, benché generalmente riconosciute come efficaci, possono avere piena applicazione in una infrastruttura dove c'è completo controllo di ogni singola componente rappresentata in *figura 1*. La principale differenza tra un *Medical Device* (MD) ed un SaMD è proprio l'infrastruttura ed il controllo che si può avere su di essa. Mentre in un classico MD, come potrebbe essere un *pacemaker*, il produttore ha la possibilità di controllare e certificare ogni aspetto dello sviluppo, dal *firmware* ai protocolli di comunicazione, al sistema di *update* e così via, in una generica SaMD ci troviamo in uno scenario nel quale si affida gran parte del controllo della sicurezza a fattori esterni, legati al sistema operativo (Android oppure iOS) del dispositivo *mobile* del paziente e che risulta essere fuori dal controllo del produttore di DTx/SaMD.

Nello specifico, come affermato nella “*Practice 4 - Secure implementation*” di MDCG, ogni componente del sistema fornito esternamente deve sottostare alle pratiche definite in “*Practice 1 - Security management*”, che però sono insufficienti nel mantenere un elevato *standard* di sicurezza nei casi di DTx/SaMD, almeno rispetto alla sicurezza del dispositivo *mobile* del paziente.

Infatti, dato il costante aumento di *malware* su piattaforme mobile, c'è la non remota possibilità che lo *smartphone* del paziente sia già compromesso, prima ancora che il SaMD sia installato. Uno studio dell'Azienda Kaspersky su dati raccolti nell'anno 2019, ad esempio, ha rilevato “3.503.952 *malicious installation packages*”, “69.777 *nuovi mobile banking Trojans*” e “68.362 *nuovi*

mobile ransomware Trojans” presenti sui dispositivi mobili dei propri clienti⁽¹⁶⁾.

Questa possibilità non è coperta dai documenti MDCG e MDRF e merita particolare attenzione in quanto rappresenta un rischio evidentemente non trascurabile. Si potrebbe obiettare che un rischio simile si corra anche avendo applicazioni altrettanto sensibili, come ad esempio le applicazioni bancarie in grado di fare transazioni finanziarie, ma è facile dimostrare come le due situazioni siano, invece, gestite in maniera alquanto diversa. Nel caso di una compromissione di uno *smartphone* in cui è presente un'applicazione bancaria, sarà sempre necessario, per perpetrare l'azione malevola di un attaccante, interfacciarsi con i sistemi della banca, poiché tutte le informazioni finanziarie sono conservate e gestite esclusivamente dai sistemi della banca stessa, mentre l'applicazione è solo un'interfaccia per l'utente. Per questo motivo la banca ha sempre modo di accorgersi dell'attività anomala, eventualmente bloccarla e segnalare all'utente e alle autorità competenti. Questo perché le operazioni bancarie devono essere sempre e comunque approvate dai *server* della banca. Al contrario, in un SaMD, il paziente segue la terapia e fornisce *input* (se richiesti) all'applicazione in completa autonomia, generalmente senza la necessità di una costante validazione da parte della componente “*DTxApp backend*”: l'interazione è diretta fra il paziente e l'*App* di terapia digitale installata sul suo dispositivo *mobile*. Questo primo esempio lascia intuire come lo scenario di un SaMD sia differente sia da qualsiasi altro *medical device*, sia da qualsiasi altra *App* utilizzata oggi, da un punto di vista della gestione del rischio da attacchi *cyber*.

Prendiamo adesso in esame altri due casi. Nel primo, il *malware*, già installato e con completo controllo del sistema, fa sì che la terapia somministrata al paziente sia diversa da quella realmente intesa per lui. Avendo il *malware* completo controllo del sistema, esso avrà anche la possibilità di far vedere al sistema *cloud* di controllo come tutto sia nella norma e che il paziente stia migliorando. Dal momento che molti SaMD attualmente sfruttano meccanismi terapeutici simili alle psicoterapie cognitivo-comportamentali, un cambio mirato di queste terapie nel trattamento di seri disturbi, come ad esempio il trattamento di una dipendenza da sostanze stupefacenti, potrebbe causare un peggioramento del paziente.

Nel secondo caso, il *malware*, invece di modificare il contenuto delle terapie somministrate, modifica gli *input* e le risposte che il paziente fornisce all'*App DTxApp*, alterando così, e questa volta in modo passivo (cioè senza alterare il *software* della terapia digitale), il percorso terapeutico seguito dal paziente. Alcuni SaMD, infatti, adattano la terapia ai progressi e cambiano gli obiettivi terapeutici man mano che certi risultati sono o me-

no raggiunti. Indurre questo tipo di sistemi a pensare che certi obiettivi terapeutici sono stati raggiunti modificherà, ad esempio, in modo prematuro la terapia somministrata al paziente, facendo perdere di efficacia il trattamento o addirittura causando un peggioramento del paziente.

Questi esempi dimostrano come nel caso di SaMD non siano sufficienti le normali pratiche di sicurezza descritte nei documenti MDCG e MDRF, ma siano necessarie specifiche azioni di approfondimento per mitigare le minacce e i rischi specifici sopra descritti. Alcune possibili soluzioni potrebbero consistere nell'attestazione sicura del dispositivo *mobile* dell'utente o della DTxApp⁽¹⁷⁾, e nell'integrazione di sistemi crittografici per la validazione da parte del sistema *cloud* di controllo delle terapie somministrate dal SaMD al paziente. Bisognerebbe inoltre dotare DTx/SaMD di meccanismi di *anomaly detection* per individuare automaticamente o semi-automaticamente le anomalie nella somministrazione e nella risposta alle terapie come precedentemente menzionato. Va però osservato che, se i dati di un paziente sono compromessi sin dall'inizio della terapia, potrebbe essere impossibile identificare le anomalie mancando dati "corretti" su cui basare le decisioni. Dunque, nei casi sospetti, sembra necessario un canale di comunicazione indipendente, fidato, diretto e frequente con il paziente per confermare lo stato dello svolgimento terapeutico e i reali miglioramenti o peggioramenti ottenuti. Tale canale può essere realizzato estendendo le funzionalità della *control room* in cui operano dei professionisti sanitari che rispondano ai "dubbi" dei pazienti e dei *caregiver* rispetto all'eventuale cambiamento di programma. In questo caso, occorre che gli operatori che rispondono al telefono siano in grado di parlare correttamente le lingue e di comprendere ciò che il paziente/*caregiver* riporta.

2.3 Considerazioni conclusive

In conclusione, le terapie digitali presentano rischi legati alle minacce *cyber* che devono essere specificatamente valutati e limitati, in particolare considerando la specifica caratteristica di DTx/SaMD di essere una commistione fra un dispositivo medico e un *software* distribuito su un'architettura complessa. Benché siano disponibili molte soluzioni tecnologiche in grado di consentire un'adeguata mitigazione dei rischi *cyber* sia per i dispositivi medici che per i prodotti *software*, è proprio la peculiarità di DTx/SaMD che richiede una ulteriore e specifica integrazione alle pratiche e ai principi esposti nei documenti MDCG e MDRF. A mero titolo di esempio, si potrebbe prendere il modello e la struttura della famiglia di *standard* ISO/IEC 27000 che descrive le pratiche per realizzare il sistema di gestione della sicurezza delle

informazioni: a corredo delle linee guida generali e dei requisiti per la gestione della sicurezza delle informazioni che sono obbligatoriamente molto ampi perché pensati per adattarsi ad organizzazioni di qualsiasi tipo e dimensione, gli *standard* forniscono documenti aggiuntivi con linee guida in specifici ambiti/settori (es. per i servizi finanziari, per i servizi in *cloud*, per le comunicazioni intersettoriali e inter-organizzative etc). Inoltre, per rendere più concreto e facilmente applicabile il loro utilizzo, gli *standard* definiscono anche una serie di annessi contenenti i controlli ed i meccanismi specifici per garantire un'adeguata gestione della sicurezza delle informazioni. Anche per il caso di DTx/SaMD sembra fondamentale una trattazione sistematica della loro particolare situazione nei confronti dei rischi *cyber* e lo sviluppo coordinato di un documento specifico con le linee guida per la gestione della sicurezza delle informazioni da loro trattate, e con una serie di controlli dedicati da applicare durante il loro intero ciclo di vita.

What is known:

- Le terapie digitali svolgono la loro funzione trattando dati inerenti allo stato di salute del paziente, che rientrano nella nozione di “particolari categorie di dati” (ex art. 4 lett. 15 del Regolamento UE 2016/679). Occorrerà quindi analizzare i profili giuridici inerenti tale tipologia di trattamento dati alla luce del recente Regolamento UE 2016/679 (cosiddetto GDPR). Il soggetto che si qualifica come Titolare del trattamento dovrà garantire che i dati vengano trattati nel rispetto dei principi elencati all'art. 5 del GDPR, in particolare: principio di liceità - di limitazione della finalità - di trasparenza - di correttezza - di minimizzazione dei dati - di esattezza dei dati - di limitazione della conservazione dei dati
- Dato un sistema DTx/SaMD, sono disponibili soluzioni tecnologiche e controlli di sicurezza per proteggere le reti e i protocolli di comunicazione (ISO/IEC 27033 Parti da 1 a 6), i servizi *cloud* (ISO/IEC 27017) e le applicazioni che vengono eseguite sul *cloud* come parte integrante o supporto alla terapia digitale
- La fruizione della terapia è basata su di una politica *Bring-Your-Own-Device*, ovvero il paziente, per accedere alla cura, deve dotarsi di un dispositivo (ad es. *smartphone*) e della relativa connessione dati.

What is uncertain:

- Il *Cloud Data Store* è sicuramente una delle risorse più appetibili per un attaccante. Le minacce a cui un *Cloud Data Store* è soggetto possono essere, ad esempio, il furto di dati o loro divulgazione, l'accesso illegale, la cor-

ruzione o perdita di dati, e la violazione delle *privacy*. La comunità scientifica ha proposto varie soluzioni, non ancora mature, per garantire la confidenzialità, l'integrità, la disponibilità e la *privacy* dei dati memorizzati in un *Cloud Data Store*. Ciò va attentamente considerato in fase di progettazione ed implementazione di un sistema DTx/SaMD

- Il fatto che una *DTxApp* venga installata su di un dispositivo *mobile* dell'utente per definizione non è *trusted*, e questo comporta implicazioni che possono compromettere l'efficacia della terapia oppure portare a seri effetti indesiderati. Data la loro intrinseca generalità, le linee guida MDCG e MDRF non trattano minimamente questo importante aspetto.

What we recommend:

- È necessario affiancare all'utilizzo delle linee guida di *governance* di alto livello, quali MDCG e MDRF, una specifica analisi tecnica approfondita del nuovo rischio *cyber* prodotto dalla commistione tra il *software* complesso di una *App* per dispositivo *mobile* ed il concetto tradizionale di dispositivo medico, al fine di produrre i controlli di sicurezza specifici per DTx/SaMD, ad esempio seguendo la struttura della famiglia degli *standard* ISO/IEC 27000
- È necessario verificare le competenze digitali di pazienti e di *caregiver* prima di prescrivere una DTX, e fornire *tutorial* o corsi di formazione che considerino come centrale la figura del paziente.

Riconoscimenti

Il lavoro di E. Casalicchio, L.V. Mancini, A. Mei, A. Spognardi è finanziato da Sapienza Università di Roma nell'ambito del progetto "PRISMA - *PR*IVacy-preserving, *Security*, and *MA*chine-learning techniques for healthcare applications" e dal MIUR nell'ambito del "Dipartimenti di eccellenza 2018-2022" del Dipartimento di Informatica, Sapienza Università di Roma.

Riferimenti bibliografici

1. Medical Device Coordination Group MDCG 2019-16 - Guidance on Cybersecurity for medical device - December 2019. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/41863>
2. International Medical Device Regulators Forum - March 2020 - Principle

and practice for medical device Cybersecurity - March 2020 <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-200318-pp-mdc-n60.pdf>

3. <https://dtxalliance.org/>

4. What is Mobile App Development? <https://aws.amazon.com/mobile/mobile-application-development/>

5. Akil M, Mancini LV, Venturi D. Multi-covert channel attack in the cloud. *Sixth IEEE International Conference on Software Defined Systems* 2019: 160-5.

6. Tang J, Cui Y, Li Q, et al. Ensuring security and privacy preservation for Cloud Data Services. *ACM Computing Surveys* 2016; 49: Article 13. <https://doi.org/10.1145/2906153>.

7. Wang C, Cao N, Li J, et al. Secure ranked keyword search over encrypted cloud data. In *Proceedings of IEEE 30th International Conference on Distributed Computing Systems (ICDCS'10)* 2010: 253–62.

8. Gentry C. A Fully Homomorphic Encryption Scheme. Ph.D. Dissertation. Stanford University, 2009.

9. De Capitani Di Vimercati S, Foresti S, Jajodia S, et al. Encryption policies for regulating access to outsourced data. *ACM Transactions on Database Systems (TODS)* 2010; 35: 12.

10. Sahai A, Waters B. Fuzzy identity-based encryption. In: *Advances in Cryptology (EUROCRYPT'05)* 2005, Springer: 457-73.

11. Ateniese G, Di Pietro R, Mancini LV, Tsudik G. Scalable and efficient provable data possession. *Proceedings 4th Intl. Conf. on Security and Privacy in Communication Networks (SecureComm 2008)*, September 2008.

12. Juels A, Kaliski BS Jr. PORs: Proofs of retrievability for large files. In: *Proceedings of the 14th ACM Conference on Computer and Communications Security (CCS'07)*. ACM 2007: 584-97.

13. Yang K, Zhang J, Zhang W, Qiao D. A light-weight solution to preservation of access pattern privacy in untrusted clouds. In: *Computer Security (ESORICS'11)* 2011, Springer: 528-47.

14. Cao N, Wang C, Li M, et al. Privacy-preserving multi-keyword ranked search over encrypted cloud data. *IEEE Transactions on Parallel and Distributed Systems (TPDS)* 2014; 25: 222-33.

15. Wang B, Li B, Li H. Knox: Privacy-preserving auditing for shared data with large groups in the cloud. In: *Applied Cryptography and Network Security* 2012, Springer: 507-25.

16. Chebyshev V. Mobile malware evolution 2019. Kaspersky <https://securelist.com/mobile-malware-evolution-2019/96280/>

17. Dushku E, Rabbani M, Conti M, et al. SARA: Secure Asynchronous Remote Attestation for IoT systems. *IEEE Trans Inf Forensics and Security* 2020; 15: 3123-36.

Alice Ravizza¹, Oriana Ciani², Antonio Ferrari³
Sabrina Grigolo⁴, Francesco Perrone⁵, Elisabetta Ravot⁶
Eugenio Santoro⁷, Federico Sternini¹

Come valutare le terapie digitali da un punto di vista clinico

1. Valutazione del beneficio clinico

I *software* che erogano terapie digitali sono dispositivi medici e pertanto devono rispettare, in Europa, i requisiti del Regolamento 2017/745.

Una differenza rilevante tra la MDD (*Medical Device Directive*) ormai verso la obsolescenza e MDR (*Medical Device Regulation*), la cui piena applicazione è prevista nel maggio 2021, è costituita dalla richiesta di valutazione dei dati di *performance* e di beneficio clinico, che viene esplicitata e descritta in dettaglio. La valutazione dell'efficacia del *software* deve essere basata su dati clinici e su evidenze cliniche. Non è quindi più sufficiente dimostrare che il *software* "funziona", ma è anche necessario documentare che esso ottiene, in modo statisticamente significativo, il beneficio clinico per cui è stato progettato. In molti casi, non sarà possibile raccogliere sufficienti evidenze cliniche in letteratura, e sarà quindi necessario eseguire degli studi clinici adeguati.

I progettisti hanno a disposizione, come riferimento, lo *standard* ISO 14155, che fornisce metodi per la pianificazione ed il monitoraggio dello studio (*Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good Clinical Practice*).

¹UseMeD, Torino

²CERGAS, SDA Bocconi School of Management, Milano

³IQVIA Ltd, Durham, NC, United States

⁴Accademia del Paziente Esperto EUPATI Onlus

⁵Unità Sperimentazioni Cliniche, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale, Napoli

⁶Healthware Group, Milano

⁷Laboratorio di Informatica Medica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

Inoltre, è messa a disposizione di fabbricanti ed autorità regolatorie la linea guida MDCG 2020-1 *Guidance on Clinical Evaluation (MDR)/Performance Evaluation (IVDR) of Medical Device Software of March 2020* che fornisce indicazioni dettagliate sugli aspetti di pianificazione della raccolta delle evidenze cliniche e della loro rendicontazione ai fini regolatori.

La linea guida è particolarmente adeguata ad essere applicata a *software* di diagnosi e monitoraggio, il cui beneficio atteso è la messa a disposizione di informazioni accurate. Ciononostante, vi sono utili informazioni anche per la valutazione clinica di DTx, seppure un approfondimento da parte di MDCG sulle modalità specifiche di valutazione clinica delle terapie digitali appaia a nostro avviso auspicabile.

Innanzitutto, viene confermata la definizione di beneficio clinico (*Article 2 (53)*) come l'impatto positivo di un dispositivo sulla salute di un individuo, espresso in termini di esiti clinici significativi misurabili e rilevanti per il paziente, inclusi gli esiti relativi alla diagnosi, o un impatto positivo sulla gestione della malattia o sulla salute pubblica.

Lo stesso documento chiarisce la definizione di evidenze cliniche (*"I dati clinici e la valutazione clinica (MDR)/valutazione delle prestazioni (IVDR) si riferiscono a un dispositivo in quantità e qualità sufficienti per consentire una valutazione qualificata rispetto alla sicurezza del dispositivo e al fatto che lo stesso dispositivo raggiunga i vantaggi clinici previsti quando usato secondo le indicazioni del produttore"*).

Un altro concetto cardine richiamato dalla linea guida MDCG 1 è quello di "valida associazione clinica". Con questo si intende in che misura si possano associare gli *output* del *software* con gli effetti su uno stato fisiologico mirato o su una condizione clinica. Questa associazione deve dimostrare che vi sono robuste relazioni tra i principi scientifici alla base dell'uso del *software* ed il beneficio atteso.

Inoltre viene inserita una importante definizione di "generalizzabilità" (*"La generalizzabilità si riferisce alla capacità di un Medical Device Software/MDSW di estendere le prestazioni previste, testate su una serie specifica di dati, alla popolazione di riferimento più ampia"*). Il concetto di generalizzabilità dovrebbe essere preso in considerazione sia quando viene creato un *database* per la validazione tecnica e pre-clinica del *software*, sia quando vengono definiti i criteri di inclusione ed esclusione degli studi clinici, e più in generale quando si discute l'implementazione di un dispositivo al di fuori del contesto di studio clinico in cui è stato valutato.

Dal punto di vista della pianificazione, nella maggior parte dei casi lo svi-

luppo clinico di una terapia digitale (*Digital Therapeutics -DTx*) include una fase iniziale esplorativa (studi pilota) seguita da una fase di sperimentazione volta a produrre le evidenze di efficacia e sicurezza necessarie per l'approvazione nella specifica indicazione terapeutica (studi *pivotal* di certificazione CE).

Le caratteristiche degli studi pilota e *pivotal* delle DTx tendono a riprodurre gli schemi tipicamente adottati nella sperimentazione di interventi terapeutici tradizionali (es. terapia farmacologica, o terapia comportamentale); tuttavia, la natura stessa dell'intervento DTx può richiedere una revisione o un adattamento rispetto agli schemi *standard*, in particolare per quanto riguarda la scelta degli *endpoint*, gli indicatori di efficacia utilizzati, l'intervento di controllo, e senza escludere la possibilità della creazione/validazione di indicatori di *outcome* (clinici, di *Health Technology Assessment -HTA* etc) specificamente adatti a queste tipologie di prodotto. Fra le principali caratteristiche delle DTx vi è la partecipazione attiva del paziente/*caregiver* nel percorso di cura. Anche sulla scorta di indicazioni che ne hanno documentato il beneficio, la pianificazione degli studi orientati alla produzione di evidenze per le DTx dovrebbe quindi attentamente considerare le dimensioni riguardanti la selezione e la motivazione dei pazienti e dei *caregiver*, e auspicabilmente il coinvolgimento di loro rappresentanti già dalla fase di definizione dei progetti di studio^(1,2).

2. Panoramica degli studi clinici esistenti

Questa sezione intende fornire una panoramica degli studi disegnati per lo sviluppo di alcuni dispositivi medici identificati come *Digital Therapeutics*.

Al fine di avere una analisi coerente sono stati estrapolati diversi aspetti quali la presenza di soluzioni di confronto *gold standard*, la popolazione arruolata, la tipologia di intervento e controllo, e la definizione degli *outcome* primari.

2.1 Prodotti in fase avanzata

In questa sezione sono analizzati gli studi che hanno fornito evidenze cliniche di efficacia per alcuni prodotti in uno stato avanzato di sviluppo e/o già commercializzati.

Di seguito sono elencati gli studi i cui risultati sono utilizzati dai produttori per dimostrare l'efficacia della soluzione, e per i quali sono disponibili pubblicazioni scientifiche su riviste *peer-reviewed* o la registrazione sul sito clinicaltrials.gov.

Tabella 1 - Rappresentazione schematica di studi per la dimostrazione di efficacia di diverse DTx

Prodotto	Esperimento	Pazienti valutati	Condizione o malattia	Intervento	Controllo	Outcome primari
reSET ⁽³⁾	RCT	507	Abuso di sostanze	Terapia <i>standard</i> ridotta	Terapia <i>standard</i>	Riduzione uso sostanze (PRO e urine)
				<i>Therapeutic Education System</i> (terapia comportamentale online)		Tempo prima di cessazione terapia
reSET-O ⁽⁴⁾	RCT	206	Dipendenza da oppiacei	CRA digitale	Suboxone	Astinenza
				Suboxone	CM	
AKL-T01 ⁽⁵⁾	RCT	348	ADHD	AKL-T01	AKL-T09	Cambiamento <i>Attention Performance Index</i>
						Cambiamento score <i>Test of Variables of Attention</i>
Noom ⁽⁶⁾	RCT	202	Pre-diabete	Noom Coach DPP	Terapia <i>standard</i>	Cambiamento peso
Clickotine ⁽⁷⁾	Interventistico singolo braccio	416	Dipendenza da fumo	Soluzione <i>mobile</i> per la cessazione del fumo	\	Numero di partecipanti che rimangono utenti attivi
Bluestar ⁽⁸⁾	RCT	163	Diabete di tipo 2	<i>Coach</i>	Terapia <i>standard</i>	Diminuzione di emoglobina glicata
				<i>Coach-PCP Portal</i>		
				<i>Coach-PCP Portal with Decision Support</i>		
Diabeo ⁽⁹⁾	RCT	667	Diabete	Diabeo	Terapia <i>standard</i>	Diminuzione di emoglobina glicata
				Diabeo + Telemonitoraggio		
Sleepio ⁽¹⁰⁾	RCT	120	Insonnia cronica	Terapia cognitivo comportamentale	<i>Placebo</i>	Efficienza del sonno
					Terapia <i>standard</i>	
Kaia COPD ⁽¹¹⁾	Osservazionale	56	COPD	Riabilitazione polmonare digitale	/	<i>Test</i> di valutazione COPD

Kaia back pain ⁽¹²⁾	Retrospettivo	180	Dolore cronico alla schiena	Applicazione	/	Livello di dolore
Propeller Health ⁽¹³⁾	RCT	495	Asma	Monitoraggio e <i>feedback</i>	Monitoraggio	Riduzione dell'utilizzo di beta-agonisti
ProAir Digihaler ⁽¹⁴⁾	RCT	330	Asma	Albuterolo con integrato Module Digital System elettronico (eMDPI DS)	Albuterolo	Miglioramento Asma <i>Control Test</i>
myCOPD ⁽¹⁵⁾	RCT	60	COPD	Applicazione	Terapia <i>standard</i>	Questionario CAT
Omada health ⁽¹⁶⁾	RCT	600	Pre-diabete	Programma di prevenzione diabete <i>online</i>	Terapia <i>standard</i>	Riduzione emoglobina glicata
Happify health ⁽¹⁷⁾	RCT	4485	Depressione e ansia	Happify	Psicoeducazione	Questionario PHQ-9, GAD-7
ATENTIVmynd ⁽¹⁸⁾	RCT	46	ADHD	<i>Feed Forward Modeling</i>	Terapia <i>standard</i> non farmacologica	ADHD-RS, scala CGI, <i>Quotient</i> ADHD, PERMP, WJ-III
SmartQuit ⁽¹⁹⁾	RCT	2503	Fumo	Smartquit	Applicazione parte di terapia <i>standard</i>	Prevalenza di astinenza di 30 giorni
Natural Cycles ⁽²⁰⁾	Prospettico	16331	Controllo delle nascite	Natural Cycles	/	Numero di gravidanze indesiderate
Somryst ⁽²¹⁾	RCT	303	Insonnia cronica	<i>Sleep Healthy Using the Internet</i>	Educazione paziente <i>online</i>	Indice di severità dell'insonnia
CureApp ⁽²²⁾	RCT	584	Dipendenza da nicotina	CureApp	Dispositivo di controllo	Tasso di astinenza continuo
DigCog ⁽²³⁾	RCT	60	Sclerosi multipla	Tablet Game	Tablet Game 2	Cambiamento della velocità di esecuzione
iCanQuit ⁽²⁴⁾	RCT	2415	Dipendenza da fumo	iCanQuit (<i>Mobile Smoking Cessation Solution</i> basata su terapia cognitivo comportamentale)	QuitGuide (<i>Mobile Smoking Cessations</i> basata su indicazioni del National Cancer Institute)	Astinenza da fumo

Balance ⁽²⁵⁾	RCT	244	Potus pericoloso o dannoso	Online single session screening procedure + online multi-session follow-up program (Balance)	Online single session screening procedure + online booklet about the effects of alcohol	Riduzione consumo alcol
One Drop App With an Activity Tracker ⁽²⁶⁾	RCT	95	Diabete di tipo 1	One Drop App + Activity Tracker	One Drop	Riduzione di emoglobina glicata
Dynamicare ⁽²⁷⁾	Studio di coorte	108	Disturbo da uso di sostanze	Applicazione smartphone	Terapia standard	Presenza agli appuntamenti - Utilizzo di sostanze - Durata del trattamento
Constant Therapy ⁽²⁸⁾	Retrospettivo	3686	Afasia post-ictus	Constant therapy	/	Numero di giorni per miglioramento
MindScience ⁽²⁹⁾	RCT	65	Disordini d'ansia	Unwinding Anxiety Phone App e Terapia standard	Terapia standard	Unwinding Anxiety program management - Penny State Worry Questionnaire

La tabella rappresenta lo stato dell'arte al 1 ottobre 2020. RCT: *Randomized controlled trial* (trial clinico controllato e randomizzato); TAU: *Therapy As Usual* (terapia standard); CRA: *Community Reinforcement Approach* (nome di terapia comportamentale); CM: *Contingency Management* (nome di terapia comportamentale); ADHD: *Attention deficit hyperactivity disorder* (disturbo da deficit di attenzione/iperattività); PRO: *Patient Reported Outcome*; COPD: *Chronic obstructive pulmonary disease* (broncopneumopatia cronica ostruttiva).

Si può notare che per quanto riguarda i prodotti in fase avanzata di sviluppo, molti di essi hanno completato *Randomized Controlled Trials* (RCT), con almeno 200 pazienti valutati. Per quanto riguarda gli *outcome* primari, sono stati considerati parametri fisiologici, comportamenti dei pazienti o risultati di questionari validati. Per quanto concerne il gruppo di controllo, si riscontra la preferenza ad utilizzare la terapia abituale oppure *placebo* digitali considerati “analoghi” del *placebo* negli RCT. In particola-

re, con “*placebo* digitale” ci si riferisce ad una soluzione digitale comparabile rispetto alla DTx, in termini di contenuti (contiene tutte le informazioni fornite dalla DTx, ma tramite interfacce statiche e non interattive) o di presentazione grafica (presentando stesse interfacce e introducendo la stessa *routine* di utilizzo dell’applicazione, ma senza elementi responsabili del beneficio clinico).

2.2 Prodotti in fase di sviluppo

Numerose DTx sono attualmente in fase di sviluppo. Di seguito sono elencati studi completati o in corso, registrati su clinicaltrials.gov.

Tabella 2 - Rappresentazione schematica di studi per la dimostrazione di efficacia di diverse DTx

Prodotto	Esperimento	Partecipanti	Condizione o malattia	Intervento	Controllo	Outcome primari	Stato
MyDiPP ⁽³⁰⁾	RCT	200	Pre-diabete	MyDiPP	Terapia <i>standard</i>	Riduzione peso	Reclutamento
One Drop ⁽³¹⁾	RCT	500	Pre-diabete Diabete tipo 1 Diabete tipo 2	One Drop	Terapia <i>standard</i>	Variazione emoglobina glicata	In corso
MyMee ⁽³²⁾	RCT	50	Lupus eritematoso	MyMee	Nessun intervento	Brief Pain Inventory-Short Form Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue LupusQOL	In corso
Ibis ⁽³³⁾	RCT	240	COPD	Ibis	Nessun intervento	Riduzione cure intensive	Ignoto
Therapeutic Education System-Native Version (TES-NAV) ⁽³⁴⁾	RCT	80	Uso di sostanze	TES-NAV Terapia <i>standard</i>	Terapia <i>standard</i>	Numero di settimane di astinenza	Reclutamento
No name declared ⁽³⁵⁾	RCT	195	Dipendenza dal fumo	Trattamento A mobile application	Trattamento A mobile application	Astinenza dal fumo	Reclutamento
FareWell Program ⁽³⁶⁾	Interventistico a braccio singolo	118	Diabete tipo 2	FareWell Program	\	Livello di <i>engagement</i>	Completato

PEAR-004 ⁽³⁷⁾	RCT	113	Schizofrenia	PEAR-004	Sham	Cambiamento nella <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>	Completato
						Percentuale di dropout	
NightWare Therapeutic System ⁽³⁸⁾	RCT	400	Sindrome da <i>stress</i> post traumatico	NightWare Therapeutic System	NightWare Therapeutic System in <i>sham mode</i>	Variazione <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>	Reclutamento
NightWare Therapeutic System ⁽³⁹⁾	Interventistico a braccio singolo	400	Sindrome da <i>stress</i> post traumatico	NightWare Therapeutic System	\	Variazione <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>	Reclutamento
NightWare Therapeutic System ⁽⁴⁰⁾	Interventistico a braccio singolo	15	Sindrome da <i>stress</i> post traumatico	NightWare Therapeutic System	\	Variazione <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>	In corso
NightWare Therapeutic System ⁽⁴¹⁾	RCT	270	Sindrome da <i>stress</i> post traumatico	NightWare Therapeutic System	NightWare Therapeutic System in <i>sham mode</i>	Variazione <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>	Reclutamento
Luminopia ⁽⁴²⁾	Interventistico a braccio singolo	84	Ambliopia	Luminopia	\	Acutezza visiva occhio ambliopico	Completato
Project:EVO ⁽⁴³⁾	Interventistico a braccio singolo	21	Sclerosi multipla	Project: EVO	\	<i>Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis</i>	Completato
Limbix Spark ⁽⁴⁴⁾	RCT	410	Depressione	Limbix Spark	Psicoeducazione	Variazione nei sintomi depressivi	Reclutamento
Continuing Care ⁽⁴⁵⁾	RCT	100	Disturbo da uso di sostanze	Continuing Care app	Terapia <i>standard</i>	Settimane di trattamento	Reclutamento non iniziato
iSage ⁽⁴⁶⁾	RCT	40	Diabete Mellito di tipo 2 - Complicanze diabete	iSage App con glucometro collegato	Terapia <i>standard</i>	Variazione della emoglobina glicata	Reclutamento
ApricityRx ⁽⁴⁷⁾	Studio di coorte	100	Cancro	ApricityRx mobile application	/	Utilizzo dell' <i>App</i> per vedere video educazionali e dati riportati da pazienti	Reclutamento

Leva Pelvic Digital Health System ⁽⁴⁸⁾	RCT	350	Incontinenza urinaria da <i>stress</i>	Leva Pelvic Digital Health System	Esercizi di Kegel	<i>Urogenital Distress Inventory (UDI-6)</i> - Diario della vescica	Reclutamento
Vitadio ⁽⁴⁹⁾	RCT	100	Insulinoresistenza - Pre-diabete - Diabete di tipo 2 - Obesità	Vitadio Health	Terapia <i>standard</i>	Variazioni di peso	Reclutamento
Cognoa ⁽⁵⁰⁾	Interventistico a braccio singolo	30	Disturbi nello spettro dell'autismo	Cognoa	/	Usabilità	Reclutamento
PEAR-008 ⁽⁵¹⁾	RCT	130	Dipendenza da oppiacei	PEAR-008	reSET-O	<i>Engagement</i> del paziente	Reclutamento non iniziato
DTx for pain software ⁽⁵²⁾	RCT (3 bracci)	100	Lombalgia cronica	DTx	<i>Sham</i> - Terapia standard	<i>Self-report of disability, Oswestry Disability Index - Objective report of disability</i>	In corso
Gotcha! Therapy App ⁽⁵³⁾	RCT	34	Demenza o Alzheimer	<i>App-based therapy</i> + app mantenimento	<i>App-based therapy</i> senza mantenimento	Variazione nel tempo del <i>Gotcha Outcome Measure (GOM)</i>	In corso
iTALKbetter ⁽⁵⁴⁾	RCT	34	<i>Stroke</i> /afasia	iTALKbetter avanzata (<i>reactive</i>) <i>App-based therapy</i> per persone con anomia dopo <i>stroke</i>	iTALKbetter base (<i>deterministic</i>)	Variazione nell'accuratezza della <i>performance</i> in un <i>Word Retrieval Test</i> specificamente disegnato	In corso

La tabella rappresenta lo stato dell'arte al 1 ottobre 2020.

RCT: *Randomized controlled trial* (trial clinico controllato e randomizzato); QOL: *Quality of life*
 COPD: *Chronic obstructive pulmonary disease* (broncopneumopatia cronica ostruttiva).

3. Caratteristiche degli studi pilota

Uno studio “pilota” o studio di fattibilità è uno studio generalmente su piccola scala, utile per verificare se il progetto è adeguato, stabilirne la fattibilità o ricavare informazioni che permettano di determinare la grandezza del campione dello studio allargato (*pivotal*)⁽⁵⁵⁾.

Uno studio pilota, nel caso di *software* medicali, può essere rilevante in caso di:

- dimostrazione dell’usabilità dell’interfaccia o dei dispositivi *hardware* associati (per esempio, sensori indossabili);
- creazione di un *database* di *training* per intelligenza artificiale;
- definizione, per studi successivi, della popolazione da valutare (inclusa la determinazione del campione), di elementi chiave del disegno dello studio come reclutamento, modalità di randomizzazione e *blinding*, nonché dell’obiettivo primario e degli *endpoint* secondari e/o esplorativi;
- dimostrazione e quantificazione della “valida associazione clinica” tra gli *output* erogati dal *software* e il beneficio clinico.

Quasi tutti gli studi pilota sono non randomizzati e senza gruppo di controllo. Inoltre, non sempre includono *endpoint* di efficacia, mentre spesso si concentrano su *endpoint* di sicurezza.

Di seguito sono illustrati due casi esemplificativi, con ampiezza e caratteristiche diverse.

3.1. Intervento per la cessazione dell’abitudine al fumo (Clickotine)

Caso esemplificativo di studio iniziale condotto su una popolazione ampia di >400 soggetti, in cui sono stati valutati sia outcome di usabilità, sia outcome di efficacia e sicurezza⁽⁷⁾.

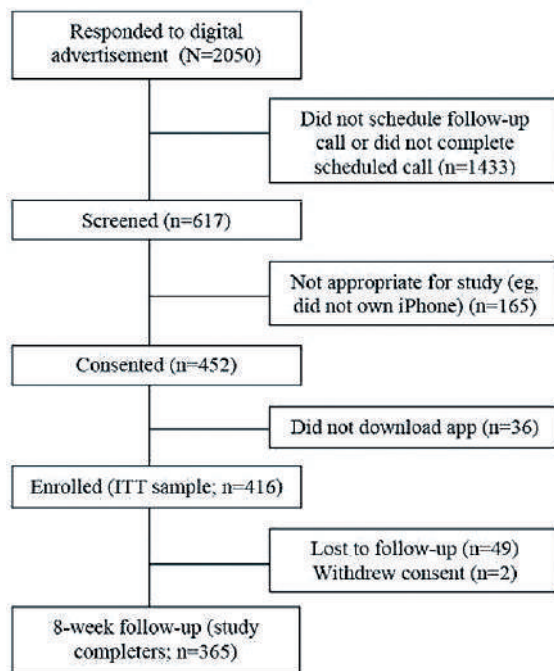
Clickotine è un’App fruibile su *smartphone*, disegnata e sviluppata per rilasciare gli elementi essenziali del programma statunitense per la cessazione del fumo USCPG (*US Clinical Practice Guideline*), ad esempio avvisi e incoraggiamenti per smettere di fumare, valutazione della volontà di smettere, stimoli motivazionali, supporto alla pianificazione, connessione con altri interventi (consulenza, trattamento farmacologico, supporto sociale, linea telefonica dedicata), *follow-up*.

Nel 2017 sono stati pubblicati i risultati di uno studio iniziale, a singolo braccio, della durata di 8 settimane. Gli *outcome* misurati erano il coinvolgimento del soggetto (numero di aperture dell’App, numero di interazioni con il programma, settimane attive nel programma), l’efficacia sulla cessazione del fumo (astinenza dal fumo riferita dal paziente a 7 e 30

giorni) e la sicurezza (eventi avversi spontaneamente riferiti e attivamente indagati tramite questionario al termine delle 8 settimane del programma). I dati ottenuti sono stati analizzati mediante opportuni metodi statistici; in aggiunta, sono anche state condotte analisi *post hoc*, motivate dalla distribuzione non normale della maggior parte delle variabili predittive o delle variabili dicotomiche di *outcome*. Nel complesso, lo studio ha prodotto dati incoraggianti relativamente al coinvolgimento: in media ogni partecipante ha aperto più di 100 volte l'*App* durante le 8 settimane (media: 110.6; mediana: 69); i partecipanti hanno avuto numerose interazioni con il programma (media: 214.4; mediana 178) e sono rimasti ingaggiati per una media di 5.3 settimane (mediana: 5 settimane). Inoltre, dopo le 8 settimane, il 45.2% della popolazione *intention-to-treat* ha riferito un'astinenza dal fumo di 7 giorni e il 26.2% ha riportato un periodo di astinenza di 30 giorni. I pochi eventi avversi segnalati erano in linea con i sintomi da sospensione di nicotina, mentre non sono stati segnalati eventi relativi alla *safety* riconducibili in maniera specifica al prodotto.

Nella *figura 1* è riportata la rappresentazione schematica della *flow-chart* dello studio (studio registrato in [clinicaltrials.gov: NCT02656745](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02656745)).

Figura 1 - Patient disposition per lo studio NCT02656745 condotto con il prodotto Clickotine



3.2. Intervento per la gestione del disturbo d'ansia (*Unwinding Anxiety*)

Caso esemplificativo di studio pilota randomizzato e controllato verso terapia abituale, condotto su una popolazione di circa 60 soggetti (numero-sità comune in studi pilota), in cui sono stati valutati sia outcome di ingaggio/accettabilità, sia outcome di efficacia.

