

Tendenze

nuove

Numero Speciale 1/2024



Tendenze Salute e Sanità

Materiali di lavoro di
Fondazione Tendenze
Salute e Sanità

TERAPIE DIGITALI, UNA NECESSITÀ PER L'ITALIA

**Analisi, spunti per approfondimenti
e proposte attuative,
per la salute delle persone**

*Progetto promosso da
Fondazione Tendenze Salute e Sanità
e FADOI*

Editors

**Gualberto Gussoni
Fulvio Pomero
Giuseppe Recchia**

Passoni
EDITORE

Tendenze nuove

Rivista semestrale online

Issn: 2239-2378

Direttore Responsabile

Giuseppe Recchia

Comitato Editoriale

Alfredo Cesario, Lucio Da Ros, Alberto Malva,
Francesca Maria Quaglia

Comitato Scientifico

Elio Borgonovi, Ovidio Brignoli, Sebastiano Filetti,
Cristina Masella, Francesco Scaglione,
Antonio G. Spagnolo, Giuseppe Turchetti,
Mauro Zamboni

Direzione e Redazione

Fondazione Smith Kline
Via A. Fleming 2, 37135 Verona - Italia
Tel. ++39 045.505199
www.fsk.it - info@fsk.it

Tendenze Nuove
www.tendenzenuove.it

Personalità giuridica riconosciuta
(D.P.R. 917 del 9. 9. 1982)
Registrazione al Tribunale di Bologna
numero 7150 del 14-08-2001

Per le opere presenti in questo sito si sono assolti
gli obblighi dalla normativa sul diritto d'autore
http://www.mulino.it/legale/dl72_04.htm
e sui diritti connessi
<http://www.tendenzenuove.mulino.it/main/info>

Per collaborare alla rivista

“Tendenze nuove” pubblica articoli inviati
alla Redazione info@fsk.it sia su invito
del Comitato Editoriale che spontaneamente.
Il contenuto degli articoli dovrà essere coerente
con le finalità e la missione di Fondazione Smith Kline

Editore

Passoni Editore srl
Via Boscovich 61, 20124 Milano
Tel. (+39) 02 2022941 - Fax (+39) 02 29513121
info@passonieditore.it

Tendenze *nuove*

Numero speciale 1/2024

Indice

Terapie Digitali, una necessità per l'Italia

- Prefazione
Elio Borgonovi, Francesco Dentali 3
- Executive Summary
Gualberto Gussoni, Lucio Da Ros 5
- Tecnologie Digitali per la Salute. Una nuova classificazione
Giuseppe Recchia, Sebastiano Filetti 25
- Certificazione: aspetti regolatori e modalità di ottenimento del marchio CE
Paola Minghetti, Valentina Pagella, Paolo Rocco 39
- Terapie digitali: lo scenario internazionale
Alberta Spreafico, Francesco Petracca, Oriana Ciani, Roberto Ascione 53
- Profili e opportunità di regolamentazione delle terapie digitali
Sonia Selletti, Gualberto Gussoni 65
- Sviluppo clinico delle terapie digitali in Italia
Stefania Frasson, Gualberto Gussoni, Giuseppe Recchia 81
- La governance delle terapie digitali: HTA, accesso e rimborso
Silvia Calabria, Carlo Piccinni, Oriana Ciani, Eugenio Santoro, Francesco Petracca, Renza Barbon Galluppì, Nello Martini 97
- Modelli di business in Italia
Chiara Sgarbossa, Alessandro Carrera, Emanuele Lettieri 119

- Adozione delle terapie digitali in Medicina
*Luca Cinquepalmi, Giulia Personeni, Stefania Frasson,
Maurizio Battistini, Gerry Chillè, Andrea Ciaccia, Michele Girone,
Tiziana Pia Latiano, Carlo Malgieri, Alberto Malva, Riccardo Mariani,
Pietro Minuz, Carlo Nicora, Laura Patrucco, Paolo Petralia,
Giuseppe Recchia, Roberto Sassi, Simone Silenzi, Emanuele Urbani,
Sergio Vai, Umberto Volpe, Gualberto Gussoni* 133
- Utilizzo delle terapie digitali: quando i pazienti partecipano
alla concordanza, alla condivisione delle decisioni
e alla co-creazione di processi e percorsi
*Sabrina Grigolo, Renza Barbon Galluppi,
Giancarlo De Leo, Stefano Mazzariol* 149
- Value Based Healthcare nelle terapie digitali:
la co-produzione dei digital-PROM e digital-PREM
*Sabrina Grigolo, Giancarlo De Leo,
Renza Barbon Galluppi, Giuseppe Banfi* 163
- Suggerimenti per la Proposta di Legge c1208
“Disposizioni in materia di terapie digitali”
Fondazione TESSA e Fondazione ReS 175

