

Terapie digitali ed intelligenza artificiale, applicazioni pratiche e quadro normativo

Da anni oramai il nostro modo di interagire, lavorare, studiare e gestire il nostro tempo è cambiato. Grazie ad una rivoluzione tecnologica in continua espansione, siamo tutti coinvolti come protagonisti innovatori o come destinatari/fruitori di un progresso che inevitabilmente riguarderà e modificherà molti aspetti della nostra vita, tra cui anche quello relativo alla salute.

Il futuro della medicina è nella **Digital Health**, ossia il mondo dove confluiscono assistenza sanitaria e innovazione tecnologica; un terreno fertile dove le competenze prevalentemente informatiche, mediche e tecnologiche interagiscono per dar vita a strumenti digitali utilizzati per monitorare, prevenire o assistere nella cura delle patologie e quindi in grado di migliorare i servizi sanitari per pazienti e medici.

È una nuova sfida che bisogna cogliere per far fronte all'aumento dell'invecchiamento della popolazione e dei costi relativi alla sanità; favorendo un approccio preventivo della malattia ne gioverà tutto il sistema sanitario e migliorerà la qualità della vita delle persone.

Quello della Digital Health è un mondo assai vasto e comprende diversi ambiti tra cui: Terapie Digitali (Digital Therapeutics o DTx), intelligenza artificiale, telemedicina, teleassistenza, mobile health e App mediche, chirurgia robotica, cartella clinica elettronica, fascicolo sanitario elettronico, ricetta medica elettronica, certificato telematico di malattia.

Tutti questi strumenti apportano numerosi vantaggi, sia per il paziente sia per i professionisti sanitari, ad esempio:

- maggior accuratezza e tempestività della diagnosi e della terapia (pensiamo ad esempio ad un elettrocardiogramma eseguito direttamente sull'ambulanza e trasmesso subito al Pronto Soccorso: durante il trasporto di un paziente che accusa i sintomi tipici dell'infarto, il medico, elettrocardiogramma alla mano, ancor prima dell'arrivo del paziente, potrà già

conoscere la diagnosi e valutare le terapie più opportune, ottimizzando così il tempo, che in certi casi è determinante al fine di evitare esiti infausti);

- partecipazione attiva del paziente e miglioramento del suo benessere personale: il paziente, da soggetto passivo, diviene soggetto responsabile della propria salute, grazie all'utilizzo di App mediche che incentivano l'auto-motivazione, il rispetto delle prescrizioni o il raggiungimento di determinati obiettivi;

- interazione maggiore tra medico e paziente;

- riduzione della spesa sanitaria e migliore organizzazione del sistema sanitario con conseguente facilità di accesso alle prestazioni sanitarie, basti pensare alla possibilità di essere visitati da remoto, con notevole vantaggio per tutti i pazienti che risiedono in località distanti dai luoghi di cura.

Tra i vari rami della salute digitale l'obiettivo di questo contributo è quello di focalizzare l'attenzione sulle applicazioni pratiche delle Terapie Digitali e dell'Intelligenza Artificiale.

Terapie digitali

Le terapie digitali sono veri e propri farmaci, regolamentati come i farmaci tradizionali: sono sviluppate attraverso la sperimentazione clinica controllata e il confronto con una alternativa terapeutica, con l'obiettivo di dimostrare efficacia e tollerabilità almeno non inferiori a quelle della terapia **standard** di riferimento e, successivamente, sono approvate e **autorizzate** all'immissione in commercio; possono operare in due modi: in modalità *standalone* o indipendente, oppure in modalità di supporto ai farmaci con lo scopo di ampliarne e migliorarne l'efficacia.

Ma come può un software avere efficacia terapeutica? La metodologia utilizzata è quella delle Terapie Cognitivo-Comportamentali (CBT) basate sul presupposto che vi sia una stretta correlazione tra pensieri, emozioni e comportamenti e che pertanto, operando sui pensieri, sia possibile modificare i comportamenti. **L'obiettivo è quello di indurre il paziente a modificare le proprie abitudini, il proprio stile di vita, in modo tale che, grazie ai benefici ottenuti dalle nuove abitudini, migliorino gli esiti della malattia** (<https://terapiedigitali.davincidx.com>).

Le terapie digitali possono essere utilizzate per il trattamento di varie patologie, ad esempio: depressione, dipendenza da sostanze stupefacenti o alcool, obesità, ipertensione arteriosa, diabete mellito, asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), insonnia, disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD).

