

Terapie digitali in Medicina Generale

Premesse

Oggi la vita media della popolazione italiana ha raggiunto 80.6 anni per gli uomini e 85 per le donne, con una previsione di crescita entro il 2065 di oltre cinque anni per entrambi i generi, giungendo a 86.1 anni e 90.2 anni rispettivamente⁽¹⁾. Il 35% degli italiani nel 2017 aveva più di 65 anni, cinque punti percentuali in più rispetto alla media europea⁽²⁾. Circa un anziano su due soffre di almeno una malattia cronica grave o è multi-cronico, con quote tra gli ultraottantenni superiori al 60.0%⁽³⁾. Il trattamento della cronicità richiede per definizione un supporto continuo e duraturo ed impegna ad oggi il 70-80% delle risorse sanitarie⁽⁴⁾. Come conseguenza la pressione sul sistema sanitario è in costante aumento, e ciò in un contesto di contrazione e criticità per l'economia italiana. Prima delle severe conseguenze economiche della pandemia da COVID-19, già nel 2018 il rapporto tra debito pubblico e Prodotto Interno Lordo era salito a 134.8%, superando i dati dell'economia di guerra del periodo del secondo conflitto mondiale 1939-1945, quando nel 1943 raggiunse il suo massimo con il 118%⁽⁵⁾. L'elevata età media del personale del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), condizionata dal blocco del *turnover* attuato come principale modalità di contenimento della spesa sanitaria degli ultimi anni, rappresenta una criticità addizionale⁽⁶⁾.

Con queste premesse, il sistema di erogazione dell'assistenza sanitaria necessita di una seria riflessione sull'opportunità di innovare i modelli organizzativi in base a parametri misurabili e programmati di efficienza e sostenibilità.

¹*Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) e Fondazione Smith Kline*

²*Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)*

In tale prospettiva, le prossime politiche sanitarie dovranno necessariamente guardare con estrema attenzione a modelli paziente-centrici basati sui concetti di prossimità delle cure, fragilità e integrazione multidisciplinare.

Pochi dibattiti in sanità trovano così tanta concordanza come la necessità di investire nell'assistenza territoriale, nel ruolo assegnato alle cure primarie, nell'integrazione tra queste e l'ospedale, nello sviluppo e coordinamento dei servizi socio-sanitari, e nella necessità di adeguare gli strumenti (digitalizzazione *in primis*) utili allo scopo.

Aspettative

Le innovazioni tecnologiche, e nello specifico le tecnologie basate su strumenti di analisi ed elaborazione dei dati digitali, hanno il potenziale di rendere, come mai sino ad ora, materialmente possibile questo cambiamento.

A tal riguardo l'introduzione delle Terapie Digitali (DTx) all'interno del sistema salute italiano rappresenta una nuova opportunità per fornire soluzioni terapeutiche ad ampio accesso caratterizzate da tre principali vantaggi quali: 1) colmare bisogni terapeutici insoddisfatti dagli attuali trattamenti; 2) offrire prodotti terapeutici dall'alto profilo di sicurezza; 3) superare l'approccio "*one fits all*" tipico dei comuni trattamenti farmacologici, grazie alla capacità delle DTx di generare enormi e preziosissime informazioni sanitarie proprie e specifiche per ciascun paziente, e rimodulare il trattamento sulla base di queste informazioni.

Emblematico è l'impatto nella gestione domiciliare dei pazienti oncologici sperimentato dall'azienda americana Voluntas tramite la terapia digitale Oleena. La terapia, nella forma di una *App* utile ai pazienti per segnalare al centro oncologico eventuali eventi avversi insorti nel corso del proprio trattamento, ha permesso di seguire il decorso clinico ed intervenire appropriatamente nel corso del trattamento oncologico. I pazienti hanno beneficiato di un aumento della sopravvivenza a lungo termine significativamente superiore rispetto ai pazienti la cui presa in carico, nel caso di insorgenza di eventi avversi, avveniva secondo lo *standard of care*⁽⁷⁾. Sulla base di questi dati l'applicazione ha ricevuto la certificazione FDA ed è prossima all'accesso clinico per i pazienti statunitensi.

Impatto sulla professione del medico di Medicina Generale

La Digital Therapeutics Alliance classifica le DTx in 4 categorie funzionali quali:

1. Gestione di una condizione clinica
2. Gestione e prevenzione di una condizione patologica
3. Ottimizzazione del trattamento
4. Trattamento di una condizione patologica.

