

**INSTANT  
BOOK**

Una nuova era nella terapia medica

***Digital Therapeutics***  
**dalla A alla Z**

# Presentazione

Tutto è iniziato con una telefonata nella quale un caro amico, Giuseppe Recchia, mi parlava dell'importanza che i Digital Therapeutics avrebbero presto avuto nello scenario mondiale di cura.

Dalle parole dell'amico, pervase di sincero entusiasmo, ho tratto la convinzione che la tecnologia potrà aiutare l'uomo a prevenire e curare le tante malattie che lo possono affliggere. In modo del tutto nuovo rispetto a quanto sapevamo finora.

Cosa si nasconde dietro questa dicitura, *Digital Therapeutics*, è presto detto. Si tratta di tecnologie applicate al mondo della salute, in grado di migliorare la vita dei pazienti. A differenza delle tante app o dei tanti software da cui siamo inondati, hanno alla base studi randomizzati e controllati, esattamente come i farmaci. Per la loro messa a punto servono un processo lungo e strutturato di analisi, progettazione e costruzione e una successiva validazione clinica, che ne garantiscano la concreta capacità di migliorare le cure mediche.

Ad avvicinarmi ai *Digital Therapeutics* ha contribuito anche una mia lontana esperienza professionale nella telemedicina, che all'epoca, circa una quindicina di anni fa, era considerato un settore promettente, ma con scarse basi economiche e con forti barriere al suo utilizzo tra cui la scarsa cultura tecnologica del nostro Paese, ma non solo. Penso che l'emergenza Covid-19, oltre a causare tante tragedie – umane, sociali ed economiche - ci abbia indirettamente anche aiutato, accelerando alcuni processi, come quelli delle diagnosi e delle cure a distanza, che prima sembravano destinati a pochi cultori della materia e confinati a esperienze occasionali.

Ecco, dunque, che partendo da una semplice telefonata, e avvalendoci di un team formato da molti dei più importanti esperti di questa disciplina, cui va tutto il mio ringraziamento, è nato questo **Instant Book**, che si pone l'obiettivo di colmare un vuoto conoscitivo e che vorremmo fosse l'inizio di un progetto informativo di ampio respiro.

Solo nell'ultimo mese, ben quattro *Digital Therapeutics* sono stati approvati o rimborsati da cinque autorità regolatorie internazionali. Si sta passando dal sogno alla realtà. PharmaStar intende accompagnare questa nuova avventura, cercando di raccontarla non solo nelle sue valenze mediche e tecnologiche, ma anche in quelle umane.

**Danilo Magliano**

*Direttore di PharmaStar*

# Che cosa è una medicina?

## Inizia la nuova era dei *Digital Therapeutics*

La ricerca di *medicine* per curare le malattie è una vocazione antica quanto l'umanità. Per millenni, erbe e piante sono state la fonte unica di *principi attivi* delle *medicine*, somministrati come foglie o radici oppur estratti con acqua o alcool.

Con la nascita della chimica moderna nel XVIII secolo, inizia il progresso che porterà alla sintesi dei *principi attivi*, talora replicando quelli naturali, più spesso costruendo molecole nuove non esistenti in natura. La sintesi dell'aspirina (acido acetilsalicilico) e la sua commercializzazione nel 1899 rappresentano la data di nascita della moderna terapia farmacologica basata sulla chimica.

Nel 1982, l'introduzione nella pratica medica della insulina ricombinante segna una altra tappa nella evoluzione delle medicine, l'inizio dell'era delle terapie biotecnologiche.

La approvazione di *ChondroCelect* nel 2009 segna la nuova pietra miliare di questa evoluzione, l'avvio dell'era delle Terapie Avanzate, *medicine* costituite da cellule (terapie rigenerative), geni (terapie geniche) e prodotti di ingegneria tissutale. Si tratta di una evoluzione fondamentale rispetto al nostro concetto tradizionale di terapia. La maggior parte dei farmaci a base di molecole determina l'effetto terapeutico attraverso l'azione su cellule, DNA o microbi. Cellule e geni diventano essi stessi la *medicina*, in forma di elementi "*programmabili*" per ottenere uno specifico obiettivo terapeutico, talora in un solo paziente. Non sono farmaci secondo la definizione tradizionale. Per la valutazione della loro efficacia e tollerabilità e per la loro approvazione utilizzano tuttavia gli stessi percorsi regolatori dei farmaci e pertanto sono a questi assimilati.

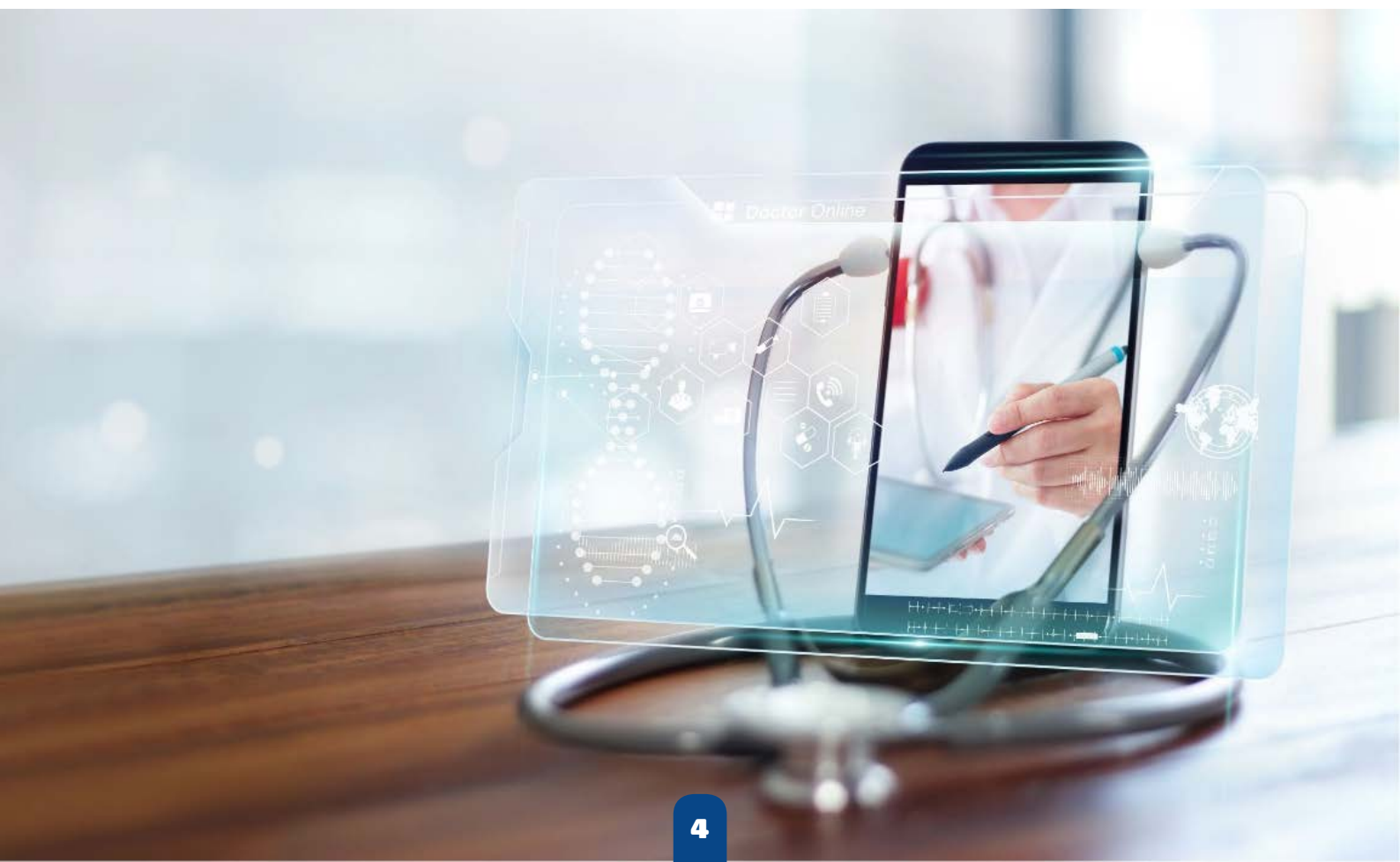
Inizia ora - dal 2017 se ci riferiamo alla approvazione di *Reset* da parte della *Food and Drug Administration* o dal 2019 se ci riferiamo alla sua commercializzazione negli Stati Uniti - l'era dei *Digital Therapeutics*, le Terapie Digitali. Si tratta di nuove medicine, nelle quali il principio attivo non è una molecola, ma un software. Non risiedono nel mondo fisico degli atomi, ma in quello dei *bite* e per la prima volta nella storia dell'umanità non hanno una dimensione

fisica. Con i *Digital Therapeutics* ora possiamo programmare un software per diventare *medicina* in grado di trattare malattie quali depressione, schizofrenia, diabete, abuso di sostanze, insonnia, autismo. Sono *medicine* che permettono di trattare malattie complesse attraverso modifiche dei comportamenti disfunzionali delle persone, in un modo che le molecole chimiche o biologiche non potrebbero fare.

Per poter trarre tutto il beneficio che queste nuove terapie possono offrire, è necessario aggiornare la nostra concezione di ciò che significa una *medicina*, sia da parte dei cittadini che dei professionisti sanitari e delle istituzioni.

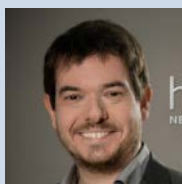
Questo *Instant Book "Digital Therapeutics"* è inteso proprio per tale scopo: informare ed aggiornare sul significato delle *Terapie Digitali*, spiegare il loro ruolo di *nuove medicine*, chiarire aspetti tuttora oggetto di dibattito ed evidenziare criticità da affrontare e risolvere. Realizzando questi obiettivi, i pazienti potranno accedere a nuove medicine per trattare malattie croniche e dipendenze ed aspirare ad una vita più sana e più lunga.

**Giuseppe Recchia**  
*Co-Founder and CEO*  
*daVinci Digital Therapeutics*





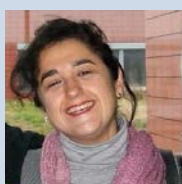
# Un team di esperti



**Roberto Ascione**  
*Healthware Group, Milano*



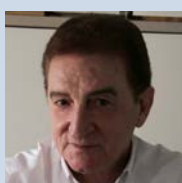
**Massimo Beccaria**  
*daVinci Digital Therapeutics,  
Milano*



**Sabrina Grigolo**  
*Paziente esperta EUPATI,  
Torino*



**Gualberto Gussoni**  
*Centro Studi FADOI,  
Milano*



**Nello Martini**  
*Fondazione RES,  
Roma*



**Eugenio Santoro**  
*Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS,  
Milano*



**Alice Ravizza**  
*UseMeD,  
Torino*



**Giuseppe Recchia**  
*daVinci Digital Therapeutics,  
Milano*



**Valerio Rosso**  
*daVinci Digital Therapeutics, Milano -  
Psichiatria ASL CN1 Regione Piemonte, Cuneo*

# 5 motivi per...

## imparare a conoscere i *Digital Therapeutics*

- 1. Sono l'area emergente della Digital Health**, una nuova terapia medica e bisogna comprendere la differenza rispetto alle semplici app...
  - capitolo 1
  - capitolo 2
  - capitolo 7
- 2. Sono prescrittibili dal medico e rimborsabili** dai servizi sanitari e possono rendere gli interventi terapeutici delle patologie croniche più sostenibili ed accessibili a tutti...
  - capitolo 4
  - capitolo 5
  - capitolo 8
- 3. Possono essere aggiunti o combinati con i farmaci** per offrire un beneficio terapeutico superiore
  - capitolo 2
  - capitolo 3
  - capitolo 6
- 4. Sono l'opportunità per pazienti e comunità medica** di partecipare con pari voce alla progettazione di una nuova strategia di cura e collaborare nella costruzione dell'ecosistema digitale della salute...
  - capitolo 3
  - capitolo 9
- 5. Sono una storia in gran parte da scrivere**, nella quale il nostro Paese può svolgere un ruolo importante. Ma bisogna fare in fretta, se vogliamo governare – invece di subire – la trasformazione digitale della medicina...
  - capitolo 10
  - capitolo 15



Seguici sulla pagina  
PharmaStar di LinkedIn

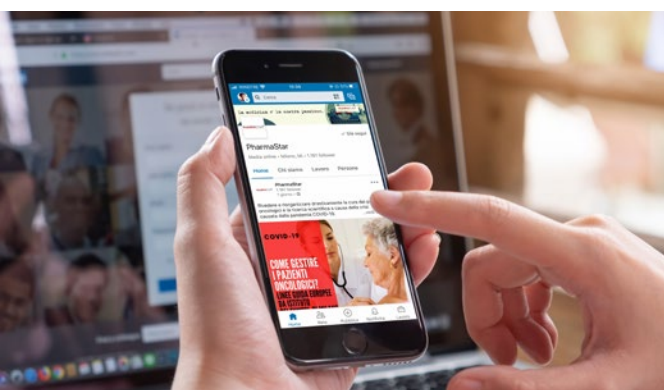
[www.linkedin.com/company/pharmastar-giornale-online-sui-farmaci](https://www.linkedin.com/company/pharmastar-giornale-online-sui-farmaci)

**CLICCA QUI**



# SOMMARIO

1. Salute e Medicina diventano digitali
2. Che cosa sono i *Digital Therapeutics*?
3. *Digital Therapeutics* – Ricerca & Sviluppo
4. Norme e regole
5. HTA e Rimborso
6. *Digital Therapeutics* e Farmaci: una convergenza obbligata
7. App, PSP Supporto al Paziente o *Digital Therapeutics*?
8. Un mondo a velocità diverse
9. Il paziente è un partner, non un tester: decidere insieme
10. *Digital Therapeutics* per l'Italia. Storia di un Progetto
11. L'Istituto Superiore di Sanità guida lo sviluppo dei *Digital Therapeutics* in Italia
12. Storie di *Digital Therapeutics* - reSET
13. Storie di *Digital Therapeutics* - Somryst
14. Storie di *Digital Therapeutics* - Endeavor
15. Case History: daVinci *Digital Therapeutics*
16. Glossario dei *Digital Therapeutics*



Seguici sulla pagina  
PharmaStar di LinkedIn





1

**Salute e Medicina  
diventano digitali**

Le tecnologie digitali stanno trasformando la società e la vita delle persone. Hanno cambiato il modo con cui si viaggia, si incontrano persone, si trasferisce denaro, si leggono giornali e si accede a informazioni.

Fino al 1981, la musica si ascoltava acquistando un oggetto fisico, il disco in vinile e riproducendolo con un apparecchio chiamato “giradischi”. Poi venne il CD e nei primi anni 2000 *iTunes*, con il quale la musica - perduto il proprio supporto fisico - veniva scaricata (*downloading*) da negozi virtuali ed ascoltata su *iPod* o *smartphone*. Oggi, lo *streaming* in abbonamento completa la trasformazione delle modalità di produzione, distribuzione ed utilizzo della musica

Perché la trasformazione digitale non dovrebbe interessare in modo simile salute e sanità?

Terminata l'epidemia COVID-19, le malattie croniche associate all'invecchiamento della popolazione torneranno ad essere l'emergenza dominante per la salute e la assistenza sanitaria, responsabili nel nostro paese sia del maggior carico di sofferenza e disabilità per le persone che di quasi 80% dei costi sanitari. Si tratta di un fenomeno che richiede – in Italia come negli altri paesi ad economia avanzata - un profondo cambiamento nella gestione della salute individuale e della assistenza sanitaria.

Oggi la tecnologia digitale - sempre più basata su dispositivi mobili - consente di dare una risposta a questa emergenza per la salute della persona e l'economia del paese. Seppur con velocità diversa tra i paesi, questo processo di trasformazione è già iniziato (1).

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

Recentemente è stato sviluppato e pubblicato un quadro di riferimento per definire le categorie tecnologiche relative a *Salute Digitale*, *Medicina Digitale* e *Terapie Digitali* (**tabella 1**) (2-3). L'aggiornamento di termini quali “Telesanità” e “Telemedicina” e l'adozione di una terminologia condivisa a livello internazionale è di particolare importanza per allineare il nostro paese, già gravato da un pesante ritardo nel-

| PRODOTTI                        | SALUTE DIGITALE                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | MEDICINA DIGITALE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                          |
|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | TERAPIE DIGITALI                                                                                                                                                                         |
| <b>DEFINIZIONE</b>              | La Salute Digitale comprende tecnologie, piattaforme e sistemi che coinvolgono i consumatori negli stili di vita, nel benessere ed in finalità correlate alla salute; che servono per acquisire, archiviare o trasmettere dati sanitari e/o supportare le scienze della vita e le attività cliniche. | La Medicina Digitale comprende software e/o prodotti hardware basati su prove cliniche di efficacia, intesi a realizzare misure e/o interventi a favore della salute umana.                                                                                                                                                                                                  | Le Terapie Digitali erogano interventi terapeutici basati su prove cliniche di efficacia per prevenire, gestire o trattare un disturbo medico o una malattia.                            |
| <b>PROVE CLINICHE</b>           | In genere non richiedono prove cliniche di efficacia.                                                                                                                                                                                                                                                | Per tutti i prodotti di Medicina Digitale è richiesta la dimostrazione di efficacia attraverso prove cliniche.                                                                                                                                                                                                                                                               | Per tutte le Terapie Digitali è richiesta la dimostrazione di efficacia attraverso prove cliniche e risultati di esito ottenuti nel contesto della pratica medica ( <i>Real World</i> ). |
| <b>APPROVAZIONE REGOLATORIA</b> | Questi prodotti non rientrano nella definizione regolatoria di dispositivo medico e non richiedono una supervisione da parte di enti regolatori.                                                                                                                                                     | I requisiti sulla supervisione regolatoria dei prodotti di Medicina Digitale variano. I prodotti classificati come dispositivi medici richiedono l'autorizzazione o l'approvazione. I prodotti usati come strumento per sviluppare farmaci, dispositivi o prodotti medici richiedono l'accettazione da parte della appropriata divisione di revisione dell'ente regolatorio. | Le Terapie Digitali devono essere valutate, approvate o certificate da enti regolatori come richiesto per supportare le dichiarazioni di rischio, efficacia e destinazione d'uso.        |

**Tabella 1.** Definizioni e caratteristiche dei prodotti di Salute Digitale, Medicina Digitale e Terapia Digitale.

lo sviluppo digitale, alla evoluzione tecnologica del nuovo decennio.

