

Terapie Digitali, una Opportunità per l'Italia

Una Call to Action per l'adozione nella pratica medica

La ricerca di nuove terapie, vocazione antica quanto l'umanità, è condizionata da conoscenze scientifiche e tecnologie disponibili nelle diverse epoche storiche.

Per millenni, la fonte principale dei *principi attivi* delle terapie sono state erbe e piante. Nel XIX secolo la chimica moderna iniziava il percorso che avrebbe condotto ai *principi attivi* di sintesi e alla commercializzazione dell'aspirina, con la quale nel 1899 nasceva la moderna terapia farmacologica. Grazie ai progressi dell'ingegneria genetica degli anni '70, con la commercializzazione dell'insulina ricombinante nel 1982 iniziava l'era delle terapie biotecnologiche. L'approvazione nello scorso decennio dei primi prodotti di terapia avanzata, le terapie geniche e cellulari, segnava l'ulteriore tappa di questo percorso.

Oggi siamo agli inizi di una nuova fase della evoluzione terapeutica, che nel digitale trova la tecnologia abilitante e la fonte di nuovi *principi attivi*. Seppur presenti con diverso nome dai primi anni '10, la commercializzazione nel 2019 delle prime Terapie Digitali (*Digital Therapeutics*) approvate dalla *Food and Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti segna, a nostro giudizio, l'inizio della nuova era delle Terapie Digitali.

Una nuova classe di interventi terapeutici

Si tratta di una nuova classe di interventi medici a finalità terapeutica, sviluppati con sperimentazione clinica randomizzata e controllata a finalità confermatrice, approvati da enti regolatori, rimborsabili da servizi sanitari pubblici e/o privati, prescrivibili dal medico. Si tratta di terapie nelle

quali il principio attivo non è una molecola, ma un software¹.

Le modalità di somministrazione del principio attivo digitale al paziente sono diverse. Le *forme* digitali più rappresentate sono le applicazioni (*App*) per personal computer o dispositivi mobili. Da giugno 2020, con la approvazione da parte della FDA di *Endeavor* per il trattamento del Disturbo da Deficit di Attenzione ed Iperattività (ADHD) nel bambino, è ora disponibile anche la forma digitale del video-gioco (*serious game*)².

Le Terapie Digitali sono indicate soprattutto per il trattamento di malattie croniche, in particolare mentali e metaboliche. Sebbene le indicazioni finora approvate non superino la decina (*tabella 1*), quelle in sviluppo sono numerose ed in rapida evoluzione³.

La modalità di azione delle Terapie Digitali riguarda la modifica di comportamenti disfunzionali - spesso alla base di stili di vita inappropriati - del paziente, spesso attraverso la erogazione di interventi cognitivo-comportamentali specifici per l'indicazione di interesse (insonnia, dipendenza, disturbi dell'alimentazione etc). In altri casi (quali ADHD o autismo) la terapia digitale promuove attraverso il gioco (*serious game*) l'apprendimento di specifiche funzionalità o lo sviluppo di talune attività, probabilmente inducendo fenomeni di rimodellamento delle connessioni sinaptiche a livello cerebrale⁴.

Dal punto di vista regolatorio sono classificate tra i dispositivi medici, seppure non vi sia menzione di esse nel Regolamento MDR 2017/745, scritto ed approvato prima che il concetto di Terapia Digitale fosse emerso nella discussione internazionale.

Tabella 1 - Terapie Digitali approvate a livello internazionale a gennaio 2021

| Digital Therapeutic | Produttore | Approvazione | Indicazione Terapeutica |
|----------------------|--------------------|--------------|-------------------------------|
| Deprexis | GAIA AG | 2009 | Depressione |
| Sleepio | Big Health | 2013 | Insonnia |
| Reset | Pear Therapeutics | 2017 | Dipendenza da sostanze |
| Reset-O | Pear Therapeutics | 2018 | Dipendenza da oppiacei |
| Oleena | Voluntis | 2019 | Sintomi associati a neoplasia |
| Somryst | Pear Therapeutics | 2020 | Insonnia cronica |
| Endeavor | Akili Laboratories | 2020 | ADHD bambino |
| CA Smoking Cessation | CureApp | 2020 | Disassuefazione dal fumo |
| Parallel | Mahana | 2020 | Sindrome intestino irritabile |

Le Terapie Digitali approvate dagli enti regolatori hanno dimostrato benefici clinici di entità sovrapponibile, talora superiore a quelli attesi nella medesima indicazione per i farmaci, e spesso una migliore tollerabilità.