Unwinding Anxiety è un programma di intervento comportamentale,

fruibile su *smartphone* o *tablet*, che si propone di aiutare l'utente nella gestione dell'ansia, inclusi il disturbo d'ansia generalizzata, il disturbo da attacchi di panico, l'ansia sociale. Il programma include video-lezioni, esercizi, contatto settimanale con esperti, stesura di diari (*journaling*), una *community* moderata da esperti, momenti quotidiani di verifica.

Unwinding Anxiety ha completato uno studio pilota, randomizzato, controllato verso la sola terapia abituale, in soggetti con disturbo d'ansia generalizzata, con obiettivo di valutare l'ingaggio degli utenti e l'accettabilità, misurare gli effetti dell'intervento in associazione a trattamento abituale *vs* il solo trattamento abituale, e valutare preliminarmente il meccanismo d'azione. Lo studio ha coinvolto 65 pazienti adulti (di cui 57 sono risultati utili per la valutazione). I criteri di inclusione prevedevano il possesso di uno *smartphone* e uno score GAD-7 (*General Anxiety Disorder-7*) pari o superiore a 10.

Le misure di *outcome* primario erano il numero di moduli completati (per valutare l'ingaggio) e la variazione del grado di preoccupazione secondo il *Penn State Worry Questionnaire* (PSWQ). Altre misure di *outcome* includevano l'utilizzo di questionari validati per la valutazione della *mindfulness* (FFMQ), dell'interocezione (MAIA), del livello di ansia (GAD-7) e dell'accettabilità del programma da parte degli utenti (NPS). L'aspettativa degli sperimentatori è di utilizzare i risultati di questa fase per disegnare un più ampio studio di fase 2 (Studio registrato in [clinicaltrials.gov: NCT03683472](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03683472)).

È interessante osservare che, in uno studio indipendente condotto da sperimentatori australiani, *Unwinding Anxiety* è risultata essere una delle uniche 2 *App* (su 348 *App* di salute e benessere valutate) ad aver ottenuto un punteggio di 4 su 5 (massimo punteggio ottenuto). Lo studio ha preso in considerazione parametri multipli incentrati sulla funzionalità e sul potenziale di modificare il comportamento⁽⁵⁶⁾.

Inoltre, un recente studio pilota ha investigato gli effetti di *Unwinding Anxiety* in un campione di medici statunitensi affetti da ansia (N=34), dimostrando una riduzione dell'ansia (GAD-7) pari al 48% dopo 28 moduli (1 mese), e del 57% dopo 3 mesi ($p < 0.001$ in entrambi i casi)⁽⁵⁷⁾.

4. Caratteristiche degli studi *pivotal*

Uno studio "*pivotal*" è uno studio specificamente progettato per arricchire i dati raccolti durante lo sviluppo e quindi fornire adeguate evidenze cliniche di efficacia e *safety* per la valutazione da parte di

un'agenzia regolatoria. In tutti i casi in cui le evidenze in letteratura non sono sufficienti per la certificazione CE, il fabbricante deve eseguire uno studio *pivotal*.

In generale, le prove di efficacia per le terapie digitali dovrebbero provenire da studi clinici di elevata qualità, robusti e condotti secondo gli *standard* promossi dall'*evidence based medicine* e dalla migliore letteratura metodologica disponibile. Un utile riferimento è rappresentato dall'estensione dei *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) a interventi *web-based* e *m-health*⁽⁵⁸⁾. Inoltre si dovrebbe dimostrare che il *software*, durante lo studio, è stato testato per tutti gli usi previsti, rispettando la popolazione *target*, le condizioni d'uso, il funzionamento e l'ambiente d'uso, e con tutti i gruppi di utenti previsti.

Il disegno dello studio deve consentire di raccogliere evidenze statisticamente significative, il che comporta la necessità di fare riferimento a casistiche di adeguata ampiezza, la cui dimensione sia definita a priori sulla base di una ipotesi statistica. Deve anche consentire di documentare quale sia l'eventuale *place in therapy* del dispositivo, definendo in base a questo quale sia l'appropriato gruppo di controllo. Le caratteristiche del *software* medico rendono spesso molto complicati i disegni di studio in cieco, per cui la scelta degli *endpoint* e delle metriche risulta essere essenziale ai fini dell'affidabilità e consistenza metodologica degli studi.

Si consiglia, in particolare per gli studi *pivotal*, la realizzazione di studi multicentrici. Oltre a permettere la raccolta di dati da più ospedali/zone geografiche e offrire quindi evidenze maggiormente rappresentative del potenziale *target* delle DTx, questo approccio avrebbe anche il vantaggio di ridurre le tempistiche di arruolamento per lo studio, una esigenza di particolare importanza per affrontare il rischio di obsolescenza tecnologica dello strumento proposto.

A livello europeo le **indicazioni fornite da NICE** (*The National Institute for Health and Care Excellence*, UK) nell'ambito del documento sugli *standard* di evidenza per le tecnologie di *digital health* (marzo 2019) possono assumere la funzione di guidare gli sperimentatori.

I requisiti dettati dal NICE per l'evidenza clinica variano a seconda del tipo di intervento che compie il dispositivo, distinguendo se il *software* è destinato alla prevenzione o se il *software* produce esso stesso un ef-

petto terapeutico. Nel secondo caso i requisiti sono, come prevedibile, più stringenti.

I *software* vengono classificati secondo lo schema presente nel documento “*Evidence standards for digital health technologies*”⁽⁵⁹⁾. Le DTx in particolare ricadono nel livello di evidenza 3, che si suddivide a sua volta in 3a e 3b, e secondo il seguente schema:

- se il *software* viene utilizzato per modificare il comportamento del soggetto, come nel caso della prevenzione e aspetti corollari al trattamento della condizione clinica, viene inserito nella classe 3a;
- se il *software* viene utilizzato per il trattamento viene inserito nella classe 3b.

Ogni classe deve soddisfare specifici requisiti di evidenza (*tabelle 3 e 4*), ma è anche necessario che questi rispettino tutte le condizioni dettate per le classi più basse (i requisiti sono quindi cumulativi).

Tabella 3 - Evidenze richieste a dispositivi di classe 3a

Categoria	Evidenza minima	Evidenza consigliata
Dimostrazione di efficacia	Studi osservazionali o interventistici non randomizzati di alta qualità dimostranti risultati significativi e che presentino dati comparativi. Il braccio di controllo può includere: • Outcome raccolti <i>ex novo</i> in un gruppo di controllo • Un braccio di controllo “storico” (confronto retrospettivo) • Dati raccolti abitualmente nella pratica clinica (e.g. <i>database</i> amministrativi, <i>electronic health records</i>). Questi risultati possono essere: • Evidenza di cambiamenti positivi di comportamento • Soddisfazione utente.	Studi interventistici di alta qualità con gruppi di controllo, dimostranti miglioramenti in risultati rilevanti. I risultati possono essere: • <i>Patient-related outcomes</i> (PRO) • Misure cliniche di gravità o disabilità • Comportamenti salutari • Misure fisiologiche • Soddisfazione e <i>engagement</i> utente • Uso di risorse sanitarie o di assistenza sociale. Il controllo deve essere rappresentativo dell’attuale percorso di cura.
Utilizzo di tecniche appropriate per i cambiamenti comportamentali (se rilevante):	Dimostrare che le tecniche usate sono: • Coerenti con una teoria riconosciuta di influenza comportamentale (in linea con linee guida NICE o di organizzazioni professionali) • Appropriate per la popolazione <i>target</i>.	Pubblicazioni di evidenze qualitative e quantitative: • Basate su tecniche pubblicate e riconosciute • Allineate con la pratica clinica raccomandata • Appropriate per la popolazione <i>target</i>.

Tabella 4 - Evidenze richieste a dispositivi di classe 3b

Categoria	Evidenza minima	Evidenza consigliata
Dimostrazione di efficacia	Studi interventistici di alta qualità con gruppi di controllo. I risultati possono essere: • Accuratezza diagnostica • <i>Patient-related outcomes</i> (PRO) (con strumenti validati) • Misure cliniche di gravità o disabilità • Comportamenti salutari • Misure fisiologiche • Soddisfazione ed <i>engagement</i> utente. Il controllo deve essere rappresentativo dell'attuale percorso di cura.	Studio controllato randomizzato di alta qualità o studi condotti in un ambiente rilevante per il sistema sanitario e di assistenza sociale del Paese <i>target</i> della sperimentazione, confrontando DTx con un comparatore pertinente e dimostrando un beneficio sugli esiti clinici nella popolazione <i>target</i>, utilizzando metriche specifiche. In alternativa, se ci sono abbastanza studi disponibili sulla DTx, una meta-analisi ben condotta di studi controllati randomizzati.

Per questo è importante analizzare anche i requisiti che devono essere rispettati dai dispositivi di prevenzione. I livelli di evidenza indicati dal NICE includono dei livelli minimi di evidenza scientifica e dei livelli consigliati, definiti come “*best practices*”.

È possibile notare come gli studi di prodotti in stato di sviluppo avanzato (*tabella 1*) ricadano tutti nella categoria dell'evidenza consigliata per i dispositivi 3b, mentre gli studi pilota possono avere una maggiore flessibilità nella progettazione. Di seguito sono illustrati tre casi esemplificativi di studi *pivotal* relativi a DTx in fase avanzata di sviluppo. Tutti gli studi sotto riportati hanno dimostrato un beneficio statisticamente significativo della DTx (*vs* il trattamento di controllo) rispetto agli *endpoint* primari, rappresentati, nei diversi casi, da *endpoint* di efficacia clinica o da *endpoint* associati alla prevenzione rispetto alla patologia di interesse. Da ricordare che tanto la finalità terapeutica quanto quella preventiva sono coerenti con le comuni definizioni di DTx, per esempio quella di *Digital Medicine Society/Digital Therapeutic Alliance*.

4.1. DTx per deficit di attenzione e iperattività (ADHD) in età pediatrica (Akili, AKL-T01)

Caso esemplificativo di studio pivotal per DTx utilizzata in monoterapia, controllato verso intervento digitale attivo.

AKL-T01 è un trattamento digitale basato su una interfaccia *videogame*, sviluppato per il trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione

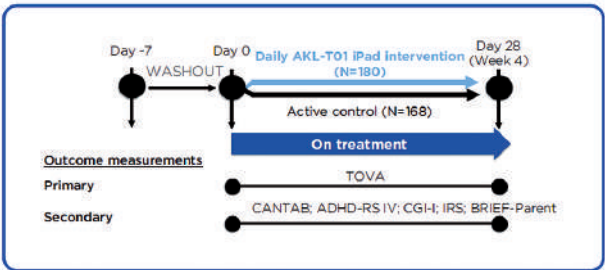
ed iperattività (ADHD) pediatrico. Il *software* agisce inviando stimoli motori e sensori in grado di raggiungere e attivare la corteccia pre-frontale (area cerebrale coinvolta nelle funzioni cognitive). Lo sviluppo clinico si è articolato in vari studi, sino al completamento di uno studio *pivotal* multicentrico (20 centri), randomizzato, in doppio cieco, controllato verso intervento attivo. Lo studio ha coinvolto 348 bambini di 8-12 anni con diagnosi confermata di ADHD. La DTx era utilizzata in monoterapia (i bambini non assumevano terapia farmacologica, o erano in grado di sospendere un'eventuale terapia farmacologica precedente), l'intervento di controllo era rappresentato da un diverso *videogame* (AKL-T09); l'*endpoint* primario era rappresentato dal miglioramento dell'indicatore TOVA-API (*Test of Variable Attention Performance Index*), misurato al basale e al termine di 4 settimane di studio (terapia circa 25 minuti al giorno, 5 giorni la settimana)⁽⁵⁾.

Questo studio è rilevante in quanto ha rappresentato uno dei primi e più rigorosi casi in cui una DTx è stata valutata in un ampio RCT prospettico, con approccio analogo a quanto usualmente effettuato per tera-

Figura 2 - Flow-chart dello studio NCT02674633, per valutare gli effetti del prodotto AKL-T01 nel deficit di attenzione e iperattività (ADHD) nei bambini

Pediatric ADHD - Registration Trial

Description	• Multi-center, double-blind, randomized placebo-controlled
Control	• At-home treatment for 4 weeks (28 days), 30 minutes per day, 5 times per week
Sample	• 1:1 randomization versus validated active control digital intervention (with similar expectation of effect)
Stratification	• Children aged 8 to 12 years (N=348)
	• Not currently on medication; Switching off medication



Key inclusion criteria

- Confirmed diagnosis of ADHD per MINI-Kid as defined by DSM-V
- Currently off of stimulants OR poor controlled on stimulants and willing to wash-out
- ADHD-RS ≥ 28 without medication
- TOVA-API ≤ -1.8

Key exclusion criteria

- Comorbid psychiatric diagnosis
- Motor condition, intellectual disability, or color blindness

CGI-I, Clinical Global Impressions-Improvement; DSM-V, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders v5; IRS, Impairment Rating Scale; MINI-KID, Mini-International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents; PedsQL, Pediatric Quality of Life Inventory

pie farmacologiche. In *figura 2* è riportata una schematizzazione del disegno dello studio (studio registrato in clinicaltrials.gov: NCT02674633).

4.2. DTx per il trattamento dell'abuso di sostanze (reSET)

Caso esemplificativo di studio pivotal per DTx utilizzata in associazione a terapia abituale modificata, controllato verso la sola terapia abituale.

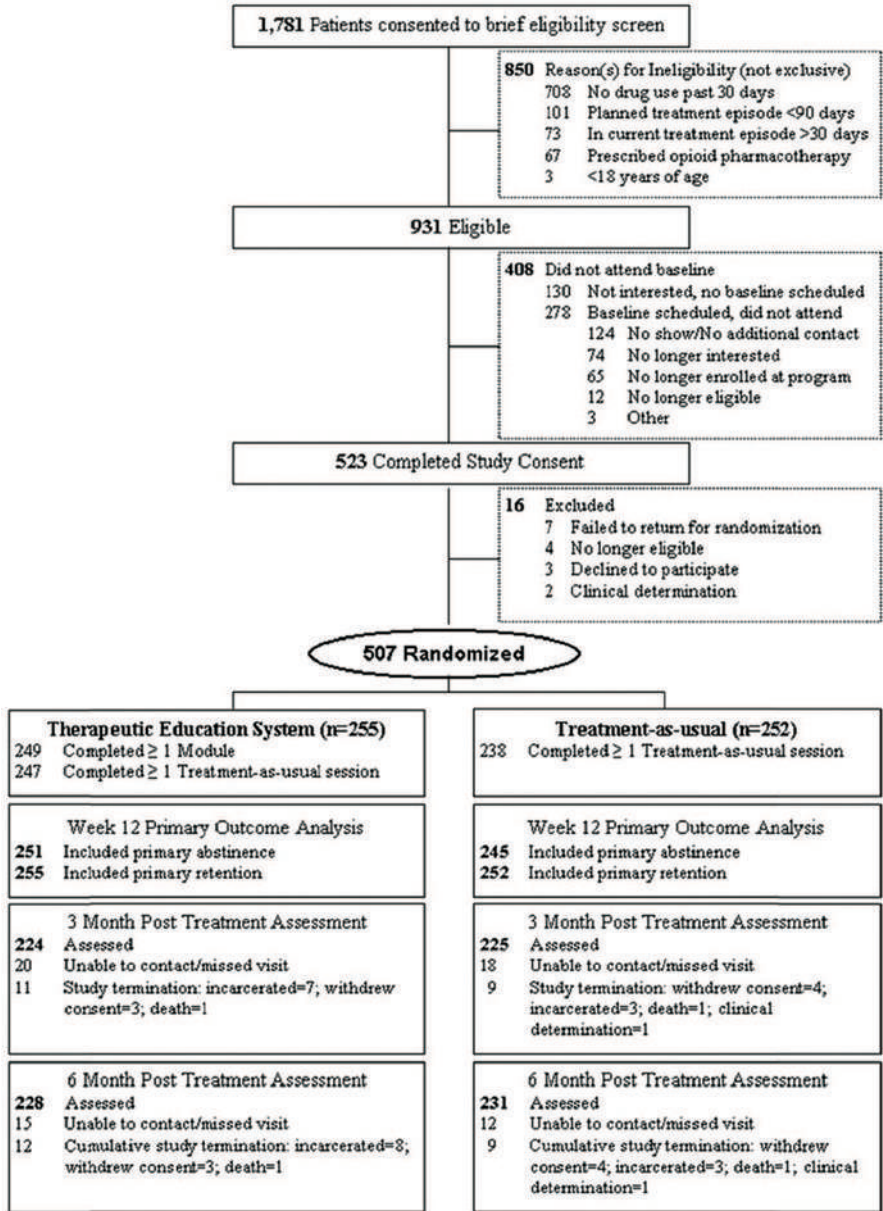
reSET è un intervento digitale per il trattamento dell'abuso di sostanze. Consiste in un programma di terapia cognitivo-comportamentale (CBT) della durata di 90 giorni, da somministrarsi come intervento parzialmente sostitutivo della terapia abituale (una parte del trattamento *vis-à-vis* viene sostituito da reSET) e aggiuntivo alla normale gestione delle contingenze. La soluzione consente di integrare una *dashboard* per medici e altri operatori sanitari, con informazioni sull'uso di reSET da parte dei pazienti, uso di sostanze riferito dai pazienti e rilevato da dati di laboratorio, e altre informazioni fornite dai pazienti.

Lo studio *pivotal*, randomizzato, controllato, multicentrico (10 centri) ha coinvolto inizialmente 1.781 soggetti adulti, 507 dei quali sono stati randomizzati a ricevere la sola terapia abituale o reSET in associazione a un programma di terapia abituale modificata (ridotta). La componente reSET poteva essere fruita dal partecipante su *computer* presenti nei centri o autonomamente al di fuori del centro. Gli *outcome* primari pre-specificati erano l'astinenza da droghe pesanti o alcool nelle ultime 4 settimane (auto-riferita o basata su analisi delle urine)⁽³⁾.

Lo studio ha evidenziato la significatività statistica dell'aumento della probabilità di astinenza per i soggetti che fanno uso di stimolanti. In particolare, i pazienti trattati con reSET hanno avuto una minore riduzione del *drop-out* dal trattamento rispetto al trattamento abituale (*Hazard Ratio*=0.72 [IC 95% CI, 0.57-0.92], $p=0.010$), oltre ad un incremento del periodo di astinenza (*Odds Ratio*=1.62 [IC 95%: 1.12-2.35], $p=0.010$); l'effetto era più marcato nei pazienti che, al momento dello *screening* iniziale per l'ingresso nello studio, presentavano un campione di urina positivo per la presenza di sostanze e/o positività al *breath-test* per l'alcool ($n=228$) (*Odds Ratio*=2.18 [IC 95%: 1.30-3.68], $p=0.003$).

Di seguito il diagramma di flusso relativo all'arruolamento e disegno dello studio (studio registrato in clinicaltrials.gov: NCT01104805):

Figura 3 - Patient disposition dello studio NCT01104805, condotto con il prodotto reSET



4.3. Intervento digitale per la prevenzione del diabete (*Noom Coach app*)

Caso esemplificativo di RCT per un programma digitale di coaching con finalità preventiva.

Noom Coach app è un intervento di *coaching* virtuale che eroga un programma di prevenzione del diabete (DPP) attraverso un'interfaccia interattiva. L'*App* include funzioni di messaggistica tra *coach* e partecipante, messaggi di gruppo, supporto alle modifiche comportamentali attraverso l'impostazione di sfide quotidiane, articoli educazionali sul DPP, *input* relativo al consumo di alimenti e *feedback* automatico rispetto alle scelte alimentari. Dopo un'ampia fase pilota, è stato recentemente completato un RCT che ha coinvolto 202 partecipanti adulti e il cui obiettivo primario era valutare l'efficacia della piattaforma *mobile* Noom Coach DPP rispetto all'intervento medico abituale (i partecipanti erano liberi di cercare assistenza o supporto medico durante lo studio, oltre ad avere a disposizione una versione cartacea del DPP)⁽⁶⁾. Obiettivo primario era la modifica del peso corporeo misurato al basale, dopo 6 mesi e al termine dello studio (durata complessiva 52 settimane); ulteriori obiettivi includevano le variazioni nei livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c), la variazione della produttività lavorativa (attraverso questionario validato), la variazione della qualità di vita (attraverso questionario CDC HRQOL-4).

5. Valutazione del profilo di sicurezza

Accanto alla valutazione del beneficio, gli studi *pivotal* (in alternativa "le sperimentazioni cliniche randomizzate") forniscono in genere informazioni anche sui possibili effetti collaterali associati al (nuovo) trattamento in fase di valutazione. Questa misura, insieme a quella del beneficio, serve a determinarne la tollerabilità e quindi a valutare il rapporto rischio/beneficio del nuovo trattamento.

Anche gli interventi di DTx possono provocare effetti indesiderati. Sono in genere meno gravi rispetto a quelli causati dai farmaci tradizionali, spesso più gestibili, ma possono presentarsi in misura maggiore rispetto ai rispettivi bracci di controllo e non devono comunque in ogni caso essere sottovalutati.

Per esempio, uno studio che ha dimostrato l'efficacia dell'intervento digitale per la cessazione da fumo ha evidenziato in due pazienti la comparsa di effetti collaterali (cambiamento dell'umore, incubo) probabil-

mente associati al trattamento e, in pochi altri casi, affaticamento (non associato al trattamento)⁽⁷⁾.

Di recente, nell'illustrare i benefici di Endeavor (precedentemente noto con il codice sperimentale AKL-T01), la terapia digitale basata sui videogiochi per il trattamento di bambini con diagnosi di Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività e che ha ricevuto nel giugno 2020 l'autorizzazione alla commercializzazione da parte di FDA, non sono stati segnalati eventi avversi gravi associati al trattamento digitale. Tuttavia, nel 9.3% dei casi, i pazienti trattati negli studi hanno presentato eventi avversi non gravi (associati al trattamento digitale), tra cui senso di frustrazione, mal di testa, vertigini, reazioni emotive, nausea o aggressività⁽⁶⁰⁾.

Gli effetti avversi associabili alle terapie digitali vanno comunque misurati e valutati. Non sempre tuttavia sono evidenziati eventi imputabili all'intervento digitale. Per esempio, in uno studio randomizzato per misurare l'efficacia dell'intervento digitale nella gestione di pazienti diabetici si è osservato che eventi ipoglicemici, ricoveri e visite al Pronto Soccorso avevano una bassa percentuale, del tutto sovrapponibile a quella riscontrata nel gruppo di controllo, e che tali eventi avversi non erano correlati allo studio⁽⁸⁾.

Come accade per le terapie tradizionali, un'attenta valutazione degli effetti indesiderati associabili all'intervento digitale potrà avvenire con l'attivazione degli studi *post-marketing* (gli studi di fase IV), una volta che la terapia digitale sia stata immessa sul mercato, così da ottenere informazioni su popolazioni più ampie ed eterogenee, e sulla sicurezza nel lungo termine.

Altrettanto interessante e forse più rilevante è il tema dei *drop-out*, di coloro cioè che interrompono il trattamento (digitale) prima della conclusione della sperimentazione clinica. In uno studio per la valutazione dell'efficacia di una terapia digitale per il trattamento del dolore in pazienti con lombalgia, si è assistito a un progressivo abbandono dell'intervento da parte dei pazienti prima della conclusione dello studio⁽¹²⁾. Dopo 8 settimane di trattamento con la terapia digitale i pazienti rimasti aderenti alla terapia erano il 32% della popolazione in studio, mentre al termine dello studio (12 settimane) erano calati al 18%.

Una particolare attenzione al *design* dell'intervento digitale, un maggiore coinvolgimento dei pazienti nel suo sviluppo, una aumentata attenzione ai *feedback* degli utenti, un maggiore loro *engagement* grazie a promemoria, *e-mail*, SMS e messaggi, sono aspetti che dovrebbero essere presi in considerazione per ridurre al massimo questo fenomeno.

6. Il ruolo dei Comitati Etici

Per favorire un sistema che possa consentire all'Italia di contribuire in maniera significativa allo sviluppo di DTx, i Comitati Etici devono disporre di adeguato *know-how* e di specifiche linee guida, in considerazione del fatto che la sperimentazione di una DTx può differire significativamente sia da quella di un farmaco, sia da quella di un dispositivo medico "tradizionale" (ad esempio una protesi articolare) che i Comitati Etici sono abituati a valutare.

Il disegno degli studi con DTx deve garantire la protezione dei dati sensibili e permettere di gestire la rapida evoluzione tecnologica alla quale sono sottoposte.

In tale prospettiva, le principali criticità riguardano il controllo del cambiamento del prodotto nel corso dello studio e il salvataggio dei dati relativi allo studio stesso. A causa della rapidità di evoluzione del dispositivo *software stand-alone*, sono probabili frequenti aggiornamenti di versione del dispositivo nel corso dello svolgimento dello studio.

Il fabbricante pertanto deve prevedere per il protocollo di ricerca stesso e per il prodotto una serie di modifiche attese ("*change control*") che non richiedano l'approvazione del Comitato Etico e dell'Autorità Competente, perché relative a "manutenzione perfetta" (cosiddetto "*bugfix*") oppure perché sono modifiche relative ad aspetti di usabilità e non ad aspetti clinici o ancora ad aspetti tecnici inderogabili (per esempio, aggiornamento della piattaforma Android/iOs di una *App* medica).

7. Sorveglianza *post-marketing*

Già dalla prima emissione del certificato CE, il fabbricante della DTx è tenuto a pianificare una di raccolta dei dati clinici *post-marketing*. Per definizione, questi studi devono essere eseguiti rispettando le indicazioni d'uso e sulla popolazione di pazienti per cui il dispositivo è già certificato: non possono essere quindi utilizzati per testare nuove applicazioni cliniche del *software* ed hanno come scopo quello di confermare il rapporto rischi/benefici e di raccogliere informazioni relative all'utilizzo su larga scala. In tale prospettiva, gli studi di sorveglianza *post-marketing* offrono una ottima possibilità di raccogliere importanti informazioni in termini di aderenza e "*user experience*".

Il Regolamento MDR incoraggia l'uso dei risultati degli studi di *follow-*

up per fornire nuove informazioni per migliorare e aggiornare il *software*. Risulta quindi particolarmente virtuoso, per esempio, l'utilizzo di studi *post-marketing*, con adeguato controllo, per aumentare il *database* di *training* di una intelligenza artificiale medica.

La natura stessa della DTx permette una raccolta dati massiva nella fase post-commercializzazione del dispositivo. I produttori dovrebbero quindi mettere in pratica misure di raccolta dati clinici *real-world*, rispettando la *privacy* dei pazienti.

Un esempio virtuoso di questa prassi di raccolta dati è *Natural Cycles*, una DTx per il controllo delle nascite. Tramite l'utilizzo del dispositivo sono stati raccolti dati in diversi studi clinici osservazionali e retrospettivi per stimare l'efficacia del dispositivo sia in utilizzo sperimentale che in utilizzo nel mondo reale^(20, 61-63). Inoltre, dai dati ottenuti, il fabbricante ha avuto la possibilità di ottenere ulteriori indicazioni che esulano dalla dimostrazione di efficacia del dispositivo, ma legate ad attività direttamente connesse con l'uso del dispositivo, permettendo di condividere importanti informazioni di interesse scientifico^(64, 65).

Il sistema di raccolta dati del fabbricante dovrebbe inoltre tenere conto degli effetti sulla salute del paziente nelle fasi successive all'interruzione del trattamento.

8. Massime modifiche accettabili alla DTx che non richiedano inizio *ex-novo* della validazione clinica

Come precedentemente sottolineato, una peculiarità di prodotti come le DTx, rispetto per esempio al farmaco o a dispositivi medici di altra natura, è la possibilità di andare incontro a rapide evoluzioni tecnologiche che possono intervenire durante le fasi di validazione clinica. Si tratta di un argomento di particolare delicatezza e per il quale sarebbe opportuno prevedere linee di indirizzo comportamentale sufficientemente chiare e definite.

In tal senso, una proposta che si ritiene sostanzialmente condivisibile è quella avanzata dai “*Leaders in mHealth research, industry and health care systems from around the globe*” e riportata nell'articolo di Torous et al. “*Towards a consensus around standards for smartphone apps and digital mental health*”⁽⁶⁶⁾. Nello specifico, i principali contenuti della proposta sono:

“*Changes in technology may mean that app updates need to be re-evaluated for their efficacy. Small cosmetic changes, platform changes and aspect*

changes do not likely require a retest of an intervention, as long as the therapeutic principle that has been evaluated remains intact.However, significant changes, such as adding a new therapeutic principle or substantial changes to that principle, must demonstrate efficacy through the same evaluation pathways as novel therapeutics.

Our recommendations are:

a. newly adapted therapeutic principles, which should be identified and defined, must undergo controlled clinical trials to determine their efficacy and effectiveness;

b. small changes to an app with an evidence base need not undergo another clinical trial, but any major change requires a re-evaluation of app effectiveness”.

Sulla base di questi principi generali è peraltro fondamentale comprendere quali possano essere le modifiche “*significant*” o “*small*” che impongano o meno una rivalutazione degli effetti del prodotto.

Il fabbricante quindi deve definire delle politiche che includano la definizione dell’impatto delle modifiche sul dispositivo basate sull’analisi di rischio del dispositivo. Di seguito è presentato un esempio applicabile a molte DTx:

a. Modifica di tipo “*Major*”:

- qualsiasi variazione che abbia potenzialmente un impatto in termini di sicurezza, efficacia, caratteristiche di rischio del sistema *software* (esempio, viene creato un nuovo *database* di *training* con diversi indicatori clinici);
- qualsiasi variazione nell’uso previsto, per esempio:
 - utilizzare il sistema per una diversa popolazione di pazienti
 - il sistema viene integrato con un modulo che fornisce un mezzo per la segnalazione di emergenza clinica
 - il sistema viene integrato con un modulo per gestire la interazione con dispositivi indossabili
 - cambia il metodo di interazione con il paziente, introducendo l’interazione vocale
 - il sistema viene integrato con un nuovo parametro misurabile aggiuntivo utilizzato come *input* per l’algoritmo;
- qualsiasi variazione nella struttura architettonica principale, intesa come una modifica dell’organizzazione dei moduli e degli elementi *software* che vada a modificare il flusso dei dati necessari per l’uso medico previsto, oppure che vada a modificare la segmentazione (per esempio il passag-

gio da un sistema basato su *App* scaricabile in locale a un sistema basato principalmente su *cloud*);

- qualsiasi variazione che potrebbe causare incompatibilità tra i moduli oppure con i sistemi di interfaccia (*database* o sistema operativo).

b. Modifica di tipo “Minor”

- qualsiasi modifica non inclusa nella definizione *Major*, per esempio
- miglioramento delle prestazioni, senza modifiche all’uso previsto o nuovi tipi di *input*

- aggiornamento del *database* di formazione o di quello di convalida, con dati comparabili, in termini di qualità e contenuti informativi, rispetto a quelli utilizzati nella versione precedente;

- modifiche relative agli *input* di accesso, logistici o gestionali, senza variazioni dell’uso previsto, per esempio

- nuovi mezzi per identificare l’utente (esempio biometria anziché *password*)

- inserimento dati tramite comando vocale da parte dell’utente professionale;

- aggiornamento dell’interfaccia utente, nuove icone

- traduzioni

- aggiornamento del manuale dell’utente

- modifiche o integrazioni a SOUP (Software Of Unknown Provenance)

non critiche

- Bot per assistenza tecnica a pazienti/utenti professionali, ad esempio per l’assistenza al cambio *password*.

Ogni modifica così classificata deve poi essere interpretata e analizzata quando proposta all’interno di una sperimentazione clinica:

- nel caso di una modifica “*Major*”, essa dovrebbe essere valutata nel dettaglio, per identificare se la modifica sia completamente non accettabile oppure se le informazioni raccolte con il prodotto nella versione precedente sono ancora parzialmente significative;

- le modifiche “*Minor*”, che come detto, dovrebbero essere accettabili e non comportare inizio *ex-novo* del processo di validazione, possono essere comunicate agli Investigatori e formalizzate tramite aggiornamento della *Investigator’s Brochure*, ed eventualmente agli utenti (per esempio nel caso di modifiche minori dell’interfaccia, e in tal caso potrebbero essere indicate eventuali attività di formazione per garantire che l’utente sia in grado di continuare ad utilizzare il prodotto);

- i *bugfix* sono da considerare accettabili e dovrebbero essere comunicati agli Investigatori e agli utenti con notifiche automatiche (esempio: notifiche in-App).

What is known

- I *software* che erogano terapie digitali (DTx) sono dispositivi medici e pertanto devono rispettare, in Europa, i requisiti del Regolamento 2017/745
- Il Regolamento stabilisce sia necessario dimostrare un beneficio clinico, attraverso una indagine clinica, senza però fornire dettagli circa le caratteristiche di questa indagine
- Esistono ad oggi alcuni esempi di DTx approvate, tante altre sono in fase di sviluppo. Il livello di evidenza disponibile o in via di generazione è variabile
- La valutazione del beneficio clinico, per le DTx, deve basarsi su evidenze cliniche dimostrabili e statisticamente significative nel migliorare uno specifico obiettivo di salute che sia misurabile. La novità ed innovatività di queste tecnologie non devono portare a facili entusiasmi, poiché non tutto ciò che è tecnologicamente avanzato è automaticamente utile, efficace e costo-efficace, almeno quanto se non più di quanto offerto dai metodi tradizionali
- I metodi tradizionali di ricerca delle evidenze possono non essere perfetti né applicabili *tout-court* alle DTx, ma deve essere chiaro l'obiettivo di raggiungere una esaustiva descrizione del rapporto rischio-beneficio e una buona conoscenza di ciò che può essere ragionevolmente previsto in termini di uso clinico.

What is uncertain

- In assenza di prescrizioni precise nel Regolamento, non è chiaro quali caratteristiche avranno gli studi clinici a supporto della certificazione di DTx in Italia e in Europa
- Le DTx presentano peculiarità che richiedono alcune accortezze in fase di disegno di studio, se si vuole raggiungere una esaustiva caratterizzazione del profilo rischio-beneficio: la scelta del controllo, le metriche per misurare gli esiti in termini di efficacia e sicurezza devono essere spesso "personalizzate" caso per caso.

What we recommend

- Avviare un approfondimento di tipo regolatorio a livello europeo relativamente alle indagini cliniche per le DTx, così da garantire, per un dispositivo a finalità terapeutica, *standard* di efficacia e sicurezza adeguati e uniformi
- Per consentire agli sviluppatori di raccogliere chiare evidenze sul beneficio, e alle Autorità regolatorie di poter valutare correttamente queste evidenze, si auspica:
 - che i benefici clinici possano essere espressi con metriche adeguate

- non solo all'indicazione d'uso prevista, ma anche alla tecnologia;
- che la scelta di un eventuale controllo in uno studio sia giustificata non solo in termini clinici ma anche tecnici (ad esempio, nel caso di una DTx per terapia cognitivo-comportamentale, il controllo potrebbe essere un farmaco, una terapia cognitivo-comportamentale in presenza o in telemedicina, oppure un normale videogioco);
 - che nel protocollo clinico sia possibile definire la “*pipeline*” dei possibili cambiamenti tecnici, di interfaccia e di architettura *software* attesi, e per ciascuno di essi sia definita una politica di impatto sull'andamento dello studio stesso;
 - che il numero di pazienti reclutati sia adeguato per mostrare i possibili vantaggi di DTx rispetto al braccio di controllo;
 - che siano attivate strategie di coinvolgimento dei pazienti (*engagement*), per ottimizzare la pianificazione e conduzione dello studio (es. limitare il numero di possibili abbandoni dagli studi/*drop out*) e selezionarne gli obiettivi maggiormente in grado di rispondere alle esigenze dei pazienti;
 - che siano proposti dei piani di validazione clinica che tengano conto degli effetti collaterali a lungo termine
- Si raccomanda inoltre che gli studi clinici riguardanti DTx possano essere valutati con il contributo delle diverse Autorità Regolatorie, con ad esempio l'intervento di *European Medicines Agency* (EMA) se la DTx viene confrontata con un farmaco, oppure se ha una destinazione d'uso simile o identica a un farmaco.

Riferimenti bibliografici

1. O'Connor S, Hanlon P, O'Donnell CA, et al. Barriers and facilitators to patient and public engagement and recruitment to digital health interventions: protocol of a systematic review of qualitative studies. *BMJ Open* 2016; 6: e010895.
2. Putrino D, Zanders H, Hamilton T, et al. Patient engagement is related to impairment reduction during digital game-based therapy in stroke. *Games Health J* 2017; 6: 295-302.
3. Campbell AN, Nunes EV, Matthews AG, et al. Internet-delivered treatment for substance abuse: a multi-site randomized controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 683-90.
4. Christensen DR, Landes RD, Jackson L, et al. Adding an Internet-delivered treatment to an efficacious treatment package for opioid dependence. *J Consult Clin Psychol* 2014; 82: 964-72.

5. Kollins SH, Bower J, Findling RL, et al. 2.40 A multicenter, randomized, active-control registration trial of software treatment for actively reducing severity of ADHD (Stars-Adhd) to assess the efficacy and safety of a novel, home-based, digital treatment for pediatric ADHD. *J ACAAP* 2018; 57: S172.

6. Prevention of Diabetes Using Mobile-enabled, Virtual Delivery of the National Diabetes Prevention Program. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03865342>. I risultati di precedente studio pilota sono pubblicati come: Michaelides A, Major J, Pienkosz E Jr, Wood M, Kim Y, Toro-Ramos T. Usefulness of a novel mobile diabetes prevention program delivery platform with human coaching: 65-week observational follow-up. *JMIR Mhealth Uhealth* 2018; 6: e93.

7. Iacoviello BM, Steinerman JR, Klein DB, et al. Clickotine, a personalized smartphone App for smoking cessation: initial evaluation. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017; 5: e56.

8. Quinn CC, Shardell MD, Terrin ML, et al. Cluster-randomized trial of a mobile phone personalized behavioral intervention for blood glucose control. *Diabetes Care* 2011; 34: 1934-42.

9. Jeandidier N, Chaillous L, Franc S, et al. DIABEO App software and tele-medicine versus usual follow-up in the treatment of diabetic patients: protocol for the TELESAGE randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc* 2018; 7: e66.

10. Espie CA, Kyle SD, Williams C, et al. A randomized, placebo-controlled trial of online cognitive behavioral therapy for chronic insomnia disorder delivered via an automated media-rich web application. *Sleep* 2012; 35: 769-81.

11. Rassouli F, Boutellier D, Duss J, et al. Digitalizing multidisciplinary pulmonary rehabilitation in COPD with a smartphone application: an international observational pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 3831-6.

12. Huber S, Priebe JA, Baumann KM, et al. Treatment of low back pain with a digital multidisciplinary pain treatment App: short-term results. *JMIR Rehabil Assist Technol* 2017; 4: e11.

13. Merchant RK, Inamdar R, Quade RC. Effectiveness of population health management using the Propeller Health Asthma Platform: a randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 455-63.

14. A 12-week treatment study to evaluate the effectiveness of albuterol multidose dry powder inhaler with integrated electronic Module Digital System (eMDPI DS) in patients 13 years or older with asthma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03890666>.

15. Clinical efficacy and cost effectiveness of MYCOPD in patients with mild and moderate newly diagnosed COPD. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03620630>.

16. Preventing diabetes with digital health and coaching. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03312764>.

17. Parks AC, Williams AL, Tugade MM, et al. Testing a scalable web and smartphone based intervention to improve depression, anxiety, and resilien-

ce: a randomized controlled trial. *Int J Wellbeing* 2018; 2: 8.

18. McDermott AF, Rose M, Norris T, Gordon EA. Novel feed-forward modeling system leads to sustained improvements in attention and academic performance. *J Atten Disord* 2016; 1087054715623044. doi:10.1177/1087054715623044.

