

DIGITAL THERAPEUTICS
WORKING PAPER FARMINDUSTRIA¹
maggio 2023

Sommario

EXECUTIVE SUMMARY	2
1 COSA SONO (E COSA NON SONO) LE DIGITAL THERAPEUTICS	4
1.1 Regolamentazione	7
1.2 Efficacia e beneficio clinico	9
2 MODELLI DI ACCESSO ALLE DTx IN EUROPA	12
2.1 Germania	13
2.2 Belgio	14
2.3 Francia	15
3 PROSPETTIVE FUTURE IN ITALIA	17
a) Sperimentazione clinica	18
b) Processo di registrazione, valutazione ed approvazione	18
c) Finanziamento e accessibilità gratuita	18
d) Gestione dei dati	19
e) Formazione delle competenze digitali	19
f) Presa in carico e piano terapeutico del paziente	19
ALLEGATO 1 – Esempi di DTx nel Mondo e Progetti di R&S in corso in Italia	21
ALLEGATO 2 – Digital Medicine	27
Connected Medical Devices (CMD)	27
Digital Drug Supports	28
Digital Rehabilitation	28
Digital Self-Management and Educational supports	29
Regolamentazione	29

¹ Il paper è frutto delle riflessioni condotte nell'ambito del Gruppo Strategico Digital & Connected Care di Farindustria (e del lavoro del relativo Gruppo Tecnico di supporto).

Coordinatori: Federico Chinni e Giuseppe Seghi Recli.

Componenti: Andrea Bracci, Fabrizio Chines, Charles-Henri Bodin, Ivo D'Angelo, Annarita Egidi, Lucia Fornai, Stefano jr. Golinelli, Alessandro Lattuada, Nicoletta Luppi, Danilo Medica, Tiziana Mele, Fabio Torriglia, Lorenzo Wittum

Il documento è stato chiuso con le informazioni disponibili a gennaio 2023

EXECUTIVE SUMMARY

Le terapie digitali (DTx) sono ormai una realtà affermata in diversi Paesi del Mondo, dagli USA alla Germania: forniscono ai pazienti interventi terapeutici basati sull'evidenza e guidati da programmi software per prevenire, gestire, alleviare o trattare un disturbo o una malattia ed ottenere risultati clinici positivi². Per questo nelle pipeline di ricerca e sviluppo delle aziende farmaceutiche sono sempre più frequenti accordi con start-up per sviluppare software stand alone e le relative sperimentazioni cliniche per arrivare alla definizione di terapie digitali con un effetto migliorativo sulla salute del paziente.

A inizio 2023 secondo alcune stime³ e proiezioni basate sui dati forniti dalle principali assicurazioni tedesche, 28 mesi dopo la prima terapia digitale effettivamente prescritta (settembre 2020), dovrebbero essere circa 170mila le terapie rimborsate (con una crescita annua del 177%), con un fatturato di circa 60 milioni

La risposta degli utenti tedeschi di DiGA è stata finora positiva: il 63% ha riportato un effetto di cura positivo e l'86% userebbe nuovamente la terapia digitale prescritta.

D'altro lato negli USA uno studio⁴ basato sui dati della terapia reSET-O (per la cura del disturbo da uso di oppioidi), ha dimostrato di poter aumentare aderenza e appropriatezza e ridurre il ricorso ad altre prestazioni sanitarie per oltre 2,5 milioni di dollari in 5 anni, compensando completamente i costi di trattamento di reSET-O. Un'altra analisi economica⁵ condotta su pazienti affetti da diabete di tipo II e da ipertensione ha rilevato che in un periodo di tre anni, il risparmio medio di utilizzo delle risorse sanitarie è stato di circa 145 USD per paziente al mese. Risparmi che rappresentano tra il 22% e il 29% dei costi totali stimati per il normale trattamento "analogico" di queste patologie. Queste stime sono in linea con i risultati di studi simili sull'uso di DTx nei pazienti con insufficienza cardiaca⁶ e nei pazienti con diabete di tipo I e II⁷, con risparmi sui costi sanitari rispettivamente del 33% e del 21,9%.

Data la crescente importanza del DTx per i pazienti e i sistemi sanitari si ritiene opportuno contribuire alla discussione sulla loro introduzione in Italia, identificandone i benefici su solide basi scientifiche, rimuovendo gli ostacoli alla loro diffusione, promuovendone l'accessibilità attraverso il finanziamento a livello nazionale.

Crediamo sia arrivato il momento giusto. Alla luce della diffusione dei DTx, in particolare in Germania e negli USA, attendere ancora significherebbe privare il sistema sanitario di utili opzioni terapeutiche per i pazienti e diminuire il ruolo del nostro Paese nello sviluppo tecnologico.

Proponiamo pertanto la creazione di un **Forum multistakeholders** che possa contribuire a proposte per la definizione di una normativa nazionale specifica sulle terapie digitali basata su 5 pilastri, come avvenuto ad esempio nel modello tedesco:

1. Definire e finanziare adeguati incentivi scientifici ed economici a supporto dei processi di ricerca e sviluppo delle DTx

² Cfr. <https://dtxalliance.org/understanding-dtx/what-is-a-dtx/>

³ Cfr. *McKinsey eHealth Monitor 2022* (<https://www.mckinsey.de/news/presse/ehealth-monitor-2022>)

Lukas Hoffmann (https://www.handelsblatt.com/inside/digital_health/digitale-gesundheitsanwendungen-diga-markt-waechst-im-ersten-halbjahr-2022/28496184.html)

⁴ Cfr. "Five-year budget impact of a prescription digital therapeutic for patients with opioid use disorder" (<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737167.2022.2016396>)

⁵ Cfr. "Estimating the Impact of Novel Digital Therapeutics in Type 2 Diabetes and Hypertension: Health Economic Analysis" (<https://www.jmir.org/2019/10/e15814>)

⁶ Cfr. "Economic impact assessment from the use of a mobile app for the self-management of heart diseases by patients with heart failure in a Spanish region" (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24994514/>)

⁷ Cfr. "Reduced medical spending associated with increased use of a remote diabetes management program and lower mean blood glucose values" (<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2019.1609483>)

2. Delineare un chiaro e veloce processo di approvazione delle terapie digitali per un corretto accesso ai pazienti
3. Stabilire requisiti di evidenza clinica e processi di valutazione del valore delle DTx
4. Diffondere nella classe medica le competenze digitali specifiche ad una corretta prescrivibilità delle DTx e promuovere nei pazienti adeguata formazione per un corretto utilizzo delle terapie digitali
5. Creare un appropriato sistema di finanziamento (fondo ad hoc che non incida sugli attuali tetti di spesa sanitaria) per garantire l'accessibilità gratuita delle terapie digitali di prescrizione medica.

1 COSA SONO (E COSA NON SONO) LE DIGITAL THERAPEUTICS

Le Terapie Digitali (DTx) sono interventi terapeutici guidati da programmi software, basati su evidenza scientifica ottenuta attraverso sperimentazione clinica metodologicamente rigorosa e confermatrice, per prevenire, gestire alleviare o trattare un ampio spettro di disturbi e malattie.

È importante non confondere le DTx con altri dispositivi e processi digitali che interessano salute ed assistenza. All'interno della grande e complessa categoria delle tecnologie digitali per la salute (Digital Health Technologies), infatti, vi sono migliaia di applicazioni e strumenti con le più diverse finalità, dalla diagnosi al monitoraggio delle condizioni cliniche, al supporto alle decisioni del medico, all'intervento nei confronti della malattia. Possiamo distinguere quindi le applicazioni di *digital health* da quelle di *digital medicine* e infine arrivare alla *digital therapeutics* (Tab. 1).

Tabella 1 – Differenze tra Digital Health e Digital Medicine e Digital Therapeutics

Digital Health Technologies (DHT)– Tecnologie di Sanità Digitale		Digital Medicine (DM)	
			Digital Therapeutics DTx
Definizione	Le <i>Digital Health Technologies</i> comprendono: applicazioni digitali per la promozione di stili di vita salutari e il benessere; tecnologie e piattaforme in grado di catturare, immagazzinare e/o trasmettere dati sulla salute direttamente agli operatori sanitari; strumenti che supportano la gestione e/o l'erogazione di attività e servizi sanitari e clinici.	La <i>Digital Medicine</i> include prodotti <i>software</i> e/o <i>hardware</i> <i>evidence-based</i> con funzione di misurazione e/o intervento al servizio della salute umana.	Le Terapie Digitali (DTx) forniscono interventi terapeutici basati su prove di efficacia per prevenire, gestire o trattare un disturbo medico o malattia di un paziente
Evidenze cliniche	Tali prodotti non richiedono generalmente la presenza di evidenze cliniche a supporto	Evidenze di efficienza, beneficio clinico e sicurezza sono richieste per tutti i prodotti di Digital Medicine.	Richiedono prove di efficacia clinica sperimentali
Percorsi regolatori	Tali prodotti non richiedono generalmente alcuna supervisione regolatoria, non essendo qualificati come dispositivi medici o prodotti combinati	Sono necessari percorsi regolatori e autorizzativi specifici (Regolamento EU Dispositivi Medici) a seconda della categoria cui il prodotto, in base alle proprie caratteristiche, afferisce (es. prodotto combinato)	

Fonte: Digital Therapeutics Alliance (DTA) e Digital Medicine Society (DIME)

La Digital Health comprende applicazioni digitali per la promozione di stili di vita salutari e il benessere tecnologie e piattaforme in grado di catturare, immagazzinare e/o trasmettere dati sulla salute direttamente agli operatori sanitari strumenti che supportano la gestione e/o l'erogazione di