Per lo sviluppo della salute digitale, l'emergenza e la *nuova normalità* COVID hanno rappresentato un fattore di accelerazione inimmaginabile fino a pochi mesi fa. Criticità discusse per anni da commissioni e gruppi di studio sono stati risolti in poche settimane di fronte alla constatazione che tecnologie quali Telemedicina Digitale e Terapie Digitali erano le uniche modalità in grado di offrire assistenza di qualità e continuativa.

La sanità degli anni '20 sarà diversa rispetto a quella dei decenni precedenti. Stiamo oggi assistendo al passaggio da una sanità “*centrata sul consumo*” ad una “centrata sulla persona”, che permette ai cittadini di avere una nuova e diversa responsabilità nella gestione della propria salute. Tali cambiamenti riguardano l'*empowerment* del paziente, l'autogestione, il processo decisionale condiviso con il medico e anche l'orientamento dei servizi sanitari verso il raggiungimento degli obiettivi di vita degli individui [1].

L'attuazione in Germania della nuova legge sulla salute digitale (*Digitales Versorgungsgesetz - DVG*) che prevede trasferimento sui canali digitali di gran parte della interazione tra medico e paziente ed il rimborso delle terapie digitali e di altre tecnologie sanitarie digitali, in vigore dal gennaio 2020, rappresenta il punto di svolta per l'ingresso della salute digitale nella pratica medica europea [4].

Seppur con velocità diverse tra i paesi, la corsa verso la salute digitale è iniziata [5]. Tra qualche anno, come la musica, anche il farmaco forse sarà acquistato in abbonamento, non più un prodotto, ma un servizio.

### **Giuseppe Recchia**

*Co-Founder and CEO daVinci Digital Therapeutics*

### **Bibliografia**

1. G.Recchia, D.M.Capuano, N.Mistri, R.Verna. *Digital Therapeutics-What they are, what they will be*. Acta Scientific Medical Sciences 4.3 (2020): 01-09.
2. J.Goldsack et al. *Digital Health, Digital Medicine, Digital Therapeutics (DTx): What's the difference?* [Leggi](#) (2019)
3. Digital Therapeutic Alliance. *Digital Therapeutics: Combining Technology and Evidence-based Medicine to Transform Personalized Patient Care*. [Leggi](#) (2018)
4. Deutscher Bundestag. *Digitale-Versorgung-Gesetz-DVG* (2019).
5. Accenture. *The race is on. Taking advantage of digital platforms for medical technology*. [Leggi](#) (2018)



2



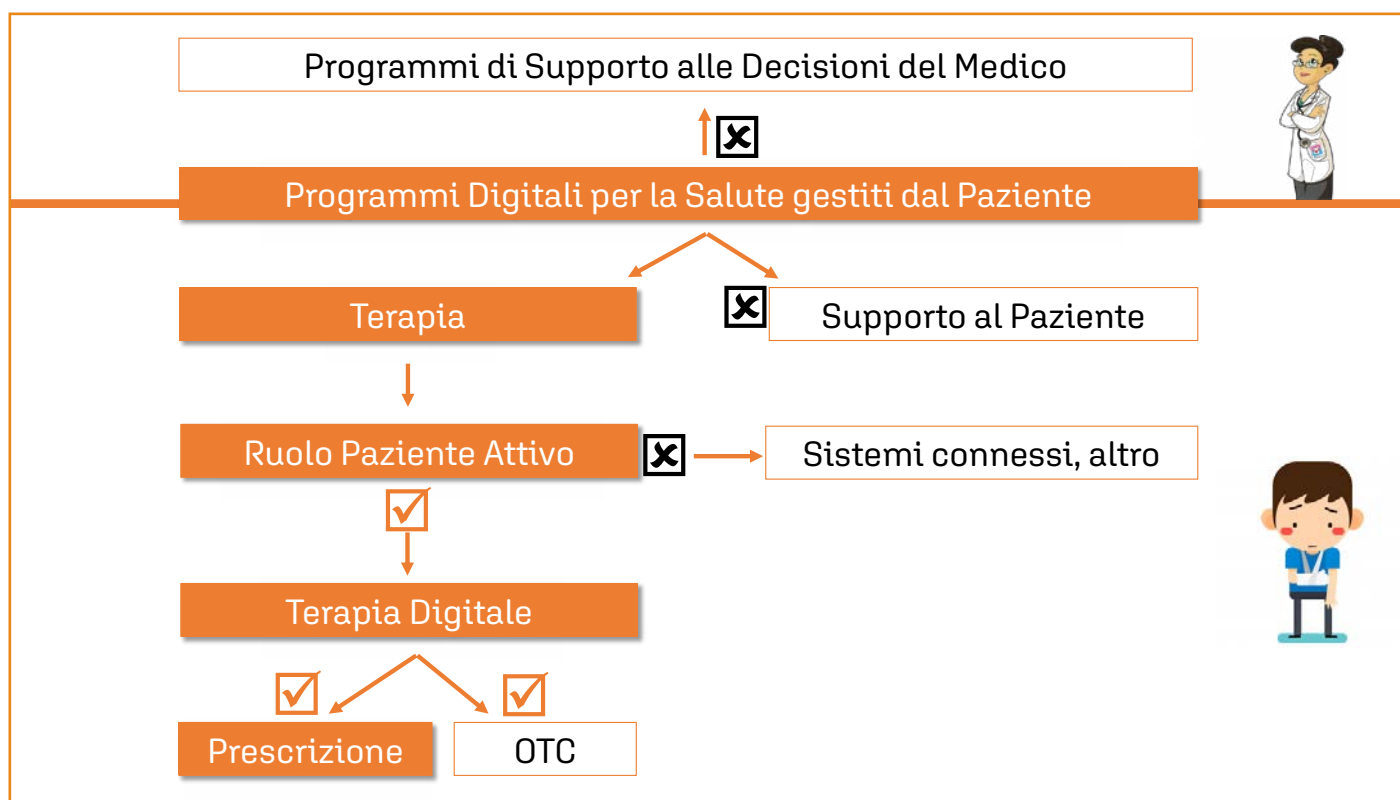
**Che cosa sono i**

***Digital Therapeutics?***

Avete mai sentito parlare di Terapie Digitali (in inglese “*Digital Therapeutics*” spesso indicate con l’acronimo “DTx”)? Nonostante da alcuni anni se ne stia parlando molto in tutto il Mondo, ad oggi nessuna di esse è ancora disponibile in Italia.

Parliamo delle Terapie Digitali da prescrizione medica, ovvero *Prescription Digital Therapeutics*, che sono la più recente opzione terapeutica per il trattamento di molte malattie croniche e di diverse dipendenze, molto promettenti non solo nel vasto ambito della salute Mentale ma anche in tutto il resto della Medicina [1].

In Italia, non essendoci ancora nessuna Terapia Digitale da prescrizione medica utilizzabile in ambito clinico, quando si sente parlare un medico che riferisce di utilizzare uno o più software in ambito terapeutico, in associazione ad un altro intervento terapeutico o di supporto ad altre cure, stiamo parlando di qualche cosa d’altro [2].



**Figura 1.** Che cosa sono ✓ e che cosa non sono ✗ i Digital Therapeutics

Ma cosa? Facciamo un poco di chiarezza ....

All’interno della grande e confusa categoria delle tecnologie digitali per la salute (“*Digital Health Technologies*”) vi sono centinaia di migliaia di applicazioni con le più diverse finalità, dalla diagnosi al monitoraggio della malattia, al supporto alle decisioni del medico, all’intervento nei confronti della malattia.

Limitandoci alle applicazioni utilizzate dal paziente, la quasi totalità è rappresentata da programmi di supporto (“PSP”, ovvero “*Patient Support Program*”) [2].

I programmi di supporto al paziente sono interventi di varia tipologia, organizzativa, digitale ed altro, che non hanno proprietà terapeutica, bensì 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 proprio medico, offrire strumenti di screening o di monitoraggio della progressione della malattia o della terapia e infine di favorire la adesione del paziente alla terapia.

Si tratta di interventi che possono risultare utili in molti casi, ma non rappresentano una vera e propria terapia.

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 il quale dopo ingestione viene attivato nello stomaco e che 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 della aderenza alla terapia, non di terapia.

Pertanto, se le Terapie Digitali non sono programmi di supporto al paziente o “medicine digitali”, che sono sono?

Le Terapie Digitali possono essere definite come *interventi terapeutici mediati da un software, indicati per una specifica malattia, e progettati per modificare il comportamento di un paziente allo scopo di migliorare gli esiti della sua malattia*.

Questi interventi terapeutici digitali devono necessariamente essere sviluppati attraverso una sperimentazione clinica randomizzata e controllata, ovvero essere basati su nette evidenze cliniche di efficacia.

Inoltre una Terapia Digitale può essere utilizzata in associazione o meno ad altri interventi terapeutici basati sulle evidenze come, ad esempio, un farmaco o altro.

Le Terapie Digitali in alcuni casi rappresentano interventi sanitari già rimborsati da servizi sanitari pubblici, come accade in Inghilterra ed in Germania, e sono prescritte, nella gran parte dei casi, dal medico, anche se alcune app che rispondono ai criteri di definizione di “Terapie Digitali” possono essere offerte al paziente direttamente dal produttore, come accade con il farmaco da banco.

Le Terapie Digitali possono operare in due modalità diverse, ovvero in modo indipendente da un farmaco (o da un altro intervento terapeutico “classico”) oppure in combinazione con esso.

In modalità indipendente o *standalone*, la Terapia Digitale è tipicamente un erogatore di Terapia Cognitivo Comportamentale (CBT), una forma di psicoterapia basata sul presupposto teorico che vi sia una stretta relazione tra pensieri, emozioni e comportamenti e che pertanto operando su alcuni pensieri sia possibile modificare i comportamenti del paziente.

Anche la psicoeducazione, il colloquio motivazionale, il training autogeno, la *mindfulness* o altri interventi mediati dal suono sono presupposti teorici adeguati per la produzione di un algoritmo terapeutico.

Volendo utilizzare una analogia con il farmaco, ogni Terapia Digitale è composta da un Principio Attivo e da uno o più Eccipienti.

Nel campo delle Terapie Digitali, il principio attivo è l'algoritmo terapeutico che rappresenta l'elemento responsabile dell'effetto clinico, sia esso positivo (“*beneficio clinico*”) che negativo (“*effetto indesiderato*”).

Rispetto alla progettazione del principio attivo, abbiamo due opzioni principali (3-4):

- utilizzare un Principio Attivo disponibile in letteratura scientifica (ad esempio una Terapia Cognitiva Comportamentale già consolidata) ed in questo caso la Terapia Digitale diventa una modalità alternativa di erogazione di un trattamento noto.
- affidarsi ad un Principio Attivo creato ex novo, utilizzando diverse modalità di intervento miscelando in maniera originale elementi di Terapia Cognitiva Comportamentale, Colloquio Motivazionale, Psicoeducazione ed altro, elaborati sulla base della esperienza del paziente, del caregiver, del medico specialista e dell'equipe di sviluppo dell'algoritmo.

Allo stesso modo di come accade in un farmaco tradizionale, lo scopo dell'eccipiente è quello “dare forma” al principio attivo e favorirne la assunzione, rendendolo il più digitalmente biodisponibile possibile: abbiamo moduli per il rewarding del paziente, moduli di gamification, reminders 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 etc (1).

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.

Per concludere, vediamo che le DTx possono essere, ad oggi, utilizzate per il trattamento di numerose ed eterogenee condizioni patologiche:

- Depressione
- Dipendenza da Sostanze da Abuso
- Dipendenza da Sostanza da Oppiacei
- Dipendenza da Nicotina
- Obesità
- Reazioni avverse da farmaci antineoplastici
- ADHD
- Disturbi dello Spettro Autistico
- Insonnia cronica
- Insonnia occasionale
- Ipertensione Arteriosa
- Schizofrenia
- Disturbo d'ansia generalizzato
- Disturbi dell'alimentazione
- Asma
- Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva
- Diabete Tipo 2

### **Valerio Rosso**

*daVinci Digital Therapeutics, Milano -*

*Psichiatria ASL CN1 Regione Piemonte, Cuneo*

### **Bibliografia**

1. G.Recchia, D.M.Capuano, N.Mistri, R.Verna. Digital Therapeutics-What they are, what they will be. Acta Scientific Medical Sciences 4.3 (2020): 01-09.
2. Terapie Digitali. App, PSP Supporto al Paziente o Terapie Digitali? [Leggi](#)
3. Psichiatria Digitale. Ricerca, Sviluppo e Sperimentazione Clinica delle Terapie Digitali. [Leggi](#)
4. Terapie Digitali. Sviluppo Clinico delle Terapie Digitali / Digital Therapeutics. [Leggi](#)



3



# ***Digital Therapeutics – Ricerca & Sviluppo***

Le Terapie Digitali sono basate su prove di efficacia ottenute attraverso sperimentazione clinica. Pur presentando varie analogie con il farmaco e con i dispositivi medici, il processo di ricerca e sviluppo della Terapia Digitale è caratterizzato da aspetti specifici che devono essere considerati in fase di progettazione [1].

Si tratta di un processo iterativo ed evolutivo e pertanto da alcune fasi dello sviluppo è possibile ritornare alla fase di elaborazione del software, aggiornarlo sulla base dell'esperienza maturata e proseguire nello sviluppo senza una interruzione con il fine di un miglioramento progressivo della terapia. Diversamente, lo sviluppo del farmaco è un processo lineare, nel quale non è possibile alcun intervento sul principio attivo (ad esempio per modificare una configurazione molecolare associata ad un particolare effetto indesiderato), che comporterebbe l'interruzione dello sviluppo [2].

Anche nella successiva fase di commercializzazione, il principio attivo farmacologico non deve essere modificato nel corso del suo ciclo di vita. La terapia digitale invece è essenzialmente evolutiva ed apprende continuamente sulla base dell'esperienza d'uso. Ciò consente di aggiornare periodicamente il software allo scopo di migliorare i risultati terapeutici.

La prima parte del percorso di ricerca e sperimentazione delle Terapie Digitali viene condotta in "laboratorio" e consiste nello sviluppo dell'intervento terapeutico e nella successiva digitalizzazione, con l'ottenimento della forma digitale appropriata all'indicazione terapeutica (*app*, videogioco etc), che viene decisa in genere da un board di esperti di varie discipline.

Una volta ottenuta la prima versione del software e della forma digitale, inizia lo sviluppo clinico sul paziente, che può essere suddiviso in pilota e completo.

Lo sviluppo pilota ha l'obiettivo di produrre i dati ed informazioni in grado di permettere una valutazione appropriata sulla opportunità di proseguire lo sviluppo della terapia. Nello sviluppo della terapia sono previsti dei pre-test sui pazienti (principalmente per valutazione di *User Experience* ed *User Interface*, o per testare gli eccipienti digitali), per poi passare allo studio clinico pilota, condotto su un numero limitato di pazienti, nel quale la terapia digitale viene somministrata al paziente in condizioni controllate d'uso, con o senza controllo. Con tale studio pilota si potranno ottenere indicazioni preliminari sulla efficacia e sulla tolle-

rabilità della terapia e valutazioni soggettive del paziente sul suo utilizzo. In molti casi questo studio è utilizzato a finalità di marcature CE per la certificazione della terapia digitale come dispositivo medico, nell'area europea.

I risultati degli studi della fase pilota consentono eventuali interventi sull'algoritmo per modificare il principio attivo digitale, allo scopo di migliorare l'esito terapeutico atteso. Consentono inoltre la modifica degli eccipienti digitali, aggiornando o aggiungendo nuovo software inteso a migliorare l'esperienza dell'utente e la bio-disponibilità del principio attivo [3].

La decisione di progredire allo sviluppo completo verrà quindi presa considerando i diversi aspetti, sia di natura tecnica (qualità del software, interfaccia, utilità etc) che strategica e commerciale (competitori, costi, probabilità di inserimento nella pratica medica etc).