Prefazione

La presente pubblicazione rappresenta il “secondo tempo” di un progetto di ricerca iniziato dalla Fondazione TESSA e da FADOI nel 2019. I risultati della prima fase sono stati presentati come “opportunità” per l’Italia, mentre si è deciso di usare per la seconda parte il termine “necessità” per mettere in evidenza l’importanza del tempo. Nel 2019 l’Italia aveva la possibilità di essere all’avanguardia nel definire un quadro normativo per lo sviluppo di terapie innovative, oggi deve preoccuparsi di accelerare l’approvazione di un disegno di legge per non perdere il treno dell’innovazione che si muove veloce.

I temi qualificanti della presente pubblicazione possono essere riassunti nei seguenti termini. Innanzitutto, un contributo classificatorio che ha l’obiettivo di definire il tema delle terapie digitali nel più ampio contesto della digitalizzazione che riguarda l’intera società. Chiarire il contenuto delle terapie digitali è il presupposto per affrontare gli aspetti di certificazione di dispositivi che devono rispondere ai requisiti di sicurezza, usabilità, efficacia terapeutica, che deve essere dimostrata come avviene per i farmaci. In quanto dispositivi, sono sottoposti al regolamento Europeo 745, ma con riferimento all’efficacia terapeutica devono rispettare le regole della sperimentazione clinica. Questa duplice valenza pone il problema degli organi che hanno le competenze per la certificazione e l’autorizzazione alla messa in commercio.

Un secondo tema rilevante riguarda le modalità di finanziamento delle terapie digitali. Questo tema viene affrontato con tre diverse prospettive. Innanzitutto, vengono analizzate le soluzioni adottate dai Paesi che si sono già mossi su questa frontiera, in particolare Germania, Francia, Belgio, Regno Unito e Stati Uniti d’America. Viene poi affrontato il tema dell’inserimento nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) sia come dispositivi *standing alone*, sia come dispositivi inseriti all’interno dei Raggruppa-

menti omogenei di diagnosi (Diagnosis Related Group, DRG) e dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA), un tema questo assai critico in considerazione della necessità di rispettare vincoli di spesa per il Servizio Sanitario Nazionale. Infine, vengono analizzate le problematiche dei diversi business model per le terapie digitali, in particolare le soluzioni del tipo business to business (b2b) e business to consumers (b2c).

Un terzo importante argomento riguarda il ruolo dei pazienti, sia per quanto attiene lo sviluppo delle terapie digitali sia per l'accessibilità. In particolare, viene sottolineata l'esigenza di inserire questa innovazione nell'ambito dei LEA per evitare che si possano creare disuguaglianze derivanti da condizioni socioeconomiche, livelli di istruzione e di competenze nell'utilizzo di questi dispositivi. In questa prospettiva gli aspetti di informazione e formazione diffusi a tutti i livelli diventano un elemento essenziale.

Un quarto tema rilevante riguarda l'impatto che le terapie digitali possono avere sul piano della cultura dei professionisti e sull'organizzazione dei servizi. In un mondo che corre velocemente, le differenze tra i diversi Paesi e tra realtà dello stesso Paese dipendono proprio dalla diversa velocità con cui l'innovazione viene accettata e applicata con organizzazioni diverse. Facendo riferimento ad una frase del Vangelo "*non si può mettere vino nuovo in otri vecchi*", nella società moderna gli otri vecchi sono costituiti soprattutto da culture consolidate e rigide e da organizzazioni poco flessibili.

Infine, preme ricordare che oggi è ancor più necessario approvare velocemente una legge relativa alle terapie digitali, per superare la condizione di incertezza che riguarda questo settore. È noto infatti che le imprese, i professionisti, i manager e i pazienti hanno imparato a muoversi in condizioni di "rischio calcolato", mentre restano fermi di fronte a situazioni di incertezza che non consentono di valutare i potenziali vantaggi/benefici e costi/rischi. Meglio una legge imperfetta che nessuna legge, poiché l'esperienza potrà consentire di migliorare la legge sulla base dei comportamenti reali dei diversi soggetti.

Buona lettura



Elio Borgonovi



Francesco Dentali

Executive Summary

In accordo con quanto dichiarato nel 2023 in ISO 11147:2023, le terapie digitali (digital therapeutics, DTx) possono essere definite come *“software sanitari che hanno l’obiettivo di trattare o alleviare una malattia, un disturbo, una condizione clinica o una lesione generando ed erogando un intervento medico che ha un impatto terapeutico positivo e dimostrabile sulla salute di un paziente”*.