19. Trial of an innovative smartphone intervention for smoking cessation. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02724462>.

20. Bull J, Rowland S, Lundberg O, et al. Typical use effectiveness of Natural Cycles: postmarket surveillance study investigating the impact of previous contraceptive choice on the risk of unintended pregnancy. *BMJ Open* 2019; 9: e026474.

21. Ritterband LM, Thorndike FP, Ingersoll KS, et al. Effect of a web-based cognitive behavior therapy for insomnia intervention with 1-year follow-up: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 68-75.

22. Masaki K, Tateno H, Nomura A, et al. A randomized controlled trial of a smoking cessation smartphone application with a carbon monoxide checker. *NPJ Digit Med* 2020; 3: 35.

23. Bove R, Rowles W, Zhao C, et al. A novel in-home digital treatment to improve processing speed in people with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2020; 1352458520930371. doi: 10.1177/1352458520930371.

24. Bricker JB, Watson NL, Mull KE, et al. Efficacy of smartphone applications for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020; e204055. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4055.

25. Brendryen H, Lund IO, Johansen AB, et al. Balance--a pragmatic randomized controlled trial of an online intensive self-help alcohol intervention. *Addiction* 2014; 109: 218-26.

26. Osborn CY, Hirsch A, Sears LE, et al. One Drop App With an Activity Tracker for adults with type 1 diabetes: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020; 8: e16745.

27. Contingency management using smartphone App in patients with SUD. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04162132>.

28. Braley M. A parallel, virtual, randomized trial of PCT for speech, language, and cognitive intervention in stroke patients. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04488029> (2020).

29. Developing a novel digital therapeutic for the treatment of generalized anxiety disorder. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03683472>.

30. A digital therapy for diabetes prevention among overweight adults in Terengganu, Malaysia. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03997656>.

31. Fit-One: A trial evaluating the effect of One Drop and Fitbit on diabetes and pre-diabetes outcomes. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03459573>.

32. FLARE Lupus Research Study Systemic Lupus Erythematosus. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03426384>.

33. Impact of Ibis on patients with advanced COPD. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03426384>.

als.gov/ct2/show/NCT03131622

34. Web-based addiction treatment: cultural adaptation with American Indians. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03363256>.

35. Innovative digital therapeutic for smoking cessation. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03694327>.

36. Effectiveness of a digital therapeutic on type 2 diabetes. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03369626>.

37. Study of efficacy of PEAR-004 in schizophrenia. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03751280>.

38. Remote study of NightWare for PTSD with nightmares. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03934658>.

39. NightWare Open Enrollment Study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03828656>.

40. Traumatic nightmares treated by NightWare (to arouse not awaken). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03795987>.

41. Traumatic nightmares treated by NightWare (to arouse not awaken). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04040387>.

42. Luminopia VR Device Pilot Study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02782117>.

43. Bove RM, Rush G, Zhao C, et al. A videogame-based digital therapeutic to improve processing speed in people with multiple sclerosis: a feasibility study. *Neurol Ther* 2019; 8: 135-45.

44. Limbix Health, Inc. Limbix Spark: A CBT-based mobile intervention as first line treatment for adolescent depression during COVID-19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04524598> (2020)

45. Continuing Care App for probationers and parolees. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04574193>.

46. mHealth titration and management. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03908762>.

47. Apricity Health, LLC. A study of ApricityRx™ digital therapeutic for management of immune-related adverse events in patients on immuno-oncology therapy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04571398> (2020).

48. Pelvic floor muscle training with a digital therapeutic device to standard exercises for stress urinary incontinence. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04508153>.

49. Impact of digital therapeutic on metabolic parameters. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04573296>.

50. Cognoa, Inc. Cognoa ASD digital therapeutic engagement and usability study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04326231> (2020).

51. A remote, decentralized opioid use disorder study to evaluate patient engagement with a game-based digital therapeutic. <https://clinicaltrials.gov/>

ct2/show/NCT04542642.

52. Orion Corporation, Orion Pharma. DTx for pain: behavioural revalidation in augmented and virtual reality for chronic pain; and exploratory pilot study of a virtual reality software. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04225884> (2020).

53. University College, London. Digital interventions in neuro-rehabilitation: a small scale randomised clinical trial to test a web-based therapy application for people with naming difficulties with mild- moderate dementia (Gotcha!). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04570215> (2020)

54. University College, London. Digital interventions in neuro-rehabilitation (DINR): a digital neuro intervention (DNI) for word retrieval (anomia). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04566081> (2020).

55. Eldridge SM, Lancaster GA, Campbell MJ, et al. Defining feasibility and pilot studies in preparation for randomised controlled trials: development of a conceptual framework. *PLoS ONE* 2016; 11: e0150205.

56. <https://www.prnewswire.com/news-releases/new-study-ranks-mindsciences-unwinding-anxiety-among-top-1-of-health-wellness-apps-300789441.html>

57. Roy A, Druker S, Hoge EA, Brewer JA. Physician anxiety and burn-out: symptom correlates and a prospective pilot study of App-delivered mindfulness training. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020; 8: e15608.

58. Eysenbach G, CONSORT-EHEALTH Group. CONSORT-EHEALTH Improving and standardizing evaluation reports of web-based and mobile-health interventions. *J Med Internet Res* 2011; 13: e126.

59. Evidence standards framework for digital health technologies | Our programmes | What we do | About. NICE <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/evidence-standards-framework-for-digital-health-technologies>.

60. Endeavour TM. Instruction for use. Akili Interactive Labs. 2020.

61. Berglund Scherwitzl E, Gemzell Danielsson K, Sellberg JA, Scherwitzl R. Fertility awareness-based mobile application for contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016; 21: 234-41.

62. Berglund Scherwitzl E, Lundberg O, Kopp Kallner H, et al. Perfect-use and typical-use Pearl Index of a contraceptive mobile app. *Contraception* 2017; 96: 420-5.

63. Kleinschmidt TK, Bull JR, Lavorini V, et al. Advantages of determining the fertile window with the individualised Natural Cycles algorithm over calendar-based methods. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2019; 24: 457-63.

64. Bull JR, Rowland SP, Berglund Scherwitzl E, et al. Real-world menstrual cycle characteristics of more than 600,000 menstrual cycles. *NPJ Dig Med* 2019; 2: 1-8.

65. Berglund Scherwitzl E, Lundberg O, Kopp Kallner H, et al. Short- and long-term effect of contraceptive methods on fecundity. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2019; 24: 260-5.

66. Torous J, Andersson G, Bertagnoli A, et al. Towards a consensus around standards for smartphone apps and digital mental health. *World Psychiatry* 2019; 18: 97-8.

Modalità d'accesso/rimborsabilità per le terapie digitali già attive in altri sistemi sanitari

La proposizione di un modello italiano di *business* e accesso per le terapie digitali (DTx) può trarre vantaggio dagli esempi già disponibili in altri Paesi. Al momento della redazione di questo documento (ultimo aggiornamento: settembre 2020) la gran parte delle soluzioni di *Digital Health*, con particolare riferimento alle DTx, non beneficia di alcun tipo di rimborsabilità. Questa situazione, ampiamente estesa a livello mondiale, è tuttavia in una fase di rapida evoluzione, guidata principalmente da recenti e sostanziali aggiornamenti in alcuni Paesi. Di particolare interesse, sulla scena europea, la recente approvazione in Germania del “*Digital Healthcare Act*” (DVG, *Digitale-Versorgung-Gesetz*), che introduce la possibilità di un percorso rapido per l'accesso al mercato delle DTx. Obiettivo di questo articolo è presentare una sintetica rassegna degli elementi più rappresentativi nello scenario internazionale, con un *focus* su alcuni Paesi chiave.

Negli **Stati Uniti d'America (USA)**, la mancanza di un sistema sanitario esteso pone l'onere del pagamento delle soluzioni sanitarie digitali direttamente a carico degli utenti/pazienti. Questa situazione genera uno scenario diversificato, in cui convivono esempi di soluzioni di *Digital Health* o DTx direttamente pagate dagli utenti, accanto a un numero crescente di casi nei quali i costi sono coperti da *player* diversi. Esistono soluzioni di *Digital Health* che hanno acquisito grande popolarità, ad esempio OneDrop (gestione del diabete), Headspace e Calm (salute mentale/meditazione), in grado di iscrivere milioni di utenti paganti, solitamente in forma di abbonamenti mensili versati direttamente agli sviluppatori. Inoltre, le assicurazioni sanitarie private e alcune aziende ospedaliere stanno iniziando a sviluppare o a concedere in licenza le proprie soluzioni di *Digital Health*, con l'obiettivo di ridurre il profilo di rischio degli iscritti (nel caso delle assicurazioni), o di

rispondere più adeguatamente agli specifici bisogni di salute della popolazione nelle aree in cui operano, così come di favorire il raggiungimento degli obiettivi federali relativi alla riduzione delle riammissioni ospedaliere (nel caso delle aziende ospedaliere). Un'altra forma emergente di rimborso negli Stati Uniti è l'inclusione delle soluzioni sanitarie digitali nei formulari di grandi aziende, le quali sovvenzionano il costo dei trattamenti offrendoli ai propri dipendenti come forma di *welfare* aziendale.

L'inclusione di approcci e strumenti di salute digitale è un importante obiettivo nella pianificazione a medio termine negli USA, come evidenziato dal fatto che l'*Office of the National Coordination for Health Information Technology* statunitense ha incluso le DTx nel piano federale 2020-2025 (*Federal Health IT Strategic Plan*). Tra le strategie individuate, il piano punta a sviluppare l'uso di DTx basate sull'evidenza come opzioni terapeutiche per la prevenzione, la gestione e il trattamento attraverso l'uso di *smartphone*, *tablet* e altri *device* personali.

Nel **Regno Unito (UK)**, il *National Health System* (NHS) già da tempo ha sviluppato un ampio catalogo di soluzioni digitali dedicate alla salute e al benessere, certificate ed accessibili attraverso la NHS App Library, a sua volta inclusa nella NHS App. In alcuni casi, il NHS ha negoziato accordi di licenza con sviluppatori di *App* di *Digital Health*, con l'obiettivo di rendere tali soluzioni gratuitamente disponibili a tutti i suoi assistiti. Le *App* incluse in questa selezione sono prevalentemente finalizzate a supportare l'utente/paziente nell'assumere un ruolo più attivo nella gestione della propria salute mentale e fisica. Per essere inclusi in questo catalogo, i prodotti devono dimostrare la propria conformità agli *standard* definiti da NHS Digital, compresa la necessità di fornire evidenze riguardo il raggiungimento degli *outcome* clinici o riferiti dal paziente, la sicurezza clinica, la stabilità tecnica, oltre a informazioni sulla protezione dei dati, l'usabilità e l'accettabilità, e l'interoperabilità. Per un approfondimento sui criteri di valutazione da parte del NHS delle *App* e degli strumenti digitali dedicati alla salute, è possibile consultare:

<https://digital.nhs.uk/services/nhs-apps-library/guidance-for-health-app-developers-commissioners-and-assessors/how-we-assess-health-apps-and-digital-tools> (ultimo accesso 30 settembre 2020).

Il percorso delineato dal NHS è ampio, diversificato e in evoluzione, ed è ben rappresentato nella "*NHS Roadmap for patient digital services*". Tale mappa, periodicamente aggiornata, fornisce informazioni sullo *status*

(disponibile, di recente introduzione, in lavorazione, previsto) delle risorse digitali sviluppate da NHS per i pazienti. La mappa completa, attualmente giunta alla sua quinta versione, è disponibile su:

<https://eu-rm.roadmunk.com/publish/0dbd8ebaa98e26573e09b1d1fc74433d486ee5d2/> (ultimo accesso 30 settembre 2020).

È, inoltre, interessante notare che il NHS ha contestualmente istituito una NHS Digital Academy, iniziativa nata dalla collaborazione tra NHS, Imperial College di Londra, Università di Edimburgo e Harvard Medical School, per favorire la formazione e lo sviluppo di una nuova generazione di *leader* digitali, in grado di guidare la trasformazione del NHS.

In **Francia**, un esempio significativo di rimborso per una piattaforma di *Digital Health* è quello di Diabeo (Voluntis), un dispositivo medico digitale per il dosaggio dell'insulina. La HAS (*Haute Autorité de Santé*) ha approvato il rimborso di Diabeo limitatamente ai casi in cui questa soluzione sia prescritta nell'ambito di un consulto di telemedicina; tale decisione è legata al fatto che la Francia nel 2019 aveva già autorizzato il teleconsulto da parte dei medici, attraverso piattaforme di telemedicina approvate, riconoscendo ai medici un compenso per tale attività.

È evidente come il caso di Diabeo in Francia possa creare un precedente che può facilitare e velocizzare un simile *iter* approvativo per il rimborso di ulteriori soluzioni di *Digital Health*, incluse le DTx. Ed è legittimo ipotizzare che la dinamica di accesso alla rimborsabilità in un quadro di teleconsulto abbia un'influenza sullo sviluppo di ulteriori soluzioni da parte di *provider* che intendano accedere al mercato francese (ovvero, indirizzare lo sviluppo di *Digital Health* o DTx in modo che siano prescrivibili e utilizzabili in un contesto di teleconsulto).

In Francia, degno di menzione anche un ulteriore esempio: l'HAS ha incluso, nella sua lista di prodotti e servizi sanitari rimborsabili da parte della sanità pubblica, Moovcare Poumon, un dispositivo medico basato su *software* utile a rilevare, attraverso telemonitoraggio, le recidive e le complicazioni durante il *follow-up* di pazienti affetti da neoplasia polmonare ad alto rischio di recidiva. Il documento originale contenente il parere positivo da parte di HAS può essere consultato ai seguenti link:

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964253/fr/moovcare-poumon

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5682_MOOV CARE%20POUMON_09_avril_2019_\(5682\)_avis_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5682_MOOV CARE%20POUMON_09_avril_2019_(5682)_avis_occultation.pdf)
(ultimo accesso 30 settembre 2020).

In **Belgio**, su iniziativa del governo federale e in collaborazione con molteplici soggetti interessati, è disponibile mHealthBelgium, la piattaforma per applicazioni mobili che hanno marchio CE come dispositivo medico. Questa piattaforma centralizza tutte le informazioni rilevanti, necessarie e convalidate, delle applicazioni destinate a pazienti, professionisti sanitari e istituzioni sanitarie.

La piattaforma (consultabile in 3 lingue: olandese, francese, inglese) consente di ottenere informazioni su marchio CE, GDPR, conformità, rispetto delle regole di sicurezza e di autenticazione, costo e finanziamento della *App* di interesse.

Le *App* incluse nella piattaforma sono classificate sulla base di una piramide di validazione a 3 livelli:

- M1: rappresenta il livello di base ed include criteri quali la certificazione CE come *medical device* e la compliance GDPR;
- M2: si fonda su criteri di interoperabilità e connettività alla piattaforma eHealth;
- M3: è riservato alle *App* che possono dimostrare un valore aggiunto in termini socio-economici ed eleggibili a rimborso.

La gestione complessiva di mHealthBelgium è operata da beMedTech (federazione di settore dell'industria delle tecnologie mediche) e Agoria (associazione che rappresenta le imprese attive nel settore tecnologico), in stretta collaborazione con 3 autorità nazionali:

- Agenzia federale per la medicina e i prodotti sanitari (FAMHP): l'autorità competente responsabile della sicurezza, della qualità e dell'efficacia di farmaci e prodotti sanitari, responsabile del livello M1;
- Piattaforma eHealth: organizzazione federale eHealth che costruisce l'infrastruttura per lo scambio di informazioni in ambito sanitario, responsabile per il livello M2;
- NIHDI: Istituto nazionale per l'assicurazione sanitaria e l'invalidità, responsabile del rimborso di prodotti e servizi sanitari, responsabile del livello M3.

Per approfondimenti è possibile consultare: <https://mhealthbelgium.be> (ultimo accesso 30 settembre 2020).

La novità più rilevante in Europa riguarda l'ormai nota approvazione da parte del Parlamento tedesco delle nuove regole a sostegno dell'innovazione digitale in **Germania**. Il nuovo percorso ha avuto inizio nel dicembre 2019, quando il Legislatore ha delineato il DVG (*Digitale-Versorgung-Gesetz*), uno specifico regime normativo per le applicazioni di salute digitale (DiGA, *Digitale Gesundheitsanwendungen*). Per consentire l'implementazione del DVG, il Ministero Federale della Salute ha emesso l'ordinanza DiGaV (disponibile al link <https://>

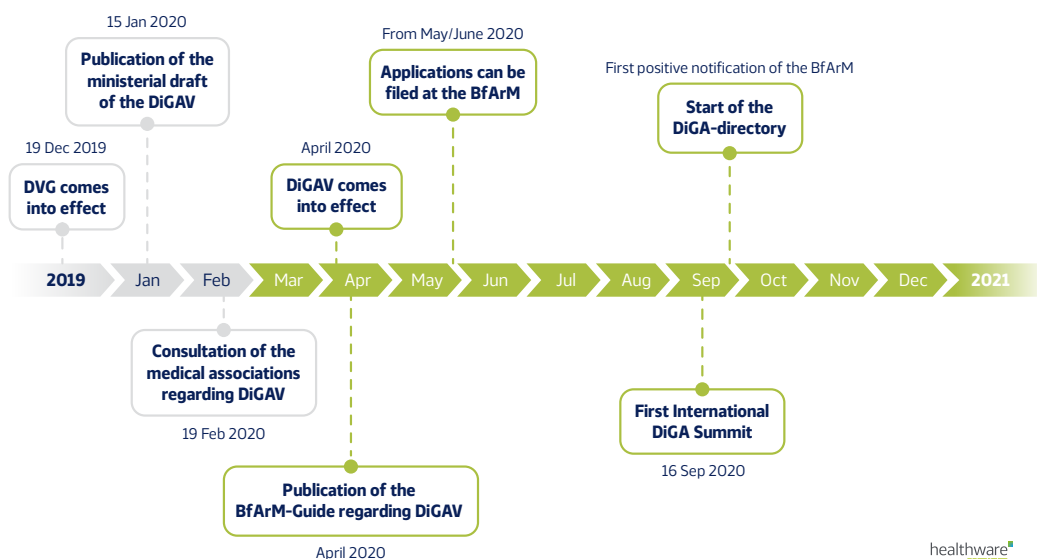
hih-2025.de/wp-content/uploads/2020/04/DiGAV_RefE.pdf; ultimo accesso 30 settembre 2020), entrata in vigore il 21 Aprile 2020. Il 27 maggio 2020 il BfArM (*Bundesinstitut fuer Arzneimittel und Medizinprodukte*) ha iniziato a ricevere le prime applicazioni; l'avvio del registro con l'inclusione dei primi DiGA è previsto per il mese di ottobre 2020 (*figura 1*). È stato recentemente comunicato che il DVG sarà iterativo: coerentemente con i processi di sviluppo agile, la normativa seguirà un percorso di apprendimento ed adattamento nel tempo.

La nuova normativa tedesca, che ha un potenziale impatto sui 73 milioni di cittadini coperti dal servizio sanitario nazionale e sui loro medici curanti, nel suo insieme cerca di armonizzare le esigenze degli sviluppatori (rapida immissione sul mercato e minimizzazione dei rischi di obsolescenza) e la regolamentazione sui dispositivi medici, che richiede la validazione scientifica prima della commercializzazione.

Il cuore della normativa consiste nella creazione di un percorso di approvazione rapida (*fast-track*, *figura 2*) delle soluzioni di salute digitale.

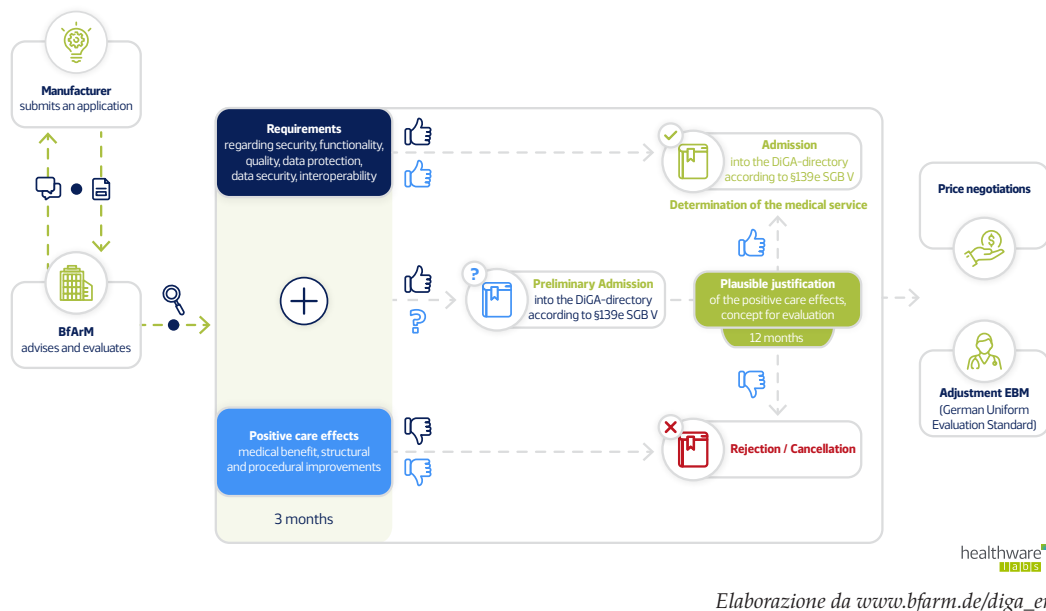
A partire dal maggio 2020, ovvero meno di un anno dopo la redazione del primo *draft* della DVG, i fornitori di *App* mediche possono presentare istanza di *fast-track* all'agenzia regolatoria tedesca BfArM, fornendo una documenta-

Figura 1 - Le tappe del percorso di implementazione della procedura di *fast-track* in Germania



healthware
TECH

Elaborazione da www.bfarm.de/diga_en

Figura 2 - Schema del *fast-track* per l'accesso di applicazioni digitali nel sistema sanitario tedesco

zione che supporti l'approccio scientifico alla soluzione sviluppata e le informazioni tecniche sulla sicurezza dei dati e sui *test* di funzionalità/risultati dell'App. BfArM ha redatto uno specifico documento di linee guida al *fast-track*, destinato a produttori, fornitori di servizi e utenti. Le linee guida rappresentano probabilmente il documento più completo e accessibile per la comprensione della normativa e delle sue applicazioni; alla fine di agosto 2020 è stata pubblicata anche una versione in lingua inglese delle linee guida, disponibile su: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/MedicalDevices/DiGA_Guide.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (ultimo accesso 30 settembre 2020).

Il 16 settembre 2020 si è svolto il primo *Summit* Internazionale DiGA, che ha visto più di 1.500 partecipanti da oltre 40 Paesi, in cui è stato presentato lo stato dell'arte della normativa, con interventi di BfArM e del Ministero Federale della Salute; i dettagli dell'evento sono disponibili su: <https://hih-2025.de/en/international-diga-summit-summary-video-docs-next-steps/> (ultima consultazione 30 settembre 2020).

In sintesi, i punti chiave nell'attuale scenario tedesco sono i seguenti:

- I DiGA sono definiti come *device* medicali, certificati CE e classificati a basso rischio (classi I e IIa), la cui funzione principale sia basata su tecnologie

digitali e che abbiano uno scopo medicale, ovvero siano a supporto dell'identificazione, monitoraggio, trattamento o sollievo di una patologia o disabilità, e che siano utilizzati dal paziente (in autonomia o insieme all'operatore sanitario).

- Il DiGA può essere prescritto e rimborsato solo dopo aver completato con successo la valutazione da parte del BfArM ed essere stato incluso nel registro dei DiGA.

- Il DiGA dovrà aver dimostrato uno o più effetti positivi sulla salute. Tali effetti possono consistere in un beneficio di natura medica, oppure in un miglioramento rilevante per il paziente in termini di struttura e processi della cura. Quest'ultima categoria include, ad esempio, l'aderenza terapeutica, l'autonomia del paziente, la *"health literacy"* del paziente, la facilitazione dell'accesso alle cure, ulteriori esiti relativi al miglioramento della vita quotidiana del paziente.

- Gli studi per la produzione delle evidenze di beneficio devono essere condotti in Germania. In casi specifici possono essere accettati studi condotti interamente o in parte in altri Paesi, a condizione che la situazione sanitaria e la popolazione studiata siano corrispondenti allo scenario della Germania.

- Il fornitore può richiedere una registrazione definitiva o provvisoria. In caso di registrazione provvisoria, viene previsto un periodo di prova sino a 12 mesi; da notare che il fornitore può accedere una sola volta alla registrazione provvisoria. Se viene richiesta la registrazione definitiva e l'applicazione viene rifiutata, il fornitore non potrà più accedere ad una registrazione provvisoria, bensì dovrà attendere un anno prima di presentare una ulteriore applicazione (evidentemente producendo ulteriori dati ed evidenze rispetto alla prima applicazione). Ne consegue che il fornitore deve soppesare attentamente le due opzioni di applicazione, sulla base delle evidenze già disponibili e di quelle in corso di dimostrazione. Il BfArM offre consulenza informale in merito.

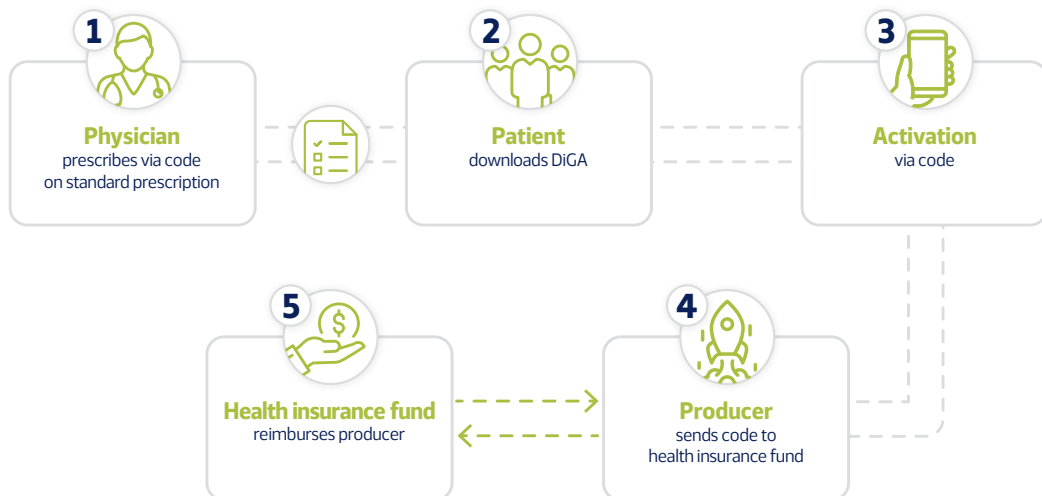
- I fornitori di DiGA avranno la possibilità di dimostrare l'efficacia delle loro soluzioni sul mercato entro un anno e di negoziare i prezzi con l'organizzazione ombrello delle assicurazioni sanitarie pubbliche tedesche (GKV-SV, *Gesetzlichen Krankenversicherung Spitzenverband*).

- I medici sono autorizzati a prescrivere le *App* medicali che hanno superato i test di sicurezza dei dati e di funzionalità e sono state incluse nel registro BfArM (figura 3).

- I consulti telematici diventano la norma. I professionisti sanitari possono promuovere attivamente i loro servizi di teleassistenza ai pazienti, ad esempio sui loro siti *web*. I prezzi dei servizi di teleassistenza sono ancora negoziati, ma dovrebbero essere presto chiariti.

- Le assicurazioni sanitarie pubbliche tedesche dovranno inviare in

Figura 3 - Prescrizione e procedure di rimborso per applicazioni di salute digitale in Germania



Elaborazione da https://hih-2025.de/wp-content/uploads/2020/03/2020-03-06-hih_FastTrack_english-magazin-version.pdf

forma anonima i dati demografici e sanitari dei membri a una banca dati centrale gestita dal governo tedesco. Le organizzazioni di ricerca e le Università possono richiedere l'accesso ai dati per scopi di ricerca. Ciò garantirà un migliore accesso ai dati dei pazienti per la ricerca.

- Ogni assicurato avrà accesso a una cartella clinica elettronica. Entro gennaio 2021 ogni assicurato di un'assicurazione sanitaria pubblica (73 milioni di persone) dovrà avere accesso a una cartella clinica elettronica.

- La comunicazione medico - paziente e le prescrizioni, in una prima fase su supporto cartaceo, saranno progressivamente migrate su canali elettronici. Le prescrizioni elettroniche di medicinali, rimedi e mezzi ausiliari, le indicazioni scritte del medico e i certificati d'invalidità per i datori di lavoro saranno consentiti. La tradizionale comunicazione via fax non sarà incoraggiata.

- Le farmacie, i professionisti sanitari e gli ospedali sono tenuti a collegarsi a reti di comunicazione sicure. Tutte le farmacie, gli ospedali e i professionisti sanitari devono collegarsi alla rete tedesca di dati sanitari sicuri, messa a disposizione da Gematik. In caso di inosservanza, sono previste sanzioni pecuniarie.

- Le assicurazioni sanitarie offriranno l'iscrizione online ai membri.

- L'innovazione sanitaria sarà sostenuta finanziariamente. Il governo tedesco ha prolungato di 4 anni il finanziamento di 200 milioni di euro all'anno per sostenere progetti di innovazione nel settore sanitario.

Overview: casi esemplificativi di rimborso per Digital Health o DTx

A livello globale, esistono diversi prodotti di *Digital Health* o DTx che stanno attualmente beneficiando di copertura da parte di *payer* locali, regionali o nazionali. Di seguito una rassegna di *news* relative a casi rappresentativi (dettagli disponibili su: <https://dtxalliance.org/dtxcoverage/> (ultima consultazione 30 settembre 2020)).

- *Express Scripts' Digital Health Formulary: A Foundation for the Future of Pharmacy* (12 dicembre 2019)
- *Blue Cross and Blue Shield of Minnesota Launches Omada's Type 2 Diabetes Management Program* (13 novembre 2019)
- *Big Health's Sleepio product receives coverage by the NHS* (20 maggio 2019)
- *WellDoc's BlueStar product receives coverage by Business Health Care Group* (14 maggio 2019)
- *Omada Health's product receives coverage by Priority Health* (3 ottobre 2018)
- *Palo Alto Health Sciences's Freespira product receives coverage by Highmark Inc.* (24 settembre 2018)
- *Omada Health's product receives coverage by Cigna* (18 settembre 2018)
- *Propeller Health's product receives coverage by Anthem Blue Cross and Blue Shield* (16 agosto 2018)
- *Voluntis' Insulia product receives coverage by WellDyneRx* (14 maggio 2018)
- *Propeller Health's product receives coverage by Express Scripts* (16 novembre 2017).

Un esempio significativo di accessibilità, e che riguarda **entrambi i mercati UK e USA**, è quello di Sleepio, una DTx personalizzata per la gestione dei disturbi del sonno, basata su tecniche di terapia cognitivo-comportamentale (CBT), clinicamente validata (33 pubblicazioni scientifiche *peer-reviewed*, inclusi 8 studi clinici randomizzati). Sulla base delle evidenze cliniche ottenute, l'American College of Physicians ha riconosciuto Sleepio come CBT di prima linea nel trattamento dell'insonnia cronica. Grazie ad una *partnership* con il NHS, attualmente Sleepio è liberamente accessibile in UK in diverse regioni (tra cui 8 milioni di utenti nell'area metropolitana di Londra e 2.3 milioni nella Thames Valley). Negli USA Sleepio è stata inclusa nel formulario di CVS Health (azienda di gestione dei *benefit* sanitari) e oltre 2 milioni di utenti risultano coperti privatamente tramite aziende che comprendono questa *App* nei piani di *benefit* per i propri dipendenti; attualmente, quindi, più di 12 milioni di persone possono avere un accesso gratuito a Sleepio.

Conclusioni

L'industria delle DTx è in fase iniziale di sviluppo e, mentre grande attenzione viene legittimamente data alla creazione di percorsi di regolamentazione e sviluppo clinico, è anche opportuno considerare che la generazione di flussi significativi di *revenue* è, e sarà, una delle principali sfide di questo settore in tutti i mercati.

La strada verso un modello funzionante di accesso è stata aperta anche in Europa; la normativa tedesca, da poco entrata in vigore, rappresenta un decisivo passo in avanti, nonché un forte acceleratore, e offre un modello al quale altri Paesi europei possono ispirarsi.

Anche in Italia è necessario valutare e definire sin da subito quali modelli di accesso e rimborsabilità possono essere praticabili e sostenibili; il caso della Germania può costituire una base di partenza significativa per una proposizione italiana mirata.

What is known

- Gli elementi noti consistono nell'esperienza attualmente disponibile e nelle fonti istituzionali e normative citate nel presente articolo.

What is uncertain

- Al momento attuale (*fast-track* in Germania da poco operativo), sarà interessante comprendere come i fornitori risponderanno, quante *application* verranno effettuate, se prevarranno le *application* in modalità definitiva o provvisoria, quale sarà il *rate* di approvazione/rifiuto, in che tempi sarà effettivamente data risposta, etc. In definitiva, è incerta (nel senso che è stata di recente avviata, dunque da verificare) l'efficacia della messa in pratica della DVG. I primi inserimenti di DiGA sono previsti per ottobre 2020; è plausibile che a fine 2020/inizio 2021 saranno resi noti i primi dati relativi al processo.
- In Italia non è chiaro se il ruolo attualmente svolto in Germania da BfArM possa/debba essere svolto da AIFA o dal Ministero della salute.

What we recommend

- Raccomandiamo di considerare il modello tedesco come base per una proposizione italiana mirata.

Terapie digitali, HTA e rimborso in Italia

Il presente documento fornisce informazioni e proposte per promuovere in Italia una conoscenza e una cultura sulle Terapie Digitali (DTx) e per attivare le procedure di valutazione scientifica, di accesso e di rimborsabilità delle DTx.

In alcuni Paesi europei, come descritto in un'altra sezione di questo Documento, sono state attivate differenti procedure per l'accesso e la rimborsabilità delle DTx. Si tratta tuttavia di iniziative singole e non coordinate tra di loro, in assenza completa di un quadro di riferimento legislativo, regolatorio, di valutazione tecnologica (HTA), di accesso e rimborso che possa uniformare le procedure nei diversi Paesi europei.

Di seguito vengono approfonditi alcuni aspetti fondamentali relativi alla valutazione tecnologica e al rimborso delle DTx:

1. DTx - Cornice normativa
2. DTx - Percorsi regolatori di valutazione e rimborso
3. DTx e Valutazione Tecnologica – HTA
4. DTx in Italia e il Piano Nazionale della Cronicità.

1. DTx - Cornice normativa

Una coerente e condivisa cornice normativa e procedurale a livello europeo è utile per regolamentare lo sviluppo delle DTx, le procedure

¹Fondazione ReS (Ricerca e Salute - Research and Health Foundation), Roma

²Fondazione Smith Kline, Verona

³daVinci Digital Therapeutics, Milano

⁴Dipartimento per la Ricerca Clinica "Centro Studi" FADOI, Milano

⁵CERGAS, SDA Bocconi School of Management, Milano

autorizzative, i criteri e le modalità di valutazione e le procedure di accesso e di rimborso. Tali procedure variano all'interno dei diversi sistemi di *welfare* nei Paesi europei; con specifico riferimento in Italia, ci riferiamo ovviamente al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e ai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

Attualmente in Europa per le DTx si fa riferimento al nuovo Regolamento UE dei dispositivi medici 2017/745 del 5 aprile 2017, che abroga le direttive 90/385/CE (Dispositivi Medici Impiantabili Attivi) e 93/42/CE (Dispositivi Medici).

Tale Regolamento pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 5/5/2017, entrato in vigore il 25/5/2017, avrebbe dovuto essere recepito dall'Italia entro il 25/5/2020, ma è stato posticipato di un anno a causa dell'emergenza COVID-19.

Nel Regolamento europeo manca una trattazione specifica delle DTx, in quanto è stato concepito e scritto prima della nascita concettuale delle terapie digitali da prescrizione medica. Rimane inoltre aperta una questione di fondo in Italia, cioè se la materia delle DTx sarà esclusivamente di competenza del Ministero della Salute - Dipartimento dei Farmaci e dei Dispositivi Medici (in quanto le DTx rientrano nella definizione di *Medical Device*) o se debba essere coinvolta l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per quanto riguarda le finalità di valutazione HTA e rimborso. Il confine tra dispositivi medici e farmaci, nell'ambito delle DTx, risulta ancora più labile sul piano normativo e delle procedure regolatorie per quelle DTx che prevedono un'associazione con una molecola.

2. DTx - Percorsi regolatori di valutazione e rimborso

La domanda fondamentale da porre ai fini della tutela della salute dei pazienti riguarda la modalità ottimale di valutazione di tali terapie e di conseguenza, indipendentemente dalla natura tecnologica della terapia, i percorsi regolatori di valutazione e di approvazione che offrono al paziente le migliori condizioni per l'uso delle DTx.

Il nuovo Regolamento 2017/745 richiede che i Dispositivi Medici non siano solo sicuri, ma anche clinicamente efficaci, spostando almeno in parte sulla efficacia l'enfasi posta in passato sulla sola sicurezza.

L'articolo 2 del Regolamento, ai punti 52 e 53 stabilisce in particolare:

- **prestazione clinica:** la capacità di un dispositivo, dovuta a effetti medici, diretti o indiretti, derivanti dalle sue caratteristiche tecniche o funzionali, ivi comprese quelle diagnostiche, di ottenere la destinazione d'uso dichiarata dal fabbricante, procurando in tal modo un beneficio clinico per i pazienti, quando è utilizzato come previsto dal fabbricante;
- **beneficio clinico:** l'impatto positivo di un dispositivo sulla salute di una persona, espresso in termini di un esito clinico significativo, misurabile e rilevante per il paziente, ivi compreso l'esito connesso con la diagnosi, ovvero un impatto positivo sulla gestione del paziente o sulla salute pubblica.

Il Regolamento fa riferimento all'indagine clinica per documentare tale beneficio, senza precisare, diversamente da quanto avviene per il farmaco, se tale indagine debba essere sperimentale od osservazionale e quali caratteristiche debba avere la sperimentazione clinica. Gruppi di lavoro e tavoli tecnici stanno lavorando a livello europeo per formulare linee di indirizzo rispetto agli *standard* qualitativi da verificare in queste indagini cliniche, per classi di dispositivo, per esempio dispositivi impiantabili ad alto rischio.

Riteniamo necessario un approfondimento di questo tipo anche relativamente alle DTx per assicurare che la marcatura CE possa essere ottenuta solo con indagini cliniche che abbiano le caratteristiche di sperimentazione clinica confirmatoria, pertanto basata su metodologia (randomizzazione e controllo), dimensione del campione, durata del trattamento e dell'eventuale osservazione di *follow-up*, ovvero le stesse condizioni utilizzate per la valutazione delle terapie farmacologiche. Indicazioni generiche e riferite a "indagini cliniche" non limitano il rischio di concessione della marcatura CE sulla base di dati clinici ottenuti, ad esempio, da sperimentazioni cliniche a finalità esploratoria, non confirmatoria. In tutti i casi, il protocollo di ricerca deve essere disponibile alla valutazione in un registro.

In termini di obiettivi terapeutici, un *antidepressivo digitale* non è diverso da un *antidepressivo chimico* e probabilmente lo stesso si potrà dire rispetto alla sua posizione nel percorso terapeutico. Lo scenario verosimile nel prossimo futuro è quello del medico che prescrive un *antidepressivo digitale* in sostituzione o in aggiunta a un *antidepressivo chimico*.