Sebbene alcune Terapie Digitali siano già disponibili e talora rimborsate in paesi quali Stati Uniti, Germania, Francia ed altri, tale disponibilità non implica che esse siano già entrate nella pratica medica dei rispettivi paesi.

Le barriere all'adozione

I fattori che ostacolano l'introduzione e l'adozione delle Terapie Digitali nella pratica medica sono numerosi e riconducibili - come nel caso di altri interventi innovativi - agli operatori sanitari, alle istituzioni ed ai pazienti (*tabella 2*)⁵.

Tabella 2 - Barriere all'adozione di tecnologie innovative ⁵

| Operatori sanitari | Istituzioni | Pazienti |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Tempo limitato• Mancanza di formazione• Conoscenza inadeguata delle raccomandazioni• Resistenza al cambiamento | <ul style="list-style-type: none">• Risorse limitate• Costi e disponibilità dei farmaci• Mancanza di un piano chiaro per la diffusione delle raccomandazioni di trattamento• Mancanza di una valida strategia di attuazione | <ul style="list-style-type: none">• Scarsa alfabetizzazione sanitaria• Credenze e idee sbagliate• Norme sociali e culturali• Barriere economiche |

Altre barriere risultano strettamente legate alla specifica natura di tale innovazione terapeutica, ovvero la tecnologia digitale. Medicina e sanità sono infatti (almeno fino all'inizio della pandemia Covid) in ritardo rispetto ad altri settori per quanto riguarda i processi di trasformazione digitale e complessivamente la maturità digitale nel settore della salute risulta ancora limitata.

Infine talune caratteristiche di queste terapie non sono state ancora completamente definite⁶ e la discussione su vari aspetti della loro ricerca, valutazione, approvazione ed utilizzo risulta tuttora - almeno in parte - aperta (*tabella 3*).

Tabella 3 - Alcuni temi di discussione delle terapie digitali ai fini della loro introduzione nella pratica medica

| |
|---|
| Quale è la definizione operativa da utilizzare a livello normativo? |
| La marcatura CE è una condizione sufficiente per qualificare un software quale <i>Terapia Digitale</i> ? Oppure è solo una condizione necessaria per un successivo sigillo di riconoscimento da parte di EMA (“ <i>seal of recognition</i> ”)? |
| Ai fini delle garanzie per il paziente, risultano più appropriati i percorsi regolatori di valutazione ed approvazione dei dispositivi medici oppure dei farmaci? |
| Come deve essere realizzato il rapporto di <i>Health Technology Assessment</i> (HTA) di una <i>Terapia Digitale</i> ? |
| Quale modello di sviluppo clinico? È necessaria una sperimentazione clinica randomizzata e controllata a finalità confermatrice oppure è sufficiente una sperimentazione clinica pilota seguita dalla raccolta sistematica delle osservazioni cliniche dopo la commercializzazione? |
| In quali casi può essere consentita la modifica del software durante la sperimentazione clinica confermatrice? |
| In quali casi l'efficacia deve essere rivalutata dopo interventi sul software? |
| Come deve essere condotta la sperimentazione clinica delle <i>Terapie Digitali</i> ? Presso centri ospedalieri o ambulatoriali oppure secondo un modello di <i>Decentralized Clinical Trial</i> ? Quale è il ruolo del medico di medicina generale nel loro sviluppo clinico? |
| Quale modello di vigilanza post marketing deve essere adottato? |
| È sempre necessaria la prescrizione del medico? Quando è possibile sviluppare - analogamente al farmaco - una terapia digitale OTC? |
| Quale livello di interoperabilità con le cartelle cliniche elettroniche devono essere garantiti? |
| Come e da chi viene controllata la pubblicità sulle <i>Terapie Digitali</i> ? Che cosa comporta definire “ <i>terapia digitale</i> ” ciò che non risponde alla definizione operativa? |
| In quali modi e condizioni le <i>Terapie Digitali</i> possono accedere al rimborso? |
| Esiste un prezzo di riferimento per la terapia digitale in generale e per le specifiche indicazioni in particolare? |
| Quale è il <i>Place in Therapy</i> delle <i>Terapie Digitali</i> ? Quale la loro relazione terapeutica con il farmaco? Sostituzione, aggiunta o combinazione? |
| In che modo possono essere sviluppate combinazioni tra principi attivi farmacologici e digitali? |
| <i>Terapie Digitali</i> sviluppate in contesti culturali e sanitari diversi dal nostro possono essere utilizzati semplicemente tradotti o richiedono - soprattutto nel caso di malattie mentali - un adattamento transculturale? |
| Qual è il ruolo della farmacia e del farmacista nella dispensazione delle <i>Terapie Digitali</i> ? Da quali piattaforme possono e devono essere scaricate? Vi è un ruolo per la farmacia online? |
| Come devono essere tutelati i dati del paziente? |
| Come deve essere garantita la sicurezza (<i>security</i>) del software? |

