

## *Executive Summary*

**1.** Le Terapie Digitali (DTx) possono essere definite come tecnologie che *“offrono interventi terapeutici che sono guidati da programmi software di alta qualità, basati su evidenza scientifica ottenuta attraverso sperimentazione clinica metodologicamente rigorosa e confermatória, per prevenire, gestire o trattare un ampio spettro di condizioni fisiche, mentali e comportamentali”*. È possibile utilizzare le DTx in modalità indipendente o in associazione ad altri interventi terapeutici basati sulle evidenze, come ad esempio un farmaco. Le DTx non vanno confuse con le centinaia di migliaia di applicazioni digitali per il benessere e la salute e con le più diverse finalità, disponibili per cittadini e pazienti. Le DTx, come sopra definite, sono già autorizzate e disponibili in alcuni Paesi, prescritte dal medico e rimborsate da servizi sanitari pubblici (Francia, Germania), o rimborsate da sistemi assicurativi (USA). In Italia, al momento, non vi è alcuna DTx prescrivibile e/o utilizzabile in ambito clinico e/o riconosciuta dal Servizio Sanitario.

**2.** Le DTx sono considerate *Medical Devices*, e sono pertanto soggette alle norme previste dal Regolamento UE per i dispositivi medici 2017/745, con entrata in vigore a Maggio 2021. Nel Regolamento europeo manca tuttavia una trattazione specifica delle DTx, e più in generale sussistono alcuni aspetti di carattere regolatorio per i quali è auspicabile una declinazione più specifica (es. chiare indicazioni per la stratificazione in classi di rischio, chiarimenti in merito all'approccio degli Enti Notificati rispetto all'applicazione delle norme al caso delle DTx etc). A livello regolatorio, indicazioni specifiche per le DTx appaiono necessarie e utili in considerazione delle loro peculiarità, fra di esse la rapidità di evoluzione di queste tecnologie e le potenziali vulnerabilità in termini di *privacy* e *cybersecurity*.

3. La progettazione delle DTx e l'utilizzo nella pratica clinica devono tener conto delle possibili problematiche in termini di gestione della *privacy* (per la notevole quantità di dati sensibili generati attraverso queste tecnologie) e di *cybersecurity*. I documenti di riferimento per queste tematiche sono rappresentati dal Regolamento Europeo 2016/679 (*General Data Protection Regulation*, "GDPR"), e dalle *Guidance* per la *cybersecurity* dei *medical device* che si richiamano al *Medical Device Coordination Group* ("MDCG", Dicembre 2019) e all'*International Medical Device Regulators Forum* ("MDRF", Marzo 2020). Tuttavia, in relazione alla loro intrinseca generalità, questi documenti non affrontano in maniera specifica la dimensione delle DTx. In particolare, per quanto riguarda la *cybersecurity*, le DTx presentano due principali punti di possibile attacco, il *Cloud Data Store* (cioè l'archiviazione dei dati "nel *web*"), e il fatto che l'applicazione della DTx possa essere installata su un dispositivo *mobile* dell'utente. È necessario affiancare all'utilizzo delle linee guida di *governance* di alto livello, quali MDCG e MDRF, una specifica ed approfondita analisi tecnica al fine di produrre i controlli di sicurezza specifici per le DTx, ad esempio seguendo la struttura della famiglia degli *standard* ISO/IEC 27000.

4. Il Regolamento 2017/745 stabilisce la necessità di dimostrare un beneficio clinico dei dispositivi medici, prevedendo che, oltre che sicuri, essi siano anche clinicamente efficaci. Questa dimostrazione dovrebbe essere realizzata attraverso una indagine clinica, delle cui caratteristiche non vengono peraltro forniti, nel Regolamento, particolari dettagli. Appare auspicabile un approfondimento dal punto di vista regolatorio a livello europeo (per esempio nella forma di *Addendum* al Regolamento UE) relativamente alle indagini cliniche specifiche per le DTx a supporto della loro certificazione e autorizzazione all'uso, in modo da garantire, per un dispositivo a finalità terapeutica, *standard* di efficacia e sicurezza adeguati e uniformi, e simili a quelli dei farmaci utilizzati nelle medesime indicazioni terapeutiche. Seppur riconoscendo che i metodi tradizionali di ricerca delle evidenze non sono sistematicamente e *tout court* applicabili alle DTx, che le DTx richiedono tempi di sviluppo rapidi per ridurre i rischi di obsolescenza, e che presentano peculiarità da considerare in fase di disegno di studio, appare raccomandabile l'esecuzione di sperimentazioni cliniche randomizzate controllate con adeguata numerosità delle popolazioni in studio (in particolare negli studi confermativi - "*pivotal*") per documentare effetti significativi da un punto di vista statistico. Un aspetto critico e caratteristico delle DTx è la frequente op-