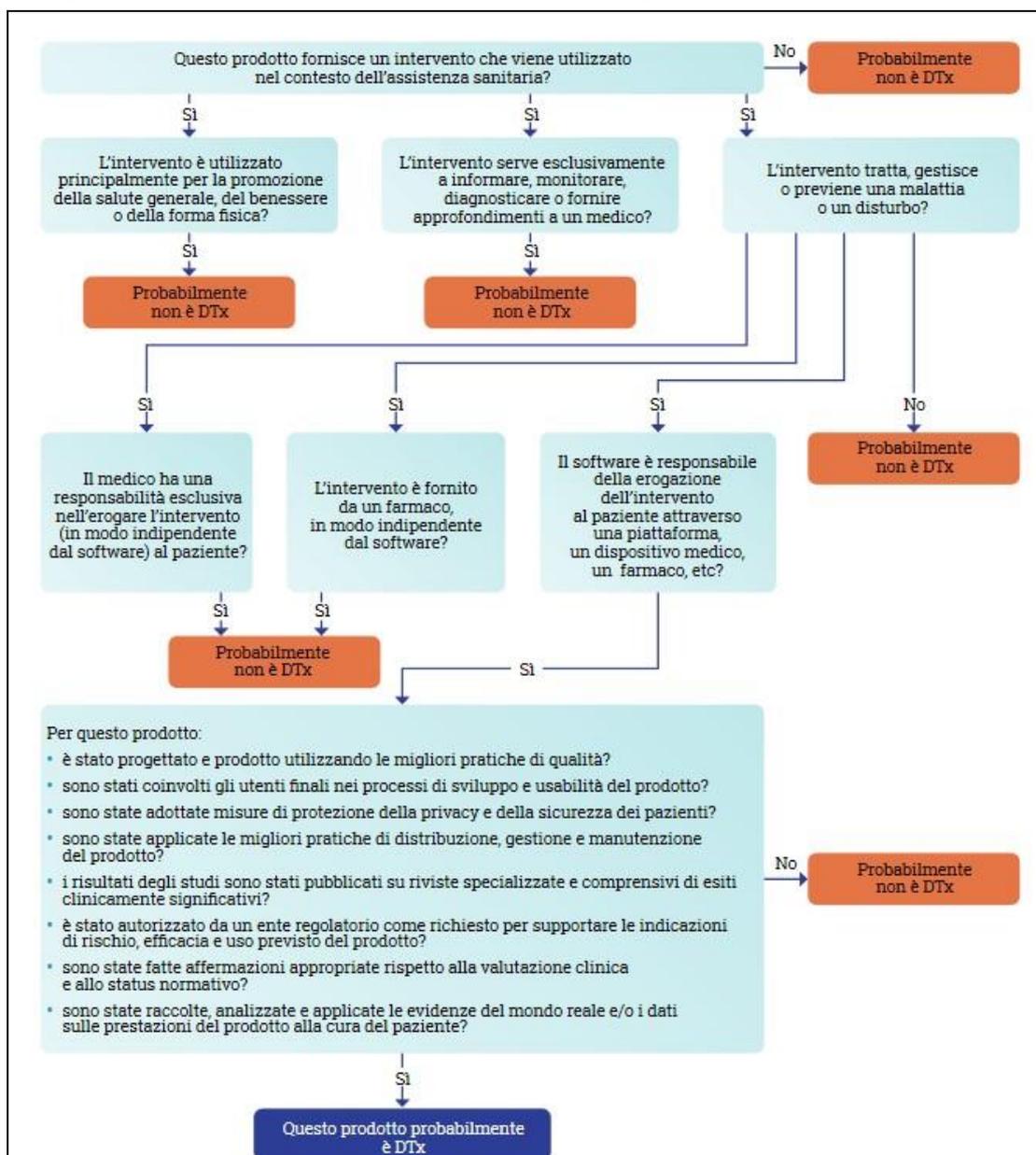
prestazioni e servizi sanitari e clinici. Tali prodotti non richiedono generalmente la presenza di evidenze cliniche a supporto tantomeno richiedono supervisione regolatoria, non essendo qualificati come dispositivi medici (DM) o prodotti combinati.

La Digital Medicine è invece un sottoinsieme che include prodotti software e/o hardware *evidence based* con funzione di misurazione e/o intervento al servizio della salute umana che richiedono appunto evidenze di efficacia, beneficio clinico e sicurezza. Sono necessari percorsi regolatori e autorizzativi specifici a seconda della categoria a cui il prodotto, in base alle proprie caratteristiche, afferisce (es dispositivo medico, prodotto combinato).

Le DTx sono un sottoinsieme delle Digital Medicine: non sono semplici app di monitoraggio o software di misurazione ma tecnologie a scopo terapeutico testate nell'ambito di studi clinici controllati, il cui principio attivo è rappresentato da un algoritmo.

In Figura 1 si riporta un esempio di diagramma di flusso che può aiutare a capire quali prodotti si possono qualificare come terapie digitali.

Fig. 1- Diagramma di flusso per l'identificazione di prodotti DTx



Fonte: Digital Therapeutics Alliance, riportato in *Pharmastar Digital Medicine*, gennaio 2023

I DTx sono indicati per una vasta gamma di aree terapeutiche ed utilizzando diverse interfacce di salute digitale ("forme digitali"), tra cui app, interventi basati su piattaforme web, videogiochi e realtà virtuale che "forniscono ai pazienti interventi terapeutici basati su prove di efficacia, costituiti da algoritmi in grado di gestire o trattare un disturbo medico o una malattia".

Le DTx possono essere:

- a) standalone, che operano indipendentemente da qualsiasi altro prodotto medico come un farmaco;
- b) associate (specifici per malattia), che vengono utilizzati in concerto con farmaci, dispositivi per ottimizzare la cura del paziente e gli esiti sanitari;
- c) combinate con un'altra terapia specifica e pertanto sviluppate in combinazione.

Presentano comunemente le seguenti caratteristiche:

- mirano alla correzione di comportamenti disfunzionali attraverso terapie cognitive;
- agiscono in maniera indipendente o in combinazione con un medicinale;
- possono integrarsi e/o comunicare direttamente con piattaforme e registri clinici digitali;
- possono essere accoppiati a dispositivi, sensori o ad altri strumenti indossabili dal paziente con funzioni di monitoraggio;
- generano dati *real world* che vengono analizzati e utilizzati per aggiornare e migliorare costantemente la terapia;
- sono di prescrizione medica nella grande maggioranza dei casi.

Le DTx, anche ove combinate con un farmaco, realizzano un approccio "*beyond the pill*", promettendo di erogare in maniera indipendente, sulla base del proprio algoritmo costitutivo, interventi terapeutici dalla comprovata efficacia clinica.

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). Come per un farmaco tradizionale, lo scopo dell'eccipiente è quello di "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 la *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.

Il Laboratorio di Informatica Medica dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri ha effettuato una revisione sistematica degli studi clinici condotti nel campo delle terapie digitali. Sono stati ricercati nel database ClinicalTrials.gov tutti gli studi clinici sulle terapie digitali condotti nel corso degli ultimi anni.

Tra i 136 studi effettivamente definibili come terapie digitali le patologie per le quali tali strumenti sono studiati (e ancor prima sviluppati) riguardano per il 35% l'area della salute mentale (tra cui

Alzheimer, demenza, epilessia, depressione e ansia), per il 19% le malattie croniche (come diabete, asma, BPCO e le patologie ortopediche) e per il 13% le dipendenze da fumo, consumo di alcol, abuso di sostanze. Seguono i problemi legati al sonno, quelli riguardanti l'obesità, l'alimentazione e l'esercizio fisico, e le malattie cardiovascolari rispettivamente con il 9%, 8% e 7%. Percentuali più basse, ma in crescita, riguardano altre patologie, ad esempio l'oncologia.

1.1 Regolamentazione⁸

Da un punto di vista regolatorio, le terapie digitali DTx, essendo tecnicamente dei software (MDSW), sono inquadrate come Dispositivi Medici e sono quindi soggette alle norme previste dal Regolamento UE per i dispositivi medici 2017/745 (Medical Devices Regulation, "MDR"), entrato in vigore a Maggio 2021.

Nel Regolamento europeo manca tuttavia una trattazione specifica delle DTx e più in generale sussistono alcuni aspetti 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, classificazione dei Digital Drug Support, ecc.).

Le nuove regole di classificazione sono elencate, infatti, nell'Allegato VIII del Regolamento 2017/745/CE, dove la regola 11, specifica sul software recita: "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".

Attualmente sembra quindi che non sia stata approfondita 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.

Il legislatore non evidenzia in modo esplicito la possibilità che il software stesso ottenga l'effetto terapeutico, poiché tutti i software medical device hanno come destinazione di uso quella di fornire informazione (elaborata da input ad output). 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 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. Solo per la classe I infatti, è previsto che il dispositivo possa essere commercializzato con marcatura CE grazie ad una semplice "auto-dichiarazione" del fabbricante. In tutti gli altri casi,

⁸ Cfr. G. Gussoni (editor): "*Terapie digitali, una opportunità per l'Italia*". Tendenze nuove – Numero Speciale 1/2021. Passoni editore

secondo Direttiva e Regolamento, per le classi IIa e superiori, è previsto un intervento di un Ente Notificato nel processo di certificazione.

Un possibile approccio per una migliore classificazione di software DTx stand-alone potrebbe venire dalle Linee Guida dell’International Medical Devices Regulators Forum (IMDRF “*Software as a Medical Device: Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations*”).