Ad oggi in Italia non vi sono ancora Terapie Digitali disponibili per l'uso clinico. Esse peraltro sono scarsamente o per nulla conosciute dalla gran parte degli operatori sanitari, dei pazienti e delle istituzioni sanitarie.

Considerato lo stato di rapido ed esponenziale sviluppo di tali terapie, si tratta di una situazione che deve essere corretta e rapidamente adattata alle nuove esigenze dei pazienti e del paese.

Una Call to Action per l'ingresso nella pratica medica

Per superare queste barriere, è necessario progettare un percorso di azioni ed attività che realizzi le condizioni necessarie ad introdurre le Terapie Digitali ed i loro benefici nella pratica medica del nostro paese.

L'affermazione per cui *“le istituzioni codificano un processo di cambiamento, non lo anticipano e di conseguenza è essenziale che gruppi di lavoro e di pensiero favoriscano la percezione e indichino soluzioni che possano poi essere ratificate a livello istituzionale e regolatorio”*⁷ bene rappresenta il rationale (ed auspicabilmente l'esito) del progetto di Fondazione Smith Kline *“Terapie Digitali per l'Italia”*, condotto tra luglio 2019 e dicembre 2020.

Il progetto aveva il duplice obiettivo di identificare e definire le condizioni necessarie per consentire al paziente di accedere ai benefici delle Terapie Digitali ed al paese di divenire un riferimento per la loro ricerca e sviluppo, contribuendo in tale modo al suo sviluppo sociale ed economico.

Il gruppo di esperti, inizialmente 21, aumentava ad oltre 40 allo scopo di acquisire le diverse competenze di natura tecnica, clinica, metodologica, regolatoria, organizzativa ed economica per approfondire i diversi aspetti di ricerca, sviluppo, accesso e commercializzazione delle Terapie Digitali.

L'attività del gruppo di progetto, condotta attraverso incontri, ricerca empirica e sondaggi, ha prodotto la documentazione che ora viene raccolta e pubblicata nelle 204 pagine del Numero Monografico di Tendenze Nuove *«Terapie Digitali, Opportunità per l'Italia»*.

Questo documento intende fornire una prima risposta alle varie domande e superare molte delle barriere sopra esposte, rappresentando un riferimento operativo per istituzioni, società scientifiche, organizzazioni di pazienti in merito alle modalità di introduzione delle terapie digitali

nella pratica medica.

La pubblicazione di questo documento non rappresenta la conclusione di un progetto, quanto l'avvio del percorso e la chiamata all'azione rivolta a tutte le parti interessate ad aggiornare i percorsi di diagnosi e cura delle malattie croniche nel nostro paese.

Percorso che prevede innanzitutto la diffusione del volume (e l'invito ad un approfondimento congiunto dei contenuti) alle associazioni di medici, farmacisti ed altri operatori sanitari, alle organizzazioni di pazienti e cittadini, alle imprese farmaceutiche, tecnologiche ed assicurative, alle istituzioni.