Sebbene il meccanismo di azione sia completamente diverso, il fatto che il principio attivo sia chimico o digitale non cambia l'effetto terapeutico.

tico che si vuole ottenere, ovvero ridurre la severità o i sintomi dello stato depressivo. La natura del principio attivo responsabile dell'effetto terapeutico è secondaria rispetto all'obiettivo terapeutico.

Per tale motivo, il medico si aspetta che entrambi gli antidepressivi (indipendentemente dalla tecnologia che sostiene tale effetto) diano la medesima garanzia in merito all'efficacia e alla tollerabilità: non è possibile creare una situazione nella quale vi siano certezze quando prescrive la forma chimica e dubbi quando prescrive la forma digitale. In questo contesto non possono essere accettate prove di evidenza inferiori per DTx rispetto a una terapia farmacologica *standard*.

Indipendentemente dalla natura del principio attivo e del percorso regolatorio, le prove cliniche devono pertanto essere le stesse, sia per quantità che per metodologia della loro generazione.

È inoltre lecito attendersi che, qualora l'*antidepressivo chimico* sia rimborsato dal SSN, lo sia anche l'*antidepressivo digitale*, se non diverso dal primo per efficacia e tollerabilità.

Bisognerà evitare che percorsi di valutazione diversi, basati sulla natura dell'elemento responsabile dell'effetto terapeutico e non sull'obiettivo terapeutico, risultino controproducenti nella prospettiva ultima del beneficio per il paziente. Occorre altresì evitare - all'interno della medesima indicazione terapeutica - una sottostima del valore terapeutico della DTx nella scala gerarchica delle opzioni terapeutiche possibili, ciò che renderà ragionevolmente necessaria una estesa attività di formazione dei medici.

In ultima analisi, questo potrebbe portare danno al paziente, privato in alcune occasioni di una terapia efficace quanto il farmaco e probabilmente meglio tollerata.

Riteniamo necessario, per tutti i casi nei quali viene richiesto il rimborso delle terapie digitali, che tale terapia sia prescritta dal medico e che il suo utilizzo avvenga sotto il suo controllo. Il medico, se autorizzato dal paziente, deve poter monitorare attraverso un *dashboard* installato sul proprio PC la progressione della cura seguita dal paziente stesso.

Vi è poi un ulteriore aspetto meritevole di riflessione. Vi sono casi in cui una DTx sviluppata e autorizzata in contesti sanitari specifici (esempio Stati Uniti o Asia) potrebbe collocarsi nella realtà sanitaria italiana senza verosimili differenze di esito, e beneficiare quindi di un percorso autorizzativo e di rimborso semplificato. Vi possono però essere DTx per le quali la trasferibilità all'Italia/Europa delle evidenze ottenute in ambiti socio-assistenziali, epidemiologici e culturali diversi potrebbe apparire

incerta (per esempio nel caso di trattamenti per disturbi dell'umore, o del neurosviluppo, psicosi o dolore cronico). In questo caso è ipotizzabile che una Autorità Sanitaria come potrebbe essere quella italiana, per concedere l'autorizzazione all'impiego della DTx possa chiedere al Fabbriicante un supplemento di documentazione, con indagini condotte a livello locale secondo un processo di adattamento transculturale simile a quello realizzato, ad esempio, per i questionari di valutazione della qualità della vita, e che permetta di documentare l'effettiva "biodisponibilità digitale" del prodotto.

Segnaliamo infine la necessità di istituire l'*Osservatorio Nazionale su Digital Therapeutics/Terapie Digitali*, al fine di consentire la registrazione e la successiva valutazione dei protocolli di ricerca e di sperimentazione clinica delle *Digital Therapeutics* sperimentali in Italia e dei prodotti autorizzati all'uso in Italia, con il fine di garantire il medico e il paziente sulla coerenza tra sviluppo clinico e finalità di uso indicate dai produttori, e sull'appropriatezza dei *claim* promozionali dei prodotti.

3. DTx e Valutazione della Tecnologia - HTA

Ogni nuova tecnologia sanitaria - incluse le terapie digitali - dopo l'approvazione regolatoria deve essere sottoposta ad HTA (*Health Technology Assessment*). Questa valutazione oggi diviene necessaria per determinare il valore terapeutico e la posizione nel percorso di cura delle Tecnologie Digitali per la Salute, con il fine di uniformare le decisioni relative all'acquisto, al rimborso e all'utilizzo.

Il concetto di tecnologia sanitaria è ampio e comprende le attrezzature sanitarie, i dispositivi medici, i farmaci, i sistemi diagnostici, le procedure mediche e chirurgiche, i percorsi assistenziali e gli assetti strutturali, organizzativi e manageriali attraverso i quali viene erogata l'assistenza sanitaria. Queste tecnologie consistono, quindi, in tutte le applicazioni pratiche della conoscenza, comprese le terapie digitali, che vengono utilizzate per promuovere la salute e prevenire, diagnosticare e curare le malattie.

L'HTA consiste in una valutazione sistematica e multidisciplinare, comprendente la descrizione, l'esame e il giudizio delle conseguenze assistenziali, economiche, sociali ed etiche provocate in modo diretto e indiretto, nel breve e nel lungo periodo, dalle tecnologie sanitarie esistenti

e da quelle di nuova introduzione. Nel caso di tecnologie sanitarie emergenti, quali le terapie digitali, la necessità di tale valutazione all'interno della pratica clinica diviene ancora più critica e rilevante.

Per i sistemi sanitari e per i *payers* non vale e non è accettabile l'equazione in base alla quale una nuova tecnologia costituisce di per sé una innovazione terapeutica. È quindi necessario stabilire per le singole DTx il valore terapeutico aggiuntivo, il guadagno in salute per il paziente, l'impatto sul *budget* e il profilo di costo-efficacia della terapia. In un contesto di risorse limitate e bisogni crescenti, è infatti fondamentale investire in modo efficiente, ovvero massimizzando i benefici e minimizzando i costi.

AIFA, per esempio, conduce delle valutazioni sul grado di innovatività dei medicinali, adottando criteri quali bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiuntivo e qualità delle prove. Il Ministero della Salute, in collaborazione con AIFA, AGENAS e rappresentanti delle Regioni nell'ambito della Cabina di Regia, ha lavorato alla predisposizione molto articolata di un Programma Nazionale HTA. I riferimenti metodologici e il documento finale del Gruppo di Lavoro "Metodi, Formazione e Comunicazione" sono stati pubblicati nel febbraio 2019 e sono disponibili sul sito del Ministero (http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2855).

A questo proposito, appare a nostro avviso condivisibile che la metodologia degli studi per la valutazione dell'efficacia e del valore terapeutico delle DTx debba essere sostanzialmente basata su studi clinici controllati di elevata qualità, robusti e condotti secondo gli *standard* promossi dall'*evidence based medicine* e dalla migliore letteratura metodologica disponibile. Un utile riferimento inoltre è rappresentato dall'estensione dei *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) a interventi *web-based* e *m-health* (<https://www.jmir.org/2011/4/e126/>).

Le esperienze finora condotte sono limitate e in Europa riguardano essenzialmente le valutazioni del *National Institute for Health and Care Excellence* - NICE relative a due terapie digitali, *Deprexis* per il trattamento della depressione e *Sleepio* per il trattamento dell'insonnia.

L'analisi delle relazioni sulla valutazione condotta dal NICE può offrire utili indicazioni per lo sviluppo di una modalità strutturata di HTA orientata in modo specifico alle terapie digitali.

Il documento "*Deprexis for adults with depression*" rappresenta il primo esempio di HTA delle Terapie Digitali/*Digital Therapeutics*. Contiene il riassunto e 4 sezioni dove sono descritti:

Valutazione tecnica

- Tecnologia digitale e sua indicazione
- Situazione regolatoria
- Uso corrente
- Attuale percorso di trattamento
- Campo di applicazione della tecnologia digitale
- Popolazione, ambiti e pazienti previsti
- Posizione nella terapia (*place in therapy*)
- Considerazioni sulla equità

Contenuto

- Modello di cura
- Misure di esito
- Valutazione del contenuto
- Scalabilità
- Standard tecnici

Prove cliniche

- Prove cliniche di efficacia
- Valutazione complessiva delle prove di efficacia
- Elementi principali delle prove di efficacia e incertezze su tali prove

Costo e impatto sulle risorse

- Costi della tecnologia
- Impatto sui costi in confronto al trattamento *standard*
- Potenziale impatto sulle risorse sanitarie.

4. DTx in Italia e il Piano Nazionale della Cronicità

In Italia un particolare e specifico settore di interesse per l'applicazione e il rimborso delle DTx è rappresentato dai Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) nell'ambito del Piano Nazionale e dei Piani Regionali sulla Cronicità.

Di seguito vengono riportate 5 patologie croniche di cui è stato definito il PDTA nell'ambito del Piano Nazionale della Cronicità (PNC) e che possono rappresentare delle aree *test* per l'implementazione, la valutazione e il rimborso delle DTx:

- Diabete

- Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
- Scompenso cardiaco
- Tumore della mammella
- Tumore del colon-retto.

In particolare risulta di particolare interesse per le DTx:

- il riferimento nell'ambito e come parte integrante del Piano Nazionale sulle Cronicità alla Telemedicina (incluse le DTx) e alla *Web - Salute* (pag. 78-81 del PNC);

- l'implementazione del Nuovo Sistema di Garanzia (NSG) dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) che viene richiamato nel Patto per la Salute 2019-2021 approvato dalla Conferenza Stato-Regioni:

“A tal fine si conviene di dare impulso operativo al richiamato Nuovo Sistema di Garanzia (NSG), inteso quale strumento di misurazione che, attraverso l'attribuzione di punteggi relativi ad un set di indicatori, è in grado di evidenziare le situazioni di garanzia dei LEA così come le eventuali criticità che possono determinare carenze della Regione nell'erogazione dei livelli essenziali di assistenza, sia a livello complessivo sia a livello di singole aree assistenziali, comprendendo tra le criticità la presenza di grandi variabilità infra-regionali”

- il Decreto Ministeriale 12 marzo 2019 pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale 14 giugno 2019 “Nuovo Sistema di Garanzia per il Monitoraggio della Assistenza Sanitaria” in cui sono definiti 10 indicatori per il monitoraggio e la valutazione dei 5 PDTA inseriti nel NSG dei LEA.

Un obiettivo di grande interesse è quello di inserire le DTx di provata efficacia, selezionate sulla base di un processo di HTA, all'interno della sequenza dei PDTA.

A livello di proposta, si tratterebbe quindi di costruire un nuovo PDTA partendo da quello esistente, attraverso un processo di *disassemblaggio* del PDTA - *selezione* della DTx - *riassemblaggio* del PDTA. Il documento potrebbe essere selezionato, per esempio, a partire dal *database* di PDTA Net, un progetto di Fondazione ReS che rende inoltre possibile l'analisi approfondita dei PDTA.

Sul piano operativo l'obiettivo sarebbe dunque quello di identificare, per ciascuno dei nuovi PDTA di rinnovata costruzione relativi alla patologia di interesse, il valore terapeutico della DTx oggetto di valutazione, confrontando i PDTA con DTx rispetto a quelli senza, attraverso indicatori di processo e di esito.

Tale processo prevederà pertanto sostanzialmente due parti:

- una metodologica, che illustra razionale e modalità dell'inserimento delle DTx nei PDTA, della scelta degli specifici indicatori, dei biomarcatori digitali utilizzati, della frequenza d'uso, della modalità di raccolta dei dati;

- una operativa, in collaborazione con le ASL, per generare le evidenze in grado di definire il valore terapeutico di tali tecnologie digitali, attraverso l'analisi di impatto su aderenza alla terapia, accessi in Pronto Soccorso, ricoveri, secondo modalità di caso-controllo e altre metodologie di valutazione.

Infine va sottolineato che la pandemia COVID-19 ha enormemente incrementato in Italia l'uso del digitale, e ciò costituisce un elemento di facilitazione per l'accesso e l'impiego delle DTx. Inoltre, il recente Decreto Rilancio ha potenziato l'assistenza territoriale delle patologie croniche con un finanziamento pari a 1.256 milioni di Euro. La dimensione di tale finanziamento costituisce un ambito particolarmente rilevante per lo sviluppo e il rimborso in Italia delle DTx.

Conclusione

Le tecnologie digitali offrono un'opportunità senza precedenti per apportare i cambiamenti necessari a orientare l'assistenza sanitaria europea verso un percorso sostenibile, migliorando al contempo gli esiti di salute per i pazienti.

Creare un ambiente che premi l'innovazione nel campo della salute digitale è fondamentale. I decisori politici devono dare un segnale ai pazienti, ai professionisti sanitari, ai fornitori e alle aziende, sottolineando come le tecnologie digitali siano una componente integrante del futuro della sanità in Europa. Elemento centrale di questo processo sarà focalizzare l'attenzione sugli aspetti del rimborso e dei sistemi di finanziamento, per garantire alle innovazioni digitali una rotta chiara e stabile verso il mercato.

Sensibilizzare sulle esperienze già disponibili e sulle migliori pratiche può aiutare a dimostrare come alcuni *payers* in Europa hanno già previsto condizioni che rendono possibile il posizionamento in clinica di strumenti digitali come dispositivi collegati e telemedicina. Conoscere e diffondere la sensibilità rispetto a questi modelli già disponibili può aiutare a costruire fiducia in tutto il sistema ed ispirare anche l'I-

talia a valorizzare le migliori esperienze di Paesi vicini, contestualizzandole nella nostra specifica e peculiare dimensione sanitaria nazionale. In tal senso va sottolineato che non sono richieste specifiche modifiche di rimborso per le DTx, ma l'applicazione dei criteri e delle modalità di rimborso riferite ai LEA.

In definitiva, proponiamo:

- un approfondimento dal punto di vista regolatorio a livello europeo relativamente alle indagini cliniche di DTx tali da garantire *standard* di efficacia e sicurezza simili a quelli del farmaco per un dispositivo a finalità terapeutica;
- di adottare un modello HTA simile a quello proposto dal NICE e da noi adattato e sviluppato;
- di individuare, all'interno delle modalità di rimborso previste nei LEA, quella che più tutela il paziente nel raggiungimento degli effetti terapeutici attesi alla luce di una molteplicità di opzioni terapeutiche possibili;
- che l'autorizzazione e l'indicazione all'uso delle DTx vengano definite a livello europeo, e nello specifico della realtà italiana, che venga costituita *ex lege* una apposita Commissione presso la Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del Ministero della Salute, per la valutazione, la negoziazione ai fini del rimborso e l'inserimento nei LEA delle DTx.

What is known

- Le DTx rientrano nella definizione di *Medical Device*, soggetta alle norme previste dal Regolamento UE per i dispositivi medici 2017/745
- Nel Regolamento europeo manca una trattazione specifica delle DTx
- Il Regolamento 2017/745 richiede che i dispositivi medici non siano solo sicuri ma anche clinicamente efficaci, spostando almeno in parte sulla efficacia l'enfasi posta in passato sulla sola sicurezza
- A fronte della disponibilità di opzioni terapeutiche digitali, il medico pretenderà che queste diano la medesima garanzia in merito alla efficacia e alla sicurezza
- Le DTx sono oggetto di valutazione HTA da parte del NICE
- Le DTx possono essere rimborsate dal Servizio Sanitario, con modalità Paese-specifiche, in Francia e Germania.

What is uncertain

- Quali caratteristiche deve avere la sperimentazione clinica per le DTx? Quali prove di efficacia devono essere generate affinché una DTx ottenga il marchio CE? Le stesse del farmaco?
- In Italia, una DTx con marchio CE con la medesima indicazione terapeutica di un farmaco erogato a carico del Servizio Sanitario Nazionale, riceve le medesime condizioni di rimborso? Con quale percorso regolatorio?
- Chi stabilisce, per le DTx, la necessità di prescrizione da parte del medico?

What we recommend

- Un approfondimento dal punto di vista regolatorio a livello europeo (per esempio nella forma di *Addendum* al Regolamento UE) relativamente alle indagini cliniche specifiche per le DTx, in modo da garantire, per un dispositivo a finalità terapeutica, *standard* di efficacia e sicurezza simili a quelli dei farmaci
- Adottare un modello HTA simile a quello proposto dal NICE (esempio proposto da Fondazione Smith Kline e Fondazione ReS)
- L'autorizzazione e l'indicazione all'uso vengono definite a livello europeo
- In Italia, venga costituita *ex lege* una apposita Commissione presso la Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del Ministero della Salute, per la valutazione, negoziazione ai fini del rimborso e inserimento nei LEA delle DTx.

Riferimenti bibliografici

- Recchia G, Capuano DM, Mistri N, Verna R. Digital Therapeutics-What they are, what they will be. *Acta Scientific Medical Sciences* 2020; 4: 1-9.
- Recchia G. Salute Digitale, la corsa è già iniziata *Tendenze Nuove* n.2 - 2019; 3-6.
- Santoro E. Una corsia preferenziale per le terapie digitali. *Forward* 2020; 16: 6-7.
- Sim I. Mobile devices and Health. *N Engl J Med* 2019; 381: 956-8.
- Ganascia IG. Rivoluzione Digitale tra enfasi e distopia. *Forward* 2020; 16: 6-7.

- Agricola E, Di Marzio M. Terapie Digitali - Il panorama regolatorio Europeo e Nazionale. *Forward* 2020; 16: 6-7.
- La mancanza di rimborso limita l'impatto delle terapie digitali nella sanità globale. *GlobalData*, 27.6.2019
- Caiani E. Cardiologia, l'innovazione c'è ma è ignorata: ecco i nodi. *Agenda Digitale*, 31.7.2019
- Frederix I, Caiani EG, Dendale P, et al. ESC e-Cardiology Working Group Position Paper. Overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 1166-77.
- National Institute for Health and Care Excellence. Deprexis for adults with depression. www.nice.org.uk (consultato a marzo 2020)
- National Institute for Health and Care Excellence. Health app: Sleepio for adults with poor sleep. www.nice.org.uk (consultato a marzo 2020)
- Bridges J, Jones CA. Patient-based health technology assessment: a vision of the future. *Intern J Techn Assess Health Care* 2007; 23: 30-5.
- AC Powell, MB Bowman, HT Harbin. Reimbursement of Apps for Mental Health: findings from interviews. *JMIR Mental Health* 2019; 6: eI 4724.

Terapie digitali, necessità per lo sviluppo dell'ecosistema tecnologico ed economico dell'Italia

Le terapie digitali rappresentano una nuova modalità di intervento medico ed una nuova opzione terapeutica per il paziente, in grado di migliorare gli esiti di salute di malattie croniche, neoplasie e dipendenze⁽¹⁾. Esse inoltre costituiscono una nuova opportunità di sviluppo per l'ecosistema tecnologico ed economico del nostro Paese, particolarmente significativa nella *nuova e prossima* normalità associata a COVID-19.

Con lo sviluppo delle terapie digitali si sta creando un nuovo mercato per la salute, di dimensioni progressivamente crescenti, con nuovi attori e nuove regole (in parte ancora in corso di definizione e discussione), nel quale potranno competere le imprese dei Paesi che hanno creato appropriate condizioni per lo sviluppo e per l'innovazione sia dei prodotti che dei modelli organizzativi⁽²⁾.

Terapie digitali e mercato

La stima sulle dimensioni del mercato e della sua evoluzione nei prossimi 10 anni è oggetto di numerose ricerche da parte di società specializzate, che nella gran parte dei casi arrivano a conclusioni sostanzialmente tra loro non

¹daVinci Digital Therapeutics srl, Milano e Fondazione Smith Kline, Verona

²Pharma & Biotech Advisors srl, Milano

³Associazione Farmaceutici dell'Industria (AFI) e High Research srl, Milano

⁴IQVIA Ltd, Durham, NC, United States

⁵CERGAS, SDA Bocconi School of Management, Milano

⁶Dipartimento di Ingegneria Gestionale, Politecnico, Milano

dissimili. Il mercato globale delle terapie digitali ammontava a 1.7 miliardi di dollari nel 2019. Attualmente si stima che si possano raggiungere i 9.4 miliardi di dollari entro il 2028, con un tasso annuo di crescita composto (CAGR) del 22.1% tra il 2020-2028⁽³⁾. Altre ricerche stimano che la soglia dei 9 miliardi di dollari possa essere raggiunta già nel 2025 e che l'adozione delle terapie digitali da parte dei pazienti cresca di oltre 10 volte entro il 2023⁽⁴⁾.

Tra i principali fattori che determinano a livello globale la crescita del mercato delle terapie digitali vi sono la necessità di controllare i costi sanitari correlati all'aumento di incidenza e prevalenza delle malattie croniche, lo sviluppo di modelli di gestione della patologia in cui il paziente assume un ruolo sempre più attivo, l'aumento del numero di diagnosi non rilevate e/o la riduzione del tempo necessario per una corretta diagnosi. Ulteriori fattori sono rappresentati dall'aumento dell'adozione di apparecchi con capacità di interazione (*smartphone* e *tablet*) da parte della popolazione, lo sviluppo delle applicazioni a finalità di salute ed assistenza, e l'incremento di *partnership* e collaborazioni tra imprese farmaceutiche e tecnologiche.

A questi fattori di crescita si contrappongono tuttavia altri aspetti, in grado di rallentare o di ostacolare l'adozione delle terapie digitali e la conseguente crescita del mercato, correlati in particolare alla modalità con cui viene tutelata la riservatezza dei dati del paziente (*privacy*) e vengono gestiti i rischi e le minacce informatiche (*security*). Ulteriori fattori di rallentamento della crescita sono rappresentati, soprattutto nel nostro Paese, dalla scarsa consapevolezza di queste nuove modalità terapeutiche e più in generale da una limitata competenza digitale della popolazione, come pure dalla possibile resistenza di taluni erogatori di servizi sanitari tradizionali.

Segmentazione del mercato

Il mercato globale delle terapie digitali è classificabile principalmente in base all'indicazione terapeutica e al canale di distribuzione.

In base all'indicazione, il mercato è segmentato in:

- malattie metaboliche
- malattie cardiovascolari
- malattie del sistema nervoso centrale
- malattie respiratorie
- cessazione del fumo
- malattie muscolo-scheletriche
- malattie renali
- altro.

Si prevede che il segmento delle patologie metaboliche (in particolare del diabete mellito di tipo II) sia quello con uno sviluppo più celere e con maggior crescita nel prossimo quinquennio. La crescente prevalenza del diabete e delle altre patologie metaboliche contribuisce ad aumentare la domanda di terapie digitali e rappresenta uno dei maggiori fattori di sviluppo di questo mercato.

Sulla base del canale di distribuzione, i segmenti del mercato delle terapie digitali interessano:

- pazienti (modello B2C - *Business to Consumer*)
- erogatori di servizi sanitari (modello B2B - *Business to Business*)
- pagatori privati, quali assicurazioni (modello B2B - *Business to Business*)
- pagatori pubblici, quali Servizi Sanitari Regionali o Nazionali (modello B2G - *Business to Government* o B2A - *Business to Administration*)
- datori di lavoro (modello B2B - *Business to Business*).

Attualmente il segmento B2B detiene la quota di mercato maggiore e si prevede che possa presentare il tasso annuo di crescita composto maggiore, a motivo della crescente adozione (soprattutto negli Stati Uniti, Paese che guiderà lo sviluppo delle terapie digitali nei prossimi anni) da parte di erogatori di servizi e pagatori privati, come pure da parte di datori di lavoro, a favore dei propri assistiti o dipendenti.

In Europa ed in particolare in Italia, la crescita dell'utilizzo delle terapie digitali e pertanto del mercato sarà invece condizionato dallo sviluppo di modelli B2G, in grado di consentire accesso diffuso e rimborso da parte dei servizi sanitari pubblici, analogamente a quanto già avviene per le terapie farmacologiche⁽⁵⁾.

In termini territoriali, il Nord America presenta al momento la quota di mercato più grande al mondo grazie ai crescenti investimenti nelle terapie digitali, al rilevante e crescente numero di *start-up* operanti in quest'ambito e al supporto governativo, determinante per il loro sviluppo⁽⁶⁾.

Il mercato europeo della terapeutica digitale è stato valutato a 503.48 milioni di dollari nel 2018 e si stima che raggiungerà i 2.3 miliardi di dollari entro il 2026, con un tasso annuo di crescita composto del 20.6%⁽³⁾.

Le diverse ricerche sono concordi nel prevedere che i mercati emergenti quali Brasile e India potranno offrire in futuro significative opportunità di crescita per gli operatori del mercato^(3,4).

Imprese internazionali

Le maggiori imprese del settore sono localizzate in prevalenza negli Stati Uniti, molto più limitata è la presenza in Europa e in altri Paesi. Alcune delle imprese attualmente più rappresentative sono riportate in *tabella 1*.

Tabella 1 - Maggiori imprese di terapie digitali a livello internazionale

Impresa	Paese	Aree di interesse
Pear Therapeutics	USA	Dipendenze, insonnia cronica, schizofrenia, depressione
Akili Interactive	USA	ADHD, autismo
Omada Health	USA	Diabete, ipertensione, dolore muscolare e articolare
WellDoc	USA	Diabete, insonnia
Livongo	USA	Diabete
Noom Health	USA	Obesità
Cognoa	USA	Autismo
Better Therapeutics	USA	Malattie cardio-metaboliche
DarioHealth	USA	Diabete
GAIA	Germania	Depressione
KAIA	Germania	Dolore muscolo-scheletrico, BPCO
Voluntis	Francia	Oncologia, diabete
Sivan	Israele	Oncologia
Wellthy	India	Diabete, obesità, scompenso cardiaco, asma, dislipidemia, ipertensione
CuresApp	Giappone	Dipendenza nicotina

ADHD: disturbo da deficit di attenzione / iperattività; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva

La maggior parte delle imprese di terapie digitali consolidate e di maggiori dimensioni sono associate alla *Digital Therapeutics Alliance* (DTA), un'associazione di categoria non a scopo di lucro fondata nel 2017⁽⁷⁾. È composta da *leader* del settore e da *stakeholder* impegnati nello sviluppo delle terapie digitali, con un *focus* internazionale sull'impre-

sa delle terapie digitali e sede negli Stati Uniti. Missione della DTA è ampliare la comprensione, l'adozione e l'integrazione nei processi sanitari delle terapie digitali basate su ricerca clinica attraverso la formazione, la rappresentanza degli interessi e la ricerca. I membri dell'Alleanza lavorano per consentire un accesso allargato a terapie digitali di elevata qualità e basate su prove di efficacia a garanzia dei pazienti, degli erogatori di assistenza sanitaria e dei pagatori, con il fine ultimo di migliorare gli esiti clinici ed economici della salute⁽⁸⁾.

Digital Biotech Companies in Italia

I soggetti primari della ricerca, dello sviluppo e della commercializzazione delle terapie digitali in Italia sono rappresentati da *start-up* innovative, che intervengono con ruoli diversi sui vari livelli della catena di sviluppo delle terapie digitali. Sono società che - in proprio o attraverso *partnership* strategiche - integrano ed organizzano l'intera filiera, dalla progettazione della terapia e dallo sviluppo del *software* alla realizzazione del programma clinico fino alla commercializzazione, e possono essere definite come *Digital Biotech Companies*.

Per essere così definite è necessario dichiarare - in modo esplicito - l'adozione della sperimentazione clinica randomizzata e controllata a finalità confirmatoria come modalità per documentare efficacia, tollerabilità e valore terapeutico dei propri prodotti.

In altri casi si tratta di imprese specializzate in attività tecnologiche, quali lo sviluppo di *Serious Games* o di realtà virtuale o lo sviluppo di eccipienti digitali, specifiche per le terapie digitali. In questi casi è la collaborazione con *Digital Biotech Companies*, definite come sopra specificato, che qualifica l'appartenenza di queste società all'insieme delle imprese di terapie digitali.

Seppur di limitate dimensioni quantitative, le *Digital Biotech Companies* operano in stretta relazione con il mondo accademico e rappresentano centri primari di innovazione e produzione di conoscenza, che viene condivisa ad esempio nella formazione degli studenti, mantenendo relazioni strette con gruppi di ricerca ed imprese a livello internazionale e concorrendo pertanto allo sviluppo complessivo dell'ecosistema basato sulla conoscenza avanzata nel nostro Paese.

L'assenza di un quadro di riferimento definito sull'accesso - soprattutto in merito alla qualifica di terapia digitale e alle opportunità e condizioni di rimborso - limita tuttavia tale sviluppo.

È stata condotta una ricerca attraverso LinkedIn sulle imprese italiane ad oggi coinvolte a diverso titolo ed interessate alla ricerca, sviluppo e commercializzazione di terapie digitali. Sono state identificate le imprese riportate in *tabella 2*, delle quali 2 segnalate nell'elenco delle 1000 imprese di *Digital Health* a livello internazionale⁽⁸⁾.

Tabella 2 - Imprese di terapie digitali attive in Italia

<i>Digital Therapeutics Companies</i>		<i>Specialized Companies</i>	
<i>Italian Companies</i>	<i>Italian Operations</i>	<i>Company</i>	<i>Area of interest</i>
daVinci Digital Therapeutics srl ⁽⁸⁾	Amiko Health Ltd ⁽⁸⁾	Imaginary srl	<i>Serious Games</i>
Kerubin srl	Amicomed Inc	Helaglobe srl	<i>Serious Games</i>
		PlayToRehab srl	<i>Serious Games</i>
		Softcare Studios Srls	<i>Virtual Reality</i>

Impresa farmaceutica e start-up terapie digitali

Le terapie digitali sono state presentate da taluni come una potenziale minaccia per l'impresa farmaceutica, a motivo della possibilità, da parte delle imprese di tecnologie digitali, di operare una disintermediazione delle aziende farmaceutiche nei confronti del paziente⁽⁹⁾.

Noi riteniamo, al contrario, che le terapie digitali possono rappresentare una nuova ed importante opportunità per l'impresa del farmaco, grazie soprattutto ad un nuovo valore offerto al paziente che riceve una terapia farmacologica⁽¹⁰⁾. I benefici offerti all'impresa farmaceutica dalla collaborazione nello sviluppo di nuove terapie digitali sono diversi:

- miglioramento degli esiti di salute per il paziente
- aumento del valore del farmaco
- prolungamento del ciclo di vita del farmaco
- accesso ad informazioni cliniche in *Real Time/Real World*
- personalizzazione della terapia
- completamento dell'offerta terapeutica
- ingresso in nuove aree terapeutiche.

L'utilizzo delle terapie digitali da parte del paziente genera una notevole quantità di dati, relativi sia alla patologia che alle terapie prescritte (digitali, farmacologiche ed altre). Tali dati, generati dal paziente nel norma-

le contesto di vita (*Real World*) attraverso l'interazione con l'algoritmo, la compilazione di questionari o l'inserimento di dati, oppure registrati da sensori e dispositivi utilizzati dal paziente stesso, sono immediatamente accessibili in tempo reale (*Real Time*). Qualora autorizzati dal paziente secondo modalità previste dalla corrente normativa, i dati in *Real World* e *Real Time* relativi al farmaco possono essere condivisi con l'impresa farmaceutica interessata, la quale in tal modo accede in tempo reale ad una quantità di dati di gran lunga superiore a quelli generati nel corso dello sviluppo clinico.

Come conseguenza di tali opportunità, diverse imprese farmaceutiche internazionali negli ultimi anni hanno sottoscritto accordi di collaborazione con *start-up* ed imprese tecnologiche per lo sviluppo di terapie digitali (tabella 3).

Tabella 3 - Collaborazioni tra imprese del farmaco e *start-up* tecnologiche per lo sviluppo di terapie digitali

Impresa tecnologica	Impresa farmaceutica	Anno	Indicazione terapeutica
GAIA AG	Servier	2015	Depressione maggiore
Voluntis	Sanofi	2017	Diabete
Click Therapeutics	Sanofi	2018	Varie indicazioni
Pear Therapeutics	Novartis	2018	Schizofrenia
Voluntis	AstraZeneca	2018	Oncologia
Voluntis	Abbvie	2018	Malattie immunologiche
Akili Interactive	Shionogi	2019	ADHD - ASD
Click Therapeutics	Otsuka	2019	Depressione maggiore
Voluntis	Novartis	2019	Oncologia
Noom	Novo Nordisk	2019	Obesità
Wellthy Therapeutics	Bayer	2019	Varie indicazioni
Welldoc	Astellas	2019	Diabete
Voluntis	BMS	2020	Oncologia
Click Therapeutics	Boehringer Ingelheim	2020	Schizofrenia

ADHD: disturbo da deficit di attenzione / iperattività; ASD: disturbi dello spettro autistico

Terapie digitali e Italia

Ad oggi nessuna terapia digitale è disponibile in Italia, nessuna *Digital Biotech Company* italiana ha ancora completato lo sviluppo di una propria terapia digitale. Non è inoltre disponibile alcuna informazione pubblica su eventuali sperimentazioni cliniche (pilota e/o confirmatorie) di terapie digitali avviate nel nostro Paese. Dalla nostra analisi, al momento nessuna azienda farmaceutica italiana ha formalizzato accordi di collaborazioni con *start-up* di terapie digitali.

Le terapie digitali rappresentano tuttavia una grande opportunità per il nostro Paese. L'Italia dimostra la propria eccellenza quando opera nella “dimensione della bottega”, nella realtà della micro-impresa e della piccola e media impresa, in attività che richiedono investimenti in Ricerca e Sviluppo alla portata degli investitori presenti nel Paese e facendo leva sulle caratteristiche di intraprendenza e creatività proprie degli italiani, che trovano sviluppo in particolare in iniziative di limitate o piccole dimensioni, spesso in aree di nicchia. Moda, auto, moto, scarpe ed altri settori che coniugano tecnologia, creatività, innovazione ed impresa sono testimonianza di questa attitudine e capacità del nostro Paese. Caratteristiche tutte presenti nel nuovo ecosistema delle terapie digitali, tali da consentire all'Italia un ruolo di apripista che in altri settori della ricerca è difficilmente immaginabile.

Affinché il nostro Paese possa assumere un ruolo da protagonista in questa area emergente della tecnologia digitale e della salute, in primo luogo le istituzioni, ma anche le imprese, gli investitori, i pazienti e le rappresentanze della società civile devono allineare i propri interessi ed identificare la biotecnologia digitale come area strategica per il Paese. Uno sforzo congiunto sarà l'unico modo possibile per consentire a *Digital Biotech Companies* e imprese farmaceutiche operanti in Italia di ricercare, sviluppare e commercializzare in tutto il mondo nuove terapie digitali e nuove terapie farmaco-digitali combinate, basate su ricerca e sviluppo condotti anche in Italia, e con l'obiettivo strategico di offrire una migliore risposta alle attese dei pazienti e concorrere allo sviluppo economico e sociale del Paese.

What is known

- Le terapie digitali (DTx) rappresentano un nuovo mercato
- Le dimensioni di questo mercato sono stimate in 9.4 miliardi di dollari al 2028, con un tasso annuo di crescita composto del 22.1% tra il 2020-2028

- Le imprese che stanno entrando in questo mercato (soprattutto statunitensi) sono già numerose
- Il mercato delle DTx in Italia è ancora inesistente
- Alcune imprese di DTx sono state costituite in Italia negli ultimi anni.

What is uncertain

- In quale modo può una DTx accedere al rimborso in Italia?
- In quale modo può essere realizzata la promozione delle DTx in Italia?
- In quale modo una impresa può ottenere accesso e rimborso di una combinazione tra un proprio farmaco e una terapia digitale?
- Come l'Italia può sostenere lo sviluppo internazionale delle proprie imprese che sviluppano DTx?

What we recommend

- Definire regole semplici e chiare - di natura regolatoria e legislativa - sulle modalità di accesso, rimborso, informazione scientifica e promozione delle DTx nel mercato italiano
- Favorire lo sviluppo di nuove imprese italiane e sostenere lo sviluppo (anche internazionale) delle imprese esistenti attraverso incentivi, bandi ed iniziative dedicate
- Promuovere programmi di formazione del medico italiano, sia di Medicina Generale che specialista, del farmacista e degli altri operatori sanitari, del paziente e del cittadino italiani in generale, sulla Medicina Digitale e sulle DTx in particolare.

Riferimenti bibliografici

1. Recchia G, Capuano DM, Mistri N, Verna R. Digital Therapeutics-What they are, what they will be. *Acta Scientific Medical Sciences* 4.3 2020: 1-9.
2. Borgonovi E, Filetti S, Lopane F, et al. Condizioni organizzative abilitanti per le terapie digitali in Italia. *Tendenze Nuove* Numero Speciale 1/2021. Pagg. 133-146.
3. Digital Therapeutics Explained: DTx Trends & Companies in 2020 - Business Insider <https://highsocietyinvestors.com/2020/09/19/the-digital-therapeutics-explainer-how-digital-treatments-could-be-a-9-billion-opportunity-by-2025-2>
4. Business Insider Intelligence - The Digital Therapeutics 2019.
5. Martini N, Calabria S, Recchia G, Ciani O. Terapie digitali, HTA e rim-

borso in Italia. *Tendenze Nuove* Numero Speciale 1/2021. Pagg. 111-122.

6. Rodriguez JA, Clark CR, Bates DW. Digital health equity as a necessity in the 21st Century Cures Act era. *JAMA* 2020; 323: 2381-2.

7. Digital Therapeutic Alliance. <https://dtxalliance.org>

8. Digital Health Market: Focus on Digital Therapeutics (2nd Edition), 2020-2030. Roots Analysis https://www.rootsanalysis.com/reports/view_document/digital-health-market-focus-on-digital-therapeutic-monitoring-and-diag/208.html

9. Digital Therapeutics: pharma's threat or opportunity. <https://www.s3connectedhealth.com/resources/white-papers/digital-therapeutics-pharmas-threat-or-opportunity>

10. daVinci Digital Therapeutics. Terapie Digitali e Farmaco, sostituzione o combinazione? <https://terapiedigitali.davincidtx.com/terapie-digitali-e-farmaco/>

Condizioni organizzative abilitanti per le terapie digitali in Italia

1. Terapie digitali per l'Italia: uno sguardo al contesto economico e industriale

Nel corso dell'ultimo decennio, la crisi economica del 2007 e i tagli alle finanze della Pubblica Amministrazione (con la Legge n. 111 del 2011 e la Legge n. 135 del 2012), hanno contribuito a condizionare in maniera negativa il contesto operativo per la sanità e più in generale per la filiera delle scienze della vita. Anche oggi, se guardiamo alla spesa sanitaria italiana e la confrontiamo con quella delle principali economie europee, lo scarto appare evidente. Se si considerano i dati OCSE, nel 2018, in Italia la spesa in sanità è stata pari a circa 2.900 Euro a parità di potere di acquisto, valore molto inferiore rispetto ai livelli di spesa di Germania (spesa pari a 1.75 volte quella italiana), Francia (spesa pari a 1.45 volte quella italiana) e Regno Unito (spesa pari a 1.18 volte quella italiana).