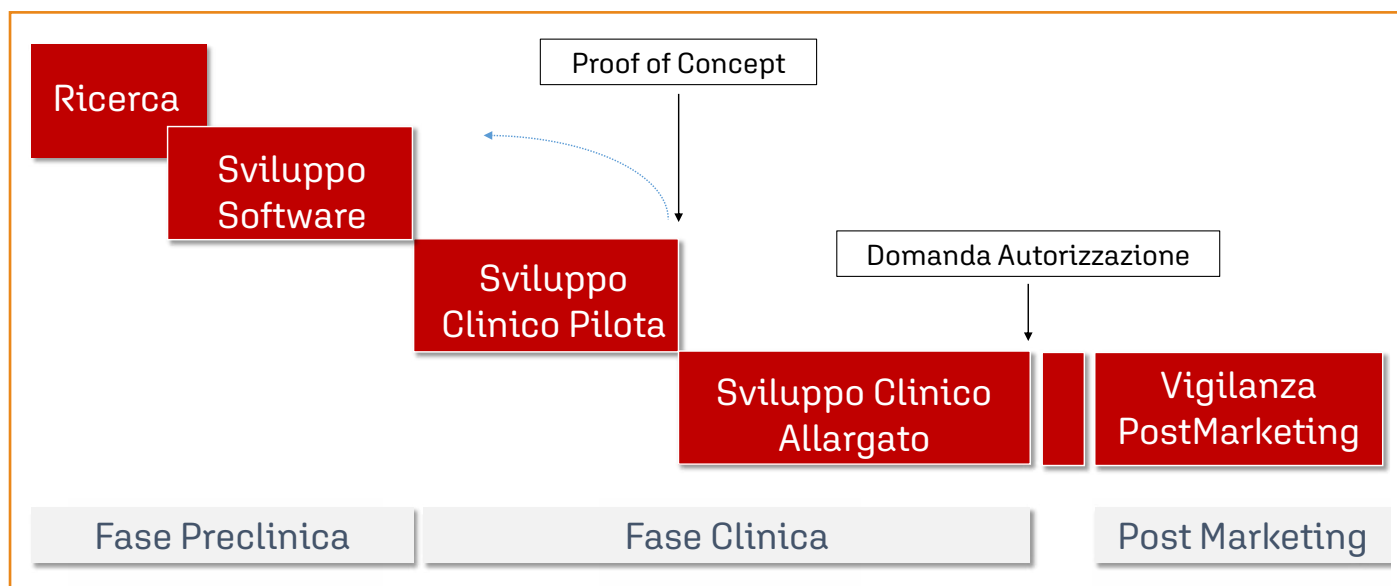
La fase di sviluppo completo consiste essenzialmente nella sperimentazione clinica randomizzata e controllata a finalità confirmatoria che deve garantire la prova del beneficio clinico della terapia ai fini della approvazione regolatoria, del rimborso da parte di sistemi sanitari pubblici o di assicurazioni, della prescrizione da parte del medico e della assunzione da parte del paziente.

Il disegno dello studio clinico randomizzato e controllato a finalità confirmatoria varia in rapporto all'utilizzo atteso della terapia digitale.

Nel caso di sviluppo di Terapie Digitali "*Plug-in*" oppure autonome dal farmaco (*standalone*) in combinazione con uno specifico farmaco, la sperimentazione deve dimostrare la superiorità terapeutica della combinazione farmaco – terapia digitale nei confronti del farmaco e la non inferiorità per quanto riguarda la tollerabilità.

Nel caso invece di sviluppo di Terapie Digitali autonome dal farmaco (*standalone*), in eventuale aggiunta (*add-on*) alla terapia usuale del paziente, la sperimentazione deve dimostrare la superiorità terapeutica della terapia digitale rispetto al *placebo digitale*, entrambi aggiunti alla terapia usuale [1].

In tale caso, il *placebo digitale* è rappresentato da una *app* simile nella forma, ma in grado di fornire solamente informazioni generiche e descrittive sulla salute senza alcun tipo di intervento [2-3].



**Figura 1.** Piano di Ricerca, Sviluppo e Sorveglianza Post Marketing di un Digital Therapeutic. Nella fase clinica pilota è possibile modificare il software sulla base dell'esperienza maturata, secondo il principio di sviluppo iterativo.

Il principio attivo digitale sottoposto alla sperimentazione clinica confirmatoria viene presentato nella forma che sarà successivamente commercializzata e non potrà pertanto essere oggetto di variazioni o di modifiche, sebbene taluni sostengano la possibilità di variazione entro “finestre di possibile modifica” [4].

Dopo l'immissione in commercio, la vigilanza post marketing delle Terapie Digitali deve essere svolta per gestire eventuali eventi avversi e alimentare in maniera retro-azionata un feedback sulla terapia stessa.

**Massimo Beccaria**

*daVinci Digital Therapeutics, Milano*

### Bibliografia

1. G.Recchia, D.M.Capuano, N.Mistri, R.Verna. *Digital Therapeutics-What they are, what they will be*. Acta Scientific Medical Sciences 4.3 [2020]: 01-09.
2. Psichiatria Digitale. Ricerca, Sviluppo e Sperimentazione Clinica delle Terapie Digitali. [Leggi](#)
3. Terapie Digitali. Sviluppo Clinico delle Terapie Digitali / Digital Therapeutics. [Leggi](#)
4. J.Torous et al. Towards a consensus around standards for smartphone apps and digital mental health. *World Psychiatry* 18:1 – February 2019



4

**STAY  
AT  
HOME**

**Norme e regole**



L'attuale Direttiva dispositivi medici 93/42/CEE e il futuro Regolamento 2017/745 includono fra i dispositivi medici qualunque software destinato a essere impiegato sull'uomo per il trattamento o attenuazione di malattie e disabilità, includendo quindi i *Digital Therapeutics* (DTx). Pertanto, questi devono rispondere ai requisiti essenziali del Regolamento: in estrema sintesi, devono essere sicuri, efficaci, e avere qualità costante.

In Europa i dispositivi medici sono suddivisi in quattro classi di rischio crescente: I, IIa, IIb, III. La regola 11 dell'allegato VIII del nuovo regolamento sembra collocare i DTx in classe I a causa della mancanza di diretto riferimento a software terapeutici: infatti, la regola 11 non cita in alcun modo una destinazione d'uso terapeutica, limitandosi a citare il "fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici". Gli autori invece ritengono che i DTx dovrebbero essere inseriti nelle classi di rischio IIa e IIb, perché comunque destinati a fornire una prestazione clinica sotto forma di terapia.

Durante lo sviluppo di DTx, i fabbricanti possono sfruttare gli standard internazionali per ottenere prodotti che siano conformi ai requisiti della legislazione europea. I principali standard sono quelli disponibili per la corretta creazione



di un impianto di gestione di qualità in ambito medico, ISO 13485, e per la definizione di un piano di gestione del rischio di prodotto, ISO 14971. A questi si affiancano standard specificatamente destinati alla categoria dei software as a medical device, in particolare la IEC 62304, relativa alla gestione del ciclo di vita del software, e IEC 62366, applicazione di ingegneria dei fattori umani alla prevenzione dell'errore umano. Il fabbricante che si conforma a questi standard si assicura che al termine della fase di sviluppo il dispositivo sia stato dotato di adeguati mezzi di mitigazione del rischio. La sicurezza del dispositivo include per definizione anche la sicurezza dei dati, quindi il fabbricante deve anche assicurarsi che il dispositivo rispetti i requisiti di Privacy dettati dal GDPR, sviluppando un approccio atto a garantire l'integrità dei dati personali dei pazienti, includendo aspetti di cybersicurezza e prevenzione di data breach sia involontari che causati da hackeraggio.

Al termine dello sviluppo la IEC 62304 impone un piano di test atto a verificare la coerenza con i requisiti di progetto e che includa test per verificare le misure dettate dall'analisi di rischio. Completata la verifica tecnica, i produttori dovrebbero anche valutare l'impatto dell'interfaccia utente sul rischio paziente, per mezzo delle tecniche indicate dalla IEC 62366.

Conclusa la verifica tecnica, il fabbricante può completare la valutazione clinica del dispositivo, che deve prevedere endpoint di sicurezza del dispositivo, ed assicurare che l'efficacia sia paragonabile con lo stato dell'arte. In questa fase i fabbricanti possono fare affidamento sullo standard ISO 14155, adeguato all'applicazione delle Good Clinical Practices per la sperimentazione clinica dei dispositivi medici.

Il regolamento impone al fabbricante di effettuare sorveglianza e vigilanza sul dispositivo sul mercato, per verificare durante l'utilizzo nella pratica clinica che il dispositivo confermi il profilo rischio-beneficio ipotizzato. Inoltre, il fabbricante dovrebbe prevedere valutazioni di efficacia nell'utilizzo reale per mezzo di un piano di Post Market Clinical Follow-up, che può essere integrato da studi definiti con l'aiuto della norma ISO 14155.

**Alice Ravizza**

*UseMeD, Torino*



5



diaghi

KB BČE EBC 2015



diaghi



**HTA e Rimborso**

## Premessa

Le *Digital Therapeutics* (DTx) rappresentano l'evoluzione più recente nella lunga storia delle “medicine – terapie” dopo l'introduzione dei principi attivi di sintesi (acido acetil salicilico – 1899), delle biotecnologie (insulina da DNA ricombinante – 1982) e dopo le terapie avanzate (medicinali di terapia genica, medicinali di terapia cellulare somatica, medicinali di ingegneria tissutale e medicinali per terapie avanzate combinate - <https://www.aifa.gov.it/fr/terapie-avanzate>).

Il punto cruciale è il confine, sul piano normativo e delle procedure regolatorie, tra dispositivi medici (DM) e medicinali - terapie nell'ambito delle DTx.

## Cornice normativa

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

Per quanto riguarda l'Italia, il regolamento europeo dei DM 2017/745 lascia aperta la questione che le DTx siano materia del Ministero della Salute - Dipartimento dei Farmaci e dei DM, in quanto DM, o dell'Agenzia Italiana del Farmaco-AIFA, in quanto *farmaci-terapia*. Una specifica e chiara direttiva europea regolamenterebbe e renderebbe coerente e condivisa la cornice normativa delle DTx, permettendo realmente di stabilirne il valore terapeutico aggiuntivo e il guadagno in termini di salute per il paziente.

## Procedure regolatorie di valutazione e rimborso

Dal punto di vista del sistema sanitario e dei *payers*, un'innovazione tecnologica non può costituire di per sé un'innovazione terapeutica. A tal proposito, risulta necessario condurre delle valutazioni sul grado di innovatività terapeutica delle DTx attraverso la metodologia e i criteri definiti da AIFA per i medicinali (bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiuntivo e qualità delle prove), per esempio tramite studi clinici controllati. Infatti, le modalità e le procedure di HTA delle DTx costituiscono l'elemento essenziale ai fini della definizione dell'accesso e del rimborso.



A partire dalle valutazioni del *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* di *Deprexis* per il trattamento della depressione e di *Sleepio* per il trattamento dell'insonnia, fino alle più recenti autorizzazioni all'uso di *Somryst* per l'insonnia cronica e *reSET* per il disturbo da uso di sostanze da parte dell'*Food and Drug Administration (FDA)*, per i DTx ad alto valore terapeutico aggiuntivo sono state previste procedure di HTA sovrapponibili a quelle dei farmaci, tramite studi clinici randomizzati di valutazione di efficacia e tollerabilità versus placebo digitale o trattamento standard.

Pertanto, sulla base delle caratteristiche e delle finalità d'uso, si propone che le Terapie Digitali:

- utilizzino i percorsi regolatori di valutazione, propri sia dei farmaci che delle Terapie Avanzate, ai fini sia dell'autorizzazione alla immissione in commercio che del rimborso da parte del Sistema Sanitario Nazionale;
- vengano valutate con il modello HTA proposto dal NICE e da noi adattato e sviluppato;
- vengano rimborsate secondo categorie omogenee con i farmaci nei casi di indicazioni terapeutiche già esistenti e in accordo al valore terapeutico negli altri casi, in analogia a quanto avviene per i farmaci con nuove indicazioni.



## **DTx - patologie croniche e Piano Nazionale Cronicità**

In Italia, uno specifico settore di interesse per l'applicazione e il rimborso delle DTx è rappresentato dai *Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali* (PDTA) nell'ambito e come parte integrante dei *Piani Nazionali* a cura del Ministero della Salute (es. Diabete, Cronicità) e come implementazione del *Nuovo Sistema di Garanzia dei Livelli Essenziali di Assistenza* (LEA) [GU 14/06/2019]. È importante sottolineare che per le DTx non sarebbero necessarie specifiche e standard modalità di rimborso, ma contestualizzate alle metodologie di applicazione dei criteri e di rimborso riferite ai singoli LEA.

Infine va sottolineato che la pandemia CoViD ha enormemente incrementato in Italia l'uso del digitale e in particolare dello smart working 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 €. La dimensione di tale finanziamento costituisce un ambito particolarmente rilevante per lo sviluppo e il rimborso in Italia delle DTx.

## **Conclusione**

In conclusione, le tecnologie digitali offrono un'opportunità rilevante per apportare i cambiamenti necessari a orientare l'assistenza sanitaria europea. Considerare le DTx come una strategia terapeutica aggiuntiva o sostitutiva al farmaco e integrata nei PDTA, porterebbe il nostro paese verso un percorso più sostenibile, al contempo migliorando gli esiti di salute dei pazienti.

**Nello Martini**

*Fondazione RES, Roma*

The background of the entire image is a bright yellow surface scattered with numerous white, oblong capsules. Each capsule has a thin horizontal line across its center. The capsules are oriented in various directions, creating a dynamic and textured background.

6

***Digital Therapeutics***

**e Farmaci:**

**una convergenza**

**obbligata**

Le Terapie Digitali rappresentano una nuova opportunità di trattamento che il medico può offrire al paziente. In quale relazione stanno con il farmaco?

Per molte malattie, soprattutto di natura infettiva ed oncologica, il farmaco rappresenta l'opzione terapeutica primaria. Per altre, il suo ruolo è assai meno decisivo.

Nel trattamento di varie malattie croniche associate a stili di vita disfunzionali, l'efficacia della terapia farmacologica risulta parziale, talora trascurabile. Con il farmaco si possono talora contrastare gli effetti degli stili di vita inappropriati, non modificarli. L'efficacia della terapia di una malattia cronica non dipende inoltre dal solo farmaco, ma richiede il coinvolgimento e la partecipazione attiva del paziente, che ha bisogno di informazione, formazione, supporto, motivazione.

Intervenire su tali comportamenti disfunzionali del paziente, in modalità coinvolgente e fornendo informazione e supporto, rappresenta la sfida primaria – sebbene non esclusiva - delle Terapie Digitali.

Le indicazioni terapeutiche delle Terapie Digitali ad oggi approvate o in fase di sviluppo avanzato sono rappresentate da malattie mentali, metaboliche, dipendenze [1] (**tabella 1**).

| <b>Terapia Digitale</b> | <b>Produttore</b>  | <b>Fase</b>       | <b>Indicazione Terapeutica</b>  |
|-------------------------|--------------------|-------------------|---------------------------------|
| Deprexis                | GAIA AG            | Approvato 2009    | Depressione                     |
| Sleepio                 | Big Health         | Approvato 2013    | Insonnia                        |
| Reset                   | Pear Therapeutics  | Approvato 2017    | Dipendenza da sostanza da abuso |
| Reset-O                 | Pear Therapeutics  | Approvato 2018    | Dipendenza da oppiacei          |
| Oleena                  | Voluntis           | Approvato 2019    | Sintomi associati a neoplasia   |
| Somryst                 | Pear Therapeutics  | Approvato 2020    | Insonnia cronica                |
| Endeavor                | Akili Laboratories | Approvato 2020    | ADHD Bambino                    |
| Hypertension            | CureApp            | Sviluppo Avanzato | Ipertensione arteriosa          |
| Smoking Cessation       | Cure App           | Sviluppo Avanzato | Disassuefazione dal fumo        |
| AKL-T02                 | Akili Laboratories | Sviluppo          | Disturbi Spettro Autistico      |
| PEAR-004                | Pear Therapeutics  | Sviluppo          | Schizofrenia                    |

**Tabella 1.** *Elenco delle Terapie Digitali approvate e in fase di sviluppo clinico avanzato.*

Per alcune di queste [quali il disturbo dello spettro autistico] le Terapie Digitali potrebbero rappresentare la prima terapia autorizzata, per altre [quali la depressione maggiore] una nuova opzione terapeutica.



Quale processo decisionale dovrà seguire il medico nel trattare un paziente con depressione maggiore, avendo a disposizione due opzioni (farmaco e terapia digitale) con la medesima indicazione terapeutica e diversa tecnologia (chimica e digitale)? Più in generale, quale è il posizionamento nel percorso terapeutico (*place-in-therapy*) delle terapie digitali?

Nei confronti del farmaco, le Terapie Digitali possono essere (a) utilizzate come alternativa e pertanto sostituirlo (b) aggiunte (*add-on*) (c) combinate con una specifica molecola. Ad oggi, gran parte delle Terapie Digitali approvate o in sviluppo rientra nelle prime 2 categorie, la sfida dei prossimi anni è rappresentata dalla terza.