portunità/necessità di apportare modifiche alla tecnologia anche in corso di sviluppo clinico. Appare ragionevole che vengano definiti criteri generali che permettano l'adozione di alcuni adeguamenti tecnologici senza la necessità di riprendere *ex-novo* le indagini cliniche. Nello specifico, potrebbero essere accettabili quelle modifiche (“*minor*”) che non implicano variazioni dell'architettura principale del *software* né nell'uso previsto. A titolo indicativo, e non esaustivo, modifiche “*minor*” possono per esempio essere un nuovo mezzo per identificare l'utente (esempio biometria anziché *password*), o l'inserimento di nuove icone nell'interfaccia utente, o l'aggiornamento di manuali d'uso e di assistenza per i pazienti e gli utenti professionali. L'indagine clinica non deve trascurare l'accurata valutazione dei possibili effetti indesiderati derivanti dall'utilizzo di queste tecnologie, così come considerare l'opportunità di produrre evidenze locali specifiche nel caso di DTx sviluppate in contesti socio-assistenziali, epidemiologici e culturali sensibilmente differenti. Altrettanto importante è prevedere un sistema di adeguata sorveglianza *post-marketing* che consenta di rivalutare il profilo beneficio-rischio della DTx in un contesto *real world*.

Nel realizzare la terapia, le DTx consentono la raccolta continua e in tempo reale di dati e informazioni che possono alimentare banche dati utili per la ricerca e guidare l'adattamento della terapia stessa; in questo modo esse rappresentano un potente strumento di gestione delle conoscenze e di *real world data evidence*.

5. La diffusione delle DTx e la rilevanza del loro ruolo nei percorsi di assistenza e cura sono strettamente legati al beneficio clinico che queste tecnologie sono e saranno in grado di dimostrare, ma anche al contesto regolatorio ed economico ad esse correlato. In quanto finalizzate ad un ruolo terapeutico, le DTx dovrebbero essere sempre sviluppate attraverso una sperimentazione clinica controllata che permetta di supportarne le dichiarazioni di efficacia, sicurezza e destinazione d'uso, e sottoposte ad un percorso di autorizzazione per specifiche indicazioni terapeutiche da parte delle agenzie regolatorie, per poter essere prescritte dal medico ed eventualmente rimborsate dal Servizio Sanitario (o da enti terzi). In contesti sanitari ed economici eterogenei, che tendono a mutare in tempi rapidi così come è molto rapida l'evoluzione delle tecnologie digitali, è altresì plausibile uno scenario che, in maniera simile a quanto accade per i farmaci, possa prevedere anche modalità auto-prescrittive: in ogni caso, per la qualifica di “terapia digitale” dovranno essere garantiti l'adeguatezza e il rigore del percorso di sviluppo tec-

nico e clinico e di quello autorizzativo. Inoltre, è auspicabile che la disponibilità di questi trattamenti sia il più possibile orientata al rispetto del principio di equità per l'accesso dei pazienti alle cure.

6. Le DTx sono inquadrare come Dispositivi Medici, e ciò indirizza le responsabilità nei processi di valutazione e *place in therapy* a livello europeo e nazionale. Nello specifico, in Italia l'istituzione responsabile è rappresentata dal Ministero della Salute. Per la complessità ed eterogeneità delle condizioni di potenziale applicazione delle DTx (per esempio utilizzo in associazione a farmaci) potrebbe essere utile valorizzare anche la competenza di altre realtà istituzionali (in particolare Agenzia Italiana del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità). Una proposta potrebbe essere quella che in Italia venga costituita *ex lege* una apposita Commissione presso la Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del Ministero della Salute, per la valutazione, negoziazione ai fini del rimborso e inserimento nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) delle DTx.