Tuttavia, il nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN), grazie alle buone pratiche in sanità, ad una partecipazione più consapevole dei cittadini (Analisi Partecipata della Qualità etc), al sistematizzato confronto e alla collaborazione tra amministrazioni e organizzazioni di pazienti, ma anche all'impatto della ricerca pubblica e privata e dell'innovazione, è riuscito a preservare (seppure con evidenti **difficoltà a livello territoriale**) *standard* di salute e qualità di vita elevati e “**competitivi**” nel confronto inter-

¹CERGAS, SDA Bocconi School of Management, Milano

²Fondazione Smith Kline, Verona

³School of Health, UnitelmaSapienza, Roma

⁴Life Sciences, Assolombarda, Milano

⁵Associazione Nazionale Pazienti Respiriamo Insieme Onlus, Padova

⁶Accademia del Paziente Esperto EUPATI Onlus

nazionale. A dimostrazione di questo, nel 2017 si è registrata un'aspettativa di vita pari a 83 anni, tra le più alte al mondo dopo Giappone, Svizzera e Spagna. L'aspettativa di vita in buona salute, invece, è pari a 73.2 anni, un valore più elevato rispetto alla media europea e al dato di Paesi come gli Stati Uniti dove l'aspettativa di vita in buona salute alla nascita è di 68.5 anni⁽¹⁾. Ad ogni modo, **per preservare e migliorare ulteriormente gli attuali esiti di salute, il nostro SSN necessita di una strategia ben costruita e rispondente ad alcuni principi fondamentali, come ad esempio il potenziamento della risposta ai bisogni sanitari della popolazione residente in tutto il territorio nazionale secondo criteri di appropriatezza ed efficacia, l'efficientamento della spesa sanitaria e la sostenibilità del SSN.** Si tratta di tre concetti chiave che riflettono il contesto nel quale il nostro e altri Sistemi Sanitari si trovano ad operare per via di fenomeni quali:

- l'aumento della popolazione globale;
- l'incremento dell'aspettativa di vita;
- la maggiore incidenza di patologie croniche e patologie rare di cui si ignoravano gli esiti a lungo termine;
- le necessità di gestire nuove malattie e sostenere l'accesso di terapie e *device* innovativi ad alto impatto economico (si noti ad esempio la diffusione della logica BYOD, "*bring your own device*" come accessorio di vita quotidiana), sociale e sanitario;
- basso livello di *health literacy* e...
- ...la ancora scarsa formazione del paziente.

Dal 1978, anno nel quale è stato istituito il SSN sulla base di principi fondanti quali universalità, solidarietà tramite fiscalità generale, equità, uguaglianza, gratuità considerata all'interno di schemi di compartecipazione dei cittadini, molto è cambiato. Due elementi in particolare hanno segnato l'evoluzione dell'organizzazione sanitaria in Italia: l'aziendalizzazione delle originarie Unità Sanitarie Locali e l'assunzione, da parte delle Regioni, del ruolo centrale nell'erogazione dei servizi. Questi cambiamenti sono stati introdotti grazie a una sequenza di provvedimenti legislativi culminati con la riforma del Titolo V, Legge Costituzionale n. 3/2001, secondo cui la tutela della salute diviene materia di legislazione concorrente Stato-Regioni: lo Stato determina i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA); le Regioni hanno competenza esclusiva nella regolamentazione e organizzazione dei servizi sanitari e nel finanziamento delle Aziende Sanitarie. Ad oggi assistiamo nel nostro Paese a marcate disomogeneità e differenze regionali - potremmo affermare di avere a che fare con 20 Sistemi Sanitari Regionali diversi - con delle rica-

dute visibili anche in termini di accesso alle cure ed esiti di salute.

Un possibile supporto e alleato dei moderni Sistemi Sanitari è rappresentato dalla digitalizzazione, che negli ultimi 20 anni ha permesso alla ricerca di aumentare sensibilmente il proprio potenziale, attraverso l'utilizzo di modelli e algoritmi predittivi di intelligenza artificiale. Come riconosciuto anche dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la sanità digitale rappresenta una possibile risposta alla necessità di migliorare l'accesso in sanità, ridurre i costi sanitari, migliorare la qualità di gestione e di “*self-care*” da parte del paziente, e rendere la sanità più efficace e personalizzata. Sempre secondo l'OMS la sanità digitale può contribuire a ridurre le iniquità nell'accesso alla salute a livello globale (a patto di considerare sin dall'inizio i livelli di *digital skill* dei pazienti e dei *caregiver*, attivando azioni e progettualità per il loro potenziamento), a razionalizzare il carico di lavoro per i professionisti sanitari, e a rendere più efficiente il sistema di erogazione dei servizi sanitari e socio-sanitari⁽²⁾. Una teoria che ha già avuto significativi riscontri positivi, e che nella drammatica emergenza COVID-19, che ha sottoposto i Sistemi Sanitari internazionali a pressioni inconsuete, ha trovato una nuova conferma. A questo proposito, anche l'Istituto Superiore di Sanità definisce i sistemi di sanità digitale come alleati per una gestione ottimale dell'emergenza sanitaria, quindi per garantire assistenza alla popolazione, con particolare riferimento ai soggetti cronici e fragili⁽³⁾.

È nell'ambito della sanità digitale che rientrano anche le più innovative Terapie Digitali (DTx), che già oltreoceano e in alcuni Paesi europei sono parte integrante del sistema di offerta sanitaria. Si tratta di un concetto recente nel mondo delle scienze della vita che, tuttavia, è destinato a rivoluzionare le modalità di gestione e cura di alcune importanti morbidità afferenti ad aree diverse, dalla salute mentale, alle malattie respiratorie, metaboliche e cardiovascolari. **Ribadiamo dunque la definizione di terapie digitali a cui facciamo riferimento in questo documento. La terapia digitale fornisce ai pazienti interventi terapeutici basati su prove di efficacia, costituiti da algoritmi di elevata qualità con lo scopo di prevenire, gestire o trattare un disturbo medico o una malattia. Tali interventi sono utilizzati sia in modo indipendente sia in associazione a farmaci, dispositivi o altre eventuali terapie per ottimizzare la cura del paziente e i risultati in termini di salute.** Le DTx sono oggetto di valutazione regolatoria e approvate da enti regolatori per sostenere le dichiarazioni sui prodotti che riguardino l'efficacia, i rischi e l'uso previsto. Sono sottoposte, quando previsto ai fini del rimborso, a valutazioni di *Health Technology Assessment* e prescritte

nella gran parte dei casi da un medico. Ciò che differenzia la terapia digitale dal farmaco è il principio attivo, ovvero l'elemento della terapia responsabile dell'effetto clinico (sia favorevole che indesiderato, come nel caso degli eventi avversi): una molecola nel caso del farmaco, un algoritmo nel caso della terapia digitale. Tale algoritmo può estrinsecarsi per esempio con l'interfaccia di una *App* da usare con uno *smartphone*, o di un videogioco da usare con una *console*.

Le DTx rappresentano uno strumento strategico per il nostro Paese per tre principali motivazioni: **a livello potenziale, possono fornire un utile contributo in termini di efficienza e sostenibilità per il SSN; potrebbero favorire l'efficacia clinica anche attraverso nuove forme di *engagement* dei pazienti e di *caregiver*; potrebbero rappresentare una nuova area di sviluppo per la filiera italiana delle scienze della vita.** L'Italia, infatti, oltre a far proprio l'utilizzo medico delle terapie digitali, potrebbe candidarsi ad essere un *hub* internazionale per le DTx per le seguenti motivazioni:

1. Il settore della *digital health* e delle DTx è rappresentato prevalentemente da piccole e medie imprese collegate al nostro territorio che conducono ricerca e sviluppano sistemi innovativi, attraverso strutture organizzative agili, composte da pochi professionisti altamente specializzati

2. Le piccole realtà rappresentano un'ulteriore opportunità: grazie al loro radicamento sul territorio (ecosistema della salute secondo il modello a 4 eliche dell'innovazione), favoriscono una riduzione delle distanze tra sanità, pazienti e attività di impresa, la prossimità di soluzioni innovative in risposta a bisogni specifici del territorio, la genesi di *network* operativi per lo sviluppo di progetti di ricerca e innovazione

3. Le piccole e medie imprese (PMI), da cui, a livello europeo, il settore dei dispositivi medici dipende fortemente, rappresentano oltre il 90% del tessuto imprenditoriale del nostro Paese, per un totale di 5 milioni di imprese e oltre 15 milioni di occupati (l'82% del totale in Italia)⁽⁴⁾

4. Dal 2015, la spesa pubblica a sostegno delle PMI in Italia è aumentata e le imprese di questo tipo assorbono circa il 70% delle agevolazioni complessivamente erogate a livello nazionale (periodo di riferimento 2012-2017), per un totale di 2.23 miliardi di Euro solo nel 2017

5. L'Italia rappresenta un polo di eccellenza sia nelle *Information and Communication Technologies* (ICT)⁽⁵⁾ sia nelle scienze della vita, una filiera il cui impatto è pari al 10% del Prodotto Interno Lordo (PIL), se si considera il valore aggiunto⁽⁶⁾.

Quest'ultimo è un passaggio importante, perché conferma la predi-

sposizione del nostro sistema allo sviluppo di collaborazioni tra *team* multidisciplinari, in grado di sviluppare soluzioni innovative. Infatti, un ulteriore requisito fondamentale per lo sviluppo delle terapie digitali è la presenza di un ecosistema di strutture sanitarie e socio-sanitarie in grado di divenire parte attiva dei processi di sviluppo, ma anche di istituzioni e imprese dei comparti *life science* e *digital*. Inoltre, vanno opportunamente sfruttate le sinergie che si possono creare tra *start-up*, piccole imprese particolarmente flessibili e imprese di grandi dimensioni (*big pharma* e *big tech*), in grado di costituire acceleratori dell'innovazione aggiungendo ai vantaggi della specializzazione e creatività le economie di scala e di diffusione in mercati ampi. La presenza di grandi *player* del mondo *digital* di *Information Communication Technology* (ICT) può rappresentare un vantaggio per il territorio, considerando la tendenza di aziende come Google, Apple, Amazon ad inserirsi nel mondo *healthcare*. Opportunità che, allo stesso tempo, necessita di *policy* mirate che tutelino la *privacy* e la sicurezza dell'utente finale. Un ecosistema in grado di favorire la collaborazione tra ricerca, sviluppo e produzione è il territorio lombardo, in cui il peso della filiera *life sciences* è superiore a quello nazionale e dove è in fase di sviluppo un *hub* nazionale per l'innovazione nelle scienze della vita (il *Milano Innovation District*) che vede la cooperazione tra istituzioni per la formazione, la ricerca scientifica e la cura della popolazione (*Human Technopole*, Università Statale di Milano, IRCCS Galeazzi, imprese *life science*).

Seppure a livello normativo e organizzativo ci sia ancora molto lavoro da fare (basti pensare alla difficoltà, per via della grande eterogeneità esistente, di rendere le soluzioni digitali interoperabili con i sistemi digitali e di *data collection* attualmente in uso, per non parlare delle carenze infrastrutturali di base), sia il tessuto industriale che quello della ricerca e delle relazioni con le comunità di riferimento si prestano allo sviluppo di un settore che richiede competenze di alto livello, imprenditorialità di piccole e medie dimensioni (unita ad un ecosistema di strutture disponibile alla collaborazione) e un contesto in cui poter sperimentare la tecnologia.

Infine, ad aumentare le possibilità di realizzare una filiera nazionale delle DTx vi è anche la convergenza delle strategie e dei programmi delle istituzioni europee verso la creazione di maggiori sinergie tra i settori *health care* e *digital*. Recentemente, per incentivare lo sviluppo del settore a livello europeo, EIT-Health (una delle "*knowledge and innovation community*" istituite dallo "*European Institute of Innovation and Technology*") ha inserito il settore *digital health* tra quelli che potranno accedere alla prima

piattaforma di *crowdfunding* paneuropea dedicata alla filiera della salute. In aggiunta, all'interno di Horizon Europe, nuovo programma europeo per la ricerca e l'innovazione, particolare enfasi è data alla presenza e alla necessità di rafforzare le contaminazioni tra “*Cluster Health*” e “*Cluster Digital, Industry&Space*”, attraverso iniziative, *call* e *partnership* pubblico-privato attive o di nuova costituzione. Queste iniziative sono particolarmente significative perché prevedono anche modelli partecipativi dei cittadini UE ai processi di R&D europea (come ad esempio la *partnership* “*Large-scale innovation and transformation of health systems in a digital and ageing society*”, il cui lancio è previsto per il 2021) e, nel medio-lungo periodo, potrebbero favorire il consolidamento di una nuova filiera produttiva e innovativa dedicata alla *digital health* e, in particolare, alle terapie digitali, in Italia e in Europa. A tali iniziative si aggiungono poi strumenti concreti, messi a disposizione dall'Unione Europea, come ad esempio il *pre-commercial procurement* con fase 0, un'opportunità per i pazienti e i *caregiver* che, in questo modo, partecipano direttamente alla definizione del profilo di bisogno di salute. Attraverso questo processo si genera una base concreta per la successiva fase 1, grazie alla quale il “profilo” delineato dagli *stakeholder* viene trasferito alle imprese, ottimizzando quindi i processi di ricerca e sviluppo.

2. Terapie digitali per l'Italia: condizioni organizzative abilitanti

Parlare di condizioni organizzative che creino un ecosistema favorevole all'affermazione delle terapie digitali significa affrontare i problemi che si presentano nei seguenti passaggi:

1. sviluppare conoscenza rispetto a efficacia, sicurezza e meccanismi d'azione delle terapie digitali (es. attivare programmi di *life-long learning* su *digital skill*);

2. aumentare la consapevolezza rispetto a un'alternativa disponibile ed efficace;

3. sviluppare capacità nell'utilizzo appropriato e integrare le DTx nei processi e nei flussi informativi in essere;

4. chiarire ed essere in grado di dimostrare l'interesse, l'utilità, la convenienza e le potenzialità delle terapie digitali;

5. chiarire i processi decisionali (regolatori, prescrittivi e di pagamento) funzionali all'implementazione.

Tutte queste condizioni, che potevano sembrare difficili da realizzare in tempi brevi fino a pochi mesi fa, sembrano essere più facilmente raggiungibili dopo l'emergenza COVID-19, che in pochi mesi ha consentito di sperimentare con successo sistemi di telemedicina, intesa in senso lato, e mettere alla prova le potenzialità del digitale anche in ambito sanitario. Coerentemente con il principio secondo cui le crisi non devono mai essere sprecate, è necessario cogliere le enormi opportunità generate dalla distruzione di precedenti elementi culturali e comportamenti che sembravano intoccabili. A questo proposito, **il *recovery plan* proposto dalla *task force* istituita dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri alla luce dell'emergenza COVID-19 e presieduta dal Dr. Colao, ha individuato tre pilastri per la ripresa: digitalizzazione e innovazione, rivoluzione verde, parità di genere e inclusione.** Il primo aspetto riguarda proprio azioni massicce di ammodernamento digitale della sanità pubblica e un **piano di *Digital Health* nazionale** che permetta l'instaurarsi di un ecosistema in cui tutti gli attori della filiera sono in comunicazione, che renda disponibili tutti i dati sanitari del paziente ai professionisti sanitari autorizzati, che consenta cure integrate, personalizzazione, monitoraggio e maggiore efficienza per il sistema.

Passiamo ora all'analisi dei diversi punti critici per la realizzazione delle condizioni organizzative che favoriscano lo sviluppo delle terapie digitali in Italia. Il primo punto, enunciato nel precedente elenco, è stato ampiamente approfondito in uno specifico contributo contenuto nel volume monografico che raccoglie anche il presente articolo, quindi non ci dilungheremo oltre. **Oltre ad una attività di formazione estesa e generalizzata rivolta a un numero ampio di professionisti nei diversi settori di applicabilità delle terapie digitali (es. attivazione di programmi di *lifelong learning* su *digital skill*), sono necessarie figure specifiche in grado di supportare l'azienda sanitaria nella scelta tra diverse terapie (incluse quelle basate su *software*) che hanno la stessa finalità e gli stessi ambiti di applicazione, così come il monitoraggio dell'utilizzo e la soluzione di eventuali problemi tecnico-informatici che possono sorgere.** Altrettanto, appare particolarmente opportuna la disponibilità di figure di ***Data Analyst*** in quanto l'utilità delle terapie digitali consiste proprio nella generazione di enormi quantità di dati e informazioni. Si tratta di competenze professionali emergenti che possono avere un diverso *background* culturale, ma che per esperienza e percorsi formativi dovrebbero qualificarsi per uno spiccato orientamento interdisciplinare (medi-

co, ingegneristico, psico-comportamentale, economico-manageriale) e per una notevole apertura all'approccio della "complessità".

Sono necessarie inoltre attività di informazione e condivisione nei confronti dei medici e di professionisti, dei pazienti, dei caregiver, dei direttori di strutture organizzative, del top management, dei policy maker e più in generale di tutti coloro che potrebbero trarre vantaggi dalla disponibilità nella pratica clinica delle terapie digitali. In aggiunta, il coinvolgimento delle Società Scientifiche appare indispensabile in quanto sono queste le organizzazioni in grado di: "validare" prodotti, servizi e approcci innovativi in sanità, come appunto le DTx; garantire che le terapie digitali rispondano ai canoni della moderna medicina basata sulle evidenze; elaborare eventualmente linee guida per il loro corretto utilizzo. Oggi, infatti, sono ancora poco conosciute le potenzialità delle DTx e occorre tener presente che nel nostro Paese vi è un generale ritardo sul piano dell'alfabetizzazione e dell'uso di tutte le opportunità della società digitale. Inoltre, la formazione di medici, infermieri e altri professionisti è fondata su modelli molto tradizionali che generano barriere verso l'innovazione. Il ricorso a convegni e altre iniziative tra esperti non è di per sé sufficiente, ma occorre definire una strategia di più ampio coinvolgimento dei professionisti sanitari. **Altrettanto, è particolarmente importante il coinvolgimento e la sensibilizzazione dei pazienti, attraverso azioni che mettano in evidenza i potenziali benefici delle DTx anche rispetto ad altri trattamenti, così come la possibilità da un lato di una autonoma gestione della terapia e dall'altro la sicurezza che può essere data dal continuo collegamento con il medico curante o con un team di esperti.** Per queste attività educative è necessario ricorrere a persone con profili professionali in grado di coniugare la conoscenza delle caratteristiche peculiari delle DTx, degli ambiti di applicazione nei quali esse sono potenzialmente efficaci e delle realtà nelle quali sono già state applicate, con elevata capacità di comunicazione, chiarezza espositiva, capacità di stimolare la curiosità degli ascoltatori e di utilizzare metodi efficaci per il trasferimento delle conoscenze. Sono necessarie doti di adattamento a diverse *audience*, utilizzando per ognuna le argomentazioni più convincenti e quelle più efficaci per superare perplessità e resistenze. In genere questa fase è demandata a persone esterne all'organizzazione sanitaria, pubblica o privata, e più tipicamente a figure di comunicatori o formatori che collaborano più o meno stabilmente con le aziende produttrici e hanno acquisito una credibilità e

una positiva affidabilità. Bisognerebbe, però, evitare il coinvolgimento di soggetti che si caratterizzano come sostenitori “acritici” dell’innovazione (in grado di vederne solo i pregi e non i limiti o le difficoltà di utilizzo) o, ancor peggio, soggetti con un atteggiamento tipico di “venditore di idee” (poco utile quando l’obiettivo finale non è poi la vendita di un prodotto). Si pone per il Paese una grande opportunità che consiste nel formare per esempio pazienti esperti in salute e DTx, che possano essere percepiti dagli *stakeholder* del SSN più credibili e maggiormente equilibrati nel presentare ciò che questi approcci possono dare e ciò che non ci si può/deve attendere da esse. **Nel processo informativo-formativo risultano molto utili esperienze di medici o altri professionisti che operano o collaborano con organizzazioni all’interno delle quali sia in essere la sperimentazione e l’utilizzo delle DTx nella pratica clinica, o che hanno iniziato ad utilizzare le terapie digitali, o che rappresentino un riferimento nazionale e/o internazionale per il settore e negli ambiti di applicazione della terapia digitale.**

Sul piano organizzativo ed economico, la scelta di adozione delle DTx, con l’individuazione dei percorsi nei quali inserirle e la messa a sistema di specifiche unità organizzative a supporto dei professionisti e dei pazienti che le utilizzano, è particolarmente critica. Per compiere questa scelta è necessario:

1. chiarire se si usano le DTx in sostituzione, in aggiunta o in associazione a farmaci, dispositivi e tecnologie mediche, etc;
2. definire se le DTx sono inserite in un PDTA o in una organizzazione a rete, ad esempio modello “*hub and spoke*”, che implica una diversa collocazione organizzativa delle decisioni, dell’erogazione e del monitoraggio delle terapie digitali, nonché delle responsabilità sulla loro efficacia;
3. identificare i benefici in termini di appropriatezza, livello di copertura del bisogno di salute potenziale (ad esempio per pazienti dispersi in territorio vasto o in zone poco accessibili), efficacia, efficienza in termini di costo per paziente/trattamento/risultato;
4. identificare i costi diretti e indiretti, monetizzabili e non monetizzabili, quantificabili o correlabili solo a potenziali disagi o rischi per i pazienti sulla base delle tipologie di benefici/costi applicati con l’analisi HTA. In questo caso modelli e tecniche devono essere adattati alla specificità delle DTx, rispetto a quelli utilizzati per farmaci, dispositivi, e altre tecnologie;

5. individuare le barriere digitali dei pazienti e dei *caregiver* nell'utilizzo delle DTx (dalla possibilità di collegamento ad *Internet*, alla disponibilità di *device* e *skill* adeguate).

Rispetto alla convenienza delle terapie digitali, sarebbero di grande aiuto strumenti più flessibili e snelli per la **promozione di collaborazioni tra pubblica amministrazione e Associazioni di pazienti** (ad esempio revisione e semplificazione del codice degli appalti e art.55 del codice per gli enti di terzo settore), possibilmente **uniformi su tutto il territorio o comunque armonizzate tra tutte le Regioni**. Sempre con lo stesso intento, andrebbero studiati incentivi e **modelli di collaborazione di successo tra start-up digitali e big pharma**, finora non sempre legati da relazioni idilliache.

Da ultimo, è essenziale definire in modo chiaro i processi decisionali afferenti al paziente, al medico o al professionista coinvolto nella terapia, al direttore di unità organizzativa, alla direzione strategica dell'azienda pubblica o privata, al *policy maker* regionale o nazionale, all'ente regolatorio o ente che definisce il sistema di rimborso. In linea generale, nella valutazione dell'utilità delle DTx, **l'uso di dati real life** per il monitoraggio degli effetti di queste tecnologie, **e l'applicazione di misure di patient reported outcomes o patient reported experience è fortemente raccomandato**. Valutazioni economiche, di tipo diverso, da utilizzare in questa fase potrebbero rivelare che le DTx, forse più di altre terapie, consentono di ottenere soluzioni *win-win* per tutti gli attori della filiera. È importante che la volontà di utilizzo coincida con il detentore del potere formale della decisione. Ad esempio, nel caso di terapia approvata ed autorizzata da un ente regolatorio in un Paese dove tuttavia non fosse rimborsabile dal SSN o da fondi/casse/assicurazioni private, è sufficiente per la decisione che esista la volontà del medico prescrittore o la disponibilità a pagare del paziente. In un Paese dove fosse riconosciuta la rimborsabilità da parte di fondi o assicurazioni è necessaria, oltre all'autorizzazione dell'ente regolatorio, la volontà del medico prescrittore di scegliere questa terapia rispetto ad altre, e la decisione dell'ente pagatore. **Nell'ambito di un Servizio Sanitario Nazionale la possibilità di introdurre nella pratica clinica terapie digitali, oltre che dall'ente regolatorio, dipende dall'inserimento nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), dalle disponibilità di budget delle aziende sanitarie pubbliche o accreditate, oppure dalla disponibilità dei pazienti a ricorrere a prestazioni priva-**

te *out of pocket* o coperte da casse/fondi/assicurazioni private. Nei casi di rimborsabilità da parte di fondi/casse/assicurazioni/SSN, è necessario individuare le classi terapeutiche alle quali fanno riferimento le DTx. Anche nei casi in cui non ci sia un terzo pagatore coinvolto, è importante che il paziente acceda a un trattamento adeguatamente valutato da un organo preposto e per il quale il *value-for-money* sia stabilito.

Abbiamo precedentemente accennato all'ambizione della sanità digitale di ridurre le iniquità nell'accesso alla salute, e tuttavia non va sottovalutato il rischio che progressi tecnologici pur promettenti possano accompagnarsi a conseguenze inattese come il perpetuare delle disparità a discapito dei gruppi sociali più svantaggiati. È indispensabile per le terapie digitali non esacerbare le sfide che già ostacolano il raggiungimento di esiti di salute ideali per le minoranze, per i soggetti fragili, per gli individui con livello socio-economico non elevato. **Quello che alcuni autori hanno identificato come “*digital disadvantage for the disadvantaged*”⁽⁷⁾ andrebbe accuratamente evitato.**

Alcuni suggerimenti a questo proposito riguardano la progettazione strategica degli interventi di salute digitale, incluso aumentare il reclutamento tra soggetti diversificati durante tutto il processo di ricerca e sviluppo per consentire una più ampia valutazione di risposte e mitigare l'accesso preferenziale a determinati gruppi nella popolazione; comprendere il contesto sociale di potenziali utenti finali; seguire il più possibile una progettazione centrata sull'utente e una progettazione partecipativa che rifletta le esigenze e le preferenze degli utilizzatori; avere ben presenti di quali infrastrutture tecnologiche c'è bisogno ed eventualmente svilupparne la capacità a livello individuale o di comunità.

3. Considerazioni conclusive

Le terapie digitali, già diffuse in diversi Paesi, rappresentano un'occasione concreta e reale per i Sistemi Sanitari a livello internazionale sotto molteplici punti di vista. Infatti, sono diverse le aziende del settore farmaceutico e dei dispositivi medici, ma anche le *start-up*, che guardano con particolare interesse alle innovazioni afferenti a questo settore, in grado di aumentare le potenzialità degli strumenti terapeutici e assistenziali attualmente disponibili.

Inoltre, **la potenziale capacità di queste soluzioni di rappresentare un'alternativa ad approcci terapeutici esistenti** (basati ad esempio sul farmaco, sul dispositivo medico, o sul rapporto diretto medico-paziente) **potrebbe incrementare la propensione del mondo pubblico e privato ad investire in Ricerca&Innovazione anche in quelle aree dove l'innovazione e il ritorno dell'investimento sono più difficili da raggiungere**; a tal fine possono essere utili, al posto dei classici indicatori finanziari, parametri come il Ritorno Sociale sull'Investimento (SROI, che è un approccio per la misurazione e rendicontazione secondo un più ampio concetto di valore che ha la finalità di ridurre la disuguaglianza, aumentare il benessere, premiare la sostenibilità integrando nell'analisi i costi e i benefici sociali, economici ed ambientali).

Parliamo quindi di un fenomeno in grado di modificare le scelte strategiche aziendali e permettere ai Sistemi Sanitari una revisione degli attuali strumenti attualmente disponibili per garantire adeguati livelli di salute pubblica.

L'inclusione di queste tecnologie tra quelle disponibili per il cittadino-paziente deve, pertanto, essere uno dei temi prioritari nell'agenda sanitaria dei Paesi europei e dell'Italia. **In questo, soprattutto a livello iniziale, come spesso accade, sarà rilevante il supporto e l'integrazione dell'offerta privata rispetto a quella pubblica, quindi il ruolo del terzo pilastro, in grado di generare nuove evidenze per un inserimento graduale delle tecnologie nella pratica pubblica.**

Non possiamo permetterci, come accaduto nel caso delle CAR-T (che oggi rappresentano una innovazione dirompente in ambito oncologico pur essendo state sperimentate *in vivo* da quasi un decennio), di ritardare lo sviluppo di un "*setting*" adeguato al recepimento di queste innovazioni, che ne permetta un riconoscimento sostanziale tra le soluzioni sanitarie disponibili.

È per questo motivo che **l'implementazione di iniziative volte alla creazione di un corretto *framework* legislativo, scientifico e sanitario, insieme alla creazione di un adeguato contesto educativo, partecipativo ed economico, rappresentano i pilastri fondamentali per lo sviluppo e l'accesso delle terapie digitali in Italia.**

What is known

- Le terapie digitali (DTx) potrebbero rappresentare per il Paese una nuova opportunità a favore della sostenibilità del SSN, quindi, una soluzione alternativa a procedure e soluzioni terapeutiche più o meno innovative

- Le DTx rappresentano un potenziale incentivo ad investire in aree terapeutiche poco esplorate dall'industria
- Il settore delle DTx trova in Europa e in Italia un contesto industriale adatto a favorirne lo sviluppo.

What is uncertain

- Assenza di una *vision* da parte delle Istituzioni rispetto al futuro della *digital health* in Italia
- Assente o scarso coinvolgimento diretto del mondo sanitario (anche attraverso le Società Scientifiche) e dei pazienti esperti nello sviluppo di nuovi prodotti
- Incertezza rispetto alla diffusione delle prime terapie digitali efficaci e approvate in altri Paesi.

What we recommend

- Si raccomanda l'identificazione di Istituzioni, percorsi e processi che possano valorizzare il ruolo delle DTx all'interno del SSN e favorirne l'accesso attraverso la definizione di regole, procedure, ma anche di un assetto normativo adeguato
- Va chiarita una *governance* che sia in grado di guidare (nel tempo) un vero processo di digitalizzazione omogenea delle strutture sanitarie pubbliche a livello nazionale. In aggiunta, si raccomanda l'adozione di un processo di confronto con tutti gli *stakeholder* interessati dal settore (imprese, mondo accademico, mondo scientifico, Associazioni e Società Scientifiche, pazienti, cittadini, classe politica e Istituzioni sanitarie di rilevanza a livello nazionale ed europeo) per favorire l'adozione e l'utilizzo delle DTx nel contesto italiano.

Riferimenti bibliografici

1. Ciani O, Federici C, Furnari A, Tarricone R. Esiti di salute e performance del Servizio Sanitario Nazionale In: CERGAS Bocconi (a cura di) Rapporto OASI 2019, Milano, Egea.

2. Organizzazione Mondiale della Sanità. What do you need to know about digital health systems. 2020.

3. Istituto Superiore di Sanità. Rapporto ISS COVID-19 • n. 12/2020, 2020.

4. Assolombarda, Digital Health: Which role for Italian companies. 2019.
5. Commissione Europea, JRC Scientific and Policy Reports. Mapping the European ICT Poles of Excellence: The Atlas of ICT Activity in Europe. 2014.
6. Saini S, Lopane F. La rilevanza della Filiera Life Science in Lombardia: benchmarking tra regioni italiane ed europee. Assolombarda. 2018.
7. Brewer LC, Fortuna KL, Jones C, et al. Back to the future: achieving health equity through health informatics and digital health. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020; 8: e14512.

Terapie digitali come farmaci?

1. La digitalizzazione in sanità

La rivoluzione digitale sta determinando, da almeno dieci anni, trasformazioni radicali in tutti i settori della società e ultimamente inizia ad avere i suoi impatti soprattutto in ambito sanitario. Due fattori fondamentali sono responsabili di questa vera e propria rivoluzione: i) la quantità di dati di salute generati da ogni singolo paziente; ii) la capacità computazionale sia in termini di archiviazione che di analisi. Tutto ciò non solo sta modificando i tempi e gli spazi degli stessi concetti di salute e malattia, ma sta anche trasformando il comportamento dei pazienti e i processi diagnostici e terapeutici⁽¹⁾. Secondo l'Osservatorio Innovazione Digitale in Sanità, in Italia nel 2018 la spesa digitale in campo sanitario è cresciuta del 7%, per un totale di 1.4 miliardi di euro annui⁽²⁾.

Con il termine "Salute Digitale" (o *digital health* o *eHealth*) si intende l'uso di diverse tecnologie digitali al fine di supportare ed erogare servizi sanitari a sostegno della salute e del benessere degli individui, non necessariamente ancora malati. All'interno di questa vasta definizione rientrano molteplici

¹Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona

²Società Italiana di Farmacologia (SIF)

³Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università di Messina

⁴Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano

⁵Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze
Università di Modena e Reggio Emilia

⁶Dipartimento di Psichiatria e Scienze Comportamentali, Leonard M. Miller School of Medicine - Università di Miami

⁷VeraSci, Durham, USA

tecnologie, tra le quali telemedicina, *social media*, applicazioni (*App*), dispositivi indossabili, *smartphone* e terapie digitali. Tali tecnologie rappresentano nuove opportunità per affrontare le sfide che, a livello globale, si presentano sempre più frequentemente, con l'obiettivo di migliorare la qualità dei servizi sanitari e mettendo al centro il singolo paziente⁽³⁾. Questo settore non è ancora provvisto di un vocabolario *standard*, ma sono tre le macro-definizioni che categorizzano le tecnologie utilizzate in ambito sanitario: Salute Digitale, Medicina Digitale e Terapie Digitali (*Digital Therapeutics* o DTx). Nella definizione generale di Salute Digitale rientrano quelle tecnologie, come le *App* o *Web App*, che supportano gli utenti nel modificare i propri stili di vita e perseguire obiettivi di benessere, generando dati sanitari che possono supportare le attività di ricerca e la pratica clinica. Con il termine "Medicina Digitale", invece, si intende una categoria di tecnologie digitali, sviluppate sulla base di evidenze cliniche, atte a realizzare interventi a favore della salute umana. Infine, la definizione di terapie digitali comprende tutte quelle tecnologie digitali che offrono interventi terapeutici *evidence-based* con lo scopo di prevenire, gestire o curare un problema medico o una malattia⁽³⁾.

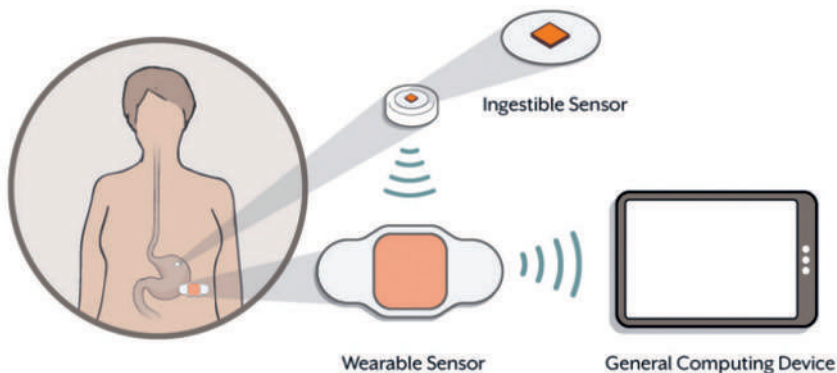
2. Il ruolo della digitalizzazione nella terapia farmacologica

La maggior parte delle applicazioni tecnologiche utilizzate dai pazienti è rappresentata dai cosiddetti programmi di supporto (*Patient Support Programmes* - PSPs) digitali. Si tratta di interventi di natura organizzativa o altro, privi di attività terapeutica, ma finalizzati ad affiancare i pazienti per gestire meglio il decorso della loro malattia, comprendere bene le condizioni di salute e/o fornire consulenza sull'andamento della malattia. I PSPs digitali sono principalmente rappresentati da *App* personalizzate, intente a promuovere l'aderenza alle terapie farmacologiche, favorire le comunicazioni tra pazienti e professionisti sanitari, offrire strumenti per il monitoraggio della malattia e, più in generale, promuovere il coinvolgimento del paziente nella cura quotidiana della propria salute. Considerando la loro capacità di raccogliere dati clinici tramite diari clinici e/o questionari, i PSPs possono essere utili anche per la ricerca, nel rispetto della *privacy* dei pazienti. In quanto applicazioni prive di attività terapeutica, molto raramente vengono sottoposte a sperimentazioni cliniche⁽³⁾.

Diversamente dai PSPs, le Medicine Digitali sono prodotti farmaceutici in cui il farmaco da assumere è integrato con un sensore che viene attivato dopo l'ingestione e il cui fine ultimo è quello di garantire l'aderenza del paziente alla

terapia. Le nanotecnologie farmaceutiche hanno smesso di essere parole da mistero iniziatico e sono entrate nel mercato dei prodotti “ingeribili”. Questi piccolissimi sensori trasmettenti possono essere formulati all’interno di una capsula o durante la preparazione industriale di una compressa e, una volta arrivati nello stomaco, grazie al pH acido, si attivano e trasmettono informazioni circa il loro percorso digestivo e quindi sulle funzioni del tratto gastroenterico e sull’assorbimento del principio attivo con cui sono stati associati. Il tutto si manterrebbe soltanto a livello di curiosità tecnologica se non fosse che la *Food and Drug Administration* (FDA) ha concesso la registrazione al primo prodotto combinato con questo tipo di sensori alla fine del 2017⁽⁴⁾. Il nome commerciale è Abilify MyCite, sviluppato dall’azienda farmaceutica giapponese Otsuka che produce l’antipsicotico Aripiprazolo (®Abilify appunto), in collaborazione con Proteus Digital Health. Con il consenso del paziente il sensore, una volta ingerito, comunica con un “cerotto” ricevente e l’informazione è quindi trasmessa ad uno *smartphone* o a un *tablet* dello stesso paziente o di un’altra persona. Lo scopo finale è quello di misurare l’aderenza terapeutica in individui adulti affetti da psicosi primarie come la schizofrenia o episodi maniacali o misti nelle diagnosi di sindromi affettive bipolari di tipo I (*figura 1*). Tuttavia questa tecnologia non ha ricevuto molti consensi, determinando una grave crisi economica dell’azienda sviluppatrice; le motivazioni del fallimento possono probabilmente essere ricercate nella tipologia di pazienti ai quali questa tecnologia è rivolta, notoriamente poco aderenti alla terapia, e in alcune criticità di natura etica quale la supposta deumanizzazione dei pazienti, ridotti allo stato di “persone farmaceutiche”⁽⁵⁾, oppure dal fatto che il ricevitore esterno rappre-

Figura 1 - Meccanismo di funzionamento dei sensori ingeribili⁽⁷⁾



sentava un limite tecnologico che, nel mondo di *bluetooth*, non era ammissibile. Il 17 luglio 2020 Otsuka ha infatti ritirato la domanda di autorizzazione presentata all'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)⁽⁶⁾.

Un altro esempio di Medicina Digitale è rappresentato dalla tecnologia *Propeller*, sviluppata per i pazienti affetti da asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva. In questo caso, il sensore viene applicato direttamente sull'inhalatore e registra automaticamente dove, quando e con quale frequenza viene utilizzato il farmaco. Queste informazioni vengono successivamente inviate ad una *App* sullo *smartphone*⁽⁸⁾. Approvato per l'utilizzo il 7 luglio 2020, *Propeller* è il primo sensore ad essere autorizzato in Europa.

Sebbene le terapie digitali dal punto di vista regolatorio siano classificate tra i Dispositivi Medici, le loro caratteristiche di ricerca, sviluppo e *delivery* sono assimilabili a quelle del farmaco. A differenza dei PSPs e delle "medicinali digitali", le terapie digitali sono infatti sviluppate attraverso una sperimentazione clinica controllata, sottoposte ad un percorso di approvazione per specifiche indicazioni d'uso da parte delle agenzie regolatorie, possono essere rimborsate e prescritte dal medico. Ciò che differenzia una terapia digitale da un farmaco convenzionale è il principio attivo, che non è più rappresentato da un'entità chimica o biologica, ma da algoritmi e *software*. Come i farmaci convenzionali, anche le terapie digitali presentano degli eccipienti, quali ad esempio moduli per gratificare il paziente, promemoria per l'assunzione della terapia digitale e delle terapie complementari, e moduli per mettere in contatto il paziente con il proprio medico e con altri pazienti con la medesima indicazione. All'interno del panorama delle tecnologie digitali sanitarie, le terapie digitali costituiscono una categoria indipendente di prodotti *evidence-based* la cui funzione primaria è quella di erogare interventi terapeutici generati da *software*, per prevenire, gestire o trattare un disturbo o una malattia⁽⁹⁾. Le terapie digitali possono incorporare funzionalità aggiuntive che permettono l'integrazione con piattaforme sanitarie, la possibilità di fornire interventi per valutare l'aderenza terapeutica e di accoppiarsi con *devices*, sensori o dispositivi indossabili. Inoltre, permettono di generare terapie personalizzate, ottimizzando l'intervento in funzione delle caratteristiche individuali del paziente, attualizzando anche a livello digitale la cosiddetta "medicina personalizzata"⁽¹⁰⁾.