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

		Significance of Information provided by the MDSW to a healthcare situation related to diagnosis/therapy		
		High Treat or diagnose ~ IMDRF 5.1.1	Medium Drives clinical management ~ IMDRF 5.1.2	Low Informs clinical management (everything else)
State of Healthcare situation or patient condition	Critical situation or patient condition ~ IMDRF 5.2.1	Class III Category IV.1	Class IIb Category III.1	Class IIa Category II.1
	Serious situation or patient condition ~ IMDRF 5.2.2	Class IIb Category III.1	Class IIa Category II.1	Class IIa Category I.1
	Non-serious situation or patient condition (everything else)	Class IIa Category II.1	Class IIa Category I.1	Class IIa Category I.1

Fonte: Alice Ravizza, Enrico Caiani, Eugenio Santoro, Silvia Stefanelli, Federico Sternini: “*Come gestire gli aspetti regolatori per le terapie digitali*”, in G. Gussoni (editor): “*Terapie digitali, una opportunità per l’Italia*”. Tendenze nuove – Numero Speciale 1/2021.

Nella tabella riportata in figura, anche se ovviamente elaborata “*intended for illustrative purposes only*”, un software terapeutico viene classificato in classe III, IIb oppure IIa, a seconda della criticità della condizione da trattare e viene citata esplicitamente la parola “*treat*”.

La classe I non è 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.

Indicazioni regolatorie specifiche per le terapie digitali DTx appaiono quindi necessarie, in considerazione anche della rapidità di evoluzione delle tecnologie⁹. Tra queste:

- Una classificazione delle DTx e delle indagini cliniche specifiche per le terapie digitali, in modo da garantire, per un dispositivo a finalità terapeutica, standard di efficacia e sicurezza simili a quelli dei farmaci

⁹ In un quadro regolatorio così frammentato come quello che esiste attualmente tra i diversi Paesi dell’UE nonosta te il regolamento europeo MDR sarebbe auspicabile attivare una piattaforma di connessione tra gli stakeholders nazionali ed europei che promuova la definizione di regole chiare ed applicabili in modo omogeneo e un’armonizzazione dei requisiti normativi che aiuti a migliorare i servizi offerti dai sistemi sanitari nazionali ai cittadini ed ai pazienti. In questo senso l’associazione europea delle aziende farmaceutiche - EFPIA – si è fatta promotrice dell’elaborazione di un documento intitolato “*Improving Access to Digital Therapeutic in Europe*”, allo stato non ancora reso pubblico. Altro elemento importante ed auspicabile in tale contesto è l’interazione tra aziende, associazioni di pazienti ed Enti Regolatori per favorire la ricerca e lo sviluppo delle DTx.

- Normativa semplice e chiara sulle modalità di compilazione, presentazione e valutazione del dossier registrativo, di accesso, finanziamento, informazione scientifica e promozione delle DTx nel mercato italiano

1.2 Efficacia e beneficio clinico

Il Regolamento 2017/745 richiede che i dispositivi medici siano sicuri e clinicamente efficaci. Non è quindi sufficiente dimostrare che il software DTx “funzioni”, 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 adeguati¹⁰.

La valutazione dell'efficacia del software DTx deve essere quindi basata su dati clinici e su evidenze cliniche. Per logica e affinità, le aziende impegnate nello sviluppo delle DTx hanno utilizzato la metodologia applicata ai medicinali. Le loro ricerche si sono concentrate sul parametro di efficacia clinica che doveva mostrarsi superiore a quella disponibile. In quanto tali, le DTx devono essere sviluppate attraverso una sperimentazione clinica controllata e sottoposte ad un percorso di approvazione per specifiche indicazioni.

Al momento della prescrizione un medico si aspetta infatti che una soluzione terapeutica digitale dia determinate garanzie in merito all'efficacia e alla tollerabilità: 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 (chimico o digitale) e del percorso regolatorio, le prove cliniche devono pertanto essere simili, sia per quantità che per metodologia della loro generazione.

In assenza di indicazioni specifiche nel Regolamento europeo, non è ancora chiaro quali caratteristiche dovranno avere gli studi clinici a supporto della valutazione di efficacia delle DTx. Certamente le DTx presentano peculiarità che richiedono alcune accortezze in fase di disegno di studio, se si vuole raggiungere una esaustiva caratterizzazione del rapporto 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.

Dal punto di vista della pianificazione, nella maggior parte dei casi lo sviluppo clinico di una DTx include una fase iniziale (studi pilota) seguita da una fase di sperimentazione per produrre le evidenze di efficacia e sicurezza necessarie per l'approvazione nella specifica indicazione terapeutica (studi pivotal). Nella fase clinica pilota è possibile modificare il software sulla base dell'esperienza maturata, secondo il principio di sviluppo iterativo.

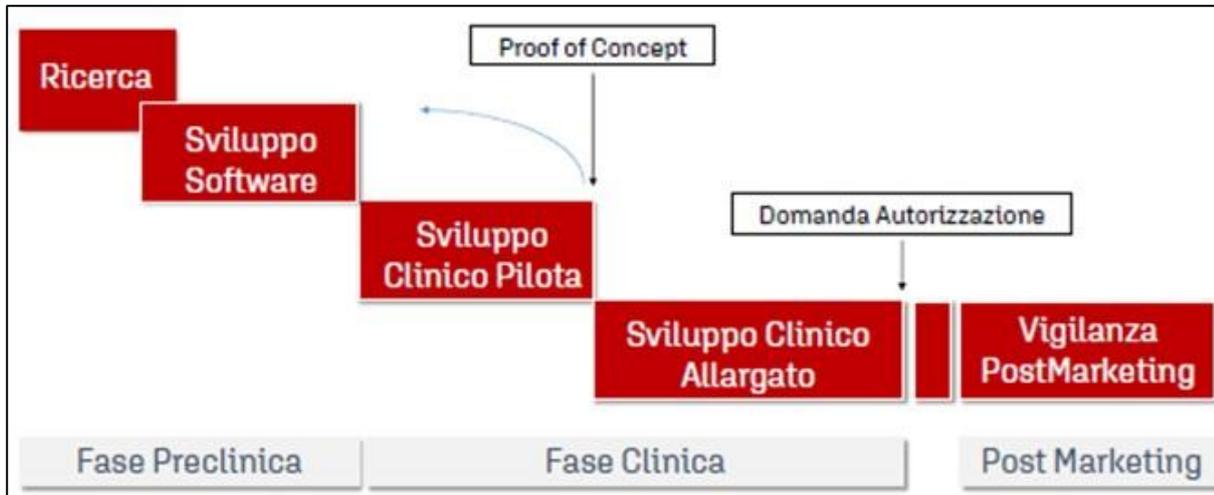
Le caratteristiche degli studi pilota e pivotal delle DTx tendono a riprodurre gli schemi tipicamente adottati nella sperimentazione di interventi terapeutici tradizionali (es. terapia farmacologica o terapia comportamentale); tuttavia, la natura stessa dell'intervento DTx può richiedere una revisione 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.

Per quanto riguarda i prodotti in fase avanzata di sviluppo, molti di essi hanno completato Randomized Controlled Trials (RCT), con almeno 200 pazienti valutati.

¹⁰ Cfr. Ravizza A. et al., *Clinical evaluation of digital therapeutics* – Tendenze Nuove Special Issue 4/2021
Khirasaria R, Singh V, Batta A. *Exploring digital therapeutics: The next paradigm of modern health-care industry*. *Perspect Clin Res* 2020;11:54-8
Lutz J, Offidani E, Taraboanta L, Lakhan SE and Campellone TR (2022) *Appropriate controls for digital therapeutic clinical trials: A narrative review of control conditions in clinical trials of digital therapeutics (DTx) deploying psychosocial, cognitive, or behavioral content*. *Front. Digit. Health* 4:823977
G. Abbadessa et al. *Digital therapeutics in neurology*; *Journal of Neurology* (2022) 269:1209–1224

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 creare un sistema di progettazione dell'interfaccia che si adatti il meglio possibile alle caratteristiche e alle esigenze dei pazienti ai quali la terapia digitale sarà rivolta, tenendo in considerazione la *user experience* come parametro centrale.

Fig. 3- Digital therapeutics: come si ricercano e sviluppano



Fonte: Massimo Beccaria, *Digital Therapeutics Ricerca e Sviluppo*, in “Digital Therapeutics dalla A alla Z”, Pharmastar Instant Book, luglio 2020

La rinnovata centralità sociale della salute imposta dalla pandemia sta accrescendo la volontà dei cittadini di giocare un ruolo attivo nei processi riguardanti la propria salute. Nel suo Rapporto 2022 il Censis¹¹ parla di “soggettività matura” degli italiani: il 70,1% dei cittadini è infatti pronto a rendere disponibili i dati sulla propria salute per studi, ricerche, sperimentazioni. E l’80,2% si aspetta che lo studio dei big data dia un aiuto concreto alla creazione di terapie e farmaci personalizzati. In questo quadro, pur nella straordinaria importanza attribuita alla sanità digitale, oltre l’80% degli italiani è convinto che il digitale non dovrà mai sostituirsi al rapporto umano con il professionista sanitario.

Un coinvolgimento precoce e strutturato dei pazienti utenti e dei pazienti esperti¹² nel percorso di R&S permetterà quindi 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.

Occorre quindi avviare un approfondimento regolatorio 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 predisposte di poter valutare correttamente queste evidenze, è auspicabile:

- 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,

¹¹ Cfr. 56° Rapporto Censis sulla situazione sociale del Paese/2022. Parte III Capitolo 3: capitolo «*Il sistema di welfare*» - <https://www.censis.it/welfare-e-salute/il-capitolo-%C2%ABil-sistema-di-welfare%C2%BB-del-56%C2%Bo-rapporto-censis-sulla-situazione>

¹² In conformità a quanto stabilito dal [Codice Deontologico di Farmindustria](#), paragrafo 4.6: “I rapporti tra le Aziende Farmaceutiche, le Associazioni dei Pazienti e i Pazienti esperti”

- 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;
 - che la sperimentazione clinica dei DTx sia condotta il più possibile secondo approcci decentralizzati;
 - che siano identificati processi e criteri di finanziamento delle DTx differenziati rispetto alle procedure di rimborsabilità classiche.