Alcuni analisti hanno indicato le Terapie Digitali come una possibile minaccia per l'impresa del farmaco [2], in quanto possono sostituire il farmaco e consentire l'accesso in modo continuo a dati *Real World / Real Time Data* su autorizzazione del paziente. Hanno intravisto inoltre, da parte delle imprese tecnologiche, la possibilità di un dialogo diretto con il paziente, oggi precluso all'impresa farmaceutica.

Rispetto a questo, sono assai più rilevanti le seguenti opportunità, che derivano dalla collaborazione tra imprese del farmaco e di Terapie Digitali.



- **Migliorare gli esiti di salute per il paziente**

L'uso congiunto (add-on o combinazione) di terapie con medesima indicazione e diverso meccanismo d'azione può offrire al paziente vantaggi in termini di efficacia e tollerabilità e rappresentare l'opzione a maggior valore terapeutico.

- **Aumentare il valore del farmaco**

L'effetto additivo o sinergico delle Terapie Digitali con il farmaco viene attribuito a quest'ultimo nel caso in cui la responsabilità di marketing, distribuzione e informazione scientifica siano della impresa farmaceutica.

- **Prolungare il ciclo di vita del farmaco**

La combinazione tra un farmaco a brevetto scaduto e Terapie Digitali consente di sviluppare una nuova terapia, che può essere utilizzata in via esclusiva della impresa farmaceutica e che potrebbe ottenere un rimborso addizionale per la componente digitale.

- **Accesso ad informazioni Real Time / Real World**

I dati generati dalle Terapie Digitali interessano tutti gli elementi della terapia, compresi gli eventuali farmaci utilizzati. Qualora autorizzati dal paziente, tali *Real World / Real Time Data* possono essere condivisi in forma anonima con l'impresa farmaceutica, che in tal modo ha la possibilità di accesso ad una quantità di dati ad oggi senza confronto, per personalizzare o migliorare l'efficacia terapeutica del proprio farmaco.

Per questi motivi, varie imprese farmaceutiche internazionali negli ultimi anni hanno sottoscritto accordi di collaborazione con imprese tecnologiche per lo sviluppo di Terapie Digitali [1]. Nessuna di queste è italiana, ma è solo questione di tempo.

**Giuseppe Recchia**

*daVinci Digital Therapeutics, Milano*

## **Bibliografia**

1. TerapieDigitali. *Terapie Digitali e Farmaco, sostituzione o combinazione?* [Leggi](#)
2. eyeforpharma. *Digital Therapeutics: pharma's threat or opportunity.* [Leggi](#)



7



**App, PSP Supporto  
al Paziente o  
*Digital Therapeutics?***

Spesso si usano in maniera interscambiabile termini come App per la salute, *Patient Support Program* (PSP) e Terapie Digitali. Questo accade perché molte volte la tecnologia sottostante è la medesima (un app per smartphone), ma si commette un errore perché ciascuno di questi termini identifica ambiti, obiettivi e target diversi. Nell'errore incorrono non solo i non addetti ai lavori, ma spesso anche esperti di tecnologia (e di salute digitale) che pensano di parlare della stessa cosa.

Cerchiamo quindi di capire le differenze di significato dei diversi termini – App PSP Terapie Digitali – e le modalità per utilizzare gli strumenti ad essi associati al fine di fornire la migliore assistenza al paziente.

## **App di salute**

Le App (abbreviazione di applicazioni per smartphone e tablet), sono dei software che permettono di eseguire determinate funzioni. Sono più di 325.000 le App per la salute presenti sui principali Store, la maggior parte delle quali sono rivolte all'alimentazione, al benessere, agli stili di vita e all'esercizio fisico [1]. Un numero questo destinato ad aumentare in futuro per l'elevato interesse da parte di produttori e fruitori. Gli obiettivi delle App di salute sono numerosi e diversi tra loro. Tra questi: il maggiore coinvolgimento del paziente nella cura, una migliore aderenza alla terapia, uno stile di vita sano, una migliore comunicazione tra medico e paziente, l'attivazione di innovativi servizi sanitari e la riduzione dei loro costi.

Dal punto di vista funzionale le App si presentano in diversi modi. Possono essere semplici software informativi (che forniscono cioè informazioni generali ai cittadini/pazienti), software che forniscono indicazioni terapeutiche (al medico o al paziente, sulla base o meno di dati raccolti attraverso la stessa app), software che registrano informazioni da parte del paziente/cittadino (per via diretta attraverso i sensori di cui lo smartphone è dotato o per via indiretta attraverso la risposta a semplici questionari) o software che monitorano parametri vitali (per esempio la temperatura, la pressione, la frequenza cardiaca) magari raccolti automaticamente da braccialetti o orologi intelligenti. Possono essere anche software ad uso esclusivo del medico per fare diagnosi, dosare farmaci o, attraverso appendici tecnologiche da usare insieme allo smartphone, eseguire esami di approfondimento tipici dei dispositivi medici.



Poche App di salute richiedono una prova a sostegno delle affermazioni di efficacia, mentre per la maggior parte di esse non è necessaria realizzare alcuno sviluppo clinico, in quanto limitate a semplici azioni di registrazione dei dati.

## **PSP – Patient Support Programs Digitali**

Da alcuni anni i PSP, Programmi di Supporto al Paziente (*Patient Support Programs*) sono divenuti popolari nelle imprese farmaceutiche. Si tratta di interventi di varia natura – organizzativa, digitale ed altro – che non hanno proprietà terapeutica, bensì lo scopo di ottimizzare la terapia (farmacologica o di altro tipo) che il paziente sta assumendo [2].

L'efficacia dimostrata dal farmaco nel contesto artificiale della sperimentazione clinica a finalità regolatoria è assai diversa da quella osservata nelle reali condizioni di impiego.

- Nella sperimentazione clinica vengono artificialmente create delle situazioni in grado di favorire la miglior risposta terapeutica. I pazienti sono selezionati, la aderenza alla terapia viene garantita dall'intervento di operatori sanitari, le interazioni con farmaci ed alimenti vengono evitate.



In queste circostanze l'efficacia è quella massima possibile in rapporto alle caratteristiche farmacologiche della terapia.

- Nel mondo reale i pazienti non sono selezionati, spesso non assumono il farmaco o lo assumono in modalità non corretta (ad esempio nel caso di farmaci inalati), talora l'effetto dei farmaci risente di interferenze da parte di altri farmaci o alimenti.

In queste circostanze l'efficacia del farmaco può essere anche sensibilmente inferiore a quella osservata nella sperimentazione clinica.

I PSP possono avere lo scopo di agevolare l'accesso del paziente alla terapia e soprattutto di ricreare condizioni che possano favorire il miglior utilizzo possibile del farmaco, ad esempio ricordando il momento della assunzione o informando sulle interazioni negative.

Nel caso di PSP Digitali, si tratta nella gran parte dei casi di "App" che hanno lo scopo di:

- registrare informazioni del paziente, come diari clinici o questionari,
- favorire la comunicazione del paziente con il proprio medico, con altri operatori sanitari o con altri pazienti,
- offrire strumenti di screening, inquadramento diagnostico o monitoraggio della progressione della malattia o della terapia;
- favorire la adesione del paziente alla terapia, attraverso avvisi e segnalazioni relative alla assunzione della terapia o alla scadenza di visite programmate.

Si tratta di interventi che possono risultare utili in molti casi, ma non presentano un effetto terapeutico. Permettono al farmaco (nel caso di terapia farmacologica) di esprimere la propria massima potenzialità terapeutica.

In genere non sono sottoposte a verifica della propria utilità attraverso studi clinici, i quali – se realizzati – dovrebbero confrontare gli esiti della terapia in presenza ed in assenza del PSP oggetto di studio.

## **Terapie Digitali**

Le terapie digitali (*Digital Therapeutics* o DTx) sono interventi terapeutici (basati su software) per migliorare l'esito di una malattia di un paziente per le quali esse sono indicate [3]. Sono sviluppate e studiate attraverso una sperimentazione clinica controllata randomizzata (usando la stessa metodologia per lo studio dei farmaci tradizionali), seguono un percorso di approvazione dagli enti regolatori e pos-

sono essere rimborsate e prescritte dal medico. Il concetto alla base della terapia digitale è il principio attivo: non più chimica e biologia, ma algoritmi e software. La particolarità delle DTx è data dal fatto che il trattamento si basa sul cambiamento dello stile di vita e sulla implementazione (digitale) di terapie cognitive comportamentali validate a livello nazionale e internazionale. La somministrazione, che può essere indipendente dai farmaci o ad essi complementari, può avvenire grazie a strumenti diversi (come App per smartphone, videogiochi, App di Realtà Virtuale, software tradizionali per PC, siti web, dispositivi indossabili) a seconda dell'età e della patologia che si vuole curare. Sono numerose le malattie per le quali una DTx è stata approvata o è in sperimentazione e, tra queste, trovano spazio le dipendenze, le malattie croniche, quelle del sistema nervoso centrale e le condizioni psicologiche e psichiatriche.

Per esempio, attualmente è in fase di pre-registrazione presso la Food and Drug Administration AKL-T01, una DTx basata su videogioco per il trattamento della ADHD del bambino, mentre è in fase di sviluppo clinico AKL-T02 (anch'essa basata su videogioco) per il trattamento della sindrome dello spettro autistico [4].

### **Eugenio Santoro**

*Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano*

### **Giuseppe Recchia**

*Co-Founder and CEO daVinci Digital Therapeutics*

### **Bibliografia**

1. *The status of mobile health apps: 11 facts.* [Leggi](#)
2. A.Ganguli, J.Clewell, A.C.Shillington. *The impact of patient support programs on adherence, clinical, humanistic, and economic patient outcomes: a targeted systematic review.* Patient Preference and Adherence 2016;10 711-725
3. G. Recchia, D.M. Capuano, N. Mistri, R. Verna. *Digital Therapeutics – What they are, what they will be.* Acta Scientific Medical Sciences 4.3 (2020): 01-09
4. *Akili Interactive Programs & Products.* [Leggi](#)

8



**Un mondo**

**a velocità diverse**



Il mercato delle terapie digitali ha un enorme potenziale, come testimoniano anche le stime globali che prevedono un valore del mercato pari a 9.64 miliardi di dollari nel 2026 (nel 2018 si stimava un valore di \$2.24 miliardi) [1].

Alla luce del forte interesse degli investitori e del mercato verso questo settore, cominciano a delinearsi, a livello internazionale, diversi modelli di accesso, implementazione e rimborso.

Si tratta però di uno scenario ancora molto frammentato che frena la crescita e la diffusione capillare di questa nuova generazione di terapie nei diversi sistemi sanitari globali.

## **Stati Uniti**

Ad oggi, gli Stati Uniti rappresentano il mercato di riferimento per le terapie digitali, con un forte sviluppo dell'attività normativa della FDA, che nel 2019 ha lanciato anche un programma di pre-certificazione e altre iniziative a supporto al fine di agevolare l'approvazione di prodotti basati su software.

La particolare sensibilità USA al tema è testimoniata anche dal “Federal Health IT program for 2020-2025”, che prevede lo sviluppo di un piano per l'utilizzo delle terapie digitali clinicamente validate per prevenire, gestire e trattare determinate patologie. I payers americani dimostrano molto interesse verso le terapie digitali, tuttavia necessitano linee guida dettagliate rispetto alla validazione dei nuovi farmaci, che tengano conto sia dei risultati dei clinical trial che della RWE (Real World Evidence). Sul tema, lo scenario statunitense resta molto variegato; diverse sono le soluzioni digitali a cui è possibile accedere attraverso abbonamenti mensili, ed è in crescita il trend che vede assicurazioni e grandi aziende offrire elaborati piani di rimborso per i propri dipendenti.

A fine 2019, due giganti come CVS ed ExpressScripts, hanno lanciato dei piani sanitari digitali che prevedono la possibilità di ottenere la prescrizione e il rimborso anche di questa nuova categoria di farmaci.

Tra i casi più significativi rientra l'app One Drop, utilizzata per la gestione e il monitoraggio dei valori glicemici nel diabete, e per la quale CVS Health, che gestisce la salute di circa 15 milioni di cittadini americani, prevede ora il rimborso.

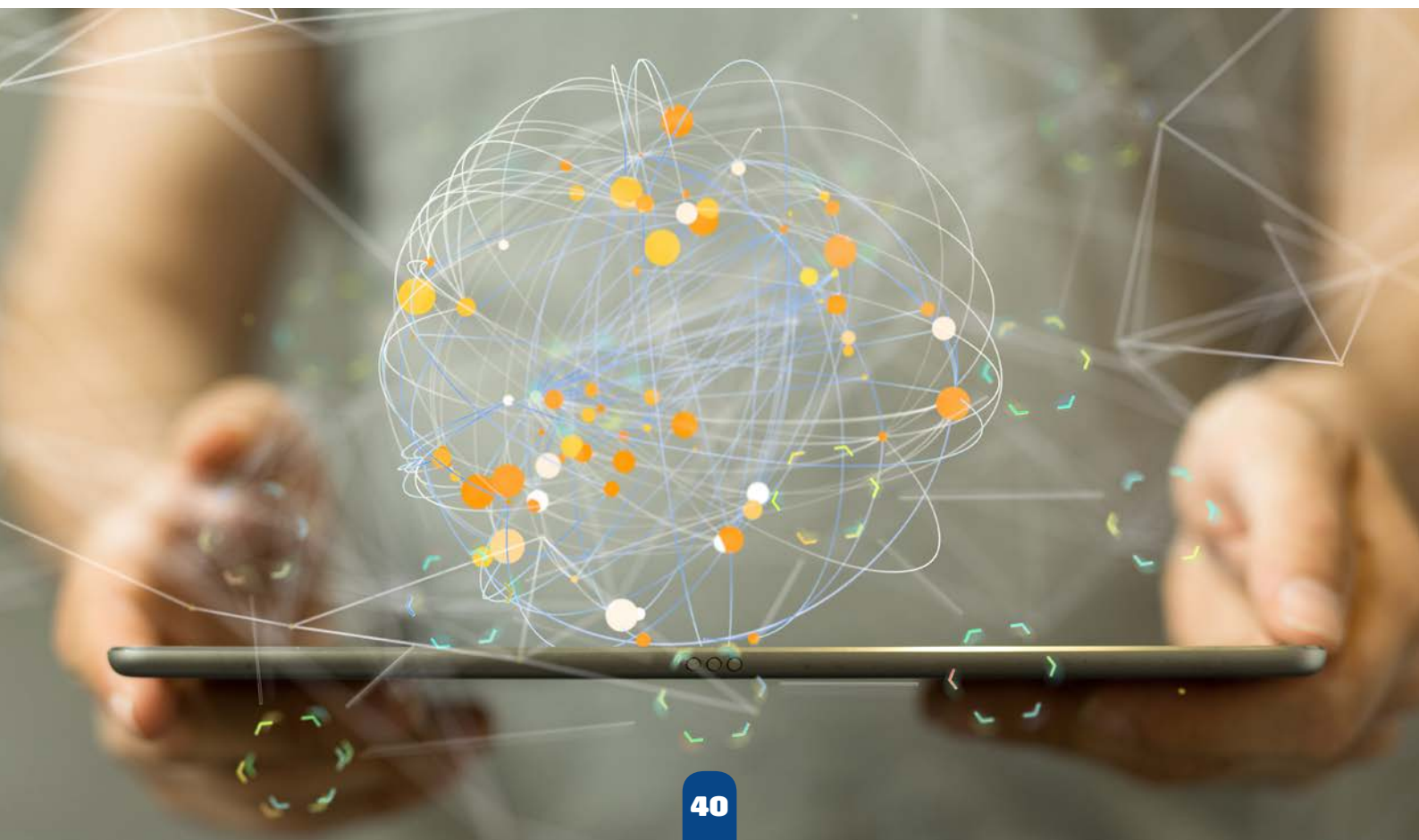
Di particolare interesse è anche il policy lifting legato all'emergenza Covid-19, che ha permesso a diverse terapie digitali, tra cui soluzione di mental health, di ottenere il rimborso da Medicare / Medicaid con una sorta di fast track che ci si auspica verrà mantenuto anche in futuro.

## Europa

Attualmente, nel contesto europeo non è possibile individuare un quadro unico di riferimento, che tenga conto sia della certificazione che della rimborsabilità. Una prima iniziativa in tal senso è stata intrapresa dalla **Germania** (secondo mercato dopo gli Stati Uniti), il cui Parlamento ha approvato nel novembre 2019 la nuova legge DVG (Digitale – Versorgung-Gesetz) per incoraggiare l'utilizzo di applicazioni digital health attraverso meccanismi di rimborso. Nel caso specifico, solo i dispositivi di Classe I e II possono essere soggetti a rimborso, mentre dispositivi non medicinali o app digitali combinate con altri dispositivi medici non sono coperti dalla normativa.

Si stima che, a partire dal 2020, più di 73 milioni di tedeschi potranno essere rimborsati dal sistema sanitario pubblico per l'uso di app a finalità terapeutica [2].