7. Esistono alcuni modelli nazionali di gestione delle DTx; fra di essi quello tedesco, che pur nelle more della sua effettiva attuazione e del relativo impatto di sistema, potrebbe essere considerato come un valido e utile riferimento per il nostro Paese.

8. Rispetto ai tradizionali presidi terapeutici in uso (farmaci, altri dispositivi medici), le DTx si caratterizzano per un coinvolgimento molto più rilevante e attivo del paziente (e/o del *caregiver*) nel percorso di cura. Ciò avviene sia in relazione alla spiccata interazione fra lo strumento digitale e l'utente-paziente, sia perché le DTx si rivolgono in particolare a patologie croniche associate a stili di vita e comportamenti disfunzionali nei quali il ruolo partecipativo del paziente può risultare particolarmente rilevante. Le DTx rappresentano un'opportunità per la valorizzazione del sapere esperienziale dei pazienti, che a partire dalle fasi di ricerca e sviluppo si integra con il sapere scientifico dei professionisti sanitari e può significativamente contribuire ad ottimizzare il valore terapeutico di queste tecnologie. Inoltre, l'implementazione delle DTx nella pratica clinica non può prescindere da un *engagement* il più possibile consapevole e partecipe del paziente, e da una valutazione preliminare del livello di confidenza con la tecnologia e la DTx da parte del paziente/*caregiver*.

**9.** La sanità digitale è un fenomeno in costante evoluzione e crescita. Per la rilevanza e la delicatezza del fenomeno, le Società Scientifiche e le Associazioni di pazienti e loro familiari dovrebbero essere direttamente interessate e coinvolte nell'utilizzo, promozione e sviluppo delle tecnologie in ambito di sanità digitale. Al momento le iniziative educazionali, di ricerca e, più in generale, di sensibilizzazione/approfondimento sul tema della sanità digitale promosse dalle Associazioni scientifiche e di pazienti, anche a livello internazionale, risultano tuttavia piuttosto limitate, e ciò in particolare per lo specifico settore delle DTx. Le Associazioni di pazienti e familiari e quelle dei professionisti sanitari sono chiamate ad un ruolo indipendente e più attivo nella valorizzazione delle opportunità offerte dalle tecnologie digitali. Esse possono contribuire, per gli ambiti di propria competenza, ma auspicabilmente anche fra loro in forma sinergica e in collaborazione con gli altri attori del sistema sanitario, alla creazione e al rafforzamento di condizioni abilitanti in termini di competenze, infrastrutture e reti collaborative, e integrazione ordinata ed efficiente di queste tecnologie nei percorsi di assistenza e cura. L'Italia può ancora ritagliarsi una posizione significativa per queste terapie, e in tale prospettiva il ruolo attivo delle Associazioni scientifiche e di pazienti dovrebbe essere sviluppato in maniera il più possibile tempestiva e coordinata, stante la rapidità di evoluzione delle tecnologie digitali per la salute.

**10.** Le terapie digitali potrebbero rappresentare per l'Italia una significativa opportunità a favore dell'efficienza e della sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale, ma anche trovare nel nostro Paese un contesto scientifico ed industriale adatto a favorirne lo sviluppo. Le criticità che rischiano di compromettere il successo di tali opportunità sono rappresentate da una (almeno fino ad ora) limitata *vision* da parte delle Istituzioni rispetto al futuro della sanità digitale in Italia e, nello specifico delle prime DTx, da una perdurante incertezza rispetto alla diffusione di quelle già approvate ed utilizzate in altri Paesi. Le potenzialità offerte dalle DTx per il mondo scientifico-sanitario e per lo sviluppo economico non possono prescindere dalla presenza di un assetto normativo adeguato e non penalizzante, così come di condizioni organizzative e infrastrutturali abilitanti. Queste ultime presuppongono una precisa volontà politica e una *governance* in grado di guidare un vero processo di digitalizzazione il più possibile omogeneo a livello nazionale, processo che potrebbe trovare una significativa spinta alla luce degli impegni condivisi a livello europeo in conseguenza della pandemia COVID-19.