2 MODELLI DI ACCESSO ALLE DTx IN EUROPA

In Italia ci sono alcune esperienze di ricerca e sviluppo in corso, ma non vi sono DTx finanziate, commercializzate e utilizzate.

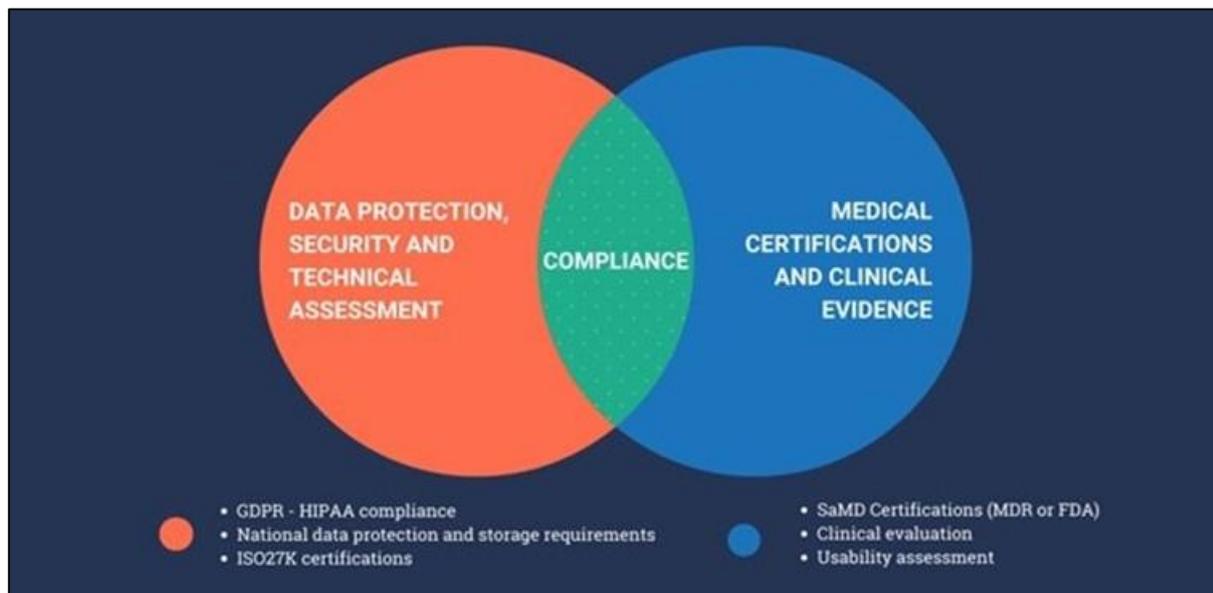
In linea teorica, tuttavia, una volta certificate, tutte le terapie digitali (ad esempio quelle approvate in Germania) potrebbero essere utilizzate in Italia e in ogni altro paese UE, ma sono necessarie tre condizioni contemporanee per consentire al paziente di usarle:

- l'autorizzazione dell'ente sanitario nazionale,
- la prescrizione da parte del medico,
- il finanziamento da parte dello Stato, per garantire una omogenea accessibilità al trattamento in gratuità per il paziente.

L'istituzione più direttamente coinvolta è, ad oggi, il Ministero della Salute. Quello che manca, probabilmente, è la consapevolezza del valore terapeutico e del ruolo sanitario di queste tecnologie, anche se qualche primo timido segnale è arrivato, come ad esempio l'inclusione di “*software come dispositivi medici*” nelle “Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni e servizi di teleriabilitazione da parte delle professioni sanitarie” recepite con l'accordo Stato-Regioni del novembre 2021.

In tutti i Paesi, infatti, l'autorizzazione è legata non solo agli aspetti tecnici e tecnologici ma anche ai risultati in termini di evidenze clinico-terapeutiche. È opportuno sottolineare che il Medico è sempre il punto di riferimento del paziente per l'atto prescrittivo e il percorso di cura. Quindi la tecnologia, anche nel caso delle terapie digitali, è sempre al servizio dell'atto medico.

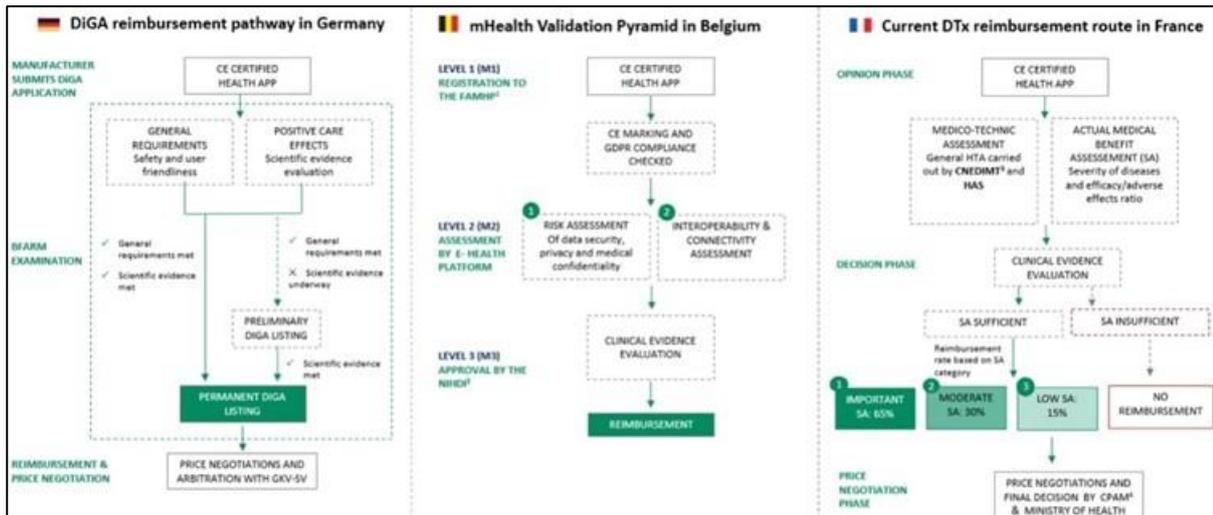
Fig. 4 – Tipologie di requisiti richiesti nei vari Paesi per l'autorizzazione dei DTx



Fonte: chino.io

La proposizione di un modello italiano di accessibilità per le terapie digitali (DTx) può trarre vantaggio dagli esempi già disponibili in altri Paesi, nonostante sia ampiamente diffusa a livello mondiale (ma in rapida evoluzione) la mancanza di finanziamenti non solo per le DTx ma anche per gran parte delle soluzioni di Digital Health e Digital Medicine.

Fig. 5 Percorsi di autorizzazione rimborsabilità in Germania, Francia e Belgio



Fonte: Research2Guidance

2.1 Germania

La novità più rilevante in Europa riguarda l'ormai nota approvazione da parte del Parlamento tedesco delle nuove regole a sostegno dell'innovazione digitale. Il nuovo percorso ha avuto inizio nel dicembre 2019, quando il Legislatore ha approvato il DVG (Digitale-Versorgung-Gesetz), uno specifico regime normativo per le applicazioni di salute digitale (DiGA, Digitale Gesundheitsanwendungen). La nuova normativa tedesca, che ha un potenziale impatto sui 73 milioni di cittadini 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, delle soluzioni di salute digitale).

I punti chiave nell'attuale scenario tedesco sono i seguenti:

- I DiGA sono definiti come device medici, 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).

Fig. 6 – Il modello autorizzativo “fast-track” tedesco



Fonte: German Digital Healthcare Association.

2.2 Belgio

In Belgio, su iniziativa del governo federale e in collaborazione con diversi stakeholders, è stato creato “mHealthBelgium”, una 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

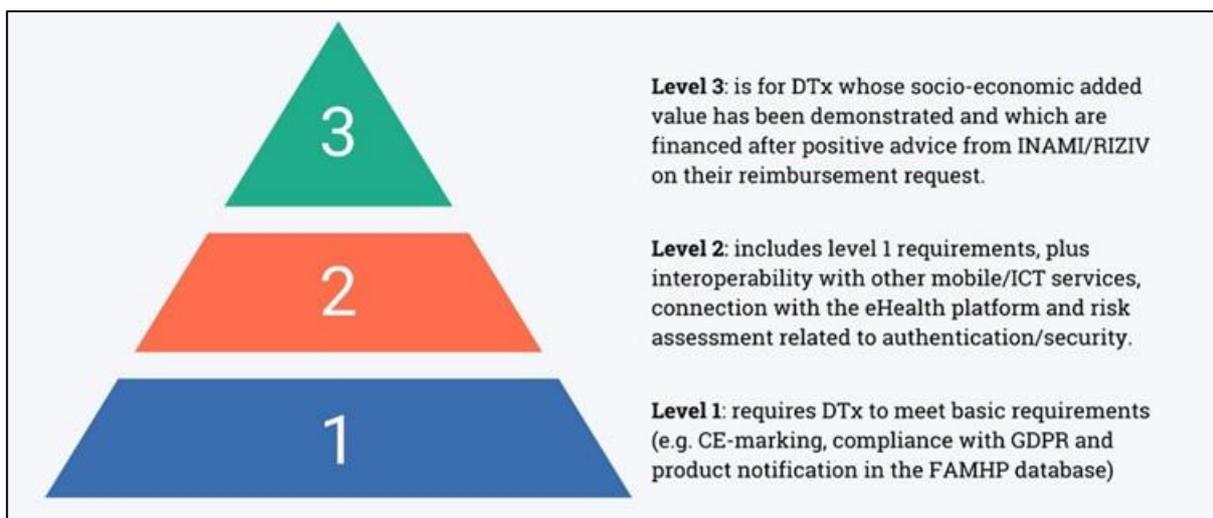
(consultabile in 3 lingue: olandese, francese, inglese) consente di ottenere informazioni su marchio CE, GDPR, conformità, rispetto delle regole di sicurezza e di autenticazione, costo e finanziamento della App di interesse.