In **Francia** invece, l'HAS (Alta Autorità Sanitaria) ha ascritto Insulia-Diabeo quale primo dispositivo medico basato solo su software all'interno della lista ufficiale di prodotti e servizi sanitari rimborsabili da parte della sanità pubblica.



Anche la **Gran Bretagna** ha implementato una serie di misure in tale senso: i farmaci digitali sono rimborsati attraverso la procedura standard prevista dal NHS e sono attualmente al vaglio delle autorità competenti la definizione di standard specifici e percorsi di accesso per i farmaci digitali previa valutazione del NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Finora il NICE ha completato le valutazioni di Deprexis per il trattamento della depressione e Sleepio per il trattamento dell'insonnia, riportando risultati complessivamente positivi per quanto riguarda l'efficacia clinica, l'impatto sui costi e sulle risorse e i benefici per gli utenti finali.

In **Italia**, soprattutto in seguito all'emergenza Covid-19, si è registrata una crescita dell'interesse verso l'adozione del digitale e delle nuove soluzioni terapeutiche. Tale slancio viene però smorzato dall'assenza di un quadro legislativo che normi la loro validazione clinica. Di conseguenza, risulta più lontano il tema dei benefici e delle opportunità connessi ai meccanismi di rimborso, nonostante siano sempre più evidenti nello scenario globale.

Come evidente, lo scenario globale delle terapie digitali si muove a velocità molto diverse.

Da una parte ci sono Stati Uniti, Germania e Gran Bretagna che dimostrano maggiore dinamismo verso l'implementazione delle terapie digitali nei sistemi sanitari e piani assicurativi. Dall'altra invece ci sono Paesi come l'Italia che pure mostrando interesse non hanno ancora delineato un quadro normativo appropriato. Affinché si comprenda il valore delle terapie digitali per i pazienti e per la sostenibilità dei sistemi sanitari, è cruciale il ruolo degli innovatori e dei diversi player del settore salute che possono lavorare per promuovere una maggiore consapevolezza, comprensione e adozione di questa nuova generazione di terapie.

**Roberto Ascione**

*Healthware Group, Milano*

## **Bibliografia**

1. Digital Therapeutics Market by Application (Diabetes, Obesity, Cardiovascular Disease [CVD], Central Nervous System [CNS] Disease, Respiratory Disease, Smoking Cessation, Gastrointestinal Disorder [GID], and Others), Product Type (Software and Device), and Sales Channel (Business-to-Business [B2B], Business-to-Consumer [B2C]): Global Opportunity Analysis and Industry Forecast, 2019–2026
2. L.Pavia, *Il futuro delle Terapie digitali in Europa parte dalla Germania*, 11/12/2019. [Leggi](#)



A close-up photograph of a patient's hand resting on a white, textured surface. The hand is holding a clear plastic tube connected to a yellow IV drip chamber. A white bandage is wrapped around the wrist, securing the tube. In the background, a blue hospital gown and a white medical device with a red arrow are visible.

9

**Il paziente  
è un partner,  
non un tester:  
decidere insieme**



Negli ultimi tempi il “paziente al centro del sistema” è diventato un paradigma grazie al quale si riorientano e si riorganizzano interi sistemi sanitari al fine di perseguire il più possibile la ricerca del “valore” per il paziente lungo tutto il trattamento sanitario: dalla prevenzione alle cure palliative. Si parla di sistemi sanitari basati su *value based medicine* e sulla *lean organisation* che presuppongono la ricerca “di ciò che serve, ha significato e senso per il paziente”. Di riflesso, ne conseguono alcune domande riflessive: dove collochiamo e come consideriamo la voce del paziente all'interno del sistema sanitario più ampio?

La *value based medicine* presuppone il coinvolgimento dei pazienti nei processi decisionali. Non si richiede, quindi, all'equipe sanitaria di prendere decisioni condivise con il paziente e con il suo caregiver?

NICE (2017) ha elaborato una linea guida su come “prendere decisioni condivise” che si verifica quando i professionisti sanitari e pazienti collaborano insieme. Questo mette le persone al centro delle decisioni circa i loro trattamenti e le cure. NICE sottolinea ancora che durante il processo del *shared decision making*, è importante che [1]:

- le opzioni di cura e di trattamento siano pienamente esplorate, con i loro rischi e benefici
- le differenti scelte disponibili siano discusse con il paziente
- una decisione sia raggiunta insieme ad un professionista sanitario e sociale

Se è vero che il “valore del paziente” assume un significato importante nel prendere decisioni condivise, allora occorre considerare al centro del sistema, la relazione di cura tra i diversi attori perché è questa che produce “valore” da condividere e da restituire in scelte e decisioni.

Il sapere esperienziale della convivenza con la malattia permette al paziente di diventare un interlocutore diverso del professionista sanitario che conosce la malattia grazie ai suoi studi e alle ricerche. Il sapere dell'esperienza di malattia si affianca al sapere scientifico dei ricercatori, degli scienziati e dei tecnici completandosi a vicenda.

Nello sviluppo clinico delle DTx la voce del paziente e del caregiver rappresenta non solo la posizione dell'end user o del tester ma del partner alla pari dei ricercatori e degli scienziati per una ragione molto pratica: *Bring your own device* (BYOD) che rende il device parte del nostro abbiglia-



**Figura 1.** Schema rappresentativo del modello di “relazione di cura”.

mento e dei nostri accessori portandolo con noi in ogni spostamento e veicolo del sapere esperienziale della malattia. Quale strumento migliore per rafforzare il coping e il self-care? Quale strumento migliore per aumentare l'aderenza terapeutica e monitorare la condizione di salute di un paziente fuori dall'ambiente sanitario e inserito all'interno del contesto di vita? Lo smartphone, ad esempio, è in grado di agire sulle funzioni dell'apprendimento significativo della persona, come 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. Oggi le DTx sono in grado di modificare il comportamento e implementare veri e propri percorsi cognitivo-comportamentali per il benessere della persona contribuendo al miglioramento della qualità di vita quotidiana 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.

Il *patient engagement* nei processi di Ricerca e Sviluppo di terapie digitali e, in generale, delle *mHealth* rappresenta l'occasione per il riconoscimento del sapere quotidiano del paziente nel processo di attribuzione del valore all'esperienza. In letteratura sono descritte diverse tecniche di progettazione partecipativa grazie alle quali i pazienti e i caregiver diventano protagonisti al pari dei professionisti.

Partecipano ai lavori come i medici, gli infermieri, i tecnici sanitari e sono spesso al loro fianco per adattare le posizioni scientifiche alla quotidianità delle persone malate. Strumenti come le Card sorting activity e paper prototyping offrono l'opportunità di co-progettare la nuova soluzione tecnologica più vicina ai pazienti e ai caregiver, riducendo soprattutto le barriere culturali e di confidenza tecnologica. Le competenze e le capacitazioni sono condizioni che dovrebbero orientare i designer di soluzioni tecnologiche per la salute: il paziente diventa sempre più esperto a causa della convivenza con la malattia e sempre più capace di rappresentare i bisogni di una comunità e non solo i propri. Le associazioni dei pazienti non sono stakeholder nei processi di R&S ma veri e propri partner, così come i pazienti non sono tester ma veri e propri partner.

Ad evidenza della situazione europea, riportiamo il Progetto PARADIGM [patients active in reseach and dialogues for an improved generation of medicines] che ha da pochi giorni pubblicato il report sul *"From gaps to Bridges. The Future of patient engagement in Central and Eastern Europe"* mettendo in evidenza la necessità di lavorare sulla sostenibilità di un ecosistema di engagement del paziente per superare la distanza tra i livelli governativi e le organizzazioni di pazienti. C'è bisogno di educazione e di capacitazioni nelle organizzazioni dei pazienti al fine di realizzare modelli partecipativi di decisioni condivise per la salute delle persone.

**Sabrina Grigolo**

*Paziente esperta EUPATI, Torino*

## **Bibliografia**

1. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/shared-decision-making>
2. S.Grosjean, L.Bonneville, C.Redpath. The Design Process of an mHealth Technology: The Communicative Constitution of Patient Engagement Through a Participatory Design Workshop, ESSACHESS - Journal for Communication Studies, (2019) 12: 1(23)





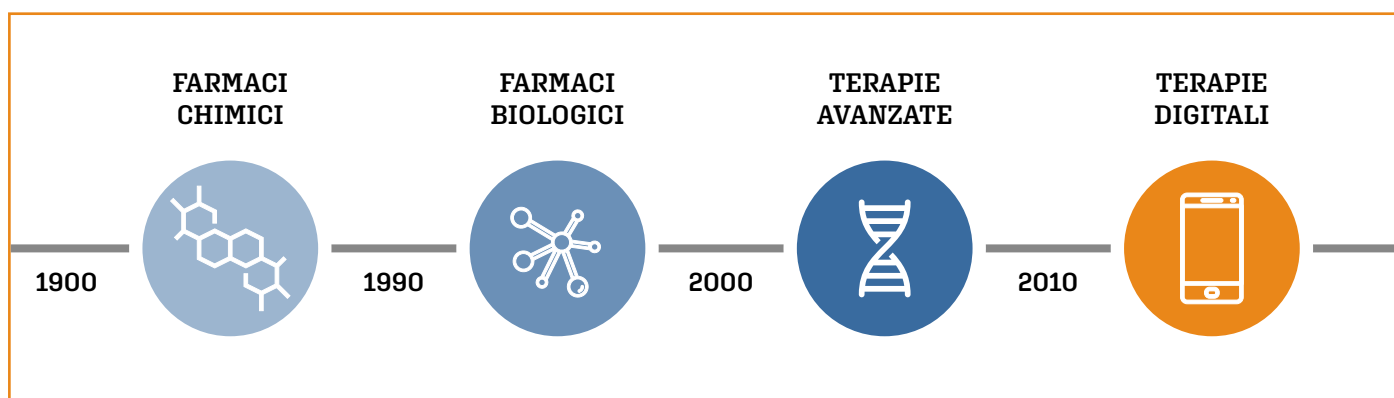
10

***Digital Therapeutics***  
**per l'Italia.**

**Storia di un Progetto**



La sanità digitale rappresenta una possibile risposta alla necessità di migliorare l'accesso all'assistenza e alle cure, ridurre i costi sanitari, migliorare la qualità di “self-care” da parte del paziente, e rendere la sanità più efficace e personalizzata. Le terapie digitali rappresentano una tipologia specifica di dispositivi medici nei quali il principio attivo è rappresentato da un algoritmo, che sta riscuotendo crescente interesse nella comunità scientifica e fra i decisori politico-sanitari, e che si propone come una nuova frontiera fra le opzioni terapeutiche (**figura 1**).

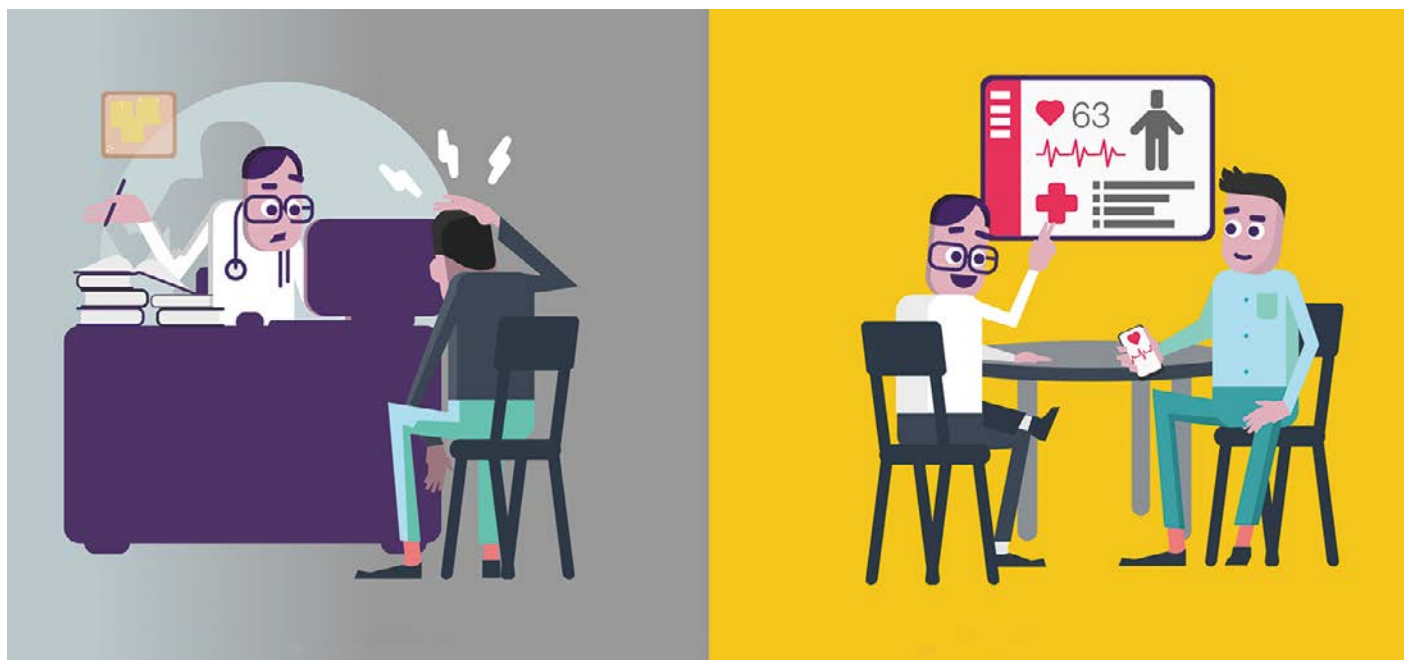


**Figura 1.** *Evoluzione della terapia medica attraverso le diverse ere degli interventi terapeutici (tra parentesi, l'anno di commercializzazione).*

Un Paese come l'Italia potrebbe avere un duplice beneficio dallo sviluppo delle terapie digitali

- la disponibilità di questi prodotti, rivolgendosi a patologie croniche e diffuse da un punto di vista epidemiologico, attraverso una ottimizzazione dei risultati clinici potrebbe contribuire a favorire la sostenibilità del sistema
- in Italia sono presenti eccellenze scientifiche e tecnologiche, sia da un punto di vista medico che informatico-ingegneristico, ed è 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). Queste condizioni potrebbero permettere all'Italia di diventare un hub per la ricerca, lo sviluppo e la produzione di terapie digitali.

La realizzazione di questi obiettivi presuppone però una importante consapevolezza e un deciso impegno sia da parte del mondo scientifico che di quello politico-istituzionale, che concorrano alla definizione di percorsi chiari e condivisi per la validazione tecnica e clinica di questi prodotti, per la loro disponibilità all'interno dei percorsi terapeutici, e più in generale per la realizzazione di un conte-



**Figura 2.** *Transizione verso un approccio alle cure collaborativo fra sanitari e pazienti. Modificata da [1].*

sto organizzativo abilitante. Tutto ciò senza dimenticare il ruolo dei pazienti ed eventualmente dei loro caregiver; nel caso delle terapie digitali, che realizzano una modalità di approccio collaborativo alla salute (**figura 2**), il loro coinvolgimento risulta particolarmente attivo, e fondamentale per il successo terapeutico.

Sulla base di questi presupposti, e per favorire la realizzazione di questi obiettivi, a Giugno 2019 Fondazione Smith Kline ha promosso lo sviluppo del progetto “Terapie Digitali per l’Italia - #DTxITA”, che coinvolge una trentina di Esperti provenienti dal mondo clinico, accademico, regolatorio, medico-legale, industriale e dell’economia sanitaria, insieme ad una rappresentanza delle Associazioni dei Pazienti.

Questo Gruppo di Esperti ha come obiettivo iniziale l’elaborazione di un Documento analitico (con pubblicazione prevista entro Settembre 2020) che possa rappresentare uno strumento di sensibilizzazione e uno stimolo alla discussione per le Istituzioni e per le componenti scientifiche e sociali. Il Documento affronterà un ampio ventaglio di temi che possono caratterizzare il futuro delle terapie digitali, in particolare nel nostro Paese

- Aspetti regolatori (chi certifica, chi autorizza, chi rimborsa)
- 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 Documento, oltre al confronto interno fra gli Esperti, il Gruppo di Lavoro ha promosso e realizzato incontri a livello Istituzionale, 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.

La filosofia generale che guida il progetto è quella di configurare uno scenario nel quale le terapie digitali abbiano un perimetro ben definito, quello cioè di prodotti per la salute che, pur tenendo conto delle intrinseche peculiarità, necessitano di sviluppo clinico rigoroso che ne attesti un favorevole profilo di efficacia/sicurezza, siano auspicabilmente sottoposte a valutazione di Health Technology Assessment, dovrebbero essere prescritte dal Medico e possibilmente rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale (o da pagatori terzi). Tutto ciò per sottolineare il potenziale notevole impatto di queste tecnologie nella pratica clinica futura, dove per alcune patologie le terapie digitali potrebbero rappresentare una opzione primaria, affrontando bisogni clinici insoddisfatti, e proponendosi in alternativa, in aggiunta o in combinazione rispetto alle terapie farmacologiche.

### **Gualberto Gussoni**

*Direttore Scientifico Centro Studi FADOI –  
Società Scientifica di Medicina Interna, Milano*

### *Bibliografia*

1. B. Meskó, Z. Drobn, É. Béneyei, B. Gergely, Z. Gyórfy. Digital health is a cultural transformation of traditional healthcare. *mHealth* 2017;3:38.