Le terapie digitali possono generare interventi terapeutici sia in autonomia che in associazione a farmaci convenzionali, integrando l'innovazione tecnologica basata sull'utilizzo di *software* e algoritmi con la terapia farmacologica. Le terapie digitali definite *stand-alone* operano in maniera autonoma in quanto progettate come interventi atti a modificare i comportamenti disfunzionali di

un paziente, sostituendosi alla terapia farmacologica. Un esempio di questo uso in “autonomia” è riscontrabile nell’ambito della psicoterapia dell’insonnia, della depressione, come anche del disturbo da *deficit* di attenzione e iperattività (ADHD) e della schizofrenia, dove lo sviluppo di diversi *software* che simulano modelli terapeutici cognitivo-comportamentali o psicoeducativi ha migliorato l’esito clinico dei pazienti, con un coinvolgimento diretto degli stessi nella gestione della patologia⁽¹⁰⁾. L’associazione delle terapie digitali con i farmaci convenzionali, definibile come *augment* o *add-on*, può invece essere utile per migliorare l’efficacia clinica, la sicurezza e l’aderenza terapeutica degli interventi farmacologici associati, attraverso un lavoro congiunto fra dispositivi e farmaci. Per combinazione o *combo* intendiamo invece la condizione nella quale farmaco e terapia digitale vengono studiate come una “combinazione precostituita” attraverso uno sviluppo clinico che ha l’obiettivo di dimostrare la superiorità della combinazione rispetto al solo farmaco⁽¹¹⁾.

Le terapie digitali rappresentano una nuova opportunità principalmente per il trattamento di patologie croniche associate a stili di vita e comportamenti disfunzionali in cui la terapia convenzionale risulta soltanto parzialmente efficace. Le terapie digitali hanno il potenziale di correggere tali comportamenti disfunzionali, stimolando il coinvolgimento e la partecipazione attiva del paziente e fornendo informazioni e supporto nella gestione della patologia. Per questo motivo, esse risultano particolarmente adatte all’erogazione di terapie che normalmente si svolgono tramite incontri faccia a faccia, quali terapie cognitivo-comportamentali (CBT) e ipnoterapia clinica. Le indicazioni terapeutiche delle terapie digitali ad oggi approvate sono infatti rappresentate da malattie mentali, malattie metaboliche e dipendenze. L’erogazione di tali interventi terapeutici tramite dispositivi digitali può presentare diversi vantaggi, ad esempio: (i) un accesso facilitato alla terapia, anche durante il tempo libero e non soltanto limitatamente all’incontro con lo psicoterapeuta; (ii) la personalizzazione della terapia sulla base degli esiti e dei progressi osservati; (iii) una qualità consistente della terapia digitale, rispetto alla qualità estremamente variabile della terapia faccia a faccia con lo psicoterapeuta.

3. Agenzie regolatorie e terapie digitali

La prima terapia digitale ad ottenere l’approvazione dalla FDA nel 2017 è stata reSET®, una *App* sviluppata dall’azienda Pear Therapeutics, seguita nel 2018 da reSET-O®. reSET e reSET-O sono due esempi di terapie digi-

tali da prescrizione (PDT) indicate, rispettivamente, per il trattamento del disturbo da uso di sostanze da abuso e della dipendenza da oppioidi. Si tratta di interventi erogati tramite *App* per dispositivi mobili che utilizzano la CBT nota come *community reinforcement approach* (CRA), originariamente sviluppata per la dipendenza da alcol e cocaina.

Nel giugno del 2020 la FDA ha approvato la commercializzazione di EndeavourRx, il primo *game-based digital therapeutic device* di Akili Therapeutics, per migliorare l'attenzione dei bambini con disturbo da *deficit* di attenzione e iperattività (ADHD). EndeavourRx è indicata per pazienti di età compresa tra 8 e 12 anni con ADHD ed è destinata all'uso come parte di un programma terapeutico che può includere terapie cliniche, farmaci e programmi educativi⁽¹²⁾. EndeavourRx è basata su *Akili Selective Stimulus Management* (SSME™), una tecnologia progettata per l'attivazione mirata di specifici circuiti neuronali, quindi per il trattamento di malattie con disfunzioni cognitive associate.

Somryst™ è una terapia digitale approvata nel 2020 dalla FDA per il trattamento dell'insonnia a carattere cronico, che utilizza l'intervento cognitivo-comportamentale (CBT-I); CBT-I è stato raccomandato dalle linee guida dell'*American Academy of Sleep Medicine* come trattamento di prima linea per persone che soffrono di insonnia cronica⁽¹³⁾. Somryst™ fornisce inoltre informazioni sulla progressione dell'insonnia attraverso il monitoraggio del trattamento da parte del medico e degli operatori sanitari per mezzo di una *dashboard* che raccoglie dati metrici relativi al sonno, specifiche cliniche come l'*Insomnia Severity Index* (ISI) e valutazioni sulla qualità di vita dei pazienti con il *Patient Health Questionnaire 8* (PHQ-8).

Oleena™ è la prima terapia digitale sviluppata in ambito oncologico ed approvata nel 2019 dalla FDA⁽¹⁴⁾. È un'applicazione mobile PDT, progettata per aiutare i pazienti oncologici nella gestione dei sintomi e consentirne il monitoraggio in remoto da parte dei *team* sanitari. Oleena™ fornisce raccomandazioni personalizzate per la gestione della sintomatologia grazie ad algoritmi *evidence-based*. Questa terapia richiede una cooperazione tra operatore sanitario e paziente, in quanto la configurazione del dispositivo, in funzione delle specifiche cliniche del paziente, avviene inizialmente ad opera dell'operatore sanitario, e successivamente il paziente registrerà direttamente in Oleena™ i sintomi avvertiti e associati alla patologia oncologica.

Nel Regno Unito, il *National Institute for health and Care Excellence* (NICE), prima della Brexit, aveva creato un gruppo di lavoro guidato dal Servizio Sanitario inglese, il cui obiettivo era quello di rendere più semplice alle aziende e ai commissari la comprensione di quali fossero le evidenze uti-

li per la valutazione degli strumenti digitali, rispondendo contemporaneamente sia alle esigenze del Servizio Sanitario che a quelle dei pazienti, ed accelerando i processi regolatori⁽¹⁵⁾. Ora questa iniziativa deve essere considerata extra-territoriale rispetto all'Europa. Finora sono tre le terapie digitali raccomandate per l'utilizzo dal NICE, ma ancora non approvate: Deprexis, un dispositivo medico interattivo su base *online* che affianca il trattamento dei pazienti con depressione unipolare o disturbi depressivi dell'umore⁽¹⁶⁾; Space from Depression, anche questo un programma *online* per il trattamento della depressione da utilizzare, sotto la supervisione di un terapeuta, come alternativa alla CBT convenzionale⁽¹⁷⁾; BDD-NET, un programma *online* per il trattamento dei disturbi moderati-severi da dismorfismo corporeo⁽¹⁸⁾.

Ad oggi, nessuna terapia digitale da prescrizione è autorizzata in Italia o nella maggior parte dei Paesi europei. Nel vecchio Continente, il sistema regolatorio relativo alle tecnologie digitali è ancora immaturo e mancano normative specifiche volte a valutare questi strumenti, garantire la sicurezza dei dispositivi e l'integrità dei dati raccolti. Da un punto di vista regolatorio, in Europa e negli Stati Uniti le terapie digitali vengono classificate all'interno dei dispositivi medici⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Per poter essere autorizzate all'immissione in commercio, è fondamentale che tali terapie vengano inquadrare da un punto di vista regolatorio, e che quindi siano opportunamente distinte dalle applicazioni per salute e benessere. Poiché, a differenza di queste ultime, le terapie digitali devono essere in grado di determinare un effetto terapeutico, per essere definite tali, è necessario che vengano fornite evidenze di efficacia e sicurezza prima che possano essere autorizzate all'immissione in commercio. Risulta quindi necessario definire, da un punto di vista regolatorio, la tipologia di terapia digitale per poter stabilire quali e quanti studi clinici siano necessari per poter approvare la sua commercializzazione.

5. Criticità

Nonostante i documentati aspetti positivi, le terapie digitali non sono esenti da criticità. Si tratta generalmente di tecnologie recenti e ancora in piena fase di sviluppo, per le quali non è sempre semplice condurre sperimentazioni cliniche in grado di generare sufficienti evidenze di sicurezza ed efficacia clinica. Gli *endpoint* digitali che vengono utilizzati nei *trial* clinici per le terapie digitali sono differenti da quelli dei *trial* clinici tradizionali, e la loro validazione

risulta difficoltosa a causa dell'assenza di un *gold standard*. Inoltre, le caratteristiche tecniche della terapia digitale potrebbero essere aggiornate rapidamente durante il corso del *trial*, e la tecnologia stessa potrebbe diventare obsoleta ancor prima che la sperimentazione sia completata. È necessario, quindi, che queste terapie vengano sottoposte a diversi studi clinici rigorosi in tempi rapidi, per generare solide evidenze scientifiche in maniera tempestiva⁽²²⁾.

La mancanza di una normativa specifica volta a garantire la sicurezza di questi dispositivi e la qualità dei dati raccolti rappresenta un ulteriore ostacolo per lo sviluppo delle terapie digitali. La sorveglianza *post-marketing* dell'efficacia e della sicurezza delle *Digital Therapeutics*, in particolare nei confronti di possibili effetti avversi quali la dipendenza dalle terapie stesse, o la loro pseudo-specificità, rappresenta quindi un'attività fondamentale destinata ad avere un ruolo sempre maggiore con la progressiva introduzione delle terapie digitali nella pratica clinica⁽³⁾. Più in generale, la dimensione della sicurezza di queste tecnologie è un argomento di particolare importanza. Nello studio clinico STARS-ADHD, il 6.7% dei soggetti trattati con AKL-T01 (Endeavour) ha manifestato eventi avversi, rispetto a 1.8% dei pazienti in trattamento con controllo attivo⁽²³⁾. Complessivamente gli eventi avversi documentati negli studi condotti con Endeavor hanno riguardato il 9.3% dei pazienti, comprendendo stati di frustrazione, mal di testa, reazioni emotive, vertigini, nausea ed aggressività⁽²⁴⁾.

Inoltre, la digitalizzazione della salute e del sistema sanitario determina una maggiore educazione e responsabilizzazione del paziente, promuovendone l'autogestione e il coinvolgimento nei processi decisionali di cura; questo processo, tuttavia, deve essere personalizzato e avvenire in maniera strutturata. Un eccessivo *empowerment* del paziente potrebbe impattare negativamente sul rapporto con il medico: sebbene infatti queste tecnologie possano permettere un dialogo costante tra clinico e paziente, esiste il rischio che un eccessivo ricorso alla tecnologia possa tendenzialmente ridurre la necessità di un rapporto diretto con lo specialista e ancor di più con il medico di famiglia.

Un'altra importante criticità associata all'utilizzo di queste tecnologie, e specificamente dei dispositivi indossabili (*wearable devices*), è rappresentata dalla gestione e condivisione dei dati dei pazienti. Sebbene la digitalizzazione dell'assistenza sanitaria stia procedendo lentamente, la quantità di dati utilizzabili a livello di paziente è aumentata notevolmente nell'ultimo decennio, e risulta pertanto necessario garantire la *privacy* e la *security* dei dati dei pazienti per supportare una corretta diffusione delle terapie digitali⁽²⁵⁾. Negli Stati Uniti, la gestione dei dati ottenuti tramite dispositivi medici è regolamentata dall'*Health Insurance Portability and Accountability Act*, che prevede la necessità di ottene-

re il consenso del paziente per la raccolta e la condivisione dei dati. Tuttavia, i dati ottenuti da questi dispositivi possono essere condivisi in modo criptato ed aggregato, senza un esplicito accordo su chi avrà accesso ai dati. Nell'Unione Europea, le nuove disposizioni del Regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR) non fanno distinzioni tra i vari dispositivi digitali, ma riguardano tutti i dati generati dai dispositivi indossabili o *App* di salute e benessere. Inoltre, l'Unione Europea richiede finalità chiaramente definite per l'utilizzo dei dati, il consenso del paziente per il riutilizzo e la condivisione dei dati, e consente ai pazienti di revocare il proprio consenso in qualsiasi momento.

6. Prospettive future

Alla luce della crescente digitalizzazione del mondo sanitario, con un valore sul mercato, per le sole terapie digitali, che si stima essere pari a circa 9.64 miliardi di dollari nel 2026⁽²⁶⁾, cominciano a prospettarsi interessi crescenti riguardo l'aspetto regolatorio e i processi di ricerca e sviluppo di queste tecnologie. La crescita economica del settore delle terapie digitali potrà raggiungere o superare quella del farmaco convenzionale, consentendo inoltre un maggiore accesso a *patient-reported real-world data*. Nel corso degli ultimi anni, molte imprese farmaceutiche hanno iniziato a cooperare con imprese tecnologiche per lo sviluppo di terapie digitali. Da queste collaborazioni derivano importanti opportunità di sviluppo ed innovazione. L'incremento della mole di dati relativi ad ogni aspetto della terapia e del paziente/utilizzatore, e l'elaborazione di sistemi statistico-predittivi sempre più raffinati, in uno scenario futuro, potranno consentire una maggiore personalizzazione del trattamento medico e la valutazione dell'*effectiveness* e della sicurezza di queste terapie ed eventuali farmaci associati. Inoltre, l'utilizzo di queste terapie in combinazione con farmaci convenzionali, con medesima indicazione e diverso meccanismo d'azione, può determinare effetti additivi o sinergici in termini di efficacia e tollerabilità, e rappresentare l'opzione a maggior valore terapeutico.

Il coinvolgimento del paziente nei processi decisionali di cura e nella gestione della propria salute dovrà tuttavia essere tale da preservare il rapporto diretto con il medico curante, il cui ruolo, se saprà cogliere appieno le potenzialità di queste terapie aggiuntive, resterà fondamentale per una corretta valutazione e gestione clinica della terapia, seppur conformandosi ad una maggiore indipendenza del paziente. Sarà pertanto compito del prescrittore educare il paziente ad utilizzare correttamente queste terapie, per evitare il ricorso ad autodiagnosi e cure fai-da-te, e l'aumento del carico emotivo dei pazienti più fragili.

What is known

- La Salute Digitale offre nuove opportunità per affrontare le criticità del sistema sanitario e migliorare la qualità dell'offerta, ponendo al centro il singolo paziente e mirando alla personalizzazione della cura
- C'è un'attenzione crescente della comunità clinica e scientifica nonché delle agenzie regolatorie alla digitalizzazione in sanità ed ancor più specificamente allo sviluppo di terapie digitali propriamente dette e di strumenti digitali a supporto di terapie farmacologiche convenzionali, come testimoniato dall'approvazione e commercializzazione di alcune di queste tecnologie
- Seppur le terapie digitali dal punto di vista regolatorio siano classificate tra i dispositivi medici, le loro caratteristiche di ricerca, sviluppo e *delivery* sono assimilabili a quelle del farmaco. In quanto tali, esse devono essere sviluppate attraverso una sperimentazione clinica controllata e sottoposte ad un percorso di approvazione per specifiche indicazioni d'uso da parte delle agenzie regolatorie, per poter essere eventualmente rimborsate e prescritte dal medico
- Le terapie digitali rappresentano una nuova opportunità terapeutica principalmente per il trattamento di alcune patologie croniche associate a stili di vita e comportamenti disfunzionali in cui la terapia farmacologica risulta soltanto parzialmente efficace.

What is uncertain

- Dal punto di vista regolatorio, le terapie digitali sono inquadrare come dispositivi medici; tuttavia, in Europa non esiste ancora un *iter* regolatorio chiaro e dedicato che tenga conto delle specificità di queste terapie che richiedono tempi di sviluppo più rapidi rispetto ai farmaci convenzionali
- La considerevole quantità di dati sensibili generata da queste tecnologie pone diversi quesiti relativamente all'utilizzo di tali dati e alla tutela della *privacy* dei pazienti
- Non è ancora definito come possa avvenire e quale istituzione debba prendersi carico del monitoraggio *post-marketing* della sicurezza delle terapie digitali.

What we recommend

- Qualunque terapia digitale va integrata in un programma di cura che deve essere deciso dal medico curante e condiviso con il paziente
- Come per i farmaci tradizionali, dopo l'introduzione in commercio di ogni terapia digitale è essenziale rivalutarne attentamente il profilo beneficio-rischio in *real world setting*
- È fondamentale armonizzare a livello globale le procedure di sviluppo ed approvazione alla commercializzazione delle terapie digitali.

Riferimenti bibliografici

1. Pani L. Radical singularities and future of Pharmacology. *Pharmadvances* 2019; <http://www.pharmadvances.com/radical-singularities-and-the-future-of-pharmacology>.
2. Innovazione digitale in sanità: i risultati 2019 [Internet]. Available from: https://www.impresasanita.it/it/articles/20190531/innovazione_digitale_in_sanita_i_risultati_2019.
3. Recchia G, Capuano MD, Mistri N, Verna R. Digital Therapeutics-What they are, what they will be. *Acta Sci Med Sci* 2020; 4: 1-9.
4. Food and Drug Administration. FDA approves pill with sensor that digitally tracks if patients have ingested their medication [Internet]. 2017. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-pill-sensor-digitally-tracks-if-patients-have-ingested-their-medication>.
5. Hatch AR. Digital mental health drug raises troubling questions [Internet]. 2018. Available from: <https://www.phillyvoice.com/digital-mental-health-drug-cyborg-ethics-abilify-mycite>
6. European Medicines Agency. Abilify MyCite: Withdrawal of the marketing authorisation application [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/abilify-mycite>
7. Kryzhanovska A. 6 reasons to build a health monitoring system for a hospital [Internet]. 2020. Available from: <https://gearheart.io/blog/6-reasons-build-health-monitoring-system-hospital>.
8. Propeller [Internet]. Available from: <https://www.propellerhealth.com>
9. Digital Therapeutic Alliance. Digital therapeutics: combining technology and evidence-based medicine to transform personalized patient care. Available from: https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2018/09/DTA-Report_DTx-Industry-Foundations.pdf
10. Sverdllov O, van Dam J, Hannesdottir K, Thornton-Wells T. Digital therapeutics: an integral component of digital innovation in drug development. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 104: 72-80.
11. S3 connected health. Digital Therapeutics: pharma's threat or opportunity [Internet]. Available from: <https://www.s3connectedhealth.com/resources/white-papers/digital-therapeutics-pharmas-threat-or-opportunity>
12. Food and Drug Administration. FDA permits marketing of first game-based digital therapeutic to improve attention function in children with ADHD. [Internet]. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-first-game-based-digital-therapeutic-improve-attention-function-children-adhd>
13. Schutte-Rodin SL, Broch L, Buysee D, et al. Clinical guideline for the evalua-

tion and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 487-504.

14. Oleena [Internet]. Available from: <https://oleena.com>

15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Evidence standards framework for digital health technologies: user guide [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/our-programmes/evidence-standards-framework/user-guide.pdf>

16. National Institute for Health and Care Excellence. Digital psychological therapy briefing - Deprexis for adults with depression [Internet]. 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-advice/IAPT/iab-deprexis.pdf>

17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). IAPT assessment briefing - Space from Depression for adults with depression [Internet]. 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-advice/IAPT/IAB-space-from-depression.pdf>

18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). BDD-NET for adults with body dysmorphic disorder [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-advice/IAPT/iab-bdd-net-adults-body-dysmorphic-disorder-for-publication.pdf>

19. Attuazione della Direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici. Decreto lgs. 24 febbraio 1997, n. 46 emendato col D. lgs. 25.01.2010, n.37 - Recepimento Direttiva 2007/47/CE [Internet]. Available from: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1636_listaFile_itemName_1_file.pdf

20. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo e del Consiglio [Internet]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>

21. Food and Drug Administration. Software as a Medical Device (SaMD) [Internet]. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health/software-medical-device-samd>

22. Chung J-Y. Digital therapeutics and clinical pharmacology. *Transl Clin Pharmacol* 2019; 27:6-11.

23. Kollins SH, DeLoss DJ, Cañadas E, et al. A novel digital intervention for actively reducing severity of paediatric ADHD (STARS-ADHD): a randomised controlled trial. *Lancet Digit Health* 2020; 2: E168-E178.

24. Endeavour TM. Instruction for use. Akili Interactive Labs 2020.

25. Gopal G, Suter-Crazzolara C, Toldo L, Eberhardt W. Digital transformation in healthcare - Architectures of present and future information technologies. *Clin Chem Lab Med* 2019; 57: 328-35.

26. Mobius MD. The status of mobile health apps: 11 facts [Internet]. 2019. Available from: <https://www.mobius.md/blog/2019/07/the-status-of-mobile-health-apps-11-facts>.

Il paziente, la sanità digitale e le terapie digitali

1. Inquadramento generale

Negli ultimi tempi si è delineato un diverso modo di concepire il “paziente al centro del sistema”. Sistemi sanitari basati su *value based medicine* e sulla *lean organisation* presuppongono la ricerca del “valore per il paziente”. Di conseguenza, ne derivano alcune domande riflessive: dove collochiamo e come consideriamo il paziente all’interno del sistema? Cosa si intende per “valore”? I pazienti sono coinvolti nella definizione del termine “valore” in sanità da cui discendono le *policy* e le decisioni? Il “valore” è solo del paziente oppure anche del *caregiver*? Quali strumenti operativi “recepiscono” il valore del paziente? I percorsi diagnostici-terapeutici assistenziali (PDTA) possono rappresentare uno strumento importante per l’*engagement* del paziente? A che punto siamo in Italia?

Se è vero che è importante il “valore del paziente”, allora occorre modificare l’approccio iniziale: non è il paziente al centro del sistema, ma la relazione di cura tra i diversi attori, perché è questa che produce “valore” (confermato anche dai dati sui contenziosi in sanità). Il paziente è, infatti, parte del sistema di cura alla pari di tutti gli altri attori, perché protagonista della sua salute. A fianco del paziente, possiamo trovare il paziente esperto (figura sviluppatasi negli ultimi anni) e il rappresentante dei pazienti, che collaborano e cooperano con i medici e i professionisti al fine di migliorare continuamente la ricerca, l’offerta e l’erogazione delle cure e produrre, insieme, il “valore” delle catene (*figura 1*).

Introdurre strumenti innovativi a supporto della relazione tra i diversi

¹Accademia del Paziente Esperto EUPATI Onlus

²Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatiche e Rare APMARR

Figura 1 - Schema rappresentativo del modello di “relazione di cura”



attori del sistema è la priorità: servono “algoritmi” capaci di mettere a confronto le diverse componenti e di far dialogare le varie parti. Il “paziente” diventa quindi l’anello di congiunzione tra salute e malattia, tra sapere scientifico ed esperienziale. Il *caregiver* vive la malattia con il proprio caro, è al suo fianco nei momenti gioiosi e in quelli critici. Diventa, nella maggior parte dei casi, il “bastone” su cui si regge la vita e la speranza del paziente.

La figura del *caregiver* (e del *caregiver esperto*) può assumere in determinati contesti un ruolo addirittura primario, nel caso ad esempio di patologie che rendano parzialmente o totalmente inabile il paziente a prendere decisioni informate e consapevoli per il proprio percorso di cura.

Grazie ai processi di *empowerment* e ai movimenti sociali degli ultimi decenni, i pazienti e i *caregiver* non sono più “soli”, passivi e dipendenti dalle decisioni degli altri: sono nate molte Associazioni di pazienti che, grazie al lavoro di tanti, hanno permesso l’emergere di nuove necessità,

nuove riflessioni e nuove opportunità, determinando così percorsi di cooperazione con il mondo istituzionale. I pazienti acquisiscono più sicurezza e diventano veri e propri interlocutori di medici, ricercatori, professionisti sanitari, amministratori, decisori pubblici. Diventano una risorsa per il sistema salute, anche in Italia negli ultimi anni, capaci di rappresentare i bisogni della comunità dei pazienti che rappresentano, di integrare la visione del paziente nelle decisioni sanitarie, di modificare procedure assistenziali e, non ultimo, di co-progettare percorsi di cura tradotti nei PDTA.

In questo quadro caratterizzato da relazioni inter-personali che vedono coinvolte numerose componenti, la continuità delle informazioni, l'accoglienza, la presa in carico dei bisogni diventano la base del rapporto di fiducia tra i diversi attori del sistema.

Infatti, la relazione inter-personale può essere:

- finalizzata alla diagnosi in cui il professionista della salute pone le domande al paziente per formulare una diagnosi. Si presuppone che il paziente sappia dare risposte esaustive e complete;
- finalizzata alla “concordanza della cura” tra professionisti della salute e paziente/*caregiver*, in un’ottica di “miglior cura” per la migliore qualità di vita e al fine di raggiungere decisioni condivise;
- finalizzata all’educazione terapeutica e all’adattamento dello stile di vita alla nuova condizione: emerge l’importanza dell’impatto della malattia nel “sistema vita” del paziente, con il coinvolgimento della famiglia e della rete sociale;
- finalizzata alla migliore qualità della vita nelle ultime fasi della stessa, nella quale i professionisti della salute contribuiscono alla realizzazione del migliore contesto di cura al fine di ridurre le sofferenze e il dolore.

Emerge, quindi, che la relazione tra professionista della salute e paziente/*caregiver* può avere tre risvolti che si integrano:

- cognitivo: la relazione di cura rappresenta un passaggio di informazioni tra una componente e l'altra;
- tecnico-gestuale: attraverso la relazione di cura il paziente apprende tecniche andando a migliorare il “saper fare”;
- emotivo-affettivo-comportamentale: attraverso la relazione il paziente e il *caregiver* esprimono le proprie difficoltà e il proprio vissuto emotivo, permettendo di individuare gli atteggiamenti che richiedono un intervento specifico da parte di professionisti esperti, per il rinforzo e/o la rimodulazione.

È qui che la “presa in carico” del paziente da parte del professionista di-

venta importante. Il sapere scientifico del professionista, infatti, rappresenta un'opportunità per il paziente per adattare la sua vita al grande cambiamento all'interno di una relazione educativa, basata su apprendimenti significativi.

In sanità servono programmi di educazione terapeutica (quindi prevenzione secondaria e terziaria) basati su metodologie che prevedono attività *brain-based* compatibili con le premesse. Per il principio di Hebb del 1949, le esperienze significative, ripetute, emozionanti costruiscono strutture cognitive via via sempre più stabili⁽¹⁾. Le ricerche degli ultimi decenni hanno sottolineato la plasticità del cervello umano lungo l'intero arco della vita, durante la quale il cervello viene sottoposto a una serie di cambiamenti determinati da ciò che si apprende. Tali cambiamenti possono essere alla base di un incremento dell'"intelligenza", ossia della capacità di rispondere in modo efficace ed efficiente a determinati stimoli che richiedono l'interpretazione di una situazione e la presa di decisione, l'azione conseguente, la riflessione sulle proprie interpretazioni ed azioni e il loro cambiamento quando necessario. Tra le funzioni importanti per l'apprendimento significativo della persona troviamo l'attenzione, la pianificazione, l'orientamento allo scopo, l'organizzazione del comportamento, il pensiero strategico, l'autocontrollo, l'autoregolazione, l'automonitoraggio, la regolazione e il controllo delle emozioni e della motivazione⁽²⁾.

A questo possiamo oggi aggiungere le opportunità offerte dall'applicazione delle tecnologie. In questo senso le Terapie Digitali (DTx) possono contribuire alla quotidianità di tanti pazienti che si trovano a dover "apprendere" un nuovo stile di vita, a dover adattare i propri ritmi e le proprie scelte alla nuova condizione di malattia. Queste terapie possono realizzare una condizione teoricamente ottimale poiché capaci di sostenere, correggere, co-costruire le capacità cognitive-comportamentali fondamentali per il *coping* efficace e per il *self care*. Una caratteristica fondamentale e peculiare delle DTx è proprio il coinvolgimento attivo di pazienti e/o *caregiver*. Diventa così comprensibile come, per massimizzarne le potenzialità, l'applicazione di queste tecnologie richieda un percorso di profilazione ed educazione degli utilizzatori che dovrà ragionevolmente far parte dello scenario di implementazione di queste tecnologie nella pratica clinica.

Le terapie digitali si inseriscono in un contesto in cui troviamo i *device* distribuiti capillarmente su tutto il territorio italiano. Ormai, e le statistiche lo confermano, possiamo affermare che il *device* è parte del nostro abbigliamento e dei nostri accessori: lo portiamo con noi in ogni spostamento. Quale strumento migliore per aumentare l'aderenza terapeutica e mo-

nitorare la condizione di salute di un paziente fuori dall'ambiente sanitario e inserito all'interno del contesto di vita?

Se gli strumenti fisici ormai esistono così come gli algoritmi, ciò che probabilmente più manca è una strategia di sistema. Germania, Inghilterra, Francia hanno una politica nazionale per la Sanità Digitale.

Sergio Pillon⁽³⁾ ha esaminato la Legge tedesca che permette, dal 1 gennaio 2020, l'applicazione della medicina digitale nella pratica sanitaria, mettendo in evidenza alcuni aspetti che possono semplificare la vita ai pazienti e ai *caregiver*, tra i quali:

- le *App* sono prescritte dai professionisti sanitari dopo che queste hanno superato i *test* di sicurezza e di funzionalità. Non più un uso non controllato, ma *evidence based* rispetto all'efficacia e alla sicurezza;
- la telemedicina diventa la norma. Si riducono le distanze tra domicilio e struttura sanitaria, e in tal modo il paziente e il *caregiver* non sono più obbligati ad andare fisicamente presso la struttura sanitaria, eccetto nei casi di urgenza e/o di intervento (esami, visite mediche etc) programmato;
- la cartella clinica elettronica: un luogo virtuale dove raccogliere la storia dei pazienti in termini di evoluzione della malattia, di *test* diagnostici, di referti etc. Questa può oltretutto essere uno strumento importante per la ricognizione e per la riconciliazione farmacologica perché, ad oggi, non esiste uno strumento di sintesi delle prescrizioni mediche, eccetto un uso creativo della fantasia dei pazienti che costruiscono semplici schemi per riassumere tutti i farmaci prescritti e/o assunti.

L'uso della tecnologia può rappresentare un fattore favorente l'aderenza alla terapia e al piano di cura. I dispositivi ci offrono terapie e consigli, ci informano su quando abbiamo preso o dobbiamo prendere le nostre medicine, ci mostrano come ottimizzare il nostro stile di vita, ci indicano i dosaggi dei nostri farmaci e ci invitano a consultare il medico quando rilevano dati anomali, diventando così un "custode generale" della nostra assistenza sanitaria⁽⁴⁾. La *Digital Medicine* è, dunque, una trasformazione culturale della sanità tradizionale: va oltre la semplice adozione di nuove tecnologie e permette di erogare servizi, fornire beni, far vivere esperienze, trovare, elaborare e rendere accessibili grandi quantità di contenuti, creando nuove connessioni tra persone, luoghi e cose⁽⁵⁾.

La *Digital Medicine* trova spazio in molte patologie, non sempre classificate come "croniche". E può risultare una risorsa importante anche per i pazienti affetti da malattie rare che oggi vivono una sfida fondamentale: il *transitional care*. Passare, cioè, dalla gestione del trattamento sanitario

per minori a quello per adulti. È un cambiamento che determina la qualità della vita, la sicurezza delle cure e, non ultimo, la *concordance* del paziente, del *caregiver* e del professionista sanitario.

Da sottolineare inoltre, come aspetto non secondario, anche l'aumento di qualità di vita non solo per il paziente, ma anche per tutto il suo contesto familiare e relazionale, soprattutto tenendo in considerazione i vantaggi derivanti da una maggior aderenza alla terapia, dalla minore necessità di assistenza o di accompagnamento, nella riduzione degli spostamenti da/per i centri clinici di cura, nonché la minore necessità di ricorrere ad assenze lavorative o a forme di lavoro ridotte per il paziente stesso ed eventualmente per i suoi familiari.

2. Esemplificazione dell'applicazione delle DTx

Per esemplificare la comprensione di come e di chi potrebbe fruire delle DTx riteniamo possa essere utile fare riferimento ad alcuni casi clinici che aiutano a capire i diversi contesti, i bisogni dei pazienti e dei *caregiver*, e il sistema delle relazioni di cura. Per rappresentare i contesti, sono stati scelti tre casi: un bambino con diagnosi di autismo, un adulto con diagnosi di esiti di ictus, una donna anziana con diagnosi di esiti di trauma cranico.

Tutti i casi sono accomunati dalla tipologia delle informazioni condivise tra personale sanitario e sociale, pazienti e *caregiver*, classificate come dati sanitari e sensibili che recano informazioni circa lo stato di salute dell'interessato e che vengono trattati per la tutela della salute dell'interessato stesso da organismi sanitari o da esercenti le professioni sanitarie.

Come vedremo successivamente, i dati trattati nella gestione della casistica sottoriportata si possono classificare in:

- dati sanitari diagnostici (es. esami diagnostici refertati da uno specialista, o centri specialistici, presso l'ambulatorio del Medico di Medicina Generale o pediatra di libera scelta, la farmacia, il domicilio del paziente);
- dati sanitari relativi alla terapia: si riferiscono alle scelte terapeutiche, alle terapie digitali e a valutarne la loro aderenza da parte del paziente e del *caregiver*;
- dati sanitari relativi ai protocolli riabilitativi: gli interventi riabilitativi, oggi, sono veicolati attraverso la tecnologia domiciliare. *Tablet*, *smartphone* e *console* varie rappresentano strumenti importanti per rinforzare messaggi riabilitativi dei fisioterapisti, logopedisti, terapisti, etc;
- dati sanitari relativi al monitoraggio dei parametri vitali: lo scambio dei dati avviene costantemente durante la giornata. Il paziente rimane al

proprio domicilio mentre i dati relativi alla salute della persona vengono trasmessi ad una postazione di telemonitoraggio, normalmente gestito da personale sanitario in ambiente ospedaliero.

Vi sono degli aspetti comuni nei tre casi:

- presenza del *caregiver*/familiare;
- necessità di acquisire capacità e competenze per gestire il cambiamento della vita;
- necessità di sentirsi il più possibile autonomi nella quotidianità;
- avere un punto di riferimento per le cure;
- presa in carico dai servizi sanitari e attività inserite in PDTA;
- necessità di avere un piano terapeutico “riconciliato” (Raccomandazione 17 del Ministero);
- necessità di controllo della “quotidianità” al fine di cogliere precocemente segni e sintomi di eventuali complicanze;
- strumenti tecnologici in possesso di ciascun paziente/*caregiver*.

Bambino di 5 anni

Genitori giovani, padre italiano e madre peruviana. Entrambi molto presenti. È affetto da autismo associato a malattia genetica rara per difetto a carico del cromosoma X. Dal punto di vista motorio e fisico è autosufficiente, cresce bene, cammina, anzi è iperattivo, si muove moltissimo. Non parla, non ha espressioni verbali, solo qualche vocalizzo sporadico. Non fissa lo sguardo rispetto a chi sta attorno a lui e quindi non interagisce con gli altri. Vive nel suo mondo. Non ha relazione con gli altri bambini della sua età. Con il mondo degli adulti la relazione è del tutto particolare, attraverso i gesti e il tatto, per esempio se ha sete va vicino al frigo, lo apre e poi appoggia la mano sulla bottiglia. È incontinente, ma sente lo stimolo, ha dei tratti gestuali evidenti che la mamma ha imparato a interpretare e lo porta in bagno.

È un bambino molto vivace, ha un bellissimo sorriso, gli piace molto la musica (il papà è un musicista) e l'acqua, e starebbe ore e ore nella vasca da bagno o in piscina. È molto perspicace e sensibile.

Il carico assistenziale è grandissimo: ha bisogno di supervisione continua per ogni cosa e ogni passo, giorno e notte. Sta facendo psicomotricità, logopedia e un percorso specifico per bambini autistici da un anno con scarsi risultati. Occorrono probabilmente stimoli mirati, interventi personalizzati che possano quanto meno dargli un po' più di autonomia e soprattutto migliorino la possibilità e la capacità di comunicare e di relazionare con gli altri esseri umani, bambini e adulti.

Profilo della famiglia e ambito di applicazione delle terapie digitali

I genitori di Luca (così lo chiameremo) sono molto attenti alla sua condizione di salute. Si sono fortemente messi in gioco per lui, cercando di creare le condizioni affinché possa ricevere le migliori cure. Hanno manifestato una capacità genitoriale tesa alla presa in carico continua dei suoi bisogni. Hanno costruito una relazione efficace con le istituzioni, sia quella scolastica che quella sanitaria.

La mamma non lavora e segue l'educazione di Luca a tempo pieno. Il papà è un musicista, spesso fuori casa, ma presente nel contribuire alla sua educazione. La famiglia è monoreddito.

Luca è molto bravo nell'interazione con la tecnologia: usa il *tablet*, il cellulare e il *computer* con *software* dedicati ma non solo. È in grado di interagire con alcuni giochi elettronici. La TV rappresenta uno strumento che lo calma e lo tranquillizza.

Applicazione della terapia digitale per Luca

- Terapia cognitivo-comportamentale attraverso la *gamification*
- Supporto all'apprendimento significativo
- Comunicatore o mediatore linguistico.

Applicazione della terapia digitale per i genitori

- Terapia cognitivo-comportamentale per il supporto alla quotidianità
- Supporto all'apprendimento significativo
- Valutazione continua del livello di *stress* e/o di *burn-out* del *caregiver*
- Opportunità di consultare facilmente la rete delle risorse.

Giovanni, 48 anni

Quindici anni fa, ictus tromboembolico con coma della durata di due mesi e residua emiparesi destra e lieve disartria. Celibe, era una persona molto attiva e acculturata (Laurea in Architettura), ma dal punto di vista cognitivo ha sviluppato un *deficit* di memoria per gli accadimenti recenti piuttosto spiccato, un *deficit* di attenzione e un rallentamento ideomotorio che è peggiorato progressivamente negli ultimi anni.

L'emiparesi e la disartria sono invece migliorate e rimangono sintomi sfumati. Questo anche grazie alla fisiochinesiterapia intensiva effettuata subito dopo l'intervento.

L'atteggiamento dei famigliari è stato, negli anni, quello di consultare moltissimi specialisti, soprattutto neurologi, cercando quella medicina, quel farmaco "miracoloso" che gli facesse tornare la memoria e migliorasse i suoi problemi cognitivi. Questo non è stato di aiuto per lui, ma ha creato un po' di ostilità e conflittualità nei rapporti interpersonali. Forse occorre affidarsi ad altre cure specifiche che agiscono proprio sulle sue limitazioni.

Profilo della famiglia

I genitori sono molto presenti ma rassegnati dopo anni di tentativi e di viaggi della speranza. Hanno consultato moltissimi esperti, medici e professionisti sanitari, al fine di cercare una cura che potesse “restituire il Giovanni di un tempo”. Ha una sorella che, per quanto sia vicina ai suoi genitori nel cercare di dare un sostegno attivo, ha una propria famiglia che richiede la sua presenza. Il papà di Giovanni è in pensione, mentre la mamma fa la *colf* presso una famiglia del paese.

I timori dei genitori sono legati al presente e al futuro:

- Oggi: come possono allontanarsi da casa anche solo per fare delle commissioni e lasciare solo Giovanni?
- Domani: cosa succederà a Giovanni quando i genitori non ci saranno più?