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, livello M3).

Fig. 7 - Il modello autorizzativo piramidale belga



Fonte: chino.io

2.3 Francia

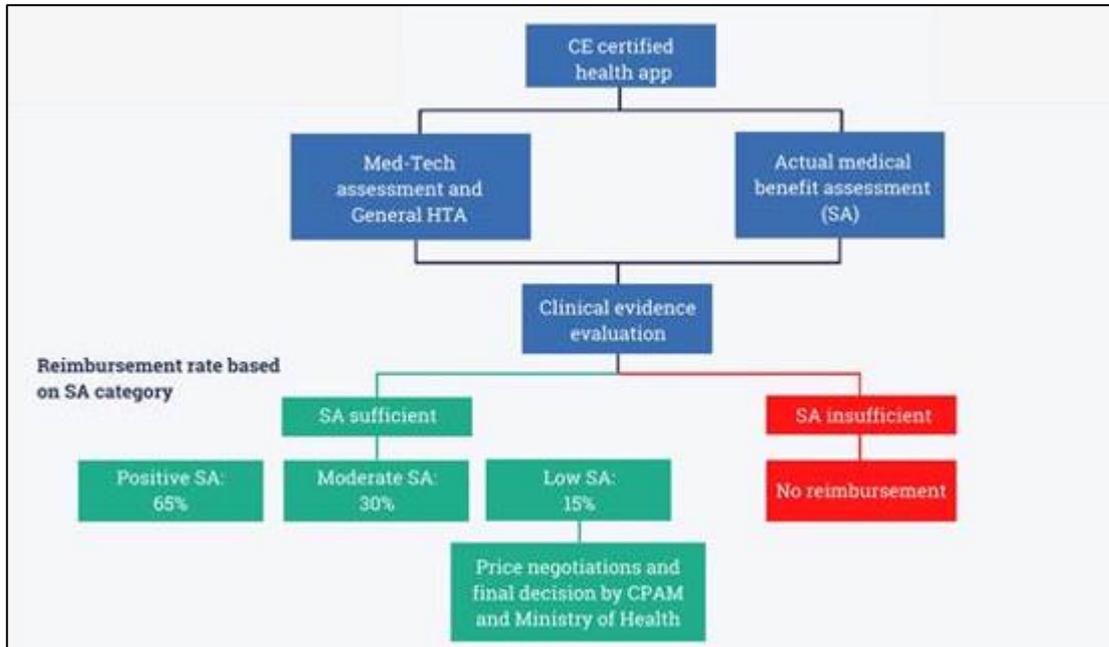
In Francia il presidente Macron ha annunciato alla fine del 2021 di lavorare ad una corsia preferenziale per rendere le terapie digitali accessibili ai pazienti e rimborsabili dal sistema sanitario pubblico. È stata istituita la *Délégation ministérielle au Numérique en Santé* (DNS) che riporta direttamente al Ministro della Salute e opera in stretto coordinamento con l'*Agence du Numérique en Santé* (ANS) con la missione specifica di stimolare le imprese nel campo dell'innovazione digitale della salute, in particolare nei dispositivi medici digitali e DTx che potrebbero iniziare a essere rimborsati alla fine del 2023.

Per poter beneficiare del rimborso in Francia, un DTx dovrà fornire:

- Marcatura CE come dispositivo medico e conformità privacy-GDPR
- Valutazione generale delle tecnologie sanitarie effettuata da CNEDIMT e HAS
- Valutazione effettiva delle prestazioni mediche

- Valutazione delle evidenze cliniche
- Dimostrazione del valore aggiunto clinico e socio-economico.

Fig. 8 – Il percorso autorizzativo che si sta delineando in Francia



Fonte: chino.io

3 PROSPETTIVE FUTURE IN ITALIA

Le terapie digitali sono una straordinaria opportunità da cogliere per medici, pazienti e SSN.

I vantaggi offerti dalle DTx sono, infatti, numerosi.

Oltre ad avere effetti migliorativi delle condizioni cliniche dei pazienti, le terapie digitali hanno un impatto positivo sul monitoraggio dei progressi del paziente da parte del medico, utile sia all'adattamento dei percorsi di cura sia ai fini di ricerca.

Permettono una raccolta dei dati dei pazienti con un tempo di latenza molto basso, quasi in tempo reale.

Rappresentano, infine, un possibile driver di riduzione dei costi indiretti attraverso un approccio, in prospettiva, olistico alla spesa sanitaria, e un'opportunità sia in termini di efficienza del sistema sia per quanto riguarda le competenze digitali dei pazienti e dei professionisti sanitari.

Perché una forma di innovazione si possa diffondere è però necessario definire un set normativo e regolatorio¹³ che assicuri la migliore applicabilità nel Paese dal punto di vista di processi di ricerca, registrazione, finanziamento, valutazione HTA, acquisto e gestione da parte degli attori del SSN, al fine di un accesso equo e veloce in tutto il Paese.

Valutando e gestendo i passaggi sopra proposti l'Italia potrebbe mettersi al pari con gli avanzamenti legislativi e regolatori già apportati in altri Paesi, consentendo un pronto accesso a queste tecnologie e confermando le grandi potenzialità della Sanità Digitale, in linea con l'implementazione della strategia del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR).

Ogni nuova tecnologia sanitaria - incluse le terapie digitali - dopo l'approvazione regolatoria deve essere sottoposta a valutazione HTA (*Health Technology Assessment*) che è per sua natura comparativa. Questa valutazione oggi diviene necessaria per determinare il valore terapeutico e la posizione nel percorso di cura ("*place in therapy*") delle tecnologie digitali per la salute¹⁴.

Accanto al percorso di valutazione, approvazione e finanziamento di queste tecnologie, sarà necessario garantirne l'effettiva diffusione attraverso una corretta formazione ed informazione degli operatori, dei pazienti e dei caregiver e, soprattutto, il posizionamento delle DTx approvate all'interno della sequenza dei percorsi diagnostico-terapeutico assistenziali (PDTA). In questo senso assumerà un particolare rilievo l'identificazione, per ciascuno dei nuovi PDTA di rinnovata costruzione relativi alla patologia di interesse, del valore terapeutico della DTx oggetto di valutazione, confrontando i PDTA con DTx rispetto a quelli senza, attraverso indicatori di processo e di esito.

È di tutta evidenza, dunque, come lo sviluppo delle terapie digitali – DTx in Italia possa e debba essere inquadrato in una digital health strategy complessiva, un processo di digitalizzazione del sistema sanitario di cui il PNRR ha delineato, ad oggi, solo alcuni, seppur fondamentali, tasselli (Telemedicina, FSE).

Una proposta volta a sistematizzare le DTx, nonché a disegnare nuove procedure di valutazione e modelli organizzativi di presa in carico di pazienti cronici, dovrà necessariamente poggiare su una norma quadro ad hoc (che deleghi poi ad una regolamentazione secondaria di dettaglio procedurale

¹³ Sarebbe auspicabile la realizzazione, attraverso una cabina di regia europea, di un processo di approvazione regolatoria europeo, come base di partenza per la successiva declinazione a livello Nazionale di percorsi di rimborso che possano garantire la piena integrazione dei DTx nei percorsi diagnostico- terapeutici.

¹⁴ Si veda ad esempio la recente proposta tecnica del "Programma Nazionale HTA Dispositivi Medici 2023-2025", predisposta da Agenas e approvata dalla cabina di Regia Hta. Con particolare riferimento a:

- adeguamento alle disposizioni europee sulle valutazioni multidimensionali per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia
- governance sui processi di adozione e utilizzo delle tecnologie nei sistemi regionali
- percorso formativo per la conoscenza e l'utilizzo dell'HTA da parte di tutti gli stakeholders coinvolti

e di valutazione dei dossier) declinata in una governance snella, pre-determinata e conoscibile i cui cardini dovrebbero essere:

a) Sperimentazione clinica

- Sarà necessario individuare in modo chiaro i requisiti tecnico-scientifici delle sperimentazioni cliniche necessarie alla valutazione, approvazione e finanziamento delle DTx, evitando duplicazioni rispetto agli studi condotti a livello internazionale e garantendo tempi certi di valutazione da parte dei comitati etici.
- Sarà inoltre rilevante la promozione dell'utilizzo delle soluzioni digitali del modello decentralizzato (DCT – Decentralized Clinical Trial).
- Occorrerà, infine, definire il novero delle modifiche “minori” (ovvero senza impatto sulla sicurezza ed efficacia della DTx), che, se apportate, non richiedono nuove prove sul piano clinico.