Queste terapie si basano sulla raccolta di informazioni da parte del paziente, inizialmente sul suo stato di salute e, dopo aver analizzato le sue risposte, si procede con l'invio di informazioni sulla malattia e sulla terapia. Il paziente verrà poi informato sul progresso della terapia e verrà sollecitato con dei promemoria ad attuare il piano terapeutico. **Con la periodica attività di comunicazione delle informazioni sul proprio stato di salute, il coinvolgimento del paziente viene rafforzato e, da mero fruitore passivo, diviene soggetto attivo e partecipativo.** Il ruolo del paziente è fondamentale, ma questo può costituire un limite, poiché non sempre il medico potrà fare affidamento sulla collaborazione; l'efficacia della terapia, inoltre, non sarà ottimale per quei pazienti già riluttanti nei confronti delle cure e che pertanto potrebbero vivere con ansia il doversi rapportare quotidianamente con l'invio delle informazioni sui sintomi e la ricezione dei promemoria.

Il potenziale che offre al mercato questo settore innovativo per la cura è enorme e già iniziano a delinearsi scenari interessanti che stimolano la curiosità degli investitori. Indubbiamente, il mercato di riferimento è rappresentato dagli Stati Uniti, la FDA (Food & Drug Administration) infatti, ha già approvato delle terapie digitali (DTx), attualmente in uso. Alcune sono:

- **reSET e reSET-O** (<https://peartherapeutics.com/products/reset-reset-o/>) sono le prime due DTx che hanno ottenuto l'autorizzazione della *Food & Drug Administration* (FDA) statunitense. La prima viene utilizzata per il disturbo da uso di sostanze, dura 90 giorni e viene prescritta per pazienti di età superiore a 18 anni. Ha lo scopo di aumentare l'astinenza dalle sostanze d'abuso e di evitare l'abbandono del programma di trattamento ambulatoriale. ReSET-O, a differenza della prima terapia, riguarda esclusivamente il disturbo dovuto ad abuso di oppioidi e dura 84 giorni. Entrambe le terapie sono integrative della terapia farmacologica. Prevedono un pannello di controllo per i medici e gli operatori sanitari che mostra le informazioni sull'uso di reSET-O da parte dei pazienti, comprese lezioni completate, uso di sostanze segnalate dal paziente, voglie e fattori scatenanti segnalati dal paziente, uso di farmaci, sempre segnalati dal paziente, ricompense per la conformità e input di dati in clinica.

- **Somryst** (<https://peartherapeutics.com/products/somryst/>) terapia digitale autorizzata il 26 marzo 2020 alla commercializzazione da parte della FDA, è indicata per il trattamento dell'insonnia cronica, per i pazienti di età superiore a 22 anni, tramite Terapia Cognitiva Comportamentale e raccomandazioni personalizzate. È disponibile solo su prescrizione di un operatore sanitario autorizzato.

- **EndeavorRx** (<https://www.endeavorrx.com/>) è il primo trattamento approvato dalla FDA per trattare, attraverso un videogioco, il disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD). Il trattamento utilizza stimoli sensoriali e sfide motorie. L'obiettivo è che il bambino conduca il personaggio del videogioco attraverso un percorso nel quale deve affrontare varie prove per guadagnare ricompense e progredire, tutte prove che stimolano il bambino a migliorare l'attenzione. Il trattamento dura tre mesi e non è ideato come un trattamento autonomo e sostitutivo dei farmaci.

- **BlueStar** (<https://dtxalliance.org/productbluestar/>): attualmente disponibile negli Stati Uniti e Canada, questo prodotto si pone l'obiettivo di curare il diabete di tipo 1 e 2. I pazienti saranno incoraggiati da oltre 30.000 messaggi di coaching automatici, personalizzati e unici, e dovranno intraprendere azioni in tempo reale, tra cui la somministrazione quotidiana di farmaci, svolgere attività fisica e scegliere cibi salutari sulla base delle raccomandazioni fornite dal programma. Non richiede la prescrizione medica e gli operatori sanitari possono accedere al portale di gestione per monitorare le tendenze sanitarie settimanali e mensili, i potenziali problemi correlati ai farmaci e visualizzare i dati sanitari generati dai pazienti.