11

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



**L'Istituto Superiore  
di Sanità guida  
lo sviluppo dei *Digital  
Therapeutics* in Italia**



In Italia la diffusione delle nuove possibilità della Medicina derivate dalle tecnologie digitali trovano un sistema sanitario che nel complesso non è ancora preparato ad inserirle armonicamente all'interno dell'offerta di servizi ai cittadini.

Il Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali (1) osservando da tempo le crescenti attività di prototipazione e poi di promozione di terapie digitali e più recentemente le decisioni di altre Nazioni che rapidamente hanno promulgato atti normativi specifici per la loro prescrivibilità, ha deciso di avviare un'iniziativa di supporto scientifico in modo da indirizzare l'uso corretto delle terapie digitali nella realtà italiana.

C'è senza dubbio un grande lavoro da fare sulla sperimentazione clinica e sulla validazione scientifica delle procedure di utilizzo delle terapie digitali, sia rispetto in generale all'efficacia e alla gestione del rischio clinico, sia rispetto alle possibilità di reale impiego nelle differenti patologie. Per quanto appena detto, il Centro Nazionale ha ritenuto prioritario identificare efficaci metodologie di ricerca clinica sulle terapie digitali e su questo tema ha attivato per la prima volta un'iniziativa istituzionale costituendo il 20 gennaio 2020 un apposito **Gruppo di Studio Nazionale per la metodologia di sperimentazione clinica delle terapie digitali**, con illustri esperti della materia, clinici e studiosi di metodologia di ricerca, insieme agli esperti del Centro Nazionale stesso.



Oltre alla correttezza delle ricerche cliniche, appare però sempre più rilevante riuscire ad affrontare e rimuovere gli ostacoli normativi e organizzativi tipici del sistema sanitario italiano che si oppongono alla diffusione di queste nuove terapie. Anche su questo aspetto il Centro Nazionale ha intrapreso una nuova attività specifica di analisi e proposizione di soluzioni adeguate al SSN.

Anche altre istituzioni sanitarie hanno iniziato a manifestare interesse per i *Digital Therapeutics*.

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha avviato un'attività di approfondimento per l'inquadramento regolatorio delle terapie digitali in sviluppo in ambito farmaceutico che prevede un monitoraggio proattivo dello scenario attuale e l'interazione con i diversi stakeholders e gli interlocutori istituzionali sia a livello nazionale che europeo [2].

La Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del Ministero della Salute [3], istituzionalmente preposta al completamento e attuazione della disciplina dei dispositivi medici, avrà un ruolo primario nello sviluppo dei *Digital Therapeutics* in Italia, quale nuova opzione terapeutica per la salute del paziente ed opportunità per lo sviluppo economico del paese.

## **Bibliografia**

1. Centro nazionale per la telemedicina e le nuove tecnologie assistenziali <https://www.iss.it/centro-nazionale-per-la-telemedicina-e-le-nuove-tecnologie-assistenziali>
2. AIFA - Piano della Performance 2020-2022 <https://performance.gov.it/performance/piani-performance/documento/1332>
3. Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico. [http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4\\_5\\_2\\_4\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=uffCentrali&label=uffCentrali&id=1153](http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_5_2_4_1.jsp?lingua=italiano&menu=uffCentrali&label=uffCentrali&id=1153)

12



# Storie di Digital Therapeutics - reSET

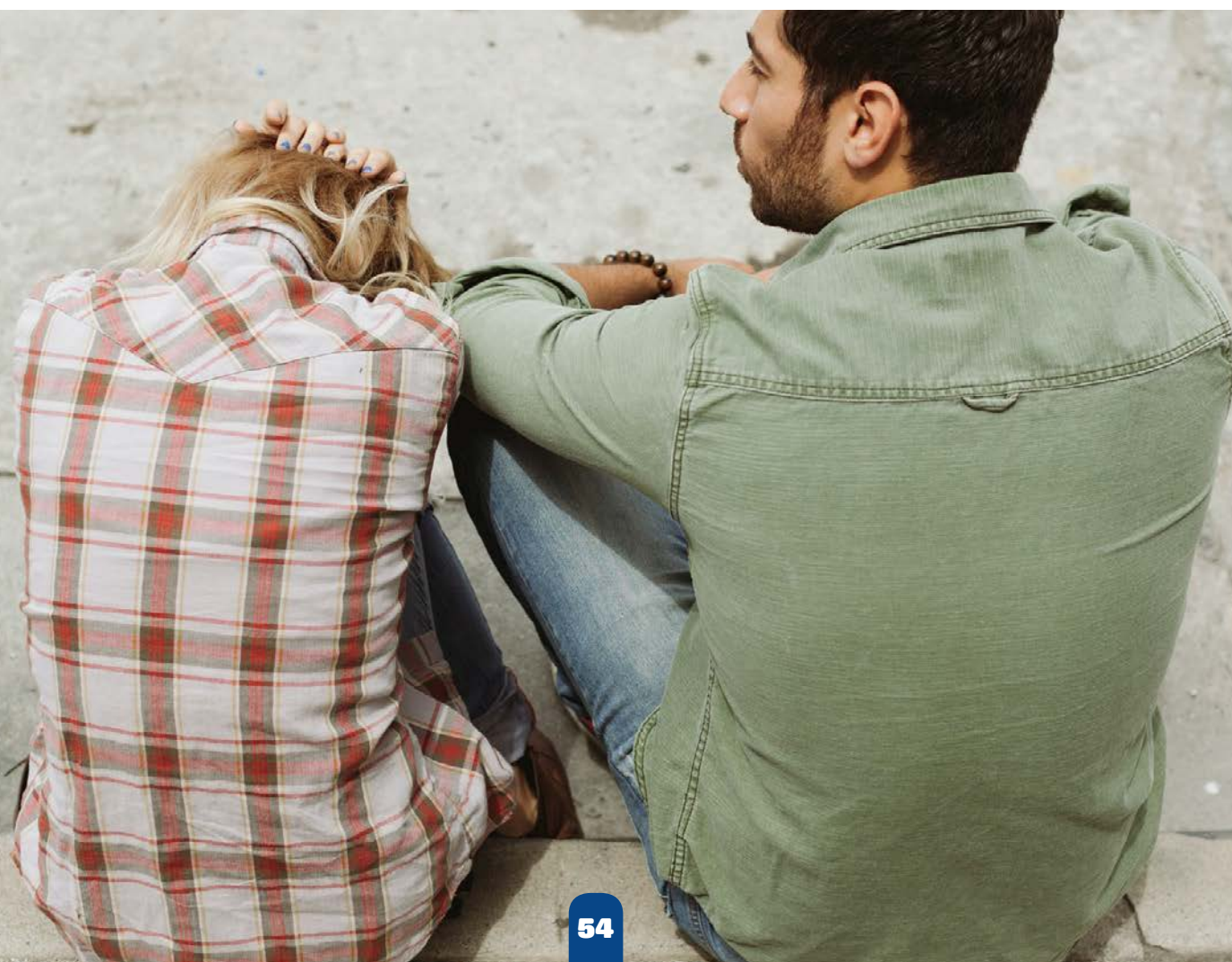


Il 14 settembre 2017 la *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti autorizzava la commercializzazione di reSET, terapia digitale per il trattamento di pazienti con disturbo da uso di sostanze (SUD), aprendo in tale modo l'era delle Terapie Digitali da prescrizione medica (1).

## **Disturbo da uso di sostanze**

Conosciuto anche come dipendenza da sostanze, l'indicazione terapeutica di reSET rappresenta un disturbo caratterizzato da vari sintomi - cognitivi, comportamentali e fisiologici - che indicano come l'individuo continui a fare uso di una specifica sostanza (alcool, caffeina, cannabis, allucinogeni, inalanti, tabacco ed altri), nonostante i significativi problemi ad essa associati. Si stima che la prevalenza di persone che soffrono di un disturbo da abuso di sostanze, nella popolazione generale tra 15 e 64 anni, sia di 1,2% - 3%, con forte incidenza in epoca adolescenziale.

Il trattamento del disturbo prevede un approccio multimodale, con partecipazione di più ruoli professionali (psichiatra, psicoterapeuta, psicologo, educatore, ecc.) e con diversi interventi, quali programmi di disintossicazione, psicoterapia e terapia riabilitativa, terapia farmacologica, ricovero in comunità terapeutiche residenziali.



## reSET

Sviluppata da *Pear Therapeutics* negli Stati Uniti, reSET è stata disegnata per fornire a pazienti adulti una terapia cognitivo-comportamentale (CBT) quale complemento al trattamento ambulatoriale del paziente, sotto la supervisione di un medico.

reSET è indicato per un trattamento di 12 settimane su prescrizione medica, con lo scopo di aumentare l'astinenza del paziente dalle sostanze d'abuso durante il trattamento e la permanenza nel programma di trattamento ambulatoriale. Nel caso in cui il trattamento con reSET dovesse prolungarsi oltre i 90 giorni, la prescrizione medica deve essere ripetuta.

reSET è una terapia digitale composta da un'applicazione per il paziente e da un cruscotto per il medico, intesa a fornire la terapia cognitivo comportamentale (CBT) ai pazienti con SUD per aumentare l'astinenza dall'uso di sostanze e la permanenza nei programmi di terapia ambulatoriale. Si basa su una versione specifica della CBT nota come approccio di rafforzamento del ruolo della comunità (CRA), che incorpora una serie di modalità terapeutiche per rendere lo stile di vita privo di sostanze gratificanti, per costruire la capacità di promuovere il cambiamento comportamentale e la gestione delle emergenze, per premiare e incentivare l'astinenza e sostituire la soddisfazione.

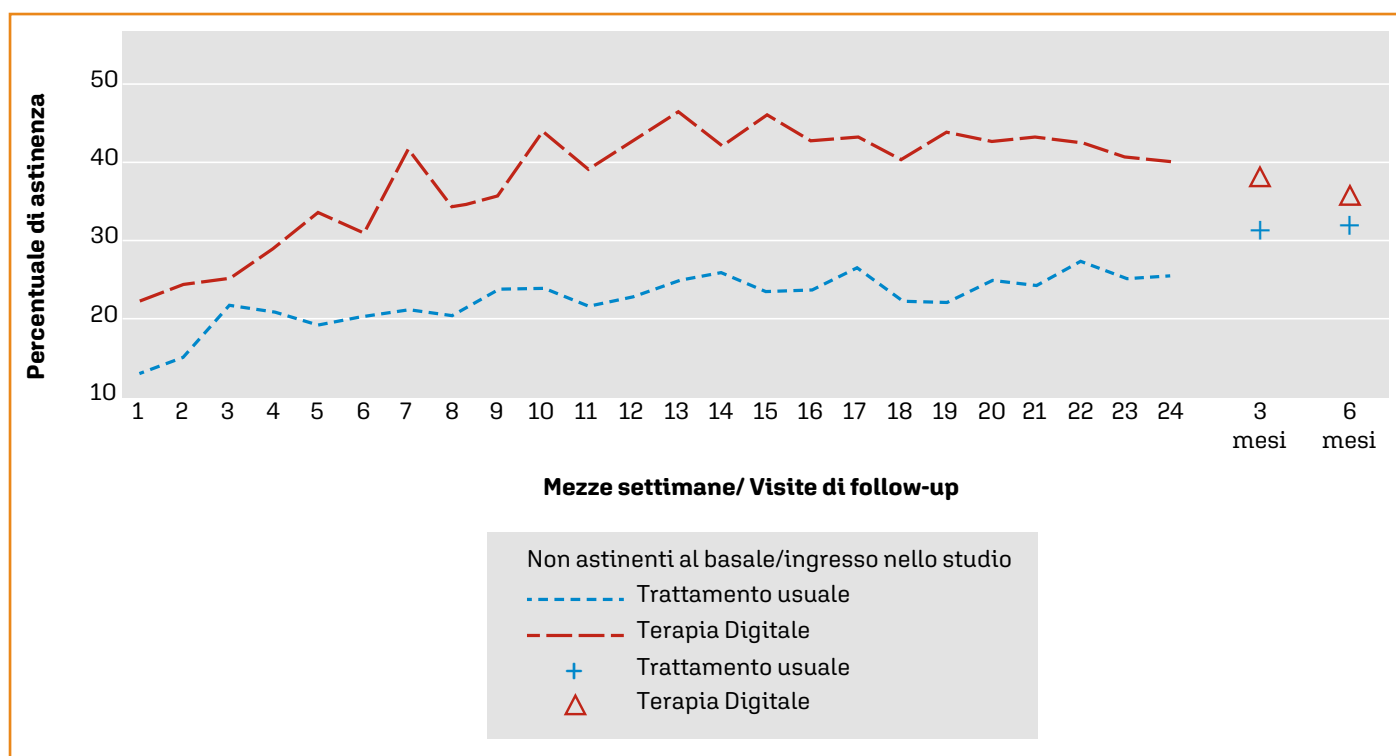
reSET consiste di diversi moduli formativi che hanno lo scopo di insegnare al paziente le tecniche per aiutarlo nel trattamento del disturbo da abuso di sostanze:

- Identificare le situazioni e i fattori scatenanti che rendono più probabile l'uso di sostanze
- Evitare l'uso di sostanze
- Affrontare i pensieri sull'uso di sostanze
- Riconoscere il pensiero negativo e identificare le tecniche per passare al pensiero positivo
- Prendere decisioni sull'uso di sostanze
- Assumersi la responsabilità delle scelte effettuate e valutarne le conseguenze

Il contenuto delle lezioni di terapia viene fornito principalmente attraverso testo, e può includere video, animazioni e grafica.

## Sperimentazione Clinica

La verifica di efficacia e tollerabilità di reSET è stata ottenuta con una sperimentazione clinica multicentrica, randomizzata e controllata, che ha coinvolto 507 pazienti adulti trattati in 10 centri specialistici degli Stati Uniti. I pazien-



**Figura 1.** Tasso di astinenza per mezze settimane di trattamento ed al follow up tra i partecipanti non astinenti all'ingresso nello studio, trattati con la Terapia Usuale e con la Terapia Usuale ed il Digital Therapeutic. Modificata da [2].

ti venivano assegnati con randomizzazione 1:1 a ricevere il trattamento standard di ogni centro [TAU – *Therapy as Usual*] oppure TAU e reSET, per 12 settimane. Le misure di esito primario erano rappresentate da (a) astinenza da sostanze d'abuso e dal bere pesante (b) tempo all'abbandono del trattamento.

I risultati hanno dimostrato per reSET un aumento statisticamente significativo dell'astinenza e del mantenimento in terapia ambulatoriale rispetto al controllo. L'astinenza all'inizio del trattamento era un predittore altamente significativo dell'astinenza a 12 settimane (2) (**figura 1**).

### Bibliografia

1. FDA. FDA permits marketing of mobile medical application for substance use disorder. [Leggi](#)
2. A.N.C.Campbell, E.V.Nunes, A.G.Matthews et al. Internet-Delivered Treatment for Substance Abuse: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2014; 171:683– 690



**13**



**Storie di Digital  
Therapeutics -  
*Somryst***

Il 26 marzo 2020 la *Food and Drug Administration* ha concesso l'autorizzazione all'uso per *Somryst*, terapia digitale di prescrizione medica per il trattamento di pazienti adulti con insonnia cronica.

## Insonnia Cronica

L'insonnia cronica è un disturbo caratterizzato da difficoltà ad iniziare o mantenere il sonno, o da un sonno non ristoratore ed influenza la sensazione soggettiva di benessere, fino a determinare alterazioni diurne di tipo psichico, cognitivo e somatico. Rappresenta il disturbo del sonno più frequentemente riportato nella pratica clinica e uno dei disturbi mentali più diffusi, con una prevalenza che raggiunge il 7% nella popolazione generale [1]. Le opzioni di trattamento sono limitate, in quanto la maggior parte dei farmaci per il trattamento dei disturbi del sonno oggi disponibili sono raccomandati solo per uso a breve termine, in quanto possono determinare problemi di tolleranza ed effetti collaterali indesiderati. La Terapia Cognitiva Comportamentale per l'insonnia (CBTi) è il trattamento di prima linea raccomandato dalle linee guida per le persone con insonnia cronica [2]. Limitato numero di psicoterapeuti, aspetti logistici e costi associati impediscono tuttavia a molte persone l'accesso a tale trattamento.

## Somryst

Sviluppata da *Pear Therapeutics*, *Somryst* è una terapia digitale di prescrizione medica in grado di erogare attraverso *smartphone* o *tablet* una CBTi a pazienti di 22 anni o più con insonnia cronica, durante un periodo di 6 settimane [3].

Analogamente a quanto avviene per la CBTi erogata dallo psicoterapeuta in presenza del paziente, *Somryst* utilizza 3 meccanismi primari di azione per migliorare i sintomi dell'insonnia:

- restrizione del sonno e consolidamento
- controllo degli stimoli
- ristrutturazione cognitiva personalizzata

*Somryst* presenta caratteristiche che consentono la personalizzazione del trattamento, compresa la capacità del paziente di impostare una finestra del sonno. Fornisce inoltre agli operatori sanitari la possibilità di monitorare il trattamento e i progressi dei pazienti, attraverso la visualizzazione di informazioni sull'uso di *Somryst* da parte dei pazienti quali l'Indice di gravità dell'insonnia (*Insomnia Severity Index - ISI*), i punteggi del *Patient Health Questionnaire 8* (PHQ-8) e le metriche del sonno derivate dai diari del sonno notturni.