Le DTx approvate o in fase di sviluppo clinico avanzato, ad oggi, trovano indicazione per il trattamento di numerose ed eterogenee condizioni patologiche che rientrano nella sfera della cronicità quali depressione, dipendenze da sostanze, insonnia, ipertensione arteriosa, obesità, schizofrenia, disturbo d'ansia generalizzato, asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva e diabete di tipo 2.

Il governo clinico di questi nuovi strumenti terapeutici non può dunque non partire dall'assistenza primaria ovvero dai medici di Medicina Generale, pediatri, specialisti ambulatoriali, infermieri, operatori dei distretti, funzionari pubblici che rappresentano il centro di presa in carico della cronicità.

L'utilizzo delle DTx a partire dal medico di Medicina Generale arricchisce l'armamentario di tutto il personale sanitario territoriale di un nuovo concetto di trattamento che si sta dimostrando capace di accogliere importanti bisogni clinici insoddisfatti dall'assistenza tradizionale, e soprattutto generare moltissimi dati clinici sulla base dei quali migliorare la conoscenza di malattia e quindi gli esiti.

A partire dalla mole di dati clinici creati dalle DTx, i sistemi basati sull'intelligenza artificiale, ormai ordinari in questo tipo di elaborazione, possono offrire al medico di Medicina Generale un cruscotto sulla condizione clinica del paziente. Questo ulteriore risvolto consentirebbe al medico di Medicina Generale di avere non solo una visione corrente e sempre aggiornata dei dati di *real-life clinica* del proprio paziente, ma di prendere decisioni personalizzate sulla base delle elaborazioni predittive effettuate in automatico dai *software* di *machine learning*. Verrebbero così ad essere affrontate importanti sfide della Medicina Generale come il monitoraggio clinico del paziente, l'aderenza al trattamento farmacologico e la gestione in prossimità delle cure. Questa modalità di gestione dei parametri clinici si integra con i dati contenuti nel fascicolo sanitario elettronico, oggi per lo più di tipo burocratico, ed apre frontiere trasver-

sali nell'ambito della ricerca in Medicina Generale. Questo aspetto è di notevole importanza anche nelle attualissime discussioni sull'utilizzo della telemedicina, per la quale moltissimi degli approcci clinici potenziali non sono nella pratica attuabili in assenza di una visione completa dei dati sanitari del paziente da parte del medico. Difatti le comuni attività di anamnesi farmacologica e clinica diventano particolarmente complicate nel contesto di una televisita nei confronti di popolazioni anziane, polipatologiche e fragili.

Come tutte le tecnologie sanitarie, anche quelle digitali, prima e durante il loro utilizzo, necessitano di una sorveglianza regolatoria che prenda in considerazione gli aspetti etici, clinici e sociali del loro impatto sul sistema delle cure. In questo ambito il medico di Medicina Generale ha la possibilità di essere protagonista del cambio di paradigma che stiamo vivendo, e non semplice utilizzatore di nuovi strumenti. Negli ultimi 40 anni infatti, i principali farmaci che poi sono divenuti propri delle cure primarie, come antipertensivi, antinfiammatori e broncodilatatori, solo per citarne alcuni, sono stati sviluppati in contesti accademici di ricerca, incontrando la medicina del territorio solo nella fase di utilizzo clinico. Il medico di Medicina Generale ha rivestito quindi sino ad oggi il ruolo di consumatore dei nuovi prodotti terapeutici, ritagliando la ricerca delle evidenze relative alla propria professione in un contesto osservazionale. Ad oggi l'analisi dei lavori italiani pubblicati e relativi all'ambito della Medicina Generale evidenzia una assoluta prevalenza di studi osservazionali, quasi sempre incentrati su aspetti organizzativi della professione, e un piccolissimo numero di studi clinici sperimentali. Non esiste quindi nel nostro Paese una sviluppata e autonoma produzione di studi sperimentali in Medicina Generale, studi che siano in grado di rispondere a problemi clinici, professionali o gestionali dei medici di famiglia.