Questa definizione è sostanzialmente sovrapponibile a quella proposta, sempre nel 2023, da Digital Therapeutics Alliance (DTA) nel documento “Guidance to Industry-Classification of Digital Health Technologies” che intendeva presentare un modello di classificazione delle Tecnologie Digitali per la Salute (Digital Health Technologies, DHT), tecnologie fra le quali le terapie digitali rappresentano la categoria

- destinata all’utilizzo nel contesto della cura del paziente
- sottoposta al maggior livello di valutazioni regolatorie
- per la quale gli sviluppatori devono fornire prove basate su studi clinici rigorosi
 - che hanno maggiori probabilità di ottenere il rimborso da parte di servizi sanitari o di enti assicurativi.

La classificazione DTA identifica 8 categorie di Digital Health Technologies (*tabella 1*) distinte in base ai benefici previsti, alla forza delle prove richieste, alla modalità di funzionamento con la quale la DHT influenza l’erogazione delle cure, e in prima battuta all’utente/beneficiario finale (nello specifico, realtà aziendali sanitarie o industriali e strutture amministrative; medici/professionisti sanitari; pazienti).

Tabella 1 - Classificazione delle Digital Health Technologies proposta da Digital Therapeutics Alliance (2023)

	Categoria	Definizione	Utente
1	Software non sanitario/ Soluzioni Digital Health [<i>Non-Health System Software/DH Solutions</i>]	Tecnologie di informazione e soluzioni per la salute digitale per aziende non appartenenti alla sanità ospedaliera/territoriale (ad esempio, aziende farmaceutiche, aziende di tecnologie mediche, enti pagatori, ecc.)	Aziende non del servizio sanitario e strutture amministrative
2	Software Sanitario Gestionale [<i>Health System Operational Software</i>]	Tecnologie di informazione e comunicazione per aziende sanitarie, destinate a fornire benefici e supporto al sistema sanitario non appartenente all'area clinica (ad esempio operativo, finanziario)	Strutture amministrative di Aziende del servizio sanitario
3	Software Sanitario Clinico [<i>Health System Clinical Software</i>]	Tecnologie di informazione e comunicazione e soluzioni per la salute digitale destinate a fornire ai medici supporto nella gestione dei pazienti	Professionisti sanitari
4	Salute & Benessere [<i>Health & Wellness</i>]	Soluzioni indipendenti dalle malattie che catturano, archiviano e talvolta trasmettono dati sanitari e promuovono il benessere generale e una vita sana	Pazienti
5	Monitoraggio del paziente [<i>Patient Monitoring</i>]	Soluzioni destinate a monitorare dati sanitari specifici dei pazienti che possono essere utilizzati per la gestione di una specifica malattia, condizione o esito sanitario	Pazienti
6	Supporto all'Assistenza [<i>Care Support</i>]	Soluzioni destinate a supportare l'autogestione da parte del paziente di una specifica condizione medica attraverso informazione, raccomandazioni e promemoria	Pazienti
7	Diagnostici Digitali [<i>Digital Diagnostics</i>]	Strumenti digitali validati per rilevare e caratterizzare una malattia, misurarne lo stato, la risposta ai trattamenti, la progressione o la recidiva	Pazienti
8	Terapie Digitali [<i>Digital Therapeutics</i>]	Software per la salute destinato a trattare o alleviare una malattia mediante la generazione e l'erogazione di un intervento medico con un impatto terapeutico positivo dimostrabile	Pazienti

Nell'Unione Europea, il software con finalità d'uso medica è qualificato come dispositivo medico (software dispositivo medico o medical device software, MDSW). La commercializzazione del MDSW può avvenire solo previa apposizione del marchio CE, in seguito a un'analisi (comprensiva di valutazione clinica) che documenta la conformità ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'Allegato 1 del Regolamento UE 2017/745, e secondo procedure diverse in funzione della classe di rischio del dispositivo stesso. La determinazione del rischio, e quindi la classificazione del dispositivo, proposta dal fabbricante, si basa sulla finalità d'uso e si esplicita attraverso 22 regole contenute nell'Allegato VIII del Regolamento UE 2017/745. In particolare, per i dispositivi che sono destinati a essere usati sull'essere umano (come nel caso delle DTx), per la classificazione vengono considerati principalmente tre fattori:

- i.** la durata dell'uso: temporaneo, a breve termine o a lungo termine;
- ii.** l'invasività: dispositivo non invasivo, invasivo o invasivo di tipo chirurgico;
- iii.** il fatto che il dispositivo sia attivo - vale a dire "*qualsiasi dispositivo il cui funzionamento dipende da una fonte di energia diversa da quella generata dal corpo umano per tale scopo o dalla gravità e che agisce modificando la densità di tale energia o convertendola*" - oppure non attivo.