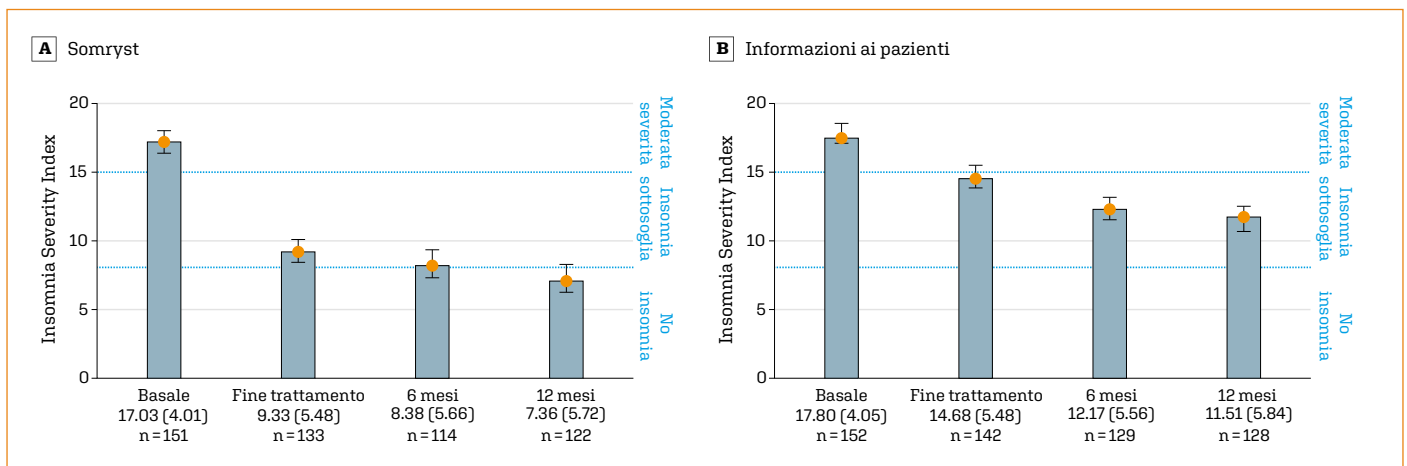
# Sperimentazione Clinica

*Somryst* è stato testato con il nome *Sleep Healthy Using the Internet* (SHUTi). SHUTi e *Somryst* presentano il medesimo contenuto terapeutico, nel primo caso fornito tramite un browser, per *Somryst* attraverso un'applicazione software mobile nativa.

Il dossier registrativo sottoposto alla FDA per la autorizzazione comprende due studi controllati randomizzati che hanno valutato efficacia e tollerabilità della terapia, i quali hanno complessivamente arruolato oltre 1.400 pazienti adulti con insonnia cronica.

Il primo studio, randomizzato e controllato in gruppi paralleli, è stato condotto su 303 pazienti con insonnia cronica, assegnati al trattamento con *Somryst* o con un programma formativo, entrambi erogati attraverso tecnologia digitale, per confrontare l'efficacia a breve (9 settimane) e lungo termine (1 anno) sul parametro primario di efficacia (ISI) e su altri parametri.

Rispetto al controllo, i pazienti trattati con *Somryst* hanno dimostrato miglioramenti clinicamente significativi nella gravità dell'insonnia (**figura 1**), nella latenza dell'inizio del sonno (tempo di addormentamento) e nella veglia dopo l'inizio del sonno (tempo di risveglio notturno), sia alla fine del trattamento che a 6 e 12 mesi di follow-up (4).

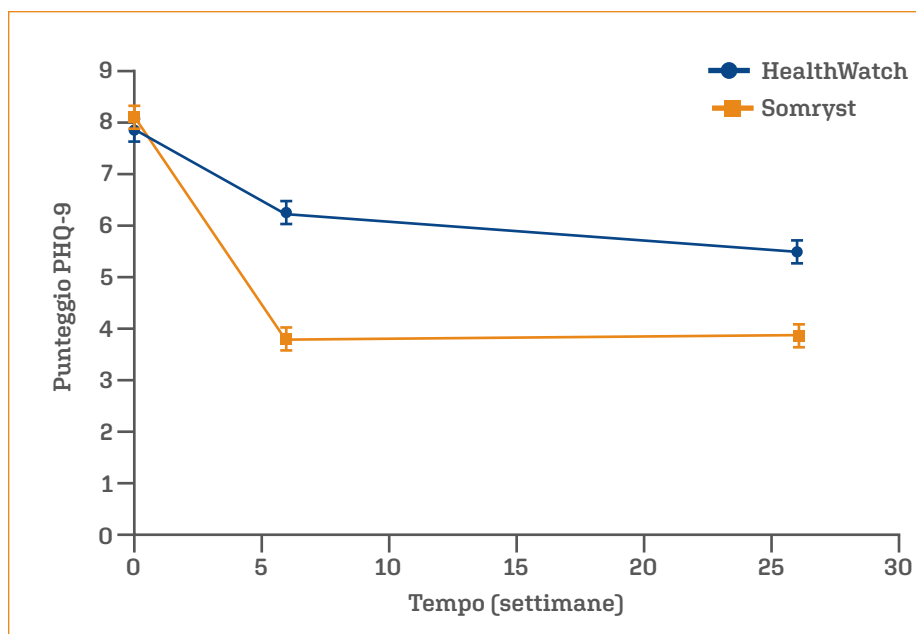


**Figura 1.** Valori dell'Insomnia Severity Index al Basale, alla valutazione di fine trattamento ed al follow up a 6 e 12 mesi. Modificata da [4].

Il secondo studio, randomizzato e controllato in gruppi paralleli, è stato condotto su 1.149 pazienti adulti con insonnia cronica e sintomi depressivi, assegnati a *Somryst* per un trattamento di 6 settimane o al placebo digitale *HealthWatch*.

L'endpoint primario era rappresentato dal punteggio sui sintomi depressivi misurati con il *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) a 6 mesi dall'inizio del trattamento.

I risultati hanno evidenziato per *Somryst* una riduzione statisticamente e clinicamente significativa dei sintomi depressivi sul PHQ-9 a 6 settimane e 6 mesi rispetto a *HealthWatch* [5] (**figura 2**).



**Figura 2.** Punteggi con PHQ-9 con Somryst e controllo, relativi ai sintomi depressivi associati all'insonnia, misurati al basale, a 6 settimane ed a 6 mesi di trattamento. Modificata da [5].

### Bibliografia

1. Associazione Italiana di Medicina del Sonno. *Linee guida europee per la diagnosi e il trattamento dell'insonnia*. [Leggi](#)
2. D.Riemann, C.Baglioni, C.Bassetti et al. *European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia*. J Sleep Res. 2017 Dec;26(6):675-700.
3. [Introducing Somryst](#)
4. L.M.Ritterband, F.P.Thorndike, K.S.Ingersoll 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(1),68-75
5. H.Christensen, P.J.Batterham, J.A.Gosling et al. Effectiveness of an online insomnia program (SHUTi) for prevention of depressive episodes (the GoodNight Study): a randomised controlled trial. Lancet Psychiatry. 2016;3(4):333-341.



A young boy with short brown hair is looking down at a smartphone he is holding in his hands. He is wearing a green and blue striped shirt. The background is a plain, light-colored wall.

**14**

**Storie di Digital  
Therapeutics -  
*Endeavor***

Il 16 giugno 2020 la *Food and Drug Administration* ha concesso l'autorizzazione all'uso per *Endeavor* (precedentemente noto con il codice sperimentale AKL-T01) per il trattamento di bambini con diagnosi di Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività, prima terapia digitale di prescrizione medica basata su videogioco [1].

## **Disturbo da deficit di attenzione e iperattività - ADHD**

Il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD - *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) è un disordine dello sviluppo neuropsichico del bambino e dell'adolescente, caratterizzato da inattenzione, impulsività ed iperattività [2].

Tali sintomi non sono causati da deficit cognitivo (ritardo mentale), ma da difficoltà oggettive nell'autocontrollo e nella capacità di pianificazione, sono persistenti in tutti i contesti e situazioni di vita del bambino e causano una limitazione significativa delle attività quotidiane.

L'inattenzione o facile distraibilità tende a presentarsi in particolare come scarsa cura per i dettagli ed incapacità a portare a termine compiti o giochi intrapresi. L'impulsività si manifesta come incapacità di procrastinare nel tempo la risposta ad uno stimolo esterno o interno. In genere i bambini con ADHD rispondono sempre senza riflettere, non riescono quasi mai ad aspettare il proprio turno nelle attività quotidiane o nei giochi; spesso si lasciano coinvolgere in attività pericolose senza valutare adeguatamente le conseguenze (provocando talvolta danni fisici a sé stessi o ad altri).

Le modalità terapeutiche per l'ADHD sono essenzialmente la terapia farmacologica, con psicostimolanti e la terapia comportamentale, con vari interventi psicosociali. Per quanto riguarda gli approcci terapeutici vi sono differenze tra Europa e USA. In Europa dove la prescrizione è ristretta anche per normative regolatorie, le linee-guida prevedono inizialmente interventi psicosociali (modifiche comportamentali, terapia cognitiva, terapia di famiglia, ecc.). Negli USA invece prevale sin dall'inizio l'indicazione per il trattamento farmacologico. Per entrambi gli approcci risulta tuttavia ampia la variabilità per quanto riguarda la durata della terapia, l'osservazione, il tasso di efficacia e i criteri utilizzati per la sua stima, etc. Il metilfenidato, uno psicostimolante che aumenta il rilascio e il re-uptake della do-

pamina, e l'atomoxetina, un inibitore selettivo del re-uptake della noradrenalina, sono i farmaci disponibili in Italia per il trattamento dell'ADHD [3].

## Endeavor

*Endeavor* è un nuovo *Digital Therapeutic* indicato per migliorare la funzione di attenzione, misurata con test al computer, nei bambini di età compresa tra gli 8 e i 12 anni con ADHD di tipo prevalentemente disattento o combinato, che abbiano un problema di attenzione dimostrato [4].

*Endeavor* è disegnato sulla tecnologia di base del motore *Akili Selective Stimulus Management Engine* (SSMETM), una tecnologia proprietaria progettata per l'attivazione mirata di specifici sistemi neurali nel cervello per il trattamento di malattie con disfunzioni cognitive associate. SSME presenta specifici stimoli sensoriali e sfide motorie simultanee progettate per mirare e attivare i sistemi neurali che giocano un ruolo chiave nella funzione dell'attenzione, utilizzando algoritmi adattativi per personalizzare l'esperienza di trattamento per ogni singolo paziente. Ciò consente un monitoraggio, secondo per secondo, dei progressi dei pazienti che completano le sessioni di trattamento ed inoltre sfida continuamente ogni paziente ad un livello ottimizzato, incoraggiando i pazienti a migliorare le loro prestazioni. *Endeavor* viene erogato attraverso un'esperienza di videogioco d'azione. L'esperienza d'uso coinvolgente ed accattivante di *Endeavor* è progettata per garantire l'impegno e la compliance.

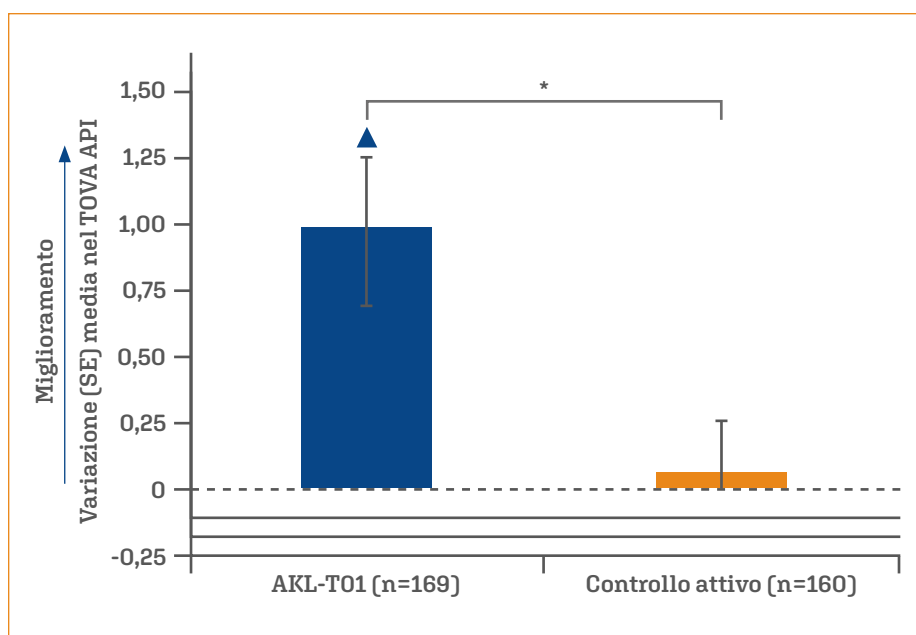
*Endeavor* dovrebbe essere considerato per l'uso come parte di un programma terapeutico che può includere una terapia medica a base di farmaci e/o programmi educativi, che affrontino ulteriormente i sintomi del disturbo.

Il trattamento *Endeavor* sarà disponibile su prescrizione medica per le famiglie e sarà rilasciato come il fulcro del programma *Endeavor Care Program*, che include il trattamento *Endeavor* e *Akili Care*, un'applicazione mobile di monitoraggio e servizi di supporto personale per i caregiver.

## Sperimentazione Clinica

Il programma di sviluppo di *Endeavor* realizzato per ottenere la autorizzazione della FDA, comprende tre studi in ADHD (STARS-ADHD, STARS-Adjunct e ADHD-POC) e due studi pilota in ADHD con diverse comorbidità (Disturbo dell'elaborazione sensoriale e Disturbo dello spettro autistico).

Lo studio confirmatorio STARS-ADHD è uno studio multicentrico, randomizzato e controllato, in cieco condotto su 348 bambini con diagnosi di ADHD. I risultati sono stati pubblicati sulla rivista *Lancet Digital Health* [5]. In questo studio, *Endeavor* ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto a un controllo di videogiochi di tipo educativo ( $p=0,006$ ) sulla variazione nell'Indice di Performance di Attenzione (API) del *Test of Variables of Attention* (TOVA), un test computerizzato autorizzato dalla FDA per valutare gli effetti degli interventi di ADHD (**figura 1**).



**Figura 1.** Endpoint Primario: media delle variazioni dei punteggi nell'Indice di Performance di Attenzione (API) del *Test of Variables of Attention* (TOVA) pre e post-intervento nella popolazione ITT (intention-to-treat population) \*  $p<0,050$ ; il triangolo rappresenta la variazione media pre-post intervento. Modificata da [5].

Nello studio in aperto STARS - *Adjunct*, è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo nell'*Impairment Rating Scales* (IRS, una scala di valutazione per genitori e insegnanti, utili per la comprensione del funzionamento del bambino in domini come quello del rendimento scolastico, del comportamento in classe e in famiglia e della relazioni) dal valore basale a dopo 4 settimane di trattamento sia nei bambini trattati con stimolanti che in assenza di trattamento farmacologico per l'ADHD.

Non sono stati segnalati eventi avversi gravi associati a *Endeavor* negli studi finora condotti. Nel 9,3% dei casi, i pazienti trattati negli studi hanno presentato eventi avversi non gravi correlati al trattamento con *Endeavor*, tra cui senso di frustrazione, mal di testa, vertigini, reazioni emotive, nausea o aggressività [6].



## Bibliografia

1. Food and Drug Administration. FDA Permits Marketing of First Game-Based Digital Therapeutic to Improve Attention Function in Children with ADHD. [Leggi](#)
2. Istituto Superiore Sanità. ADHD. [Leggi](#)
3. Informazione sui Farmaci. Il Disturbo Da Deficit Di Attenzione Con Iperattività. [Leggi](#)
4. Akili Interactive. Akili Announces FDA Clearance of EndeavorRx™ for Children with ADHD, the First Prescription Treatment Delivered Through a Video Game. [Leggi](#)
5. SH.Kollins, DJ.DeLoss, E.Cañadas et al. A novel digital intervention for actively reducing severity of paediatric ADHD (STARS-ADHD): a randomised controlled trial. Lancet Digital Health 2020; 2: e168-78
6. Akili Interactive. Akili Study of AKL-T01 With and Without Stimulant Medication in Children with ADHD Achieves Primary Efficacy Endpoint. [Leggi](#)



# ADHD

15



# Case History: daVinci Digital Therapeutics

*daVinci Digital Therapeutics* è una *Digital Biotech Company* per la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di Terapie Digitali da prescrizione medica, basate su sperimentazione clinica.

Prima società in Italia con vocazione esclusiva per le Terapie Digitali, è stata costituita a Milano nel gennaio 2019 da 4 soci fondatori, 2 dei quali sono amministratori della società.

Ha ottenuto lo stato di startup innovativa nel marzo dello stesso anno.