In Europa, oltre ad Inghilterra e Francia, l'interesse maggiore è stato dimostrato dalla Germania che si preannuncia essere la nazione pioniera: il 7 novembre 2019 il Parlamento ha approvato una legge con l'obiettivo di favorire l'utilizzo di applicazioni a finalità terapeutica che saranno rimborsate dal sistema sanitario tedesco (le prime due terapie digitali di cui è previsto il rimborso sono Kalmeda e Vilibra che supportano rispettivamente le persone affette da acufene e da disturbi dovuti all'ansia). In Italia, pur essendoci attenzione ed interesse per queste innovazioni, purtroppo manca, ad oggi, un quadro normativo di riferimento che possa conseguentemente incentivare ed agevolare l'interesse concreto degli *stakeholders* del settore.

Intelligenza artificiale

Anche l'intelligenza artificiale (artificial intelligence, AI) in ambito sanitario sta giocando un ruolo determinante con risultati sorprendenti. Gli algoritmi di intelligenza artificiale possono essere applicati nei vari campi (radiologia, cardiologia, oncologia, psichiatria, chirurgia, ecc) ottimizzando così l'assistenza sanitaria ed il lavoro dei medici, sia per la diagnosi, che sarà più accurata, sia per la prognosi.

L'intelligenza artificiale ha come obiettivo quello di creare dei sistemi

automatici che non richiedano l'intervento dell'essere umano per poter funzionare, ma siano in grado di prendere decisioni in maniera autonoma.

Quando si parla di intelligenza artificiale ci si riferisce anche al *machine learning* (apprendimento automatico), la branca dell'AI in cui si progettano computer e software in grado di processare moltissimi dati in pochissimo tempo, e al *deep learning* (apprendimento profondo), che è un sottoinsieme del *machine learning*. Applicando il *deep learning*, abbiamo una "macchina" che riesce autonomamente a classificare i dati e a strutturarli gerarchicamente, trovando quelli più rilevanti e utili alla risoluzione di un problema (esattamente come fa la mente umana), migliorando le proprie prestazioni con l'apprendimento continuo.

Grazie al *machine learning* e al *deep learning*, inserendo una grande quantità di immagini di diagnostica in un computer, con l'obiettivo di "istruirlo" a riconoscere una lesione, il computer sarà in grado di valutare la presenza della stessa lesione in una futura immagine. Potranno essere in questo modo costruiti dei modelli predittivi e diagnostici sfruttando i *big data*; ovviamente, poiché è l'uomo ad inserire i dati, occorre che questi siano acquisiti ed organizzati secondo standard condivisi sia dal punto di vista quantitativo sia da un punto di vista qualitativo.

Gli algoritmi di intelligenza artificiale vengono utilizzati nell'interpretazione degli screening mammografici: uno studio pubblicato sulla rivista Nature (<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1799-6>) ha dimostrato che, in determinate condizioni, **l'AI è più efficiente dell'uomo nell'identificazione di lesioni precancerose o indicanti la presenza di cancro al seno**. Pur non essendo un sistema infallibile, l'unione tra capacità umane e quelle del programma potrebbe portare a una riduzione degli errori di lettura delle immagini, specialmente per quanto riguarda il rilevamento di falsi positivi e di falsi negativi. Inoltre, dei ricercatori del Massachusetts General Hospital (MGH), hanno scoperto che è **possibile, grazie all'intelligenza artificiale, prevedere il rischio che una donna possa avere un tumore al seno**: hanno così sviluppato un modello di apprendimento che identifica biomarcatori per immagini su mammografie in grado di prevedere il rischio che una paziente possa sviluppare un cancro al seno, con maggiore precisione rispetto ai tradizionali strumenti di valutazione del rischio. (<https://medicalxpress.com/news/2020-11-deep-woman-breast-cancer.html>).

L'identificazione delle donne che hanno la probabilità di sviluppare un tumore al seno è una componente fondamentale per un'efficace diagnosi precoce. Tuttavia, i modelli disponibili che utilizzano fattori come la

storia familiare e la genetica sono insufficienti nel prevedere la probabilità che ad ogni singola donna possa essere diagnosticata la malattia. La peculiarità dell'algoritmo è quella di leggere ed analizzare tutti i biomarcatori e dati presenti nella mammografia.