b) Processo di registrazione, valutazione ed approvazione

- definizione dei contenuti minimi del dossier¹⁵, da declinare successivamente in una regolamentazione di dettaglio, prevedendo altresì margini di flessibilità sulle modifiche tecniche minori (ovvero modifiche o aggiornamenti di natura non sostanziale e che, non impattando sull'efficacia o la sicurezza della DTx, non necessitano di un processo regolatorio ex novo).
- Il processo di valutazione ed approvazione dovrà essere snello, pre-determinato e in grado di contemplare momenti di confronto tra il produttore e l'istituzione delegata alla valutazione. Inoltre, come anticipato, le DTx dovranno anche essere registrate come medical device (processo, questo, oggi in capo al Ministero della Salute). In un'ottica di semplificazione, sarebbe importante concentrare gli adempimenti registrativi ed il percorso di valutazione ed approvazione delle DTx all'interno della medesima procedura, onde evitare duplicazioni che potrebbero comportare oneri burocratici per l'amministrazione e per le imprese, oltre che un probabile allungamento dei tempi del procedimento.
- Diversi soggetti potrebbero essere deputati a svolgere tali funzioni. In questa fase è in primo luogo opportuno porre in evidenza la necessità che tale autorità sia dotata di risorse umane, strumentali e, soprattutto, di competenze adeguate alla valutazione di tecnologie cui non si può guardare sic et simpliciter con gli occhi delle categorie esistenti.
- Sulla scorta dell'esperienza tedesca potrà inoltre essere valutata la possibilità di introdurre modalità di approvazione tali da consentire l'immediato finanziamento delle stesse ed una loro successiva rivalutazione a seguito dell'acquisizione di ulteriori evidenze real world¹⁶. In questo senso sarà opportuno indicare in modo chiaro e pre-determinato i requisiti richiesti per la rivalutazione, garantendo un tempo sufficiente all'impresa per la raccolta dei dati.

c) Finanziamento e accessibilità gratuita

- una volta approvate, le DTx di prescrizione medica dovranno essere rese accessibili gratuitamente ai pazienti. In tal senso, è fondamentale garantire un finanziamento, anche di natura sperimentale, attraverso l'istituzione di un **fondo ad hoc**, che non incida sugli attuali tetti di spesa e non sottragga risorse alle allocazioni già previste per le altre prestazioni

¹⁵ Sarebbe auspicabile la creazione di un processo regolatorio unico europeo che consentisse di definire anche contenuti dei dossier identici in tutti i Paesi EU, evitando duplicazioni e caratterizzazioni differenti.

¹⁶ Poiché i DTx hanno il potenziale per trasformare la gestione delle malattie croniche e da dipendenza, oltre alla sperimentazione clinica necessaria a fini registrativi, sono fondamentali i dati che provengono dalla RWE. La RWE deve coinvolgere l'analisi formale di RWD ed altre fonti di dati per rispondere ad una domanda clinica specifica relativa al DTx condotta sottoforma di studio osservazionale prospettico o retrospettivo.

sanitarie (ad es. la farmaceutica ed i dispositivi medici). In questo senso, andranno indagate possibili soluzioni, es. attraverso una definizione del prezzo legata a indicatori benchmark definiti (nel caso delle terapie domiciliari, servizi e fornitura di dispositivi medici vengono rimborsati con un sistema di quote/die in base all'effettivo utilizzo da parte del paziente), che coprano i costi sostenuti per rendere gratuita la tecnologia al paziente¹⁷. Sarà inoltre fondamentale garantire una sostenibilità di lungo-termine del meccanismo di finanziamento¹⁸.

d) Gestione dei dati

- L'obiettivo sarà quello di raggiungere un equilibrio tra la legittima esigenza di garantire la privacy dei pazienti e allo stesso tempo rendere i dati disponibili per la ricerca. Fondamentale, per questo, garantire l'interoperabilità dei dati attraverso linguaggi standard (per poter sfruttare al meglio le potenzialità delle nuove tecnologie e servizi di Intelligenza Artificiale) e un Federated Data Network che consenta accesso ai dati non solo in primary use ma anche in secondary use.

e) Formazione delle competenze digitali

- Sarà necessario garantire un aggiornamento professionale per il personale sanitario e assicurare la dovuta informazione ai pazienti/caregiver su tutte le possibilità offerte dalla sanità digitale;
- Sarà necessario promuovere la formazione di pazienti esperti¹⁹ in tecnologie digitali per la salute che possa assicurare il corretto ed appropriato utilizzo della terapia DTx e la partecipazione attiva dei pazienti "arruolati" come membri dei team R&S dei DTx.

f) Presa in carico e piano terapeutico del paziente

Andrà infine declinato un modello organizzativo per la presa in carico e la gestione del piano terapeutico del paziente cronico per poter monitorare gli eventuali progressi in termini di salute grazie alla somministrazione dei DTx.

Il disegno del percorso di istituzionalizzazione delle terapie digitali in Italia potrà essere accompagnato da un momento di confronto tra tutti gli attori interessati, ad es. attraverso la costituzione di un **forum degli stakeholders**, che consentirebbe di analizzare e fornire soluzioni su alcuni nodi centrali per la sistematizzazione normativa. Allo stesso tempo il forum potrebbe monitorare, con un "Osservatorio", sia i DTx sperimentali durante la RD che i DTx introdotti nella pratica medica in Italia (e/o all'estero).

¹⁷ Si potrebbe creare ad esempio una piattaforma on-line gestita dall'ente approvatore (insieme a all'ente gestore del fondo di finanziamento) attraverso la quale da un lato il paziente che ha la prescrizione - dietro registrazione - ottiene la tecnologia e dall'altro l'azienda che eroga la DTx - dietro registrazione ed autorizzazione - percepisce il ristoro secondo il prezzo concordato in base alla valutazione HTA. Il sistema della piattaforma on-line potrebbe anche garantire, se opportunamente sviluppato, una raccolta dei dati di Real World quasi in tempo reale, utile a monitorare l'efficacia e l'eventuale miglioramento continuo delle terapie digitali a vantaggio della salute dei pazienti e del sistema sanitario nazionale.

¹⁸ In considerazione del binomio della crescente offerta sul mercato di DTx per cronicità e dell'aumento stimato di utilizzo si potranno valutare, a regime, meccanismi di revisione del finanziamento, nonché possibili sistemi innovativi di co-payment.

¹⁹ A questo proposito vale la pena segnalare che il 29 novembre 2022 si sono diplomati i primi 42 "pazienti esperti" italiani in Tecnologie Digitali per la Salute. I pazienti hanno seguito il Corso di Formazione Universitaria "[Paziente Esperto in Tecnologie Digitali per la Salute](#)" realizzato da [UnitelmaSapienza](#) (Università degli Studi di Roma) in collaborazione con [Accademia dei Pazienti Eupati](#) e con [Fondazione Smith Kline](#), hanno superato i test di valutazione ed elaborato una tesi finale. Il corso è stato realizzato grazie al contributo non condizionante di [Polifarma](#). Il corso permetterà a Steering Committee di progetti di ricerca e sviluppo di nuovi Digital Therapeutics e altri dispositivi medici digitali di avvalersi della esperienza di malattia del paziente e dell'expertise acquisito attraverso il corso sulle tecnologie digitali, rendendo reale il modello di *participatory development* da molti auspicato.

Il forum dovrebbe:

- ✓ Stabilire degli standard per le terapie digitali e l'impatto economico da considerare come requisiti minimi per il finanziamento da parte dello Stato, distinguendole in modo chiaro dalle generiche app di monitoraggio della salute;
- ✓ Definire la tipologia di dati clinici nonché i requisiti tecnici minimi da richiedere affinché le terapie digitali possano essere valutate per la dispensazione;
- ✓ Promuovere le competenze digitali necessarie per la valutazione delle DTx e formare la classe medica, i pazienti e i caregivers;
- ✓ Delineare, a livello nazionale ma attraverso tavoli con specifiche competenze in collaborazione con le Regioni, un percorso accelerato per stabilire le modalità di valutazione, determinazione dei prezzi e finanziamento per garantire l'accessibilità in gratuità delle DTx.

Si tratta di un reale cambio di paradigma rispetto al passato, in quanto questi strumenti cambieranno con ogni probabilità radicalmente la gestione di alcune malattie croniche nei prossimi 5-10 anni.

<

ALLEGATO 1 – Esempi di DTx nel Mondo e Progetti di R&S in corso in Italia

Questo elenco non è esaustivo e non certifica né accredita alcuna terapia digitale, fornisce solo alcuni esempi di prodotti DTx fabbricati da aziende associate alla Digital Therapies Alliance approvati in altri Paesi e disponibili per i pazienti.

Tabella 2 – Esempi di prodotti DTx commercializzati nel Mondo (Fonte: Digital Therapies Alliance)²⁰

Nome del prodotto	Produttore	Patologia trattata	Clinical Outcomes
BlueStar [®] and BlueStar Rx [®]	Welldoc	Diabetes, types 1 & 2	Patients using BlueStar typically achieve a 1.7 to 2 points average decrease in HbA1c in the first 3 to 6 months of usage.
d-Nav [®]	Hygieia	Diabetes, type 2	Results of clinical studies, published in peer-reviewed articles, evaluating the d-Nav Program showed that patients had significantly improved their A1C with a lower frequency of both mild and severe hypoglycemia.
Dario Blood Glucose Management System [®]	Dario Health	Diabetes, types 1 & 2	People with high-risk type 2 diabetes improved their A1C by 1.4% over 12 months.
Daylight [®]	Big Health	Generalized anxiety disorder (GAD)	Daylight helped 71% of patients achieve clinical improvement in anxiety.
deprexis [®]	Orexo	Depression	deprexis [®] demonstrated a statistically significant improvement of depression symptoms when used as adjunctive therapy.
EndeavorRx [®]	Akili Interactive	Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)	EndeavorRx demonstrated improvements in ADHD impairment with responder rates ranging 40–55% after 1-month treatment and 68% following a second month of treatment.
Freespira [®]	Freespira, Inc	Panic disorder, panic attack, and post-traumatic stress disorder (PTSD)	<i>Panic disorder and panic attack:</i> 86% panic attack free immediately post-treatment and 73% panic attack free at 12 months post-treatment. <i>PTSD:</i> At 6-months post-treatment, 89% reported significant decrease in symptom based on CAPS-5 Score (validated PTSD assessment) and 50% were in remission.