Nel caso specifico delle DTx, una criticità è rappresentata dalla definizione presente nell'allegato VIII del Regolamento UE secondo la quale "*il software destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici rientra nella classe IIa*". Questa frase ambigua e incompleta, che non contempla la possibilità per il software di erogare un intervento (ciò che fa una DTx) ha fatto sì che la maggior parte dei fabbricanti si sia orientata a classificare le proprie terapie digitali in classe I, ovvero nella classe a minor rischio e per la quale le procedure di marcatura coinvolgono solo il fabbricante e non gli Organismi Notificati (gli enti indipendenti, designati dall'Autorità Competente di uno Stato Membro, autorizzati a rilasciare la marcatura CE per dispositivi con classe di rischio superiore alla I).

La marcatura CE garantisce la libera circolazione dei dispositivi all'interno dell'Unione, fatta salva una necessaria procedura di "adattamento", che comprende la disponibilità delle informazioni nella lingua dello Stato Membro in cui il prodotto deve essere commercializzato. Inoltre, ai sensi dell'articolo 123.3(d) del Regolamento UE, affinché un dispositivo possa essere commercializzato in Italia, esso deve essere iscritto al Repertorio/Banca Dati nazionale dei dispositivi medici. Un ulteriore passo concreto

per una reale integrazione del software dispositivo medico nel sistema sanitario nazionale, e come prerequisito per il riconoscimento a livello amministrativo delle categorie di prodotti in tal modo individuate, sarebbe l'introduzione di una classe specifica per MDSW nella Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici (CND), comprendente una sottoclasse per il software ad uso degli operatori sanitari e una sottoclasse per dispositivi medici digitali gestiti dal paziente (pDMD), fra i quali le terapie digitali. Idealmente, tale estensione dovrebbe essere recepita anche nella European Medical Devices Nomenclature (EMDN). Attualmente, all'interno della CND/EMDN, i pDMD sono tutti ricompresi, per mancanza di alternative, nella categoria "V" (Dispositivi vari), gruppo V92 (Dispositivi medici software - non compresi in altre classi).

Sempre più Paesi in Europa e nel mondo hanno definito o stanno definendo criteri di valutazione e percorsi di accesso e rimborso adeguati (*"fit-for-purpose"*) rispetto alla natura digitale delle DTx e che ne possano favorire un'equità di accesso e integrazione sistemica. Nello scenario europeo, la Germania è attualmente il Paese con più DTx valutate, rimborsate e rese accessibili. Questo percorso è stato attivato nel 2020 nel contesto di un provvedimento normativo che ha delineato i criteri di valutazione, accesso e rimborso per le applicazioni di sanità digitale certificate come dispositivi medici (Digitalen Gesundheitsanwendungen, DiGA), tra cui le terapie digitali. Per le applicazioni che rispettano prerequisiti di sicurezza, usabilità e interoperabilità tecnica ma che non possiedono dati esaustivi a comprovare l'efficacia clinica, è previsto un percorso di accesso anticipato (*"fast-track"*) che ne garantisce la rimborsabilità per almeno 12 mesi, termine entro il quale il produttore è vincolato alla generazione di evidenze a supporto dell'efficacia clinica del prodotto. In alternativa, è possibile sin dal principio fare richiesta per l'inserimento permanente nella directory che contiene tutte le DiGA prescrivibili. A prescindere dal tipo di rimborso, temporaneo o permanente, per il primo anno il prezzo viene definito dal produttore. Al termine dei 12 mesi, il prezzo di rimborso è oggetto di negoziazione con l'ente di riferimento. Ad oggi, oltre 50 DiGA risultano coperte dal sistema, in modalità temporanea o permanente. Il modello tedesco si è ulteriormente consolidato con l'approvazione, nel marzo 2024, del nuovo Digital Health Act (*"Digital-Gesetz"*, DigiG) che ha previsto l'espansione del framework DiGA, con l'inclusione anche di applicazioni di classe di rischio IIb (e non più solo I e IIa) e applicazioni con finalità di telemonitoraggio.