Anche nei reparti di terapia intensiva gli algoritmi di intelligenza artificiale possono dare il loro contributo: grazie ad essi, gli strumenti che ne sono dotati sono in grado di monitorare la pressione sanguigna, la saturazione dell'ossigeno e il ritmo respiratorio; si può quindi prevedere se il paziente avrà bisogno di un intervento per supportare l'apparato respiratorio o cardiovascolare. Negli Stati Uniti è allo studio un sistema per prevedere, grazie a degli algoritmi che analizzano determinati parametri, se un paziente con un quadro clinico delicato dovrà essere trasferito in rianimazione, con notevoli vantaggi in termini di ottimizzazione delle risorse.

Un'altra applicazione interessante, che consente di rilevare dei sintomi di recidiva nel cancro ai polmoni è **Moovcare** (<https://www.moovcare.com/>): è una terapia digitale (in uso in Francia) che viene utilizzata durante il *follow-up* nei pazienti che hanno avuto il tumore. Si utilizza un algoritmo per analizzare i dati inseriti dai pazienti tra le visite di controllo programmate, magari a distanza di mesi una dall'altra; vengono così monitorati i sintomi dei pazienti su base settimanale e, se l'algoritmo rileva delle anomalie, viene allertata l'*équipe* medica, in modo che possa intervenire tempestivamente quando la probabilità di successo è maggiore.

Quadro normativo

Come ogni cosa, anche **le innovazioni tecnologiche mutuano il proprio valore in base all'uso che se ne fa. Il settore dell'assistenza sanitaria è di per sé molto delicato e perciò necessita di maggiori tutele e garanzie.**

In generale, affinché le innovazioni tecnologiche in ambito sanitario possano determinare uno sviluppo su larga scala e possano essere sfruttate appieno occorre che siano soddisfatti determinati requisiti:

a) **Sicurezza e certificazione degli strumenti tecnologici utilizzati**, in modo che possa esserne garantita l'affidabilità: il rischio di malfunzionamento potrebbe essere causa di gravi danni per i pazienti. I produttori di dispositivi e App devono quindi conformarsi al "*Quality System Regulation*", che comprende le Buone Norme di Fabbricazione (*GMP - Good Manufacturing Practice*) sia nella fase di progettazione che in quella di sviluppo. Ben vengano inoltre tutte le certificazioni relative agli standard di qualità.

b) Informazione e formazione dei professionisti sanitari e dei pazienti. È necessario che si crei un clima di fiducia nei confronti dei dispositivi digitali da parte degli operatori coinvolti e tale fiducia non può prescindere da un'adeguata informazione e formazione.

Occorre che vi sia la conoscenza dello strumento in questione, *in primis* da parte del professionista sanitario che lo utilizzerà, il quale dovrà acquisirne la necessaria familiarità. Il professionista avrà poi il compito di coinvolgere i pazienti e di agevolare il superamento della loro diffidenza iniziale dovuta dall'interfacciarsi con dispositivi all'apparenza freddi e impersonali, dovrà rafforzare la loro fiducia in questi strumenti e metodi innovativi, compito non sempre facile visto che spesso (per le patologie di cui trattasi) i pazienti sono per lo più anziani e non sempre hanno dimestichezza con la tecnologia. Sarà compito del professionista sanitario, inoltre, essere in grado di fornire tutte le informazioni di cui il paziente necessita, garantirsi che siano corrette, comprensibili e rassicuranti; infine dovrà tenere conto delle esigenze dei pazienti più timorosi e bisognosi di calore umano.

c) Protezione e qualità dei dati. Le prestazioni sanitarie di per sé coinvolgono una pluralità di operatori/utenti e una considerevole mole di dati. Con l'introduzione degli strumenti tecnologici e dell'interoperabilità dei sistemi sanitari (ovvero la capacità dei dispositivi medici di scambiarsi informazioni e di utilizzarle) inevitabilmente aumentano le possibilità di accesso e trattamento delle informazioni idonee a rivelare lo stato di salute e, conseguentemente, aumentano le probabilità di violazione dei dati, siano esse accidentali o intenzionali. **È fondamentale pertanto assicurarsi che il trattamento dei dati personali avvenga nel rispetto delle norme vigenti in materia (GDPR - Codice Privacy). Soprattutto in considerazione del carattere sensibile dei dati sanitari, particolare importanza in questo contesto rivestono il principio della limitazione delle finalità del trattamento e di minimizzazione del dato.**