Il Development Team di *daVinci Digital Therapeutics* comprende Giuseppe Recchia e Massimo Beccaria, co-fondatori ed amministratori e Valerio Rosso, *Scientific Consultant Psychiatry*.

## **Missione**

La missione di *daVinci Digital Therapeutics* è trasformare il trattamento delle malattie croniche e delle dipendenze attraverso tecnologie digitali per la salute prescritte dal medico ed utilizzate direttamente dal paziente.

## **Visione**

Per realizzare la propria missione, *daVinci Digital Therapeutics* è guidata dalla visione dei propri fondatori sulle *Terapie Digitali* che “*da sole, in aggiunta o in combinazione con un farmaco, rappresentano la prima opzione terapeutica offerta dal medico a pazienti con malattia cronica o dipendenza*”.

## **Modello gestionale**

Nel mantenere in controllo diretto la ricerca e lo sviluppo dei progetti, il loro coordinamento e la proprietà intellettuale, si avvale di collaborazioni con società partner per quanto riguarda lo sviluppo del software e le operazioni di sperimentazione clinica.

## **Ricerca & Sviluppo**

*daVinci Digital Therapeutics* adotta un modello di ricerca e sviluppo basato su [a] Ricerca dell'intervento terapeutico e delle modalità di coinvolgimento attivo del paziente più appropriate in rapporto alla patologia ed alla tipologia dei pazienti [b] Sviluppo del software relativo al principio attivo digitale ed agli eccipienti digitali [c] Sviluppo Clinico

Pilota, basata su test clinici di accettabilità e usabilità della forma digitale di interfaccia con il paziente e sullo studio clinico pilota di efficacia e tollerabilità (d) Sviluppo Clinico Completo, basato sulla sperimentazione clinica confermatrice di efficacia e tollerabilità (e) vigilanza post marketing.

Attualmente i progetti di *daVinci Digital Therapeutics* in fase di Ricerca e/o di Sviluppo precoce interessano le seguenti patologie:

- Disturbo dell'Adattamento
- Insonnia cronica
- Oncologia
- Obesità
- Depressione

## **Pazienti e Disegno Partecipativo**

Per lo sviluppo delle proprie Terapie Digitali, *daVinci Digital Therapeutics* adotta un modello di Disegno Partecipativo basato sul coinvolgimento di pazienti, *caregiver*, pazienti esperti come membri del Team fin dall'avvio della progettazione.



**daVinci**  
DIGITAL THERAPEUTICS



## Valore e Valori

Il valore di *daVinci Digital Therapeutics* è rappresentato da competenza ed esperienza nello sviluppo di terapie, da network di collaborazioni, da capacità di orientare l'ambiente verso l'adozione delle nuove tecnologie digitali per la salute attraverso il proprio ecosistema di canali digitali di comunicazione e la collaborazione con [valeriorosso.com](http://valeriorosso.com).

## Comunicazione e Formazione

Tra le iniziative per favorire la formazione degli operatori sanitari, la comprensione da parte dei pazienti e l'intervento attivo delle istituzioni, sia in ambito nazionale che europeo, *daVinci Digital Therapeutics* promuove dal 2019 il *DTxDay - Digital Therapeutics Day*, un evento organizzato presso il Polihub di Milano in collaborazione con propri partner per valutare in modo critico i progressi compiuti nel settore, proporre risposte alle domande aperte e linee di guida ed indirizzo per lo sviluppo e l'ingresso nella pratica medica delle Terapie Digitali, creare consapevolezza presso istituzioni sanitarie ed imprese, pubbliche e private, su tale nuova tecnologia sanitaria.

Tale impegno per favorire lo sviluppo di un ecosistema nel quale tecnologie digitali e Terapie Digitali siano pienamente integrate nei percorsi di diagnosi e terapia vede anche la collaborazione del proprio Development Team con il Politecnico di Milano per fornire esperienza nell'ambito delle malattie mentali e prospettive proprie di impresa nella realizzazione delle tesi di laurea e dei lavori di progetti degli studenti.







## **Algoritmo**

Sequenza ordinata finita di passi, ripetibili e non ambigui, che se eseguita con determinati dati in ingresso (*input*) produce in uscita (*output*) dei risultati ovvero la soluzione di una classe di problemi.

## **App**

Forma abbreviata di “Applicazione”, indica un qualsiasi programma, indipendentemente dal supporto su cui è utilizzato. Nell’uso quotidiano, ci si riferisce con questo termine soprattutto alle app mobili, ovvero ai programmi per *smarthone* e *tablet*.

## **Biodisponibilità Digitale**

La frazione (percentuale) della quantità di terapia digitale che viene erogata al paziente, misurata in durata rispetto all’atteso.

## **B2A**

Acronimo di “*Business-To-Government*”, usata per descrivere i rapporti tra un’azienda e governi o enti pubblici. Si tratta di rapporti commerciali che si basano sulla vendita di beni o sulla prestazione di servizi da parte di un’azienda a delle organizzazioni pubbliche, come nel caso del rimborso di farmaci e servizi sanitari.

Talora indicato come B2A (“*Business-To-Administration*”), con i modelli B2C, che riguarda gli scambi tra aziende e consumatori e B2B, che riguarda le transazioni avvenute tra aziende, descrive le modalità con le quali l’impresa intrattiene i rapporti commerciali con i propri stakeholder, in particolare i clienti.

## **Biomarcatore Digitale**

Dati fisiologici e comportamentali oggettivi e quantificabili, raccolti e misurati attraverso dispositivi digitali portatili, indossabili, impiantabili o digeribili. I dati raccolti sono tipicamente utilizzati per spiegare, influenzare e/o prevedere gli esiti relativi alla salute.

## **BYOD**

Acronimo di *Bring your own device*, riferito alla ricerca clinica indica l’approccio che consente alle persone che partecipano in uno studio di fornire i dati clinici previsti dal protocollo utilizzando i propri dispositivi (*smarphone*, *tablet*, PC).

## **Patient-generated health data**

Dati correlati alla salute che sono generati, registrati o raccolti dal paziente. Possono interessare sintomi, qualità della vita, soddisfazione per l’assistenza ed altro.

## **Diagnostica Digitale**

L’utilizzo di dispositivi indossabili e sensori, app, social media e tecnologie di tracciamento, singolarmente o in combinazione, per diagnosticare condizioni mediche.

## Dispositivo medico

Strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto usato da solo o in combinazione, compreso il software informatico impiegato per il corretto funzionamento, e destinato dal fabbricante ad essere impiegato nell'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia, o attenuazione di una malattia oppure diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap oppure studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico oppure intervento sul concepimento purché non eserciti l'azione principale nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici, né mediante processo metabolico, ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi.

## DTx

Abbreviazione di **Digital Therapeutics**.

## Eccipienti Digitali

Elementi software in grado di favorire il coinvolgimento del paziente nell'utilizzo di una terapia digitale per assicurare un utilizzo corretto e di durata, migliorando il tale modo la biodisponibilità digitale del principio attivo. Gli eccipienti digitali operano con modalità e finalità diverse in rapporto alla tipologia del paziente ed alla indicazione terapeutica, quali incentivi, gamification, reminder, supporto sociale ecc.

## eCOA

Acronimo di **electronic Clinical Outcome Assessments** (valutazioni di esito clinico attraverso tecnologia digitale), indica l'insieme dei dati clinici relativi ad un paziente che possono essere raccolti attraverso dispositivi digitali.

## EMA

Acronimo di **Ecologic Momentary Assessment** (valutazione istantanea nell'ambiente del paziente), rappresenta un approccio di valutazione dei comportamenti e della esperienza di un paziente che prevede il campionamento ripetuto, in tempo reale e nelle condizioni ambientali naturali delle persone.

## Empowerment

Riferito al paziente, indica la pratica inclusiva che incoraggia i pazienti a essere attivamente coinvolti nella gestione della propria salute e dei servizi sanitari a loro erogati.

## Engagement del paziente

Riferito al paziente, coinvolgimento nelle decisioni, nei percorsi di cura e nell'utilizzo di procedure di monitoraggio e di terapia.

## Esperienza Digitale del Paziente

L'insieme delle interazioni online del paziente con una organizzazione sanitaria che avvengono su siti web, dispositivi mobili o indossabili, attraverso tutti i punti di contatto e lungo tutto il percorso di cura del paziente.



## **Forma Digitale**

Forma con la quale il principio attivo viene presentato al paziente e con il quale il paziente interagisce. Tra le forme digitali più utilizzate rientrano app, videogiochi, sistemi di realtà virtuale.

## **Gamification**

Utilizzo di dinamiche proprie del gioco (p.e. punti, livelli, premi) in contesti non ludici, per sollecitare impegno e competitività, per stimolare la ricerca di soluzione a un problema ecc.

## **Medicina (Pillola) connessa**

Compresa o altra forma farmaceutica contenente un sensore che dopo ingestione viene attivato in ambiente gastrico, rilasciando un segnale raccolto da un cerotto posto in prossimità dello stomaco e da questo inviato ad una app su un dispositivo mobile. Viene attualmente utilizzata per monitorare l'aderenza di specifici pazienti nei confronti della terapia prescritta.

## **Medicina Digitale**

Insieme di tecnologie digitali - software e/o prodotti hardware - basate su prove cliniche di efficacia, intese a realizzare misure e/o interventi a favore della salute umana.

## **Mobile Health - mHealth**

Utilizzo di dispositivi indossabili e sensori, app, social media e tecnologie di tracciamento, singolarmente o in combinazione, per ottenere dati relativi al benessere ed alla prevenzione, diagnosi e gestione delle malattie.

## **Participatory Design**

Modello di sviluppo di un prodotto (terapia digitale, farmaco, dispositivo medico o altro) che include i pazienti fin dalla fase iniziale del processo di progettazione. I pazienti sono invitati a condividere idee, opinioni e punti di vista sul loro disegno, partecipando ad incontri periodici con gli altri membri del team di sviluppo, con l'obiettivo finale di orientare lo sviluppo verso il modello che maggiormente risponda alle esigenze reali del paziente.

## **Paziente Esperto**

Persona con esperienza della propria malattia (in qualità di paziente o caregiver) e con competenza e conoscenza ("*expertise*") su una specifica area di interesse (la propria malattia, il processo di ricerca e sviluppo, altro). Il Paziente Esperto in Tecnologie Digitali della Salute ed in particolare in Terapie Digitali rappresenta una nuova area di expertise necessaria per garantire lo sviluppo di tecnologie digitali centrate sul paziente.

## **Placebo Digitale**

Un software, erogato con la medesima forma digitale della Terapia Digitale, sprovvisto del principio attivo digitale. Può erogare informazione sulla salute, formazione per il paziente o altro.

## **Plug-in**

Riferito ai *Digital Therapeutics*, rappresenta una Terapia Digitale che eroga un intervento terapeutico per modificare l'effetto (in generale un sintomo o una reazione avversa) di uno specifico farmaco e che viene utilizzato congiuntamente con il farmaco stesso.

## **PSP – Patient Support Program**

Programmi di diversa natura (organizzativa, logistica, digitale ed altro) che aiutano il paziente nella gestione della propria malattia e/o terapia, creando le migliori condizioni di gestione e/o utilizzo delle stesse, consentendo il raggiungimento dei massimi risultati in termini di esito clinico offerti da tale terapia.

Nel caso di PSP Digitali, si tratta di software con funzioni diverse, quali diario clinico, reminder ed altro.

## **Principio Attivo**

Elemento della terapia (digitale, farmacologica o altra) responsabile dell'effetto clinico. Tale effetto può essere desiderato (terapeutico) o indesiderato (reazione avversa).

## **Salute Digitale**

Insieme di tecnologie, piattaforme e sistemi che coinvolgono le persone negli stili di vita, nel benessere ed in finalità correlate alla salute. Servono per acquisire, archiviare o trasmettere dati sanitari e/o supportare le scienze della vita e le attività cliniche.

## **Software As Medical Device - SAMD**

Software destinato ad essere utilizzato per finalità mediche, si veda la definizione di "dispositivo medico".

## **Software**

Insieme di programmi scritti in qualche linguaggio di programmazione eseguibili dal computer.

## **Sperimentazione Clinica**

Studio clinico che soddisfa una delle seguenti condizioni: (a) l'assegnazione del soggetto ad una particolare strategia terapeutica è decisa in anticipo e non rientra nella normale pratica clinica; (b) la decisione di prescrivere il medicinale sperimentale è presa insieme alla decisione di includere il soggetto nello studio clinico; oppure (c) ai soggetti sono applicate procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiunte oltre alla normale pratica clinica.

## **STAND-ALONE DTX**

*Digital Therapeutic* che opera in modo autonomo rispetto ad un farmaco o all'intervento di un operatore sanitario. Può sostituire una terapia farmacologica o essere a questa aggiunto.

## **STAND-ALONE Software As Medical Device - SAMD**

Software destinato ad essere utilizzato per finalità mediche e che svolge tali compiti senza far parte dell'hardware di un dispositivo medico.

## **Sviluppo Iterativo**

Riferito ad una terapia, sviluppo di un prodotto attraverso fasi nelle quali questo può essere modificato sulla base dei risultati delle fasi successive.

## **Sviluppo Lineare**

Riferito ad una terapia, sviluppo di un prodotto attraverso una sequenza di fasi distinte, nelle quali ciascuna viene progettata sulla base dei risultati della fase precedente.

## **Sviluppo Partecipativo**

Vedi *Participatory Design*.

## **Tecnologie Indossabili (Wearable Technologies)**

Tecnologie portabili ed indossabili, modellate attorno al corpo delle persone, il quale viene utilizzato come supporto naturale al loro funzionamento. La rilevazione ed il monitoraggio di segnali endogeni ed esogeni al corpo, anche di natura emozionale, permettono a queste tecnologie di diventare un valido assistente per i bisogni dell'utente, ampliando anche la sue capacità sensoriali.

## **Telemedicina**

Modalità di erogazione di servizi di assistenza sanitaria, tramite il ricorso a tecnologie innovative, in particolare alle *Information and Communication Technologies* (ICT), in situazioni in cui il professionista della salute e il paziente (o due professionisti) non si trovano nella stessa località.

## **Televisita**

Atto sanitario in cui il medico interagisce a distanza con il paziente. L'atto sanitario di diagnosi che scaturisce dalla visita può dar luogo alla prescrizione di farmaci o di cure. Durante la Televisita un operatore sanitario che si trovi vicino al paziente, può assistere il medico. Il collegamento deve consentire di vedere e interagire con il paziente e deve avvenire in tempo reale o differito.

## **Teleconsulto**

Indicazione di diagnosi e/o di scelta di una terapia senza la presenza fisica del paziente. Si tratta di un'attività di consulenza a distanza fra medici che permette a un medico di chiedere il consiglio di uno o più medici, in ragione di specifica formazione e competenza, sulla base di informazioni mediche legate alla presa in carico del paziente.

### **Telecooperazione sanitaria**

Atto consistente nell'assistenza fornita da un medico o altro operatore sanitario ad un altro medico o altro operatore sanitario impegnato in un atto sanitario. Il termine viene anche utilizzato per la consulenza fornita a quanti prestano un soccorso d'urgenza.

### **Telemonitoraggio**

Vedi *Telesalute*.

### **Teleassistenza**

Sistema socio-assistenziale per la presa in carico della persona anziana o fragile a domicilio, tramite la gestione di allarmi, di attivazione dei servizi di emergenza, di chiamate di "supporto" da parte di un centro servizi.

### **Telesalute**

Riguarda i sistemi e i servizi che collegano i pazienti, in particolar modo i cronici, con i medici per assistere nella diagnosi, monitoraggio, gestione, responsabilizzazione degli stessi. Permette a un medico (spesso un medico di medicina generale in collaborazione con uno specialista) di interpretare a distanza i dati necessari al Telemonitoraggio di un paziente, e, in quel caso, alla presa in carico del paziente stesso.

### **Terapia cognitivo-comportamentale**

Approccio psicoterapeutico finalizzato a promuovere un cambiamento positivo nelle persone, per alleviare alcune forme di sofferenza emotiva e per affrontare numerosi problemi di carattere psicologico, sociale o comportamentale. Questo approccio si basa sull'assunto che i modelli di pensiero utilizzati (definiti "modelli cognitivi") dalle persone possano in alcuni casi essere non appropriati, tanto da causare comportamenti disadattivi e risposte emotive disfunzionali.

### **Terapie Digitali (*Digital Therapeutics*)**

Interventi terapeutici in forma digitale di app, videogioco, Realtà Virtuale o altra tecnologia, basati su un'algoritmo, indicati per una specifica malattia e disegnati per modificare il comportamento disfunzionale di un paziente allo scopo di migliorare gli esiti della sua malattia.





A Digital Biotech Company

To Research, Design, Develop,  
Market Digital Therapeutics

Dove la scienza può arrivare.



**PHARMASTAR**

www.pharmastar.it  
Registrazione al Tribunale di Milano  
n° 516 del 6 settembre 2007

**DIRETTORE RESPONSABILE**

Danilo Magliano

**EDITORE**

MedicalStar  
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano  
info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

**PROGETTO E GRAFICA**

Francesca Bezzan - www.franbe.it

**AVVERTENZE PER I LETTORI**

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.