Nel marzo 2023 la Francia ha formalmente riconosciuto la natura digitale di un sottogruppo di dispositivi medici, definendoli Dispositivi Medici Digitali (Dispositifs Médicaux Numériques, DMN). Per valutazione, accesso e rimborso dei dispositivi medici digitali sono stati stabiliti due percorsi diversificati: uno destinato a dispositivi con finalità di telemonitoraggio e l'altro per quelli a fini terapeutici, come le DTx. Inoltre, come in Germania, il governo francese ha implementato un percorso di accesso anticipato condizionato alla generazione di evidenze (PECAN), che consentirà alle DTx di essere rimborsate temporaneamente, in attesa della generazione di ulteriori evidenze di efficacia clinica.

Il Belgio, nel 2018, ha lanciato l'iniziativa mHealthBelgium, volta ad integrare le app per la salute, certificate come dispositivi medici, nel sistema sanitario. Il modello belga riguarda le applicazioni con finalità diagnostiche, terapeutiche o di monitoraggio da remoto, purché permettano lo scambio di informazioni tra il paziente che le utilizza e un professionista sanitario. Attraverso un sistema di valutazione piramidale ("a step"), soluzioni ritenute idonee possono essere inserite nel catalogo nazionale e rese rimborsabili, seppur non per quanto riguarda la singola tecnologia quanto l'intero percorso di cura integrato con la soluzione digitale (modello di *bundled payment*). Nel luglio 2023 è stato approvato un nuovo processo di rimborso, che ha introdotto un meccanismo di finanziamento temporaneo, simile a quelli previsti dal modello tedesco e da quello francese.

In Inghilterra, nel 2019, il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha introdotto la prima versione dell'Evidence Standards Framework, stabilendo criteri di valutazione specifici per le tecnologie di sanità digitale e identificando la sottocategoria di dispositivi a fini terapeutici, come le DTx. NICE ha inoltre definito dei percorsi di Early Value Assessment. Tuttavia, in Inghilterra, non vi è una stretta connessione tra processo di valutazione e raccomandazione da parte degli organi competenti a livello nazionale e il processo di accesso e rimborso, che è definito a livello delle sub-unità del National Health Service.

In aggiunta a questi Paesi che hanno già istituito criteri e percorsi specifici per le DTx, a livello europeo si osserva un interesse e un impegno crescente anche nei Paesi scandinavi, nonché in Austria, Svizzera, Spagna e Italia. Al di fuori dell'Europa, il Giappone e la Corea del Sud hanno recentemente attivato il rimborso delle prime terapie digitali; in Cina, Malesia e Singapore si sta lavorando alla definizione di percorsi adeguati, così come in Australia.

Negli Stati Uniti, che costituiscono il Paese leader per le terapie digitali, mentre il quadro regolatorio della Food and Drug Administration (FDA) è avanzato, il processo di accesso e rimborso rimane ancora carente e in via di sviluppo, determinando un'importante barriera all'adozione e all'accesso da parte di medici e pazienti. Solo alcune assicurazioni sanitarie private prevedono l'inclusione di DTx tra i loro servizi al cittadino, tuttavia alcune recenti iniziative legislative indicano che anche negli Stati Uniti è sentita la necessità di favorire la copertura di Software as Medical Devices (e DTx) e accorciare i percorsi che portano dall'autorizzazione da parte dell'FDA fino all'accesso ai pazienti.

In termini di mercato, si prevede che a livello globale il fatturato relativo alle terapie digitali raggiungerà i 4,68 miliardi di dollari nel 2024, con un tasso di crescita annuale (CAGR 2024-2028) di circa il 20% e un volume di mercato previsto pari a 9,65 miliardi di dollari entro il 2028. La maggior parte dei ricavi sarà generata negli Stati Uniti (3,15 miliardi di dollari nel 2024), seguito da Singapore, Germania, Regno Unito e Israele. La gran parte di questi trattamenti, utilizzati indipendentemente o in combinazione con farmaci o altre terapie già disponibili, si sta sviluppando su aree terapeutiche quali psichiatria e benessere psicologico/comportamentale, cardiologia, diabetologia e salute dell'apparato muscoloscheletrico.

A giugno 2023 è stata presentata nel Parlamento italiano la Proposta di Legge c1208, avente come prima firmataria l'On. Simona Loizzo, recante “*Disposizioni in materia di terapie digitali*”.

La proposta è stata sviluppata prevedendo:

- i.** la definizione ai fini della qualificazione delle terapie digitali
- ii.** l'istituzione di un Comitato di valutazione con funzione di stabilire analisi preliminari funzionali all'inserimento delle terapie digitali nei livelli essenziali di assistenza (LEA)
- iii.** l'attribuzione ad Agenas dell'incarico di individuare le terapie digitali da inserire nei LEA (con percorso dedicato e accelerato)
- iv.** la conclusione di almeno due studi clinici “con evidenze di alta qualità” quale condizione per l'inserimento nei LEA
- v.** una lista di ambiti in cui le terapie digitali possono trovare applicazione.