Applicazione della terapia digitale per Giovanni

- Terapia cognitivo-comportamentale attraverso la *gamification* e le connessioni alla memoria a lungo termine
- Supporto all'apprendimento significativo attraverso l'applicazione delle funzioni esecutive.

Applicazione della terapia digitale per il caregiver

- Supporto all'apprendimento significativo per la risoluzione delle diverse attività quotidiane
- Valutazione continua del livello di *stress* e/o di *burn-out* del caregiver
- Opportunità di consultare facilmente la rete delle risorse
- Monitorare i movimenti, le condizioni di salute di Giovanni e i parametri vitali (se necessario).

Maria, 75 anni

Caduta sei mesi prima dalla bicicletta, ha riportato un trauma cranico commotivo, con conseguente ematoma subdurale. Ha ripreso a camminare dopo poco tempo ed è abbastanza autosufficiente negli atti quotidiani di vita, tranne in alcune circostanze dove necessita di aiuto e stimoli. Le prestazioni automatiche del “fare e basta” non rappresentano un problema, come ad esempio salire i gradini, alzarsi e sedersi su una sedia, mangiare una volta che il piatto è davanti, lavarsi se ha in mano una spugna e il sapone, etc.. Per tutte le altre situazioni in cui è necessario fare anche solo un piccolo ragionamento, la signora ha difficoltà, come ad esempio attaccare un bottone, cercare un abito nell'armadio appropriato e indossarlo, allacciarsi le scarpe, attraversare una strada, leggere poche righe di un giornale e ripetere cosa ha letto.

Necessita di supervisione e di assistenza pressoché continua. La famiglia è presente ma va supportata, sottovaluta alcuni aspetti della malattia della donna e amplifica certi suoi atteggiamenti senza essere molto di aiuto.

Ha fatto percorsi di riabilitazione, ma aspecifici. Sarebbe indicato un percorso personalizzato che sviluppi e gratifichi le sue autonomie, ma che nel contempo la aiuti a rendersi conto delle sue condizioni attuali e a migliorare.

Profilo della famiglia

Maria ha una figlia e un figlio che vivono, con le loro famiglie, non molto lontano. Vive con una badante. Almeno una volta al giorno le fanno visita i figli. I figli sarebbero molto più coinvolti se solo avessero la possibilità di essere connessi alla mamma in ogni momento della giornata. Invece questo non è possibile per due motivi: limiti funzionali della mamma dopo l'incidente; il costo di una tecnologia e degli abbonamenti ad essa correlati, che siano adatti alle condizioni della mamma e alle esigenze dei figli.

Applicazione della terapia digitale per Maria

- Terapia cognitivo-comportamentale per il funzionamento della manualità fine
- Supporto all'apprendimento significativo attraverso l'applicazione delle funzioni esecutive per la motivazione e per il supporto all'autostima
- Aderenza alla terapia poiché assume diversi farmaci al giorno (> 5 molecole diverse/die)
- Monitoraggio parametri vitali perché affetta da più patologie croniche e in politerapia.

Applicazione della terapia digitale per il caregiver (badante e/o i figli)

- Supporto all'apprendimento significativo per la risoluzione delle diverse attività quotidiane
- Valutazione continua del livello di *stress* e/o di *burn-out* del *caregiver*
- Opportunità di consultare facilmente la rete delle risorse
- Monitorare l'assunzione della terapia a distanza e la sicurezza delle cure.

Applicando una analisi di carattere generale, rispetto all'applicazione clinica delle DTx, possiamo far emergere i seguenti aspetti:

Indicazioni terapeutiche (PER COSA):

A quali bisogni dei pazienti risponde la terapia digitale?

Nel processo di ricerca e sviluppo di nuovi prodotti per la salute, i bisogni dei pazienti, così come le dotazioni personali tecnologiche, spesso non sono gli stessi dei clinici e dei ricercatori che li interpretano e li rappresentano. Sarebbe importante costruire un percorso concreto e reale di *engage-*

ment dei pazienti nei processi di ricerca e sviluppo di nuove terapie digitali.

Sforzarsi di aumentare il livello di coinvolgimento dei pazienti (anche all'interno di modelli di ricerca recentemente sviluppatasi quali la *comparative effectiveness research*)⁽⁶⁾ potrebbe rendere più efficace la ricerca, anche attraverso modalità quali:

- individuare i temi importanti per i pazienti, per i *caregiver* e per la comunità;
- raccogliere riscontri sulla rilevanza e sulle priorità dei temi;
- verificare l'utilità e la rilevanza dei quesiti e l'applicabilità nel mondo reale;
- individuare gli *outcome* di interesse;
- fare una *reality check*;
- individuare gli approcci migliori per la selezione dei dati di interesse e la loro raccolta;
- valorizzare le leve motivazionali derivanti dalla partecipazione a un programma di sviluppo di innovazione;
- facilitare il coinvolgimento di altri pazienti anche attraverso le Associazioni dei pazienti.

Prescrizione del medico e/o del professionista sanitario competente per la prestazione (CHI PRESCRIVE)

La formazione dei medici e dei professionisti sanitari rappresenta, oggi, una priorità. Chi prescrive una terapia digitale deve possedere delle specifiche competenze digitali e cliniche per poterne promuovere l'uso nei pazienti, rendendoli maggiormente consapevoli. Per alcune patologie, come ad esempio la sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), sono i professionisti sanitari di formazione logopedica e/o riabilitativa che indicano le terapie digitali alle famiglie. Sono tre i punti fondamentali legati alla prescrizione della DTx:

- efficacia e sicurezza clinica;
- protezione della *privacy* e *cybersecurity*;
- rimborsabilità della terapia.

Per il paziente e/o per il caregiver (PER CHI)

Le terapie digitali possono essere utilizzate sia dai pazienti che dai *caregiver*. Le finalità sono diverse, ma in entrambi i casi la loro applicazione è orientata alla miglior condizione di vita in un momento di cambiamento importante dal punto di vista dell'autonomia quotidiana. Per i pazienti gli effetti benefici possono risultare legati all'aderenza al programma terapeutico, al supporto alla motivazione, all'attenzione e alla concentrazione, alla prevenzione delle complicanze. Al *caregiver*, invece, le DTx possono essere molto utili per pre-

venire l'affaticamento emotivo, per gestire le criticità, per avere accessi facilitati ai servizi, per il monitoraggio a distanza della persona assistita.

È particolarmente importante considerare e valutare il livello di *health literacy* e di *digital skill* dei pazienti e dei *caregiver* prima di una prescrizione delle terapie digitali. Cosa può accadere ad una persona che riceve la prescrizione di una DTx se non comprende i contenuti veicolati con queste applicazioni oppure non possiede le abilità digitali di base? Altro aspetto non banale è il contesto ecologico (connettività, *wi-fi* etc.) e dei *personal device* nel quale si colloca l'applicazione della terapia digitale.

Ricognizione e riconciliazione delle terapie digitali (QUALI RICADUTE TERAPEUTICHE)

Come per le terapie farmacologiche, anche quelle digitali dovrebbero trovare spazio negli strumenti di condivisione delle terapie tra professionisti sanitari, pazienti e *caregiver* secondo quanto indicato nella Raccomandazione Ministeriale 17 del 2014⁽⁷⁾.

La ricognizione consiste nella raccolta di informazioni, complete e accurate sul paziente e sui medicinali che assume, e che sono indispensabili per una prescrizione corretta. La riconciliazione della terapia farmacologica è un processo formale che permette, in modo chiaro e completo, di rilevare e conoscere la terapia farmacologica seguita (insieme ad altre informazioni relative al paziente), e consente al medico prescrittore di valutare con attenzione se proseguirla, variarla o interromperla del tutto o in parte. L'applicazione di questi percorsi va nella direzione di promuovere una effettiva personalizzazione delle cure, poiché consente un preciso adattamento della terapia alla storia e ai bisogni di ciascun paziente.

La personalizzazione della terapia digitale apre la necessità di dover dimostrare l'efficacia e la coerenza tra la personalizzazione e il singolo paziente, dopo la sua implementazione da parte del professionista prescrittore. Sarebbe quindi importante riuscire ad individuare delle misure di *outcome* particolari, a fianco di quelle generali, che possano dimostrare l'appropriatezza della personalizzazione e l'eventuale necessità di variazioni.

Pazienti informati: cosa sappiamo, cosa vogliamo sapere e come lo vogliamo sapere (COME)

Il principio che “*il tempo della comunicazione tra medico e paziente costituisce tempo di cura*”, purtroppo fortemente misconosciuto nell'attuale organizzazione sanitaria, è alla base di una relazione efficace tra professionista sanita-

rio, paziente e *caregiver* (se presente). Questa dinamica non coinvolge solo il medico, ma tutte le figure attive nel processo di prevenzione, diagnosi, cura, riabilitazione ed eventualmente palliazione. La comunicazione di un trattamento al fine di ottenere il consenso del paziente è, quindi, tempo di cura.

Il paziente deve poter esprimere il consenso al trattamento terapeutico sulla base di una «informativa» che spieghi le modalità, le caratteristiche e le conseguenze dell'intervento. Occorre quindi cercare di adattare il linguaggio individuando anche strumenti e strategie idonee al raggiungimento di un livello di consapevolezza accettabile, soprattutto quando si parla di trattamenti innovativi, diversi dalla *routine*, che richiedono strumenti concepiti per altri usi (vedi il cellulare, la TV, il *tablet* etc.).

Il paziente deve essere in grado di comprendere ed accettare tutte le complicanze ipotetiche del trattamento a cui si sottopone e, questo, richiama immediatamente il diritto ad essere informati correttamente.

Un ulteriore aspetto sensibile, e rispetto al quale è opportuno che il paziente sia correttamente informato, riguarda il consenso al trattamento dei dati. Soprattutto nei casi nei quali, come per le DTx, i dati rilevati vengono trasferiti in modalità virtuale, i pazienti devono essere rassicurati sul fatto che le informazioni non siano utilizzate per scopi diversi da quelli per i quali se ne autorizza il trattamento.

Le domande alle quali i pazienti desiderano generalmente avere risposta con il “consenso informato” al trattamento dei dati sono tendenzialmente le seguenti:

- Cosa volete sapere di me?
- Come vengono usate le informazioni che mi riguardano?
- In quale formato sono gestiti questi dati (anonimi o identificabili)?
- Come e dove vengono conservati i dati?
- Da dove raccoglierete le informazioni: cartella clinica, questionari, esami, *test*, *device*, etc?
- Siamo sicuri che le decisioni che vengono prese sulla mia salute/malattia sono basate sui miei dati e non su quelli di altri?
- Cosa succede se un *hacker* viola la banca dati dove sono conservate le informazioni che mi riguardano?
- Chi mi garantisce che i miei dati non vengano usati per “profilare” la mia condizione di salute/malattia e, quindi, che soggetti terzi privati non li utilizzino per interessi di *marketing*?

In un mondo nel quale la disponibilità di elevate quantità di dati può rappresentare un fattore rilevante per il sistema della salute, favorendo la

predittività degli effetti dei trattamenti, lo sviluppo di terapie sempre più personalizzate etc, va peraltro probabilmente anche promosso un percorso di responsabilizzazione dei cittadini e dei pazienti rispetto alla condivisione (ovviamente con le opportune garanzie di tutela) dei dati sanitari, per il fondamentale valore sociale che essi possono esprimere.

3. Il Paziente Esperto EUPATI e il processo di ricerca e sviluppo di nuove terapie (digitali)

Le terapie digitali rappresentano un sotto-insieme di particolare importanza nel contesto della sanità digitale e della *Digital Medicine*, e le modalità di inquadramento regolatorio, sviluppo e disponibilità per il sistema sanitario sono ampiamente descritte nelle altre parti di questo Documento.

Per poter disporre di terapie digitali che siano in grado di portare un reale beneficio ai pazienti e ai sistemi sanitari, garantendo tutte le parti coinvolte (pazienti, professionisti sanitari, decisori, aziende produttrici) occorre governarne innanzitutto il processo di ricerca e di sviluppo. Da questo punto di vista, un importante aspetto è: chi sono gli esperti della malattia? Accanto ai clinici e ai ricercatori, i pazienti sono “esperti e competenti” perché vivono la malattia, e i *caregiver* la condividono ogni giorno. È un sapere esperienziale che ha dignità comparabile a quella del sapere scientifico, e pertanto fondamentale per la ricerca, per la diagnosi e per la cura. I pazienti e i *caregiver* sono portatori di bisogni che spesso i clinici non conoscono, oppure non ne conoscono l’ordine di priorità dal punto di vista di chi vive quotidianamente con la specifica condizione e per questo, adottando un modello di *patient centrality*, occorre tenere in debito conto il pensiero del paziente per le decisioni che riguardano la sua salute.

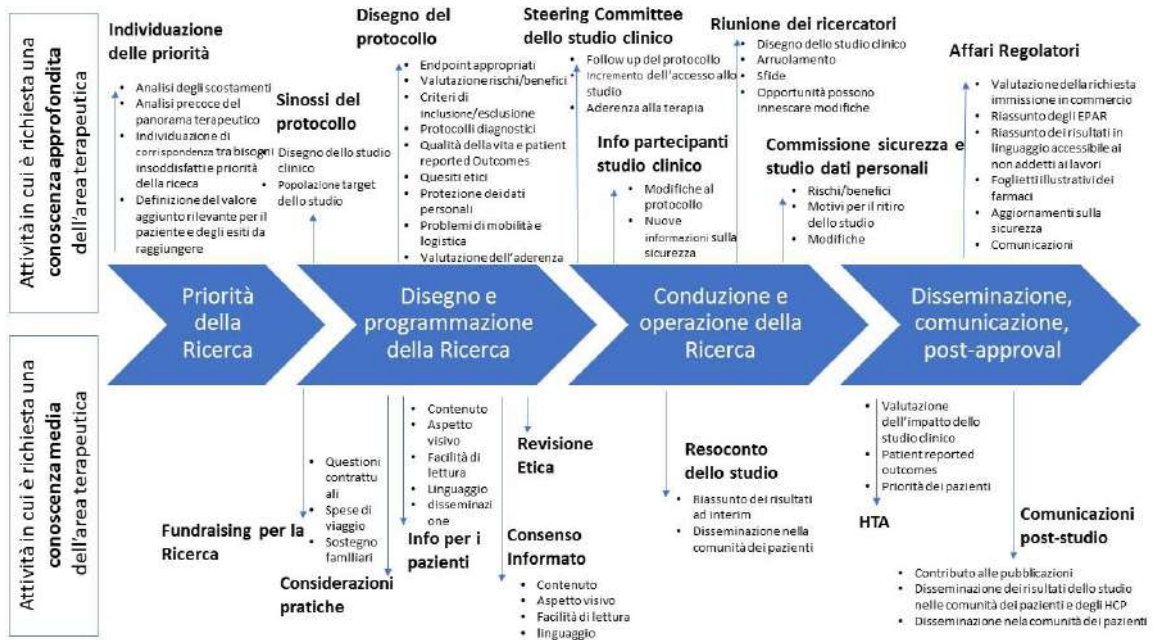
EUPATI (*European Patients’ Academy on Therapeutic Innovation*) è un progetto europeo innovativo e unico nel suo genere, avviato nel 2012 grazie a un’iniziativa di IMI (*Innovative Medicines Initiative*). EUPATI coinvolge un consorzio di 33 organizzazioni, tra cui Associazioni di pazienti, organizzazioni non profit, università e aziende farmaceutiche, ed è guidato dai pazienti stessi (*European Patients Forum* - EPF). Oltre ad aver creato un corso di alto livello per i pazienti sulla tematica di ricerca e sviluppo (R&S) dei farmaci, che ad oggi ha formato oltre 150 Pazienti Esperti provenienti da 31 diversi Paesi europei, il progetto EUPATI ha sviluppato anche “Toolbox”, un’importante piattaforma *online*, disponibile in 9 diverse lingue, contenente materiali informativi che spiegano dalla A alla Z la R&S dei farmaci. In questi anni EUPATI è divenuto un marchio

certificato e di qualità per la formazione del paziente e ha animato il dibattito pubblico sul coinvolgimento dei pazienti in ambito R&S dei farmaci. Accademia del Paziente Esperto EUPATI onlus ha recentemente concluso il primo corso di formazione, con la proclamazione di 50 Pazienti Esperti EUPATI italiani che collaboreranno con i pazienti esperti EUPATI italiani formati a livello europeo.

La figura 2 rappresenta il *core curriculum* del Paziente Esperto EUPATI, intorno al quale i contenuti formativi sono progettati ed erogati tramite lezioni frontali, moduli FAD, *webinar*, *forum* in due livelli di approfondimento (base e avanzato).

Fatte salve le peculiarità che competono a queste tecnologie e discusse in altre sezioni del presente Documento, la R&S di terapie digitali presenta numerosi aspetti in comune con la validazione di nuovi farmaci, anche per quanto riguarda il ruolo che i Pazienti Esperti possono esprimere. E ciò anche per affrontare alcuni aspetti pratici fondamentali per il paziente e per il *caregiver*, o i quesiti più frequenti (oltre a quelli inerenti alla gestione delle informazioni personali) che i pazienti possono porre:

Figura 2 - Le aree di intervento per i pazienti nel processo di R&S dei farmaci



Estratto da Geissler et al⁽⁸⁾. Traduzione in italiano a cura di Accademia dei Pazienti Onlus

- Cosa prevede una sperimentazione clinica di una DTx?
- Chi promuove lo studio?
- Chi è il mio riferimento clinico?
- Quanto dura lo studio?
- Cosa succede alla fine?
- Cosa e quali sono gli effetti collaterali?
- Cosa significa «*screening*» e «*follow-up*» per le DTx?
- Quali sono i rischi e i benefici? Sono cure “sicure”?
- Quale impatto in termini di *Quality of Life* può avere la terapia digitale nel trattamento della patologia per la quale è proposta?
- Posso revocare il consenso? Cosa succede se non voglio più seguire lo studio sperimentale? Quali sono le conseguenze?
- Devo sostenere dei costi (viaggio, *test* diagnostici, farmaci, abbonamenti, cauzioni etc)?

È in questo contesto che il Paziente Esperto assume un ruolo importante: la progettazione di un nuovo algoritmo deve rispondere ai bisogni dei pazienti e dei *caregiver* così come per le nuove molecole. Analogamente a quanto capita nella R&S dei nuovi farmaci per quanto riguarda la scelta delle forme farmaceutiche più opportune e “*user-friendly*”, anche per le DTx occorre creare un sistema di *engagement* del paziente e del *caregiver* per la progettazione di una interfaccia che si adatti il meglio possibile alle caratteristiche e alle esigenze dei pazienti/*caregiver* ai quali la terapia digitale sarà rivolta.

In uno scenario ottimale, analogamente a quanto avviene per le sperimentazioni cliniche dei farmaci, i pazienti dovrebbero essere coinvolti sin dalla prima fase di progettazione della tecnologia e non, come spesso accade, nel *test* clinico pilota oppure nel *test* di usabilità. Chiedere a due/tre persone “laiche” cosa ne pensano dell’algoritmo, non è sufficiente ed è errato dal punto di vista metodologico, così come è un errore usare un campione di convenienza per testare l’usabilità di un algoritmo. È verosimile che un coinvolgimento precoce e strutturato di pazienti e *caregiver* nel percorso di R&S permetta di massimizzare le potenzialità di efficacia e sicurezza della tecnologia, consentendo una valutazione più appropriata delle caratteristiche della stessa e orientando le prestazioni terapeutiche a rispondere ai bisogni più sentiti dai pazienti.

Nello specifico delle terapie digitali, al rispetto dei criteri e delle regole della metodologia della ricerca e, quindi, delle sperimentazioni cliniche valide per le nuove molecole, si aggiungono alcuni elementi da non sottovalutare in fase di progettazione:

1. *Digital skill* del paziente e del *caregiver*: non tutti sono nativi digita-

li. Al di là dell'età, occorre sistematicamente valutare il livello di padronanza delle capacità digitali di chi utilizzerà gli strumenti (aspetto peraltro da non trascurare anche per quanto riguarda i professionisti sanitari)

2. Dotazione degli strumenti: non tutti i pazienti e i *caregiver* sono dotati degli ultimi modelli dei *device*, così come non bisogna dare per scontato che tutti siano dotati di *smartphone* o *tablet*

3. Accesso ad *Internet*: non tutti hanno un abbonamento alla Rete, e questo è un aspetto sul quale riflettere, perché fino a che punto è corretto “consigliare” di acquistare un abbonamento a *Internet*? Altrettanto, la copertura non è assolutamente omogenea nel Paese

4. Cauzione degli strumenti: sono costi che per una famiglia possono rappresentare un problema. A fronte di una prescrizione di una *App* e la fornitura dell'*hardware* in comodato d'uso (forma più frequentemente utilizzata), i costi di cauzione, di danneggiamento e di manutenzione sono in carico a chi?

In conclusione, lo sviluppo di terapie digitali applicabili a numerose patologie, croniche ma non solo, frequenti o rare, rappresenta una indubbia opportunità per i sistemi sanitari e per i cittadini. In queste terapie la partecipazione attiva del paziente è particolarmente importante, anzi rappresenta una caratteristica essenziale e strutturale nell'individuare quali potrebbero essere i bisogni e le priorità nell'applicazione di queste tecnologie, e una condizione imprescindibile per il loro successo. In relazione a ciò, appare ragionevole proporre che i pazienti (e/o chi li assiste a livello familiare/sociale) vengano precocemente coinvolti nelle fasi di progettazione e validazione di questi prodotti, e in tale prospettiva un ruolo significativo può essere svolto da figure come quelle dei Pazienti Esperti, che abbiano cioè seguito un adeguato e rigoroso percorso formativo che li rende in condizione di supportare efficacemente i percorsi decisionali di R&S dei prodotti per la salute. Altrettanto, l'importanza del ruolo attivo del paziente nel percorso terapeutico presuppone che la proposta di utilizzare una terapia digitale si accompagni ad una attenta valutazione delle abilità del paziente ad aderire adeguatamente alla stessa, attraverso un efficiente e consapevole utilizzo della tecnologia.

What is known

- Il punto di vista di noi pazienti e/o *caregiver* rispetto ai trattamenti è generalmente diverso da quello dei sanitari
- Il nostro sapere esperienziale, arricchito da approfondimenti che svolgiamo in autonomia o accompagnati da esperti, si integra con il sapere scientifico dei sanitari

- La nostra storia di malati e/o di *caregiver* è necessaria ai professionisti sanitari per costruire il miglior percorso di medicina personalizzata.

What is uncertain

- Il ragionamento alla base della presa di decisione del sanitario (*decision making* e *shared decision*).

What we recommend

- Prendere decisioni condivise e concordate tra sanitari e pazienti, affiancati dal *caregiver*
- Dare dignità al sapere esperienziale del paziente, considerando quest'ultimo *partner* in tutto il processo di cura, inclusa la fase di R&S dei nuovi prodotti per la terapia
- Indicazioni cliniche chiare per le DTx prescritte da professionisti sanitari esperti e competenti
- DTx si integrano nei processi di ricognizione e riconciliazione terapeutica (Raccomandazione 17 del Ministero della Salute)
- Competenza informatica di base da parte del sanitario
- Verifica del livello di confidenza con le DTx dei pazienti e dei *caregiver*.

Riferimenti bibliografici

1. Hebb DO. The organization of behavior: a neuropsychological theory. Wiley, New York, 1949.
2. Trinchero R. Per una didattica brain-based: costruire la learning readiness attraverso la pratica deliberata. *Form@re* 2015; 3: 52-66.
3. Pillon S. <https://www.agendadigitale.eu/sanita/sanita-digitale-la-nuova-legge-tedesca-e-il-vuoto-legislativo-delitalia/>
4. Recchia G. Salute Digitale, la corsa è già iniziata. *Tendenze Nuove* 2019; 2: 3-6.
5. Meskó B, Drobni Z, Béneyi É, et al. Digital health is a cultural transformation of traditional healthcare. *MHealth* 2017; 3: 38.
6. Mullins CD, Abdulhalim AM, Lavalley DC. Continuous patient engagement in Comparative Effectiveness Research. *JAMA* 2012; 307: 1587-8.
7. Raccomandazione n. 17 - Riconciliazione della terapia farmacologica, a cura di Ministero della Salute - D.G. Programmazione sanitaria, dicembre 2014.
8. Geissler J, Ryll B, di Priolo SL, Uhlenhopp M. Improving patient involvement in medicines research and development. *Ther Innov Regul Sci* 2017; 51: 612-9.

Terapie digitali in Medicina Generale

Premesse

Oggi la vita media della popolazione italiana ha raggiunto 80.6 anni per gli uomini e 85 per le donne, con una previsione di crescita entro il 2065 di oltre cinque anni per entrambi i generi, giungendo a 86.1 anni e 90.2 anni rispettivamente⁽¹⁾. Il 35% degli italiani nel 2017 aveva più di 65 anni, cinque punti percentuali in più rispetto alla media europea⁽²⁾. Circa un anziano su due soffre di almeno una malattia cronica grave o è multi-cronico, con quote tra gli ultraottantenni superiori al 60.0%⁽³⁾. Il trattamento della cronicità richiede per definizione un supporto continuo e duraturo ed impegna ad oggi il 70-80% delle risorse sanitarie⁽⁴⁾. Come conseguenza la pressione sul sistema sanitario è in costante aumento, e ciò in un contesto di contrazione e criticità per l'economia italiana. Prima delle severe conseguenze economiche della pandemia da COVID-19, già nel 2018 il rapporto tra debito pubblico e Prodotto Interno Lordo era salito a 134.8%, superando i dati dell'economia di guerra del periodo del secondo conflitto mondiale 1939-1945, quando nel 1943 raggiunse il suo massimo con il 118%⁽⁵⁾. L'elevata età media del personale del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), condizionata dal blocco del *turnover* attuato come principale modalità di contenimento della spesa sanitaria degli ultimi anni, rappresenta una criticità addizionale⁽⁶⁾.

Con queste premesse, il sistema di erogazione dell'assistenza sanitaria necessita di una seria riflessione sull'opportunità di innovare i modelli organizzativi in base a parametri misurabili e programmati di efficienza e sostenibilità.

¹Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) e Fondazione Smith Kline

²Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)

In tale prospettiva, le prossime politiche sanitarie dovranno necessariamente guardare con estrema attenzione a modelli paziente-centrici basati sui concetti di prossimità delle cure, fragilità e integrazione multidisciplinare.

Pochi dibattiti in sanità trovano così tanta concordanza come la necessità di investire nell'assistenza territoriale, nel ruolo assegnato alle cure primarie, nell'integrazione tra queste e l'ospedale, nello sviluppo e coordinamento dei servizi socio-sanitari, e nella necessità di adeguare gli strumenti (digitalizzazione *in primis*) utili allo scopo.

Aspettative

Le innovazioni tecnologiche, e nello specifico le tecnologie basate su strumenti di analisi ed elaborazione dei dati digitali, hanno il potenziale di rendere, come mai sino ad ora, materialmente possibile questo cambiamento.

A tal riguardo l'introduzione delle Terapie Digitali (DTx) all'interno del sistema salute italiano rappresenta una nuova opportunità per fornire soluzioni terapeutiche ad ampio accesso caratterizzate da tre principali vantaggi quali: 1) colmare bisogni terapeutici insoddisfatti dagli attuali trattamenti; 2) offrire prodotti terapeutici dall'alto profilo di sicurezza; 3) superare l'approccio "*one fits all*" tipico dei comuni trattamenti farmacologici, grazie alla capacità delle DTx di generare enormi e preziosissime informazioni sanitarie proprie e specifiche per ciascun paziente, e rimodulare il trattamento sulla base di queste informazioni.

Emblematico è l'impatto nella gestione domiciliare dei pazienti oncologici sperimentato dall'azienda americana Voluntis tramite la terapia digitale Oleena. La terapia, nella forma di una *App* utile ai pazienti per segnalare al centro oncologico eventuali eventi avversi insorti nel corso del proprio trattamento, ha permesso di seguire il decorso clinico ed intervenire appropriatamente nel corso del trattamento oncologico. I pazienti hanno beneficiato di un aumento della sopravvivenza a lungo termine significativamente superiore rispetto ai pazienti la cui presa in carico, nel caso di insorgenza di eventi avversi, avveniva secondo lo *standard of care*⁽⁷⁾. Sulla base di questi dati l'applicazione ha ricevuto la certificazione FDA ed è prossima all'accesso clinico per i pazienti statunitensi.

Impatto sulla professione del medico di Medicina Generale

La Digital Therapeutics Alliance classifica le DTx in 4 categorie funzionali quali:

1. Gestione di una condizione clinica
2. Gestione e prevenzione di una condizione patologica
3. Ottimizzazione del trattamento
4. Trattamento di una condizione patologica.

Le DTx approvate o in fase di sviluppo clinico avanzato, ad oggi, trovano indicazione per il trattamento di numerose ed eterogenee condizioni patologiche che rientrano nella sfera della cronicità quali depressione, dipendenze da sostanze, insonnia, ipertensione arteriosa, obesità, schizofrenia, disturbo d'ansia generalizzato, asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva e diabete di tipo 2.

Il governo clinico di questi nuovi strumenti terapeutici non può dunque non partire dall'assistenza primaria ovvero dai medici di Medicina Generale, pediatri, specialisti ambulatoriali, infermieri, operatori dei distretti, funzionari pubblici che rappresentano il centro di presa in carico della cronicità.

L'utilizzo delle DTx a partire dal medico di Medicina Generale arricchisce l'armamentario di tutto il personale sanitario territoriale di un nuovo concetto di trattamento che si sta dimostrando capace di accogliere importanti bisogni clinici insoddisfatti dall'assistenza tradizionale, e soprattutto generare moltissimi dati clinici sulla base dei quali migliorare la conoscenza di malattia e quindi gli esiti.

A partire dalla mole di dati clinici creati dalle DTx, i sistemi basati sull'intelligenza artificiale, ormai ordinari in questo tipo di elaborazione, possono offrire al medico di Medicina Generale un cruscotto sulla condizione clinica del paziente. Questo ulteriore risvolto consentirebbe al medico di Medicina Generale di avere non solo una visione corrente e sempre aggiornata dei dati di *real-life clinica* del proprio paziente, ma di prendere decisioni personalizzate sulla base delle elaborazioni predittive effettuate in automatico dai *software di machine learning*. Verrebbero così ad essere affrontate importanti sfide della Medicina Generale come il monitoraggio clinico del paziente, l'aderenza al trattamento farmacologico e la gestione in prossimità delle cure. Questa modalità di gestione dei parametri clinici si integra con i dati contenuti nel fascicolo sanitario elettronico, oggi per lo più di tipo burocratico, ed apre frontiere trasver-

sali nell'ambito della ricerca in Medicina Generale. Questo aspetto è di notevole importanza anche nelle attualissime discussioni sull'utilizzo della telemedicina, per la quale moltissimi degli approcci clinici potenziali non sono nella pratica attuabili in assenza di una visione completa dei dati sanitari del paziente da parte del medico. Difatti le comuni attività di anamnesi farmacologica e clinica diventano particolarmente complicate nel contesto di una televisita nei confronti di popolazioni anziane, polipatologiche e fragili.

Come tutte le tecnologie sanitarie, anche quelle digitali, prima e durante il loro utilizzo, necessitano di una sorveglianza regolatoria che prenda in considerazione gli aspetti etici, clinici e sociali del loro impatto sul sistema delle cure. In questo ambito il medico di Medicina Generale ha la possibilità di essere protagonista del cambio di paradigma che stiamo vivendo, e non semplice utilizzatore di nuovi strumenti. Negli ultimi 40 anni infatti, i principali farmaci che poi sono divenuti propri delle cure primarie, come antipertensivi, antinfiammatori e broncodilatatori, solo per citarne alcuni, sono stati sviluppati in contesti accademici di ricerca, incontrando la medicina del territorio solo nella fase di utilizzo clinico. Il medico di Medicina Generale ha rivestito quindi sino ad oggi il ruolo di consumatore dei nuovi prodotti terapeutici, ritagliando la ricerca delle evidenze relative alla propria professione in un contesto osservazionale. Ad oggi l'analisi dei lavori italiani pubblicati e relativi all'ambito della Medicina Generale evidenzia una assoluta prevalenza di studi osservazionali, quasi sempre incentrati su aspetti organizzativi della professione, e un piccolissimo numero di studi clinici sperimentali. Non esiste quindi nel nostro Paese una sviluppata e autonoma produzione di studi sperimentali in Medicina Generale, studi che siano in grado di rispondere a problemi clinici, professionali o gestionali dei medici di famiglia.

Le DTx, per loro intrinseche caratteristiche, vengono sviluppate attraverso *trial* clinici digitalizzati condotti fuori dai centri sperimentali (decentralizzati). In questi modelli sperimentali il reclutamento, la raccolta del dato e la sua analisi avvengono in prossimità del luogo naturale di cura del paziente, senza che questi debba necessariamente recarsi fisicamente nel centro sperimentale. Queste modalità rappresentano una significativa opportunità per rilanciare la ricerca clinica in Medicina Generale. Il medico di Medicina Generale, assieme alle altre figure professionali operanti sul territorio, è difatti un osservatore privilegiato

della *real-life* clinica, e quindi riveste naturalmente il ruolo di *investigator* in questo tipo di sperimentazioni innovative. Inoltre la digitalizzazione della sperimentazione può permettere di affrontare alcune delle barriere che ad oggi hanno rallentato la ricerca clinica in Medicina Generale, come i requisiti di struttura quali la necessità di disporre di un luogo di deposito farmaci e per l'archivio della documentazione di studio (con relativi requisiti di sicurezza), e di attrezzature e strumenti (esempio frigorifero).

Prima che la ricerca e l'utilizzo nella pratica clinica delle DTx possano essere governate nel *setting* della medicina territoriale, è però necessario che il medico di Medicina Generale *in primis* sia in grado di padroneggiare concetti nuovi tra i quali il consulto *online*, il reclutamento tramite portali, *patient reported outcomes* digitali, *biomarker* digitali, dispositivi medici indossabili, *privacy*, *machine learning* e intelligenza artificiale. Necessita dunque un piano formativo che integri le competenze cliniche mediche rispetto a quelle di altre figure professionali, come i *data scientist*, che prepari la classe medica all'ingresso delle nuove tecnologie in sanità, delle quali le DTx rappresentano una significativa fattispecie ma non la sola.

La padronanza delle DTx passa certamente da sfide scientifiche di largo interesse tipiche degli argomenti di frontiera. A titolo indicativo, è per esempio necessario definire gli *endpoint* digitali nella sperimentazione delle DTx in assenza di un *gold standard* disponibile in letteratura, così come valutare le relazioni esposizione (dose)/risposta per terapie il cui principio attivo è un algoritmo. La stessa conoscenza del principio attivo (algoritmo) è tecnicamente sfidante nel caso di algoritmi basati su *machine learning* che cambiano le proprie prestazioni nel corso stesso della sperimentazione a seguito della fornitura di nuovi dati di *training*. Benché le DTx non esercitino la loro azione principale mediante processi metabolici, non si può escludere l'occorrenza di eventi avversi. Difatti se da un lato l'esposizione prolungata a *software* la cui interazione con l'individuo porta a cambiamenti positivi (efficacia) dei comportamenti umani, essa non è esente dal rischio che si possano indurre alterazioni negative del comportamento come dipendenza, disturbi del sonno o posturali. Allo stesso modo non è possibile escludere interazioni tra più DTx somministrate contemporaneamente, al pari delle interazioni tra farmaci.

Tutti questi aspetti prettamente tecnici ancora irrisolti offrono al me-

dico di Medicina Generale che si cimenti nella ricerca e sviluppo delle DTx la possibilità di fregiarsi di una *expertise* tecnica pari agli ambienti accademici, ed anzi assolutamente innovativa. Si tratta dunque dell'opportunità di un riconoscimento professionale lusinghiero per la medicina del territorio, che vede finalmente pratica clinica e ricerca diventare aspetti inscindibili della *primary care*. Il medico di famiglia, clinico e ricercatore, cessa di essere semplicemente "prescrittore del farmaco" e diventa una importante risorsa terapeutica.

La sfida da parte delle Società Scientifiche e delle Istituzioni di accogliere e valorizzare l'ingresso delle DTx nel sistema salute italiano ha non solo una motivazione prettamente sanitaria, come sin ora descritto, ma può altresì risultare strategica anche sul piano economico per il Paese. Nel 2018 il mercato globale delle DTx è stato stimato a 1.8 miliardi di dollari, con una crescita previsionale a 7.1 miliardi nel 2025⁽⁸⁾, e con le principali aree di sviluppo nel campo della lotta all'obesità, alle broncopatie croniche e per i disturbi psichiatrici⁽⁹⁾. Questo dà la misura, da un lato, di una importante opportunità per il sistema di ricerca e sviluppo e per quello produttivo del Paese, dall'altro prefigura la possibilità di realizzare percorsi terapeutici in grado di contenere i costi per il Servizio Sanitario, favorendo una migliore sostenibilità per la gestione di patologie croniche ad elevato impatto economico.

In conclusione, le DTx si pongono come strumento terapeutico nel complesso quadro di digitalizzazione delle cure e del sistema salute, con la possibilità concreta di migliorare efficacia, sicurezza ed efficienza della ricerca biomedica e dell'erogazione dei servizi sanitari. In questo senso esse possono rappresentare un'irrinunciabile opportunità, non solo per affrontare le sfide di sostenibilità sanitaria summenzionate, ma anche un'occasione per attrarre e rilanciare investimenti per il sistema industriale e per il sistema di ricerca del Paese.

What is known

- L'aumento dell'aspettativa di vita e il crescente peso delle multimorbilità e delle cronicità determinano un costante aumento della pressione sul sistema sanitario, che impone l'opportunità di modelli organizzativi orientati a coniugare efficienza e sostenibilità
- Le prossime politiche sanitarie dovranno necessariamente guardare con particolare attenzione a modelli paziente-centrici basati sui concetti di prossimità delle cure, fragilità e integrazione multidisciplinare

- Vi è oramai ampia concordanza, nella definizione delle politiche sanitarie, rispetto alla necessità di investire nell'assistenza territoriale, nel ruolo assegnato alle cure primarie, nell'integrazione tra queste e l'ospedale, nello sviluppo e coordinamento dei servizi socio-sanitari
- Le tecnologie digitali applicate alla salute, e fra esse le Terapie Digitali (DTx), rappresentano una significativa opportunità per gli obiettivi di efficientamento del sistema, e nella loro gestione il ruolo del medico di Medicina Generale appare di particolare importanza.

What is uncertain

- La realizzazione delle opportunità offerte da sanità/medicina/terapia digitale passa da una modernizzazione tecnologica e culturale non adeguatamente e non omogeneamente sviluppata nel Paese
- Tradizionalmente, le terapie farmacologiche per le patologie croniche sono studiate in contesti accademici, ma vengono poi prevalentemente utilizzate a livello territoriale. Le DTx vengono sviluppate attraverso *trial* clinici digitalizzati che possono offrire la possibilità per un più organico coinvolgimento del medico di Medicina Generale nella ricerca clinica sperimentale. In tale prospettiva sarà necessario che il contesto regolatorio e quello infrastrutturale risultino favorevoli a questo scenario
- Le DTx possono rappresentare un'opzione di particolare interesse sia per il raggiungimento di obiettivi di salute, che per la sostenibilità del sistema sanitario. Non è al momento noto il percorso che l'Italia intende adottare per la *place in therapy* di questi prodotti, già disponibili in numerosi Paesi.