²⁰ Cfr. <https://dtxalliance.org/understanding-dtx/product-library>

HelloBetter Diabetes & Depression	HelloBetter	Depressive symptoms in diabetes, type 1 or 2	RCT demonstrated that 64% of patients experienced a substantial reduction of symptoms and 45% of patients had no clinical symptoms after 6 months.
leva	Renovia	Urinary incontinence	In an RCT participants reported statistically and clinically significant symptom improvement as early as 4-weeks and continued improvement through the 8-week study period, as measured by validated outcome measures and compared to an active control.
Insulia®	Voluntis	Diabetes, type 2	Insulia is an aid in the management of type 2 diabetes.
Kaia Health®	Kaia Health	Musculoskeletal pain	Kaia Health, when compared with standard of care, resulted in a 136% reduction in pain.
Kaiku Health®	Kaiku Health	Cancer care	Kaiku Health improved overall survival, improved health-related quality of life, earlier detection of symptoms and/or relapse.
Moovcare	Sivan	Cancer care	Moovcare has undergone six years of rigorous development and clinical validation, culminating in CE certification as a Class I medical device. Final results from phase III multicentric prospective randomized trial, presented at ASCO 2018, show an improvement in overall survival of 7.6 months and QOL.
Nerivio®	Theranica	Migraine	Seven out of ten migraine patients using Nerivio see significant pain relief; four out of ten experience pain freedom.
Propeller®	Propeller Health	Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Propeller has demonstrated a 58% increase in asthma medication adherence, a 78% reduction in rescue inhaler use, and a 63% increase in asthma control.
reSET®	Pear Therapeutics	Substance use disorder (SUD)	Among patients whose primary addiction was not opioids, adding reSET® to outpatient therapy more than doubled abstinence rates (40% vs. 18%). Among all patients, adding reSET® to outpatient therapy improved rates of retention (76% vs. 63%).
reSET-O®	Pear Therapeutics	Opioid use disorder (OUD)	Adding reSET-O® to outpatient treatment using buprenorphine increased retention of patients with OUD by almost 15%.
Sleepio®	Big Health	Sleep disorders	Sleepio helped 76% of patients achieve clinical improvement in insomnia.

SparkRx	Limbix	Symptoms of depression in adolescents	Research demonstrated that SparkRx resulted in a clinically meaningful reduction in depression symptoms. 24% of participants showed a treatment response and 17% were in remission by the end of the intervention.
Somryst®	Pear Therapeutics	Insomnia	Somryst patients experienced: <ul style="list-style-type: none"> • 45% in the amount of time it took to fall asleep • 52% reduction in the amount of time spent awake at night • 45% reduction in the severity of insomnia symptoms.
TALi®	TALi Digital	Attention impairments	Neurodiverse children exhibit not only significant gains in attention after completing the 5-week training, are sustained 3 months later with additional numeracy improvements also observed.
Vorvida	Orexo	Alcohol use	Vorvida® demonstrated a statistically significant reduction in average daily alcohol consumption at 3 and 6 months when compared to care-as-usual.

Tabella 3 - Progetti di Ricerca, Sviluppo e Sperimentazione clinica in corso in Italia

Sviluppatore	Partnership	Patologia trattata	Clinical Outcomes
AstraZeneca	Advice Pharma	Malattia renale cronica	<p>Fase di sperimentazione clinica (arruolamento pazienti).</p> <p>KidneYou® è un dispositivo digitale che eroga un intervento terapeutico per la gestione delle abitudini alimentari e di esercizio fisico e permette il monitoraggio delle condizioni di salute delle persone con malattia renale cronica. La terapia digitale prevede un programma nutrizionale, un programma di attività fisica e un programma di meditazione volto ad alleviare lo stress associato alla patologia. Il dispositivo si presenta come una piattaforma che, lato personale sanitario, agevola la raccolta, la conservazione e la visualizzazione dei dati clinici dei soggetti sottoposti al trattamento digitale e consente la gestione del percorso clinico secondo le linee guida.</p>
DigitalRehab srl		Riabilitazione neuromotoria	<p>Fase di sviluppo pilota.</p> <p>AuReha è un Digital Therapeutic Device che rende possibili modelli innovativi di riabilitazione a distanza, dove non sarà più necessario per il paziente raggiungere il centro di riabilitazione per poter accedere alla terapia con la necessaria continuità.</p>
Kaiku Health®	Roche	Oncologia	<p>Fase di sperimentazione clinica (arruolamento pazienti con studio clinico ORIGAMA + arruolamento pazienti in pratica clinica)</p> <p>Kaiku Health® è un dispositivo classe IIa che consente il monitoraggio da remoto personalizzato sulla base della</p>

			<p>terapia. Consente di raccogliere e presentare in tempo reale diario dei sintomi e PROs</p>
Paperbox Health	Angelini Ventures	<p>Disturbi dell'apprendimento quali: Dislessia, Discalculia, Disgrafia, Disortografia.</p>	<p>DINO è un videogioco sviluppato con i massimi esperti in Italia, in linea con le linee guida nazionali italiane sui bisogni medici insoddisfatti per i disturbi dell'apprendimento e la loro identificazione.</p> <p>Dino è stato sviluppato a partire dallo stato dell'arte della letteratura scientifica nel monitoraggio e nel trattamento dello sviluppo neurologico ed è in grado di generare, in una sessione di gioco di 15 minuti, un report di identificazione precoce tracciando degli indicatori di rischio specifici per i disturbi cognitivi dai 5 ai 7 anni di età, agendo tramite piattaforma web da qualsiasi luogo e senza tempi di attesa.</p> <p>Al momento è in corso uno studio di attività ludico-formativa presso scuole dell'infanzia sul territorio italiano, teso a valutarne l'usabilità come strumento educativo.</p> <p>Nell'ultimo quadrimestre 2023, è previsto il kick-off della fase di sperimentazione clinica."</p>
Polifarma	daVi DigitalMedicine	Ipertensione arteriosa	<p>Fase R&S di un Dispositivo Medico in forma di applicazione digitale con finalità di Digital Self-Management, Education & Support DSMES, per associazione o combinazione con un farmaco antipertensivo.</p>
Roche		Sclerosi Multipla	<p>Fase di sperimentazione clinica: arruolamento pazienti con studio clinico O'HAND e CONSONANCE</p> <p>Fase di sviluppo pilota in pratica clinica in corso</p>

			Floodlight™ MS è un dispositivo medico che consente il monitoraggio da remoto delle funzionalità neurologiche -motoria e cognitiva- dei pazienti con Sclerosi Multipla
Theras Lifetech	Advice Pharma	Obesità	<p>Fase di sperimentazione clinica (arruolamento pazienti).</p> <p>Liberness® è un software per dispositivi mobili attualmente in fase di sperimentazione clinica mirata alla sua certificazione come dispositivo medico a base software di Classe IIa. Liberness® è stato sviluppato per migliorare (i) la perdita di peso, (ii) il mantenimento della perdita di peso, e più in generale (iii) la qualità di vita dei pazienti affetti da obesità ed obesità severa attraverso la semplificazione della gestione della patologia da parte del paziente ed il miglioramento della sua aderenza terapeutica. Questi obiettivi vengono raggiunti grazie ad un programma multifattoriale che integra un piano dietetico e di esercizio fisico, unito al monitoraggio dello stato psicologico e di altri parametri vitali.</p>
Università di Verona	daVi DigitalMedicine	Insonnia Cronica	Fase di R&S di un Dispositivo Medico in forma di applicazione digitale con finalità di Digital Therapeutics, per associazione o combinazione con farmaco o integratore alimentare a base di melatonina.

ALLEGATO 2 – Digital Medicine²¹

La Digital Medicine è qualificata dalla Digital Medicine Society (DiME) come quel campo della Digital Health che “utilizza tecnologie quale strumento di misurazione e intervento nei servizi per la salute”.

Ciò che contraddistingue gli strumenti di Digital Medicine rispetto alle altre Digital Health Technologies è:

- la presenza di evidenze a sostegno dei benefici clinici vantati, al fine di supportarne l'immissione in commercio e l'implementazione nella pratica clinica quotidiana, nonché di sostenere la fiducia dei professionisti sanitari e dei pazienti stessi;
- la necessità di una supervisione regolatoria nell'ambito degli specifici percorsi valutativi e autorizzativi.

Inoltre, trattandosi di prodotti immediatamente utilizzabili e fruibili dal paziente, nonché in grado di interconnettersi e comunicare con le strutture sanitarie di cura, gli strumenti di Digital Medicine svolgono un ruolo chiave per la realizzazione della Connected Care, ossia un paradigma di assistenza a 360 gradi in cui il cittadino-paziente, grazie al supporto digitale, è messo al centro del percorso di cura.

All'interno della Digital Medicine vengono convenzionalmente fatte rientrare diverse tipologie di prodotti digitali, sia hardware sia software, che:

- salvo alcuni casi peculiari, sono qualificati come DM e provvisti di marcatura CE;
- richiedono studi clinici con metodologie adeguate alla valutazione tanto dei profili di sicurezza, quanto di prestazione clinica;
- possono essere utilizzati da soli o in combinazione con medicinali o altri DM;
- sono finalizzati a ottimizzare la presa in carico e/o il trattamento dei pazienti, grazie a funzioni di misurazione e monitoraggio oppure a erogare veri e propri interventi terapeutici attraverso la correzione di comportamenti disfunzionali.

In presenza di un quadro tassonomico per sua natura dinamico e in costante aggiornamento, nell'ambito delle definizioni convenzionali attualmente rinvenibili nella letteratura, appaiono rilevanti le seguenti.