Come comprensibile trattandosi di una Proposta di Legge, le indicazioni in essa contenute necessitano di più precise declinazioni, che dovreb-

bero derivare dal contributo degli *stakeholder* (**alcune proposte sono contenute nel presente volume**) e dal percorso parlamentare attualmente in corso, che si auspica il più possibile celere. Gli aspetti meritevoli di approfondimento (dalla tipologia e finalità degli studi clinici necessari per l'inserimento nei LEA, alla composizione del Comitato di valutazione, all'elenco dei campi di intervento nei quali possono essere usate le terapie digitali) sono numerosi e rilevanti, ma questa Proposta di Legge rappresenta un passaggio fondamentale verso l'adozione delle DTx anche nel nostro Paese, che merita il più ampio sostegno del mondo istituzionale, accademico e imprenditoriale-produttivo.

La prescrizione di una terapia digitale è un ulteriore elemento che necessita di un chiarimento, e rispetto al quale il testo della Proposta di Legge attualmente disponibile non esprime indicazioni. È altamente probabile che la prescrizione di una DTx sia affidata al medico, in quanto più di altri in grado di valutare la necessità terapeutica del paziente e la bontà dello strumento/prodotto da utilizzare nella cura. Ciò a maggior ragione se alla prescrizione si associa il rimborso della terapia da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), nel qual caso ai profili clinici ed etici della ricetta medica si associa anche il valore amministrativo di atto di autorizzazione alla spesa per la cura. Senza escludere la possibilità che, per prodotti che abbiano maturato sufficiente documentazione di efficacia e sicurezza post-marketing, legislatore e regolatore possano prevedere modalità diverse di utilizzo (consiglio da parte di altri professionisti come i farmacisti, fino all'auto-prescrizione e costo a carico del cittadino).

Anche il canale di dispensazione delle DTx è un tema meritevole di attenzione. Trattandosi di *software* la vendita di questi prodotti potrebbe avvenire con modalità a distanza (download), ma tale scenario risulta difficilmente compatibile con un modello che preveda la prescrizione e il rimborso da parte del SSN. Più verosimile potrebbe essere uno schema che contempli l'intermediazione delle farmacie territoriali per la dispensazione dei codici di accesso alla piattaforma informatica sulla quale insiste la terapia digitale (oltre ad attività educazionali nei confronti del paziente, la valutazione della *user experience* e il monitoraggio degli effetti, in coerenza con il sistema della farmacia dei servizi attualmente in significativo sviluppo), e/o delle farmacie online (che ad oggi possono tuttavia vendere solo medicinali da automedicazione e non soggetti a prescrizione e rimborso).

Infine, sempre sotto il profilo normativo, le terapie digitali dovrebbero rientrare nel gruppo di dispositivi medici per i quali, ai sensi dell'articolo 26 del d.lgs. 137/2022, è vietata la pubblicità verso il pubblico. Stante peraltro la peculiarità di questi prodotti per i quali l'*engagement* del paziente è fondamentale ai fini del risultato terapeutico, l'adozione delle DTx non potrà prescindere da iniziative formative e informative sulle terapie digitali rivolte ai professionisti sanitari ma anche ai cittadini/pazienti, per indirizzarli sia alla consapevolezza della esistenza di tali percorsi terapeutici, sia al loro corretto uso.

Le modalità con le quali condurre la ricerca & sviluppo di una terapia digitale sono uno degli argomenti di maggior confronto fra gli *stakeholder*. Il Regolamento UE 2017/745 (Medical Device Regulation - MDR) stabilisce che per i dispositivi medici sia necessario dimostrare un beneficio clinico e cioè che, oltre che sicuri, essi siano anche clinicamente efficaci e ben tollerati. Questa dimostrazione dovrebbe essere realizzata attraverso una indagine clinica, delle cui caratteristiche non vengono peraltro forniti nel Regolamento particolari dettagli. A differenza dei farmaci, per i quali sono disponibili linee guida internazionali di sviluppo clinico generali e specifiche per le diverse indicazioni terapeutiche, e in alcuni casi anche dettagliati documenti regolatori di indirizzo, per le DTx qualità e quantità delle prove non sono ancora del tutto pienamente definite.

Gli obiettivi dello sviluppo clinico di una DTx in Italia possono essere così elencati

- certificazione/marcatura CE come dispositivo medico
- qualifica/convalida come Digital Therapeutic
- inserimento nel sistema dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)/rimborso nazionale
- acquisto da parte dei Servizi Sanitari Regionali.