Un problema da non sottovalutare riguarda la "qualità del dato". L'aumento delle informazioni che circolano influisce sulla qualità delle stesse: più informazioni vengono inserite, maggiore è il margine di errore ad esse relativo. Occorre quindi prestare la massima attenzione nell'inserimento delle informazioni sanitarie: informazioni inesatte possono essere causa di gravi danni alla salute. L'accuratezza dei dati è maggiormente rilevante in ambito di intelligenza artificiale e di *machine learning*: tanto più i dati utilizzati sono corretti, tanto più sarà efficace la prestazione dell'algoritmo di apprendimento. La qualità del dato può essere garantita dai seguenti criteri: trasparenza nel contenuto, accessibilità, aggiornamento e correzione del dato, autorevolezza del provider

dell'informazione, privacy e protezione dati, affidabilità.

Per quanto riguarda le terapie digitali sono molti gli interrogativi (ad esempio sulla rimborsabilità o meno del Ssn) che si auspica troveranno risposte non appena verrà emanato un quadro normativo di riferimento e non appena entrerà in vigore il Regolamento UE 2017/745 sui dispositivi medici.

Per quanto riguarda l'AI, il fatto che ci possano essere degli algoritmi in grado di prendere delle decisioni introduce molte questioni in ambito etico e legale. Questioni che non possono non trovare una soluzione in ambito europeo, considerati il mercato unico ed il mondo digitale privo di confini fisici. A tal proposito, il Parlamento europeo, nell'ottobre 2020, ha inviato alla Commissione europea una proposta di risoluzione recante raccomandazioni e bozza di Regolamento concernenti il regime di responsabilità civile per l'intelligenza artificiale e una proposta di risoluzione recante raccomandazioni e bozza di Regolamento concernenti il quadro relativo agli aspetti etici dell'intelligenza artificiale, della robotica e delle tecnologie correlate. Il **“Regolamento sui principi etici per lo sviluppo, la diffusione e l'utilizzo dell'intelligenza artificiale, della robotica e delle tecnologie correlate”** si basa sui principi seguenti:

- **un'intelligenza artificiale, una robotica e tecnologie correlate antropocentriche, realizzate e controllate dall'uomo;**

- una valutazione obbligatoria della conformità dell'intelligenza artificiale, della robotica e delle tecnologie correlate ad alto rischio;

- sicurezza, trasparenza e responsabilità;

- garanzie e mezzi di ricorso contro le distorsioni e le discriminazioni;

- il diritto di ricorso;

- la responsabilità sociale e la parità di genere nell'ambito dell'intelligenza artificiale, della robotica e delle tecnologie correlate;

- **un'intelligenza artificiale, una robotica e tecnologie correlate sostenibili sul piano ambientale;**

- **il rispetto della vita privata e restrizioni all'utilizzo del riconoscimento biometrico;**

- una buona governance in materia di intelligenza artificiale, robotica e tecnologie correlate, inclusi i dati utilizzati o prodotti da tali tecnologie.

Mentre i principi su cui si basa il **“Regime di responsabilità civile per l'intelligenza artificiale”** hanno come obiettivo di:

- garantire la massima certezza giuridica lungo tutta la catena della responsabilità, che comprende il produttore, l'operatore, la persona interessata e qualsiasi altro soggetto terzo;

- evitare oneri burocratici e trovare un equilibrio tra la protezione dei

cittadini, da un lato, e gli incentivi alle imprese dall'altro, affinché investano nei sistemi di AI;

- garantire ai cittadini lo stesso livello di protezione e gli stessi diritti, a prescindere dal fatto che il danno sia causato o meno da un sistema di AI o che si manifesti fisicamente o virtualmente.

Questi sono i principi che saranno contenuti nel quadro normativo di riferimento il cui compito sarà quello di infondere **fiducia, sicurezza, equità e trasparenza**, con la forte raccomandazione per gli operatori e stakeholder, che **l'intelligenza artificiale sia sempre incentrata sull'etica e non solo sul profitto economico e che la tecnologia sia sempre al servizio dell'uomo**.

A giudizio di chi scrive, è importante sottolineare che **qualsiasi progresso tecnologico in ambito sanitario non potrà mai sostituire il "fattore umano" e il potere benefico dato dall'empatia, dal sostegno psicologico e dalla relazione interpersonale del professionista sanitario con il paziente**.