What we recommend

- Per una corretta ed efficiente *governance* delle DTx nel contesto della medicina territoriale è necessario che il medico di Medicina Generale sia in grado di conoscere e gestire concetti nuovi che competono alla sfera tecnologica, e per i quali è necessaria una adeguata formazione ad integrazione delle competenze cliniche
- È auspicabile che le Istituzioni competenti attivino il più possibile tempestivamente misure concrete di carattere regolatorio e di supporto infrastrutturale per fare in modo che la medicina del territorio e più in generale la sanità italiana possano beneficiare dei significativi potenziali vantaggi proposti dalle DTx.

Riferimenti bibliografici

1. https://www.istat.it/it/files/2018/05/previsioni_demografiche.pdf
2. Fonte Eurostat: Last update: 24-02-2020.
3. https://www.istat.it/it/files/2017/09/Condizioni_Salute_anziani_anno_2015.pdf
4. <https://www.osservatoriosullasalute.it/wp-content/uploads/2019/02/Focus-1-Osservasalute-La-cronicita%3%A0-in-Italia-feb-2019.pdf>
5. Elaborazione Attilio Folliero su dati Banca d'Italia, Istat e FMI, 22 Giugno 2015.
6. <https://www.itinerariprevidenziali.it/site/home/biblioteca/pubblicazioni/sesto-report-annuale-sugli-investitori-istituzionali-italiani.html>
7. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA* 2017; 318: 197-8.
8. Dang A, Dimple A, Pawan R. Role of digital therapeutics and the changing future of healthcare. *J Family Med Prim Care* 2020; 9: 2207-13.
9. Moar J. Digital therapeutics and wellness. Juniper Research. Available from: <https://www.juniperresearch.com/researchstore/innovation-disruption/digital-therapeutics-wellness>. Updated 2019 May 15; Cited 2020 Jan 09

Sanità digitale, Società Scientifiche e Associazioni di pazienti e familiari

La sanità digitale (DH) è costituita dall'uso di tecnologie informatiche e di comunicazione (ICT-*information & communication technology*) per trattare ed educare i cittadini, condurre ricerche, formare i professionisti della sanità, tracciare le malattie e monitorare la salute pubblica. La DH rappresenta la convergenza delle tecnologie digitali con i campi della salute, dell'assistenza sanitaria, dello stile di vita e la società, al fine di migliorare l'efficienza dell'erogazione delle cure e rendere le terapie più personalizzate e precise.

La DH è un fenomeno in costante evoluzione e crescita, basti osservare che il numero delle *App* mediche è raddoppiato dal 2015 al 2018. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2018, ha ritenuto necessario proporre una classificazione della DH riconducendola a quattro principali ambiti di interesse in base alla funzione principale ed in particolare all'obiettivo dell'utilizzo primario⁽¹⁾. I quattro gruppi sono fra loro strettamente interconnessi e in relazione, e sono così declinati:

Interventi per fruitori (*clients*): i fruitori sono utilizzatori potenziali o attuali di servizi sanitari; sono incluse in questa categoria le attività (e quindi le associazioni) di promozione della salute e dei corretti stili di vita. I *caregiver* sono anch'essi inclusi in questa categoria.

¹Medicina Interna ad Alta Intensità, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze e Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI)

²Associazione Nazionale Pazienti Respiriamo Insieme Onlus, Padova

³Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)

⁴Associazione Farmaceutici dell'Industria (AFI) e High Research srl, Milano

⁵Cittadinanzattiva Onlus, Roma

^{*}I due autori hanno contribuito in ugual misura alla stesura del documento

Interventi per i professionisti della salute: sono inclusi in questa categoria tutti i professionisti sanitari e non che offrono servizi sanitari direttamente o indirettamente.

Interventi per il sistema sanitario e per i decisori: i sistemi sanitari ed i decisori in tale ambito, politici o *manager*, sono compresi in questa categoria. Gli interventi previsti in questa categoria fanno riferimento alla gestione delle risorse umane, finanziarie e alla gestione della catena di distribuzione.

Interventi per la gestione dei dati: questa categoria incorpora un ampio range di ambiti, dalla raccolta, all'elaborazione, allo scambio e all'utilizzo di dati (*big data*).

Già da questa classificazione della DH si può comprendere come le Società Scientifiche e le Associazioni di pazienti e loro familiari possano essere direttamente interessate e coinvolte nell'utilizzo, promozione e sviluppo della DH.

Cosa pensano e stanno facendo Società Scientifiche e Associazioni di pazienti e familiari

Dall'analisi effettuata attraverso una ricerca sul *web* abbiamo potuto apprezzare che in generale c'è un interesse rispetto alla DH molto vivo da parte del mondo delle Società Scientifiche, anche se poche di esse hanno proposto "*position statements*" o linee di condotta precise riguardo l'ambito della DH.

Nel 2015 l'OMS ha condotto una *survey* sulle *App* mediche (*mHealth apps*) e ha evidenziato che circa il 30% di queste si rivolgono a diagnosi, trattamento, supporto per disturbi mentali. Alcuni di questi strumenti sono stati inclusi in linee guida di trattamento. Ad esempio, nel Regno Unito due interventi informatizzati sono raccomandati per il trattamento di disturbi mentali quali la depressione e gli attacchi di panico (nello specifico, "*Beating the Blues for depression*", "*Fear Fighter for panic and phobia*"). La Società Mondiale di Psichiatria (WPA - *World Psychiatric Association*) è stata una delle prime Società Scientifiche ad affrontare il problema⁽²⁾ e proporre un *position statement* sulla salute mentale in era digitale, abbreviata nel documento come "*e-Mental Health* (e-MH)"⁽³⁾. La definizione di e-MH si riferisce in generale a tutto l'ambito delle tecnologie digitali utilizzate per supportare, veicolare e migliorare la salute mentale ed il benessere degli individui affetti da patologia psichiatrica. Nel documento viene sinteticamente evidenziato il razionale e il potenziale di utilizzo dei sistemi digitali per la cura nell'ambito della salute mentale, portando contributi in

ambito clinico, di ricerca, educativo ed amministrativo. Nel documento sono previsti modelli integrativi con la pratica tradizionale per l'identificazione di soggetti a rischio, il miglioramento della consapevolezza e della gestione di malattia mentale, prevenzione e individuazione precoce delle ricadute.

Nell'ambito psichiatrico in particolare, il ruolo delle tecnologie digitali non è solo quello di contributo per diagnosi e monitoraggio, ma anche di miglioramento della percezione e della coscienza di malattia. L'elemento proattivo è una connotazione caratteristica della e-MH, con l'obiettivo di trasformare il ruolo e le esperienze dei pazienti ed integrare le cure. Inoltre, come avviene per tutta la DH, il vantaggio è anche quello di poter ridurre le barriere di tempo e spazio, specie nei contesti territoriali più difficili.

L'ambito di utilizzo delle tecnologie per e-MH, come in generale per tutta la sanità digitale, è in una fase di evoluzione molto rapida ma anche disorganizzata e poco regolamentata. Recentemente è stata pubblicata una metanalisi sull'aderenza alle linee guida di *App* disponibili per piattaforme iOS e Android nella prevenzione del suicidio e nella valutazione del rischio suicidiario nei pazienti depressi⁽⁴⁾. Dall'analisi emerge che, delle 69 *App* analizzate con un totale di 2 milioni di *downloads*, 20 (29%) si riferivano alla gestione della depressione, 3 (4%) alla gestione della depressione e alla prevenzione del suicidio, 46 (67%) alla prevenzione del suicidio. Soltanto 5 fra le 69 *App* (7%) offrivano le strategie previste in base a studi condotti con criteri *evidence-based*. Inoltre, in molte di queste *App* venivano forniti numeri di riferimento per emergenze psichiatriche inesistenti o non adeguati. Questi elementi testimoniano una falla nel garantire il controllo di qualità e sicurezza da parte dei produttori di *App* e da parte dei gestori degli *store*, una condizione che merita una attenta riflessione e probabilmente l'adozione di idonei provvedimenti correttivi.

Una delle Società Scientifiche più attive e con presa di posizione strutturata è la Società Europea di Cardiologia (ESC). A marzo 2019 è stato pubblicato un "*Position statement sulla e-cardiology*" dal titolo "*ESC e-Cardiology Working Group Position Paper: Overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine*"⁽⁵⁾. Questo *position paper* è stato sviluppato da ESC in collaborazione con altre Società Scientifiche e Associazioni in ambito cardiovascolare (*European Association of Preventive Cardiology, European Heart Rhythm Association, Heart Failure Association, European Association of Cardiovascular Imaging, Acute Cardiovascular Care Association, European Association of Percutaneous Cardio-*

vascular Interventions, Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council on Hypertension). In sintesi, nello *statement* viene sottolineato che la DH può avere un ruolo estremamente importante nel migliorare la qualità e l'accessibilità alle cure dei pazienti con patologie cardiovascolari o a rischio.

Il *position statement* è in linea con la *mission* e il piano strategico della ESC, che prevede l'obiettivo di coprire tutti gli aspetti di supporto all'agenda elettronica per la salute cardiovascolare in Europa, ed è proposto come guida per i cardiologi e i portatori di interesse nell'ambito cardiovascolare e della DH. Nel *paper* vengono prese in considerazione le applicazioni attualmente esistenti nell'ambito delle patologie cardiovascolari e vengono evidenziate alcune possibili barriere all'implementazione della DH. Uno di questi elementi è rappresentato dalla percezione dei medici che la DH, in assenza di adeguati investimenti e infrastrutture, possa creare ulteriore aggravio di tempo per il maggior numero di informazioni richieste e il maggior numero di restituzioni di informazioni. Un esempio è rappresentato da programmi di telemonitoraggio dello scompenso cardiaco, che non riducano comunque le visite ambulatoriali programmate. Ulteriori barriere all'implementazione e allo sviluppo della DH possono essere rappresentate dalla mancanza di adeguate infrastrutture e reti, assenza di normativa e standardizzazione delle procedure, così come mancanza di conoscenza ed educazione fra i professionisti nell'ambito della sanità digitale.

Anche l'*American College of Cardiology* ha redatto alcuni principi di supporto alle iniziative di sanità digitale⁽⁶⁾ i cui punti fondanti sono i seguenti:

- favorire il coinvolgimento dei pazienti e la condivisione delle scelte attraverso un migliore e personalizzato accesso alle informazioni riguardanti la salute;
- favorire la ricerca e la sperimentazione della DH nelle patologie cardiovascolari al fine di migliorare sicurezza, qualità e benefici delle cure;
- sostenere la DH nella promozione delle cure senza ostacolare il flusso di lavoro;
- promuovere lo sviluppo della DH a fini di sicurezza, condivisione delle informazioni e nel rispetto della *privacy*;
- promuovere approcci standardizzati per la trasmissione, raccolta e analisi dei dati (*Big Data analysis*).

In Italia, la Società Scientifica di Medicina Interna FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) ha da sempre mostrato sensibilità per la DH, sviluppando una *App* con algoritmi dia-

gnostici e terapeutici per alcune delle principali sindromi di pertinenza internistica (*FADOI Guides*) e promuovendo la formazione in ambito di DH con il primo corso “Scuola di Alta Formazione sul ragionamento clinico in era digitale” che si è tenuto a Bologna dal 16 al 20 settembre 2019.

Recentemente, la Federazione Italiana dei Medici di Medicina Generale (FIMMG) ha condotto al proprio interno una indagine, presentata in occasione del Congresso Nazionale svoltosi ad ottobre 2020, per comprendere la visione della Medicina di Famiglia italiana sui temi della salute digitale, e con l’obiettivo di definire un “*position paper*” su questi argomenti. Gli aspetti emersi maggiormente caratterizzanti, sono:

a. Le soluzioni digitali (*App*, utilizzo di sistemi di diagnosi e cura digitale) dovrebbero essere «prescritte» dal medico e da lui governate come qualsiasi altra iniziativa di diagnosi e cura

b. Le informazioni e i dati provenienti dall’uso delle soluzioni di «salute e medicina digitale» dovrebbero confluire ed integrarsi con i dati assistenziali raccolti nei *database* gestionali ambulatoriali dei medici di famiglia

c. Le soluzioni di «salute e medicina digitale» vengono considerate dai medici di Medicina Generale una opportunità per migliorare l’accessibilità alle prestazioni (distribuite ancora più capillarmente sul territorio: domicilio del paziente/studio del medico) e per estendere il contatto e la comunicazione medico-assistito

d. È necessario disporre, nell’uso di queste risorse, di processi, procedure e quadri normativi chiari e coerenti che garantiscano sicurezza ai pazienti e tutelino la responsabilità dei medici. In tale direzione è anche la richiesta che le soluzioni proposte siano accreditate e sottoposte ad adeguati percorsi certificativi.

Nell’ambito delle organizzazioni associative di pazienti, le Associazioni impegnate nell’area respiratoria interpellate sull’argomento della medicina digitale, hanno espresso una posizione favorevole allo sviluppo di queste tecnologie, verso le quali vengono riposte attesa e fiducia perché si possano ottenere significative modifiche alla qualità di vita del paziente, e in particolare per la realizzazione di un fondamentale diritto del paziente, che è quello di essere il più possibile curato a casa.

Più in generale, da un’analisi effettuata tra le organizzazioni del terzo settore in Italia, è emerso che dal 2016 si è registrato un sempre maggiore incremento dell’attenzione e dell’interesse rispetto alle opportunità fornite dalla sanità digitale, per il possibile sviluppo di soluzioni progettuali originali e concrete capaci di migliorare la vita quotidiana e la salute delle persone che

vivono una limitazione data da una patologia cronica invalidante. Le progettualità promosse e sostenute da Associazioni di pazienti, nell'ultimo triennio, hanno iniziato ad essere sempre più pensate come soluzioni di prodotto-servizio capaci di realizzare un impatto tangibile sullo stile di vita e sulla vita quotidiana dei pazienti, cercando sempre più di coinvolgere i pazienti stessi nel processo di progettazione dello sviluppo di queste nuove tecnologie. Si sta di fatto affermando, fra i principali obiettivi delle Associazioni di pazienti, quello di promuovere, stimolare e sostenere progetti e iniziative di pazienti e *caregiver* in collaborazione con *designer*, laboratori per le tecnologie digitali e *startup*, unendo le rispettive specifiche competenze e la forte passione trasversale che dovrebbe rappresentare il collante tra i *partner* coinvolti.

Abbiamo quindi cercato di mappare le esperienze italiane dal 2017 ad oggi relative alle soluzioni digitali innovative per la salute in cui erano coinvolte le Associazioni di pazienti o direttamente i pazienti, individuando un totale di 150 progetti, per i quali è stata identificata la tipologia di ausilio e la dimensione di prodotto e/o servizio digitale. Delle 150 soluzioni mappate, circa il 47% (71 su 150) includono una componente di servizio (applicazione, piattaforma) e circa il 20% (31 su 150) rappresentano soluzioni di puro servizio, caratterizzate quindi da una natura esclusivamente digitale.

Tra queste progettualità riportiamo alcune significative esperienze:

- DEEBEE.IT YAGI: Dispositivo per il monitoraggio dei livelli di glicemia nei bambini realizzato dall'Associazione di persone affette da diabete. Si tratta di un sistema informatico *open* che permette di visualizzare *online* i valori rilevati da un sensore glicemico in tempo reale e in remoto, consentendo al bambino diabetico di frequentare la scuola in sicurezza. La visione a distanza permette al medico o a un familiare di tracciare la glicemia anche da *personal computer*, *smartphone* o *smartwatch*.

- TASKABILE: App gratuita per *smartphone* e *tablet* per persone con disabilità intellettiva e relazionale realizzata da ANGSA Veneto (Associazione Nazionale Genitori Soggetti Autistici). Ha l'obiettivo di stimolare e facilitare gli apprendimenti di sequenze logiche ed aiuta ad acquisire alcuni comportamenti di vita quotidiana e sociale, cercando di stimolare l'autonomia e dando la possibilità di comunicare e compiere delle scelte tramite categorie e immagini personalizzate e personalizzabili.

- SAFE@HOME: L'abitare possibile, in autonomia. Un prototipo di casa che, grazie a sensori e piattaforma *cloud*, offre *report* e *alert* al *caregiver*, al personale sanitario e tecnico/manutentivo. Garantisce la continuità assistenziale e la presa in carico di persone con deterioramento cognitivo.

I risultati di una indagine condotta per il progetto “Terapie Digitali per l’Italia - #DTxITA”

Durante il mese di luglio 2020, a cura degli Autori del presente articolo, di Fondazione Smith Kline come promotore del progetto “Terapie digitali per l’Italia - #DTxITA” e del Dipartimento per la Ricerca Clinica “Centro Studi” della Società Scientifica di Medicina Interna FADOI, è stato diffuso un questionario dedicato a Società/Associazioni scientifiche e ad Associazioni di pazienti per conoscere la loro sensibilità, le attività eventualmente svolte in ambito di sanità digitale, e le valutazioni sulle possibili prospettive delle terapie digitali, in senso generale e per il nostro Paese.

All’indagine hanno risposto 24 Società/Associazioni scientifiche e 11 Associazioni di pazienti (l’elenco è riportato in Appendice), corrispondenti a circa il 40% delle Associazioni alle quali era stato inviato il questionario conoscitivo. Le risposte ricevute sono riportate nella *tabella 1* e nella *tabella 2*.

Tabella 1 - Esiti dell’indagine condotta nell’ambito di un gruppo di Società/Associazioni Scientifiche italiane

Domande	Risposte	
La vostra Associazione/Società Scientifica sta partecipando alla trasformazione digitale della salute e della sanità?	SI	46%
	NO	42%
	NON SO	12%
La vostra Associazione/Società Scientifica ha promosso iniziative che riguardano in maniera specifica la salute/sanità digitale?	SI	33%
	NO	67%
	<i>Tipo di iniziative</i>	
	40% Iniziative formative	
	20% Strumenti informatici per supporto medico	
	15% Iniziative di ricerca	
Come giudica complessivamente l’attività svolta dalla sua Associazione in relazione alla trasformazione digitale della salute/sanità in corso ed attesa?	15% Pubblicazioni	
	10% Strumenti informatici per supporto paziente	
	BUONA	21%
	SUFFICIENTE	17%
	INSUFFICIENTE	38%
Esiste una sezione di “ <i>Digital Health</i> ” all’interno della vostra Associazione?	NON SO	25%
	SI	8%
	NO ma verrà attivata entro il 2020	8%
	NO	84%

Quale ritenete sia il livello di conoscenza delle terapie digitali all'interno della disciplina rappresentata dalla vostra Associazione?	SUFFICIENTE INSUFFICIENTE NULLO	38% 54% 8%
Ritenete che le terapie digitali possano avere una collocazione nel futuro armamentario terapeutico della vostra disciplina?	SI, con un ruolo rilevante SI, con un ruolo marginale NON SO	54% 21% 25%
Ordinate a livello di importanza (1 il più importante, 5 il meno importante) questi diversi motivi per i quali le terapie digitali potrebbero teoricamente essere utili nella pratica clinica	1. Perché possono rappresentare un'opzione terapeutica efficace 2. Perché possono rivolgersi a patologie per le quali esistono significativi <i>need</i> terapeutici 3. Perché promuovono un coinvolgimento più attivo di pazienti/ <i>caregiver</i> 4. Perché possono rappresentare un'opzione terapeutica sicura 5. Perché possono consentire un risparmio di tempo per il personale sanitario	
Ordinate a livello di importanza (1 il più importante, 5 il meno importante) questi diversi aspetti che potrebbero teoricamente rappresentare un limite per le terapie digitali	1. Molti pazienti potrebbero non essere in grado di utilizzarle correttamente 2. Limitato livello di conoscenza su queste terapie fra i professionisti sanitari 3. L'aderenza dei pazienti a questo tipo di terapie potrebbe essere anche più bassa rispetto ai farmaci 4. Potrebbero richiedere al personale sanitario un importante impegno in termini di tempo 5. Potrebbero proporre criticità in tema di tutela della <i>privacy</i> e di sicurezza informatica	
Ritenete che entro i prossimi 12 mesi le Linee Guida Diagnostico - Terapeutiche per le malattie di interesse della vostra Associazione debbano essere aggiornate sulla base dello sviluppo dei nuovi strumenti digitali a finalità di diagnosi e delle terapie digitali?	SI NO NON SO	38% 29% 33%
Ritenete che l'Italia possa essere un Paese in grado di giocare un ruolo rilevante nella ricerca e sviluppo delle terapie digitali?	SI NON SO	63% 37%

L'introduzione delle terapie digitali, con prescrizione medica e possibile rimborso da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), potrebbe a vostro parere essere utile per la sostenibilità del SSN?	SI	71%
	NO	8%
	NON SO	21%

Tabella 2 - Risultati dell'indagine condotta nell'ambito di un gruppo di Associazioni di pazienti italiane

Domande	Risposte	
La vostra Associazione è interessata alla trasformazione digitale della salute e della sanità?	SI	100%
La vostra Associazione ha promosso iniziative che riguardano in maniera specifica la salute/sanità digitale?	SI	82%
	NO	18%
	<i>Tipo di iniziative</i> 32% Strumenti informatici per supporto a paziente 26% Iniziative formative 16% Iniziative di ricerca 16% Strumenti informatici per supporto a medico 10% Pubblicazioni	
A vostro parere, in generale il ruolo delle Associazioni di pazienti nei confronti della evoluzione digitale della salute	Dovrà essere incrementato	55%
	È fino ad ora stato limitato	27%
	Potrà essere superiore anche a quello delle Associazioni/Società Scientifiche	9%
	È già stato significativo	9%
Come giudica complessivamente l'attività svolta dalla vostra Associazione in relazione alla trasformazione digitale della salute/sanità?	BUONA	19%
	SUFFICIENTE	36%
	INSUFFICIENTE	36%
	NON SO	9%
Quale ritenete sia il livello di conoscenza delle opzioni conosciute come "terapie digitali" all'interno della disciplina rappresentata dalla vostra Associazione?	ELEVATO	9%
	SUFFICIENTE	27%
	INSUFFICIENTE	64%
Ritenete che le terapie digitali possano avere una collocazione nel futuro armamentario terapeutico per i pazienti rappresentati dalla vostra Associazione?	SI, con un ruolo rilevante	91%
	SI, con un ruolo marginale	9%

Ordinate a livello di importanza (1 il più importante, 5 il meno importante) questi diversi motivi per i quali le terapie digitali potrebbero teoricamente essere utili nella pratica clinica	1. Perché promuovono un coinvolgimento più attivo di pazienti/ <i>caregiver</i> 2. Perché possono rivolgersi a patologie per le quali esistono significativi <i>need</i> terapeutici 3. Perché possono rappresentare una opzione terapeutica efficace 4. Perché possono rappresentare una opzione terapeutica sicura 5. Perché possono consentire un risparmio di tempo per il personale sanitario
Ordinate a livello di importanza (1 il più importante, 5 il meno importante) questi diversi aspetti che potrebbero teoricamente rappresentare un limite per le terapie digitali	1. Molti pazienti potrebbero non essere in grado di utilizzarle correttamente 2. Limitato livello di conoscenza su queste terapie fra i professionisti sanitari 3. Potrebbero proporre criticità in tema di tutela della <i>privacy</i> e di sicurezza informatica 4. L'aderenza a questo tipo di terapie potrebbe essere anche più bassa rispetto ai farmaci 5. Potrebbero richiedere al personale sanitario un importante impegno in termini di tempo
Ritenete che l'Italia possa essere un Paese in grado di giocare un ruolo rilevante nella ricerca e sviluppo delle terapie digitali?	SI 82% NON SO 18%
A vostro avviso, il ruolo del paziente/ <i>caregiver</i> nella validazione tecnica e nella sperimentazione clinica delle terapie digitali potrebbe/dovrebbe essere	Rilevante, ma vi sono limiti conoscitivi che lo condizionano 46% Rilevante, e vi sono già le competenze per esprimerlo 27% Superiore a quello dei professionisti sanitari 27%
Secondo il vostro parere, le terapie digitali dovrebbero essere	Utilizzabili in autoprescrizione o prescritte dal medico a seconda del tipo di terapia digitale 55% Prescritte dal medico 36% Utilizzabili in autoprescrizione 9%

Partendo dal presupposto che, come solitamente accade, in questo tipo di indagini le risposte vengono ottenute da realtà tendenzialmente più attente ed interessate all'argomento, quindi con un *bias* di selezione, in linea generale si conferma un significativo interesse del mondo scientifico, e ancor più delle rappresentanze dei pazienti, per la sanità digitale in generale e per le terapie digitali in particolare. Anche se alcune dichiarano di aver già sviluppato iniziative specifiche nell'ambito della sanità digitale, le

Associazioni interpellate in linea di massima riconoscono che il livello di conoscenza e l'impegno rispetto a queste tematiche è stato fino ad ora limitato. Nello specifico delle terapie digitali, le Società Scientifiche ritengono che esse possano rappresentare una interessante opzione per la pratica clinica in relazione alla potenziale efficacia, soprattutto per condizioni cliniche dove permangono elevati bisogni e margini di miglioramento terapeutico, mentre le Associazioni di pazienti, oltre a questi aspetti, sottolineano l'importanza di avere a disposizione trattamenti che presuppongono un coinvolgimento attivo degli ammalati e dei *caregiver*. Sia per i rappresentanti dei professionisti sanitari che per quelli dei pazienti, i principali potenziali limiti delle terapie digitali sono rappresentati dal fatto che molti pazienti potrebbero non essere in grado di utilizzarle correttamente, e da un limitato livello di conoscenza su queste tecnologie fra i professionisti sanitari. Nella totalità dei casi, i rappresentanti dei pazienti ritengono che questi ultimi debbano avere un ruolo molto rilevante nelle fasi di sperimentazione delle terapie digitali. La maggioranza delle Associazioni scientifiche e di quelle dei pazienti è infine fiduciosa sul fatto che il Paese Italia possa giocare un ruolo importante nello sviluppo delle terapie digitali, e che esse possano positivamente contribuire alla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale.

Conclusioni

In sintesi vi è un ampio interesse e curiosità della comunità scientifica medica allo sviluppo, promozione e integrazione della DH per trattare ed educare i cittadini, condurre ricerche anche valorizzando la possibilità di acquisire e gestire dati numericamente molto rilevanti, formare i professionisti della sanità, tracciare le malattie, e facilitare il coinvolgimento dei pazienti/cittadini per aumentare la consapevolezza, la promozione della salute e il trattamento delle malattie. La DH sta entrando prepotentemente, anche se in maniera disorganizzata, nella sanità. I potenziali di sviluppo per la DH in tutte le sue declinazioni sono enormi. La sua promozione potrà apportare benefici estremamente rilevanti a sistemi sanitari complessi con popolazioni che invecchiano, soffrono di patologie croniche, e che hanno necessità di rivalutazioni e aggiustamenti frequenti delle terapie; ciò, però, a patto che la DH sia inserita in maniera ragionata e strutturata in un sistema sanitario che preveda adeguate condizioni abilitanti in termini di compe-

tenze, *hardware/software* integrati in maniera ordinata e programmata etc. Una indagine recentemente condotta a cura di *Technology Review Insights* del Massachusetts Institute of Technology in collaborazione con GE Healthcare, e che ha coinvolto più di 900 professionisti della sanità di Stati Uniti e Regno Unito, ha riportato positive indicazioni derivanti dall'applicazione di DH in termini di risparmio di tempo per il personale medico, da dedicare ai colloqui con i pazienti e a effettuare altre procedure. I professionisti interpellati hanno inoltre in maggioranza riferito che l'utilizzo dell'intelligenza artificiale permette di fare migliori previsioni e ridurre i margini di errore nel trattamento delle malattie. Queste indicazioni sono sicuramente incoraggianti, ma vanno in ogni caso valutate con cautela, e come per esempio sottolineato da autorevoli istituzioni quali la National Academy of Medicine degli USA, è necessario garantire che la qualità dei dati abbia *standard* elevati, e che le tecnologie siano adeguatamente regolamentate e supportate da una legislazione specifica⁽⁷⁾. In questo modo sarà probabilmente possibile, grazie alla DH, ottenere reali benefici clinici e per i sistemi sanitari, evitando il rischio che i sistemi di DH introdotti nella pratica clinica in maniera non ordinata e programmata, e senza adeguate risorse, abbiano ricadute negative sul flusso di lavoro (esempio invio e gestione di dati in telemetria da analizzare non in uno spazio temporale dedicato ma in aggiunta al lavoro quotidiano). Appare infine necessario e doveroso un maggior controllo e l'avvio di un *iter* certificativo da parte di enti regolatori, che garantiscano la qualità e la sicurezza dell'accesso alle piattaforme *open* per il *download* dei *software* di interesse sanitario che possano influenzare la salute degli individui. Il rischio è di fornire, non tanto ai medici quanto ai cittadini, strumenti non validati, non sicuri e non utili se non per fini prevalentemente commerciali, che non abbiano ricadute significative o, ancor peggio, producano conseguenze negative per la salute.

What is known

- La sanità digitale è un fenomeno in costante evoluzione e crescita
- Uno dei settori che ha visto il maggior sviluppo della sanità digitale è quello dei disturbi mentali. Ad una evoluzione molto rapida ha peraltro corrisposto una disponibilità disorganizzata e poco regolamentata delle tecnologie per utilizzo medico, con poche di esse che offrivano strategie *evidence-based*
- Per la rilevanza e la delicatezza del fenomeno, le Società Scientifiche e le Associazioni di pazienti e loro familiari dovrebbero essere diretta-

mente interessate e coinvolte nell'utilizzo, promozione e sviluppo delle tecnologie in ambito di sanità digitale

- Al momento, gli interventi in ambito educativo, di ricerca e più in generale di sensibilizzazione e approfondimento promossi dalle Associazioni scientifiche e di pazienti, anche a livello internazionale, risultano piuttosto limitate, e ciò in particolare per lo specifico settore delle terapie digitali.

What is uncertain

- La promozione della sanità digitale potrà apportare benefici molto rilevanti a sistemi sanitari sempre più complessi, ma sarà critico che ciò possa avvenire in presenza di adeguate condizioni abilitanti in termini di competenze, *hardware/software* integrati in maniera ordinata e programmata etc.
- Permangono incertezze rispetto alla percezione che la sanità digitale, in assenza di adeguati investimenti e infrastrutture, possa creare ulteriore aggravio di tempo per il personale sanitario per il maggior carico di gestione delle informazioni, ciò che potrebbe rappresentare un limite all'implementazione delle tecnologie digitali per la salute
- Ulteriori aree di incertezza sono rappresentate da necessità ed efficienza di adeguate infrastrutture e reti, così come di normative e standardizzazione delle procedure, e della possibilità di promuovere conoscenza ed educazione fra i professionisti nell'ambito della sanità digitale.

What we recommend

- A tutela di tutte le componenti coinvolte, dal paziente al medico all'organizzazione sanitaria, è necessario garantire che le tecnologie digitali applicabili alla salute siano adeguatamente regolamentate e supportate da una legislazione specifica
- Le Associazioni di pazienti e familiari e le Associazioni dei professionisti sanitari sono chiamate ad un ruolo indipendente e più attivo nella valorizzazione delle opportunità offerte dalle tecnologie digitali
- Nello specifico delle terapie digitali, le Associazioni di pazienti e familiari e le Associazioni dei professionisti sanitari possono svolgere un importante compito nei processi di sperimentazione di questi dispositivi, e per la necessaria sensibilizzazione e formazione sia degli utilizzatori (pazienti e *caregiver*) che di chi (professionisti sanitari) potrà darne indicazione all'utilizzo

- Stante la rapidità di evoluzione delle tecnologie digitali per la salute, se l'obiettivo vuole essere quello di ritagliare una posizione significativa per l'Italia in tali dinamiche, questo ruolo attivo delle Associazioni dovrebbe essere sviluppato in maniera il più possibile tempestiva e possibilmente coordinata.

Appendice

Elenco delle Associazioni di pazienti che hanno aderito all'indagine per il progetto "Terapie Digitali per l'Italia - #DTxITA"

AAI - Associazione Apnoici Italiani Onlus - APS
AAL - Associazione Allergici al Lattice
ACTO - Alleanza contro il Tumore Ovarico
ADPMI - Associazione Diabetici della Provincia di Milano Onlus
AIP O.d.V. - Associazione Immunodeficienze Primitive
AMIP - Associazione Malati di Ipertensione Polmonare Onlus
ANMAR - Associazione Nazionale Malati Reumatici Onlus
APMARR - Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare - APS
Associazione Italiana Pazienti BPCO Onlus
FIE - Federazione Italiana Epilessie
GILS - Gruppo Italiano Lotta alla Sclerodermia

Elenco delle Società/Associazioni Scientifiche che hanno aderito all'indagine per il progetto "Terapie Digitali per l'Italia - #DTxITA"

ACOI - Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani
AIOM - Associazione Italiana di Oncologia Medica
AME - Associazione Medici Endocrinologi
CIPOMO - Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici
FADOI - Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti
FICOG - Federation Italian Cooperative Oncology Groups
FIV - Fondazione Italiana Vascolare Onlus
Fondazione NIBIT Onlus - Network Italiano per la Bioterapia dei Tumori
Fondazione Policlinico di Monza
GISCAD - Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente
Hunimed - Istituto Clinico Humanitas - Humanitas University

IGG - Gruppo Italiano Tumori Germinali
IMI - Intergruppo Melanoma Italiano
MaNGO Group - Mario Negri Gynecologic Oncology Group
Meet-Uro - Italian Network for Research in Urologic Oncology
MITO - Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer
SIC - Società Italiana di Chirurgia
SIDV - Società Italiana Diagnostica Vascolare
SIFO - Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici
SIGG - Società Italiana di Gerontologia e Geriatria
SIGOT - Società Italiana Geriatria Ospedale e Territorio
SIMV - Società Italiana di Medicina Vascolare
SIP - Società Italiana di Pediatria
SIR - Società Italiana di Reumatologia

Ringraziamenti

Gli Autori desiderano ringraziare Elisa Zagarri e Giuseppe Oteri (Dipartimento per la Ricerca Clinica “Centro Studi FADOI”, Milano) per la preziosa collaborazione nell’indagine condotta presso Società /Associazioni Scientifiche e Associazioni di pazienti e familiari per il progetto “Terapie Digitali per l’Italia - #DTxITA”.

Riferimenti bibliografici

1. World Health Organization. Classification of digital health interventions v1.0: a shared language to describe the uses of digital technology for health. 2018.
2. Maron E, Baldwin DS, Balōtšev R, et al. Manifesto for an international digital mental health network. *Dig Psyc* 2019; 1: 14-24.
3. World Psychiatric Association. WPA Position Statement on e-Mental Health. October 2017 https://3ba346de-fde6-473f-b1da-36498661f9c.filesusr.com/ugd/e172f3_6c100e940fbc4c6e91a79c9cdd98193d.pdf
4. Martinengo L, Van Galen L, Lum E, et al. Suicide prevention and depression apps’ suicide risk assessment and management: a systematic assessment of adherence to clinical guidelines. *BMC Med* 2019; 17: 231.
5. Frederix I, Caiani EG, Dendale P, et al. ESC e-Cardiology Working

Group Position Paper: Overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 1166-77.

6. Bhavnani SP, Parakh K, Atreja A, et al. 2017 Roadmap for Innovation-ACC Health Policy Statement on healthcare transformation in the era of digital health, big data, and precision health: a report of the American College of Cardiology Task Force on Health Policy Statements and Systems of Care. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2696-2718.

7. Corciella R. Con l'intelligenza artificiale i medici possono già dedicare più tempo a malati e cure. www.corriere.it, 28 Febbraio 2020.

Elenco degli Autori del volume “Terapie digitali, una opportunità per l’Italia” e dei Componenti del Gruppo di Progetto “Terapie digitali per l’Italia - #DTxITA”

- Italia Agresta - *Accademia del Paziente Esperto EUPATI Onlus e Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatiche e Rare APMARR*
- Roberto Ascione - *Healthware Group, Salerno*
- Simona Barbaglia - *Associazione Nazionale Pazienti Respiriamo Insieme Onlus, Padova*
- Paolo Barbanti - *Pharma & Biotech Advisors srl, Milano*
- Marcella Bellani - *Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università di Verona*
- Elio Borgonovi - *CERGAS, SDA Bocconi School of Management, Milano e Fondazione Smith Kline, Verona*
- Paolo Brambilla - *Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano*
- Ovidio Brignoli - *Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)*
- Alessio Brunello - *GlobalData Plc, London, United Kingdom*
- Federico Cabitza - *Dipartimento di Informatica, Sistemistica e Comunicazione, Università degli Studi di Milano-Bicocca*
- Enrico Caiani - *Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria, Politecnico di Milano*
- Silvia Calabria - *Fondazione ReS (Ricerca e Salute - Research and Health Foundation), Roma*
- Emiliano Casalicchio - *Dipartimento di Informatica, Sapienza Università di Roma*
- Oriana Ciani - *CERGAS, SDA Bocconi School of Management, Milano*
- Lorenzo Cottini - *Associazione Farmaceutici dell'Industria (AFI) e High Research srl, Milano*
- Salvatore Crisafulli - *Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università di Messina e Società Italiana di Farmacologia (SIF)*
- Lucio Da Ros - *Fondazione Smith Kline, Verona*

-
- Antonio Ferrari - *IQVIA Ltd, Durham, NC, United States*
 - Sebastiano Filetti - *School of Health, UnitelmaSapienza, Roma*
 - Sabrina Grigolo - *Accademia del Paziente Esperto EUPATI Onlus*
 - Gualberto Gussoni - *Dipartimento per la Ricerca Clinica "Centro Studi" FADOI, Milano*
 - Emanuele Lettieri - *Dipartimento di Ingegneria Gestionale, Politecnico, Milano*
 - Felice Lopane - *Life Sciences, Assolombarda, Milano*
 - Alberto Malva - *Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) e Fondazione Smith Kline*
 - Luigi V. Mancini - *Dipartimento di Informatica, Sapienza Università di Roma*
 - Nello Martini - *Fondazione ReS (Ricerca e Salute - Research and Health Foundation), Roma*
 - Stefano Mazzariol - *Accademia del Paziente Esperto EUPATI Onlus*
 - Alessandro Mei - *Dipartimento di Informatica, Sapienza Università di Roma*
 - Francesca Moccia - *Cittadinanzattiva Onlus, Roma*
 - Giulio Pagnotta - *Dipartimento di Informatica, Sapienza Università di Roma*
 - Luca Pani - *Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze Università di Modena e Reggio Emilia; Dipartimento di Psichiatria e Scienze Comportamentali, Leonard M. Miller School of Medicine, Università di Miami; VeraSci, Durham, USA e Società Italiana di Farmacologia (SIF)*
 - Francesco Perrone - *Unità Sperimentazioni Cliniche, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale, Napoli*
 - Filippo Pieralli - *Medicina Interna ad Alta Intensità, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze e Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI)*
 - Gabriele Puglisi - *Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università di Messina*
 - Giorgio Racagni - *Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano e Società Italiana di Farmacologia (SIF)*
 - Alice Ravizza - *Use-Me-D, Torino*
 - Elisabetta Ravot - *Healthware Group, Milano*
 - Giuseppe Recchia - *Fondazione Smith Kline, Verona e daVinci Digital Therapeutics, Milano*

-
- Eugenio Santoro - *Laboratorio di Informatica Medica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano*
 - Francesco Scaglione - *Dipartimento di Oncologia e Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano e Dipartimento Medicina di Laboratorio, Ospedale Niguarda, Milano*
 - Angelo Spognardi - *Dipartimento di Informatica, Sapienza Università di Roma*
 - Silvia Stefanelli - *Studio Legale Stefanelli & Stefanelli, Bologna*
 - Federico Sternini - *Use-Me-D, Torino*
 - Gianluca Trifirò - *Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona e Società Italiana di Farmacologia (SIF)*
 - Dominique van Doorne - *Accademia del Paziente Esperto EUPATI Onlus*