Seppur riconoscendo che i metodi tradizionali di ricerca non sono sistematicamente applicabili alle DTx, e che le DTx presentano peculiarità da considerare in fase di disegno di studio, appare tuttavia ragionevole proporre che la dimostrazione dell'impatto positivo di una terapia digitale sulla salute del paziente debba garantire livelli di evidenza simili a quelli richiesti per farmaci utilizzati per la stessa indicazione terapeutica. Questa dimostrazione potrà essere ottenuta solo attraverso studi clinici metodologicamente rigorosi (il *gold standard* è la sperimentazione clinica randomizzata e controllata) a carattere confirmatorio (pertanto con studi "*pivotal*"),

con numerosità adeguata a dimostrare un effetto clinico *evidence-based* statisticamente significativo (oltre che clinicamente rilevante) e una casistica qualitativamente rappresentativa della popolazione target per la DTx. Simulando quanto accade per lo sviluppo dei farmaci, gli studi pivotal potrebbero essere preceduti da indagini di dimensioni più contenute, a carattere pilota, utili a orientare le successive fasi di sviluppo clinico, e prima ancora, per la valutazione di aspetti inerenti l'accettabilità e l'usabilità della tecnologia. Probabilmente più controversa è la questione del numero di studi necessari per la marcatura CE ed eventualmente il rimborso, e di alcuni aspetti inerenti alla loro tipologia. In Italia, la Proposta di Legge c1208 presentata a giugno 2023 prevede che, per poter beneficiare del rimborso da parte del Servizio Sanitario Nazionale, "una terapia digitale sia stata oggetto di almeno due studi clinici con evidenza di alta qualità". Non vi sono però al momento indicazioni più precise (i due studi devono essere entrambi pivotal? serve che uno dei due studi sia sviluppato in contesto real-world? È opportuno/necessario abbinare una valutazione di Health Technology Assessment? È necessario che almeno uno dei due studi sia condotto in Italia? etc).

Le terapie digitali possono essere commercializzate in tutti gli Stati membri solo se conformi ai requisiti per la marcatura CE. Poiché le terapie digitali, alla stregua dei medicinali, sono destinate a erogare un vero e proprio intervento terapeutico, esse necessitano del più elevato grado di evidenze a sostegno dei benefici clinici, dell'efficacia e della sicurezza, derivanti da studi metodologicamente rigorosi di cui però, come sopra ricordato, non si fa riferimento nel Regolamento UE 2017/745. Alla dimostrazione del grado di innovazione terapeutica delle terapie digitali, deve seguire la definizione del valore terapeutico aggiunto, del guadagno in salute per il paziente, dell'impatto sul budget e del profilo di costo-efficacia: tutto ciò nel rispetto delle procedure europee di HTA (*Health Technology Assessment*) che risultano ancora applicate in modo limitato ed eterogeneo. La definizione standardizzata, anche per le terapie digitali, delle procedure di HTA, migliorerebbe sviluppo clinico, posizionamento nei PDTA (Percorsi Diagnostico-Terapeutico Assistenziali), autorizzazione all'immissione in commercio, negoziazione del prezzo, ammissione al rimborso, adozione nella pratica clinica e accessibilità per il paziente. In riferimento alle terapie digitali, essendo configurate come dispositivi medici, a oggi il Ministero della Salute non esercita funzioni di negoziazione di prezzo e

rimborso, che risultano in capo alle Regioni; tuttavia, in futuro, non si esclude l'adozione di un approccio più vicino a quello dei farmaci seguendo le procedure proprie di AIFA. Inoltre, sono assenti normative specifiche relative all'obbligo di interoperabilità tra *software*, nonché all'eventuale uso secondario dei dati prodotti da queste tecnologie che, invece, servirebbe a generare evidenze *real-world* su efficacia, sicurezza, e sostenibilità. Alla luce di queste lacune normative e delle esperienze europee sulla governance di tali tecnologie digitali, diventa sempre più urgente una normativa adeguata nel nostro Paese, che favorisca l'ingresso effettivo delle terapie digitali nella pratica clinica. Tuttavia, affinché queste tecnologie rientrino nell'armamentario terapeutico, non basta risolvere le criticità regolatorie e di rimborsabilità, ma è necessario esaminare e discutere il loro ruolo all'interno del modello "Connected Care", in funzione del contributo che possono dare in tema di assistenza sanitaria di prossimità, come previsto dal Piano Nazionale della Cronicità, dalla Missione 6 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza e dal conseguente DM77. Diventa dunque imprescindibile una governance delle terapie digitali che assicuri le migliori condizioni d'uso, la tutela della salute dei pazienti e la reale integrazione di questi prodotti all'interno dei processi di presa in carico e dei PDTA. Tale governance dovrebbe poggiare su specifici pilastri, quali un dossier per la valutazione delle terapie digitali, un Osservatorio Nazionale delle terapie digitali, un modello nazionale di gestione delle terapie digitali, condizioni in parte già presenti nella Proposta di Legge c1208 "*Disposizioni in materia di terapie digitali*".