Le DTx, per loro intrinseche caratteristiche, vengono sviluppate attraverso *trial* clinici digitalizzati condotti fuori dai centri sperimentali (decentralizzati). In questi modelli sperimentali il reclutamento, la raccolta del dato e la sua analisi avvengono in prossimità del luogo naturale di cura del paziente, senza che questi debba necessariamente recarsi fisicamente nel centro sperimentale. Queste modalità rappresentano una significativa opportunità per rilanciare la ricerca clinica in Medicina Generale. Il medico di Medicina Generale, assieme alle altre figure professionali operanti sul territorio, è difatti un osservatore privilegiato

della *real-life* clinica, e quindi riveste naturalmente il ruolo di *investigator* in questo tipo di sperimentazioni innovative. Inoltre la digitalizzazione della sperimentazione può permettere di affrontare alcune delle barriere che ad oggi hanno rallentato la ricerca clinica in Medicina Generale, come i requisiti di struttura quali la necessità di disporre di un luogo di deposito farmaci e per l'archivio della documentazione di studio (con relativi requisiti di sicurezza), e di attrezzature e strumenti (esempio frigorifero).

Prima che la ricerca e l'utilizzo nella pratica clinica delle DTx possano essere governate nel *setting* della medicina territoriale, è però necessario che il medico di Medicina Generale *in primis* sia in grado di padroneggiare concetti nuovi tra i quali il consulto *online*, il reclutamento tramite portali, *patient reported outcomes* digitali, *biomarker* digitali, dispositivi medici indossabili, *privacy*, *machine learning* e intelligenza artificiale. Necessita dunque un piano formativo che integri le competenze cliniche mediche rispetto a quelle di altre figure professionali, come i *data scientist*, che prepari la classe medica all'ingresso delle nuove tecnologie in sanità, delle quali le DTx rappresentano una significativa fattispecie ma non la sola.

La padronanza delle DTx passa certamente da sfide scientifiche di largo interesse tipiche degli argomenti di frontiera. A titolo indicativo, è per esempio necessario definire gli *endpoint* digitali nella sperimentazione delle DTx in assenza di un *gold standard* disponibile in letteratura, così come valutare le relazioni esposizione (dose)/risposta per terapie il cui principio attivo è un algoritmo. La stessa conoscenza del principio attivo (algoritmo) è tecnicamente sfidante nel caso di algoritmi basati su *machine learning* che cambiano le proprie prestazioni nel corso stesso della sperimentazione a seguito della fornitura di nuovi dati di *training*. Benché le DTx non esercitino la loro azione principale mediante processi metabolici, non si può escludere l'occorrenza di eventi avversi. Difatti se da un lato l'esposizione prolungata a *software* la cui interazione con l'individuo porta a cambiamenti positivi (efficacia) dei comportamenti umani, essa non è esente dal rischio che si possano indurre alterazioni negative del comportamento come dipendenza, disturbi del sonno o posturali. Allo stesso modo non è possibile escludere interazioni tra più DTx somministrate contemporaneamente, al pari delle interazioni tra farmaci.

Tutti questi aspetti prettamente tecnici ancora irrisolti offrono al me-

dico di Medicina Generale che si cimenti nella ricerca e sviluppo delle DTx la possibilità di fregiarsi di una *expertise* tecnica pari agli ambienti accademici, ed anzi assolutamente innovativa. Si tratta dunque dell'opportunità di un riconoscimento professionale lusinghiero per la medicina del territorio, che vede finalmente pratica clinica e ricerca diventare aspetti inscindibili della *primary care*. Il medico di famiglia, clinico e ricercatore, cessa di essere semplicemente "prescrittore del farmaco" e diventa una importante risorsa terapeutica.

La sfida da parte delle Società Scientifiche e delle Istituzioni di accogliere e valorizzare l'ingresso delle DTx nel sistema salute italiano ha non solo una motivazione prettamente sanitaria, come sin ora descritto, ma può altresì risultare strategica anche sul piano economico per il Paese. Nel 2018 il mercato globale delle DTx è stato stimato a 1.8 miliardi di dollari, con una crescita previsionale a 7.1 miliardi nel 2025⁽⁸⁾, e con le principali aree di sviluppo nel campo della lotta all'obesità, alle broncopatie croniche e per i disturbi psichiatrici⁽⁹⁾. Questo dà la misura, da un lato, di una importante opportunità per il sistema di ricerca e sviluppo e per quello produttivo del Paese, dall'altro prefigura la possibilità di realizzare percorsi terapeutici in grado di contenere i costi per il Servizio Sanitario, favorendo una migliore sostenibilità per la gestione di patologie croniche ad elevato impatto economico.