La formazione del medico e del paziente rappresentano una attività critica di questo percorso. Ultimo paese nell'Unione Europea per competenza digitale del capitale umano⁸, l'Italia deve porre un impegno formativo assai maggiore rispetto ad altri paesi per favorire l'adozione della terapia e, più in generale, della medicina digitali nella propria pratica assistenziale. Per raggiungere il maggior numero di operatori sanitari e pazienti, tale formazione dovrebbe essere condotta soprattutto attraverso modalità digitali. Tra i primi attori di tale attività, la *School of Health di Unitelma Sapienza Università di Roma* ha già avviato la progettazione di corsi universitari di formazione per pazienti esperti, farmacisti e medici di medicina generale, specialisti oncologi, pneumologi, diabetologi e psichiatri⁹.

Di particolare rilevanza sarà il ruolo del medico di medicina generale nella ricerca e sviluppo delle Terapie Digitali, sia per quanto riguarda la definizione dell'intervento terapeutico che dovrà costituire il "*principio attivo digitale*" che per la sua partecipazione alla sperimentazione clinica, per la quale l'adozione di modelli "decentralizzati" ovvero "*fuori dai centri tradizionali*" di sperimentazione clinica (*Decentralized Clinical Trials*) rappresenta una condizione a nostro giudizio obbligata¹⁰.

Decisivo sarà il ruolo delle istituzioni sanitarie e scientifiche nazionali e regionali, prime tra tutte Ministero della Salute ed Istituto Superiore di Sanità, nonché l'impegno al di sopra delle parti di Intergruppi Parlamentari quali "*Scienza e Salute*" per il disegno del sistema di regole e norme sulle modalità di rimborso, accesso e promozione delle Terapie Digitali in Italia.

Accanto a questa, altrettanto critica è l'attività di ricerca e sviluppo di nuove Terapie Digitali da parte delle prime *Digital Biotechnology Companies* italiane, che dovrà essere sostenuta con i necessari fondi da

parte di investitori pubblici e privati¹¹. L'avvio del progetto collaborativo tra Università di Verona e *daVinci Digital Therapeutics* per la ricerca e lo sviluppo clinico di una terapia digitale candidata per il trattamento dell'obesità rappresenta un primo esempio delle opportunità di tale attività e delle possibilità del nostro paese.

Si tratta di un percorso sicuramente impegnativo, ma realizzabile con la partecipazione attiva delle istituzioni e l'impegno costante di medici, operatori sanitari, pazienti, organizzazioni ed imprese. L'obiettivo comune deve essere l'ingresso dell'Italia nella nuova era delle terapie digitali. Entro il 2022, andare oltre rappresenterebbe un ritardo inaccettabile.

Bibliografia

1. Recchia G, Capuano DM, Mistri N, Verna R. Digital Therapeutics-What they are, what they will be. *Acta Sci Med Sci* 2020; 4: 1-9.
2. US FDA. FDA Permits Marketing of First Game-Based Digital Therapeutic to Improve Attention Function in Children with ADHD. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-first-game-based-digital-therapeutic-improve-attention-function-children-adhd>
3. Patel NA, Butte AJ. Characteristics and challenges of the clinical pipeline of digital therapeutics. *NPJ Digital Medicine* 2020; 3: 159. DOI: 10.1038/s41746-020-00370-8
4. Anguera JA, Boccanfuso J, Rintoul JL, et al. Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature* 2013; 501: 97-101.
5. McIvor A, Kaplan A. A call to action for improving clinical outcomes in patients with asthma. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine* 2020; 30: 1-5. doi:10.1038/s41533-020-00211-x.
6. Torous J, Andersson G, Bertagnoli A, et al. Towards a consensus around standards for smartphone apps and digital mental health. *World Psychiatry* 2019; 18: 97 - 98.
7. Martini N. Digital Therapeutics Day 2020
8. Digital Economy and Society Index (DESI) 2020. <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/digital-economy-and-society-index-desi-2020>

9. School of Health - Unitelma Sapienza Università di Roma. <https://schoolofhealth.unitelmasapienza.it/>

10. CTTI - Clinical Trials Transformation Initiative. Decentralized Clinical Trials. <https://www.ctti-clinicaltrials.org/projects/decentralized-clinical-trials>.

11. Case History: daVinci Digital Therapeutics. In Digital Therapeutics dalla A alla Z. Pharmastar 2020.