Connected Medical Devices (CMD)

DM in grado di generare, raccogliere, analizzare e scambiare dati con altri dispositivi o piattaforme cui risultano connessi per il tramite di tecnologia wireless²⁰. Si tratta generalmente di DM:

- con funzione di monitoraggio e/o utilizzati per il dosaggio e la somministrazione di un medicinale;
- muniti di trasmettitori che consentono la connessione e lo scambio di informazioni;
- dotati di o accoppiati a sensori elettronici per la misurazione o rilevazione di determinati parametri.

I CMD che agiscono unicamente nell'ambito della misurazione sono classificati come Digital Monitoring.

²¹ Cfr. Fondazione Lilly: “Digital Medicine. Strumenti terapeutici innovativi per un cambio di paradigma nell'assistenza sanitaria digitale”. Maggio 2022.

Digital Drug Supports

Strumenti digitali che svolgono una vera e propria attività interventistica, ottimizzando le condizioni di fruizione di un intervento terapeutico (es. farmacologico, riabilitativo, dietetico), al fine di incrementarne l'efficacia (effectiveness), attraverso l'aumento e il miglioramento dell'aderenza del paziente alla terapia. Il paziente viene coinvolto costantemente nel suo percorso terapeutico per una più corretta e consapevole gestione della propria patologia.

Sono applicazioni per smartphone o computer, associati a software per lo scambio e la raccolta di dati e informazioni e/o a un DM fisico con funzione di monitoraggio, misurazione e/o somministrazione di un medicinale. Nella maggior parte dei casi, erogano un servizio di therapy reminder (avvisi rivolti al paziente per ricordare l'assunzione della terapia) o therapy overview (quadro sull'andamento generale della terapia). Possono, altresì, svolgere ulteriori funzioni quali il calcolo intelligente del dosaggio e il monitoraggio dei parametri rilevanti del paziente.

Se associati a una terapia farmacologica, implementano un approccio “*around the pill*” a complemento del medicinale e favoriscono la gestione del percorso di cura del paziente in linea con le sue specifiche esigenze e caratteristiche, al fine di ottimizzare il trattamento farmacologico.

Possono presentare, a titolo esemplificativo, le seguenti modalità di funzionamento:

- in associazione all'inalatore del farmaco, grazie a un sensore di rilevamento della quantità di farmaco erogato oppure del solo momento dell'erogazione, al fine quindi di una migliore gestione della broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o dell'asma. Il sensore è solitamente posto sulla parte dell'inalatore che attiva l'erogazione del farmaco, che può essere il cappuccio oppure il contenitore stesso. Il sensore si collega, generalmente tramite bluetooth, all'app mobile per il paziente e all'app per desktop/tablet per il medico. Tale collegamento permette la verifica della continuità terapeutica, l'utilizzo corretto dell'inalatore (dispositivo stand-alone) e di ricordare ai pazienti quando effettuare l'erogazione del farmaco. Talvolta, il sensore è in grado di rilevare allergeni o inquinanti nell'aria e comunicarlo al paziente, al fine di modificare l'erogazione successiva;
- app integrata ai dispositivi di erogazione di insulina (penne), glucometri, contapassi, misuratore di pressione e altri che, attraverso la raccolta di valori glicemici e altri dati quotidiani, fornisce un ritorno educativo personalizzato, con approfondimenti e report riassuntivi, e si occupa del calcolo del dosaggio dell'insulina, al fine quindi di migliorare il controllo glicemico quotidiano e i parametri vitali associati alla patologia cardio metabolica.

Digital Rehabilitation

Applicazioni e sistemi digitali che erogano – o supportano l'erogazione di – programmi di riabilitazione, sia motoria che cognitiva, per favorire la riacquisizione, il recupero o il mantenimento, da parte dell'utilizzatore, di determinate facoltà o abilità.

Nello specifico, tali applicazioni:

- possono erogare il trattamento in maniera autonoma oppure completare e integrare il trattamento condotto dal fisioterapista (nel caso, ad esempio, di riabilitazione motoria);
- possono essere associati a sensori e dispositivi fisici indossabili con funzione di misurazione di determinati parametri o per il tracciamento e la registrazione di determinati gesti e movimenti;
- intervengono sul contenuto del trattamento, definendo programmi di riabilitazione interamente digitalizzati come nel caso dei serious games, o sul formato del trattamento, mettendo il paziente nelle condizioni di poter seguire il programma di riabilitazione anche a distanza o in ambienti virtuali, in costante comunicazione con il professionista sanitario.

Possono, per esempio, contribuire al recupero a seguito di intervento chirurgico per l'asportazione di un tumore e/o alla gestione dei dolori muscolo scheletrici, attraverso esercizi fisici guidati e/o pratiche di rilassamento ed educazione al dolore.

Digital Self-Management and Educational supports

Piattaforme e programmi digitali che consentono ai pazienti di:

- gestire con maggiore autonomia il trattamento della propria patologia e, in generale, il proprio percorso di cura, anche tramite il coinvolgimento degli operatori sanitari;
- ricevere informazioni e approfondimenti in merito alla propria patologia e ai relativi fattori causali, grazie a funzioni di monitoraggio e di raccolta dei dati;
- correggere determinati comportamenti o adottare abitudini migliori, sulla base di indicazioni precise e scientificamente valide.

Largamente utilizzati nell'ambito delle malattie croniche, sono strumenti che promuovono, sulla base di indicazioni di provata efficacia, una gestione consapevole da parte del paziente della propria condizione patologica (per es. fornendo indicazioni in tempo reale sulla gestione di una stomia, oppure migliorando la conoscenza del diabete – in particolare di tipo 2, oltre ai valori di emoglobina glicata), favorendo l'acquisizione di comportamenti e abitudini utili per migliorare, in maniera clinicamente rilevante e misurabile, lo stato di salute e la qualità della vita.

Regolamentazione

Ai sensi del MDR, i DM possono essere commercializzati in tutti gli Stati membri solo ove conformi ai requisiti previsti e dotati di marcatura CE.

La procedura da seguire ai fini della valutazione della conformità varia a seconda della classe di rischio cui appartiene il dispositivo (cioè I, IIa, IIb, e III):

- per i dispositivi che rientrano nella classe I diversi da quelli rientranti in una delle tre sotto-classi: dispositivi con funzione di misurazione (Im), dispositivi sterili (Is) e strumenti chirurgici riutilizzabili (Ir), il MDR prevede che il fabbricante possa "auto-dichiarare" la relativa conformità e apporre autonomamente la marcatura CE;
- per tutte le altre classi, ivi incluse le sotto-classi alla classe I, è invece richiesto che la valutazione di conformità sia effettuata con l'intervento di un Organismo Notificato.

Più alta è la classe di rischio, più stringenti sono i requisiti per la valutazione della conformità. Inoltre, il marchio CE, ottenuto attraverso le procedure specifiche connesse alla classe di rischio del DM (I, IIa, IIb, III) è la condizione necessaria per la sua commercializzazione. Ancorché sia previsto, soprattutto per le classi II e III, la presenza di evidenze cliniche a sostegno dei benefici connessi all'impiego del prodotto di Digital Medicine nella specifica destinazione d'uso, ciò non gli conferisce automaticamente la caratteristica di innovatività terapeutica. La documentazione per l'ottenimento della conformità non prevede in nessun modo, infatti, criteri specifici di valutazione dell'innovatività terapeutica del prodotto.

Indipendentemente dalla classe di rischio, per tutti i DM, fisici (con le eccezioni elencate al paragrafo 6 - art. 61 del MDR) e software, si richiede la conferma del rispetto dei requisiti generali di sicurezza e prestazione nelle normali condizioni di destinazione d'uso del DM, nonché la valutazione degli effetti collaterali indesiderati e dell'accettabilità del rapporto benefici-rischi sulla base di dati clinici che forniscano evidenze cliniche sufficienti. Il livello di evidenze necessario a confermare il rispetto dei pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione deve, inoltre, essere appropriato in considerazione delle caratteristiche del DM e della sua destinazione d'uso).

Tali evidenze sono generate da:

- indagini cliniche relative al dispositivo oggetto di valutazione, condotte conformemente alle prescrizioni di cui all'Allegato XV del MDR, nonché nel rispetto dei principi etici e delle Buone Pratiche Cliniche (GMP);
- indagini cliniche o da altri studi pubblicati nella letteratura scientifica relativi a un dispositivo equivalente al dispositivo oggetto di valutazione, nel rispetto di determinate condizioni.

Suddette evidenze devono essere, altresì, fornite in modo continuo, tramite raccolta e valutazione proattive (parte A – Allegato XIV – articolo 61 del MDR), al fine di rispettare il piano di sorveglianza post-commercializzazione (parte B – Allegato XIV – articolo 61 del MDR).

Ad oggi, non è disponibile una linea guida su “come” le evidenze cliniche per i prodotti di Digital Medicine debbano essere raccolte. È auspicabile che in tempi brevi gli Enti Regolatori amplino e adattino le loro attuali procedure e normative includendo le diverse classi di prodotti afferenti alla Digital Medicine.

Bisognerà evitare che vengano sviluppati processi e procedure di valutazione con gli schemi tradizionali. Se non adeguatamente regolamentata, la diffusione dei prodotti di Digital Medicine potrebbe portare a storture del mercato e a impedimenti nell'accesso: da un lato, l'adozione di metodologie eccessivamente rigide (per es. se le sperimentazioni cliniche randomizzate, o RCT, diventeranno l'unica regola per generare prove), rischierebbe di compromettere lo sviluppo e l'ingresso delle tecnologie nel mercato, pregiudicando la possibilità di trasferire ai pazienti i benefici di questa categoria di prodotti; dall'altro, l'assenza di linee guida chiare e in grado di tracciare confini definiti potrebbe causare l'inondazione del mercato di prodotti la cui efficacia sulla salute dei pazienti e sulla qualità della vita non è stata opportunamente verificata, oscurando in larga misura il futuro di questo settore ad alto potenziale.