In conclusione, le DTx si pongono come strumento terapeutico nel complesso quadro di digitalizzazione delle cure e del sistema salute, con la possibilità concreta di migliorare efficacia, sicurezza ed efficienza della ricerca biomedica e dell'erogazione dei servizi sanitari. In questo senso esse possono rappresentare un'irrinunciabile opportunità, non solo per affrontare le sfide di sostenibilità sanitaria summenzionate, ma anche un'occasione per attrarre e rilanciare investimenti per il sistema industriale e per il sistema di ricerca del Paese.

What is known

- L'aumento dell'aspettativa di vita e il crescente peso delle multimorbilità e delle cronicità determinano un costante aumento della pressione sul sistema sanitario, che impone l'opportunità di modelli organizzativi orientati a coniugare efficienza e sostenibilità
- Le prossime politiche sanitarie dovranno necessariamente guardare con particolare attenzione a modelli paziente-centrici basati sui concetti di prossimità delle cure, fragilità e integrazione multidisciplinare

- Vi è oramai ampia concordanza, nella definizione delle politiche sanitarie, rispetto alla necessità di investire nell'assistenza territoriale, nel ruolo assegnato alle cure primarie, nell'integrazione tra queste e l'ospedale, nello sviluppo e coordinamento dei servizi socio-sanitari
- Le tecnologie digitali applicate alla salute, e fra esse le Terapie Digitali (DTx), rappresentano una significativa opportunità per gli obiettivi di efficientamento del sistema, e nella loro gestione il ruolo del medico di Medicina Generale appare di particolare importanza.

What is uncertain

- La realizzazione delle opportunità offerte da sanità/medicina/terapia digitale passa da una modernizzazione tecnologica e culturale non adeguatamente e non omogeneamente sviluppata nel Paese
- Tradizionalmente, le terapie farmacologiche per le patologie croniche sono studiate in contesti accademici, ma vengono poi prevalentemente utilizzate a livello territoriale. Le DTx vengono sviluppate attraverso *trial* clinici digitalizzati che possono offrire la possibilità per un più organico coinvolgimento del medico di Medicina Generale nella ricerca clinica sperimentale. In tale prospettiva sarà necessario che il contesto regolatorio e quello infrastrutturale risultino favorevoli a questo scenario
- Le DTx possono rappresentare un'opzione di particolare interesse sia per il raggiungimento di obiettivi di salute, che per la sostenibilità del sistema sanitario. Non è al momento noto il percorso che l'Italia intende adottare per la *place in therapy* di questi prodotti, già disponibili in numerosi Paesi.

What we recommend

- Per una corretta ed efficiente *governance* delle DTx nel contesto della medicina territoriale è necessario che il medico di Medicina Generale sia in grado di conoscere e gestire concetti nuovi che competono alla sfera tecnologica, e per i quali è necessaria una adeguata formazione ad integrazione delle competenze cliniche
- È auspicabile che le Istituzioni competenti attivino il più possibile tempestivamente misure concrete di carattere regolatorio e di supporto infrastrutturale per fare in modo che la medicina del territorio e più in generale la sanità italiana possano beneficiare dei significativi potenziali vantaggi proposti dalle DTx.

Riferimenti bibliografici

1. https://www.istat.it/it/files/2018/05/previsioni_demografiche.pdf
2. Fonte Eurostat: Last update: 24-02-2020.
3. https://www.istat.it/it/files/2017/09/Condizioni_Salute_anziani_anno_2015.pdf
4. <https://www.osservatoriosullasalute.it/wp-content/uploads/2019/02/Focus-1-Osservasalute-La-cronicita%3%A0-in-Italia-feb-2019.pdf>
5. Elaborazione Attilio Folliero su dati Banca d'Italia, Istat e FMI, 22 Giugno 2015.
6. <https://www.itinerariprevidenziali.it/site/home/biblioteca/pubblicazioni/sesto-report-annuale-sugli-investitori-istituzionali-italiani.html>
7. Basch E, Deal, AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA* 2017; 318: 197-8.
8. Dang A, Dimple A, Pawan R. Role of digital therapeutics and the changing future of healthcare. *J Family Med Prim Care* 2020; 9: 2207-13.
9. Moar J. Digital therapeutics and wellness. Juniper Research. Available from: <https://www.juniperresearch.com/researchstore/innovation-disruption/digital-therapeutics-wellness>. Updated 2019 May 15; Cited 2020 Jan 09