La necessità di definire modelli di business efficaci per la commercializzazione delle terapie digitali costituisce una fase fondamentale, in quanto consente l'articolazione strategica e operativa attraverso cui si crea, offre e cattura valore, e rappresenta una sfida strategica per le aziende produttrici, ma anche per il sistema sanitario, alla luce del comprovato valore aggiunto che le DTx possono apportare alla salute del paziente.

Negli ultimi anni, il Business Model Canvas si è affermato come lo strumento più utilizzato per descrivere, visualizzare, valutare e ottimizzare i modelli di business. Questo strumento, attraverso 9 elementi fondamentali, semplifica e riassume con una rappresentazione intuitiva e sistematica la complessità di un modello di business. Tra i 9 elementi, nel caso delle terapie digitali, risultano di particolare interesse la *value proposition* e i *customer segments*.

A livello globale, per le terapie digitali è prevalente un modello di tipo Business-to-Business (B2B), dalla azienda produttrice ad un'assicurazione privata (come tipicamente accade negli Stati Uniti) o da azienda produttrice ad altra azienda (per esempio nell'ambito di programmi di welfare per i dipendenti), oppure da azienda produttrice a servizio sanitario pubblico (tipico del sistema tedesco, nel quale le DTx vengono rimborsate dalla assicurazione sanitaria nazionale pubblica, secondo un modello che potrebbe essere altresì definito come Business-to-Government, B2G).

Sebbene in misura significativamente minore, per le DTx sono stati documentati anche alcuni esempi di modelli Business-to-Consumer (B2C), nei quali il cittadino/paziente provvede autonomamente all'acquisto della terapia digitale (con pagamento in unica soluzione o tramite abbonamento, talvolta con modelli *pay-per-use* o *outcome-based*), o ne riceve l'accesso in modalità *freemium* (a titolo gratuito o parzialmente gratuito) attraverso canali e piattaforme di app.

Nello specifico della realtà italiana, lo scenario più verosimile per la diffusione delle terapie digitali prevede un rimborso, almeno parziale, da parte del SSN. In tale prospettiva, significative speranze vengono riposte in un tempestivo iter parlamentare della Proposta di Legge c1208, che prefigura tale possibilità per le DTx con adeguata documentazione sperimentale. Nella definizione del modello di business delle terapie digitali a livello italiano, occorre peraltro tenere in considerazione alcuni punti: la valutazione degli impatti sul fronte organizzativo sanitario per garantire la scalabilità delle terapie digitali, la valorizzazione dei dati raccolti attraverso queste tecnologie, il ruolo dei medici e di altri professionisti sanitari (ad esempio i farmacisti) nel processo distributivo delle terapie digitali e, più in generale, la definizione di un approccio "*platform-based*" per comprendere tutti gli scambi di valore tra i numerosi attori dell'ecosistema.

Nonostante la crescente popolarità delle applicazioni sanitarie digitali e le significative opportunità che queste tecnologie possono prefigurare, per le terapie digitali permangono rilevanti barriere all'adozione e diffusione. A livello globale pesano la relativa recente disponibilità di questi prodotti, che ha limitato l'*awareness* di professionisti sanitari e cittadini/pazienti rispetto al loro utilizzo, ma anche le aree grigie e le eterogeneità internazionali riguardo gli aspetti regolatori, le incertezze sui modelli di business e di accesso, e un mercato che vede lo sviluppo e la commercializzazione di questi prodotti al momento quasi esclusivamente gestito da

aziende di piccole-medie dimensioni, con expertise prevalentemente tecnologica e limitate disponibilità economiche.

Specchio di queste criticità è la situazione riscontrabile in Germania, Paese all'avanguardia per quanto riguarda l'integrazione delle terapie digitali nel sistema sanitario, ma nel quale l'utilizzo di questi prodotti risulta tuttavia ancora marginale, nella misura dello 0,02% sul totale delle prescrizioni di farmaci e prestazioni standard. L'attuale fragilità del sistema, che non può non riflettersi sulle dinamiche prescrittive e di utilizzo delle terapie digitali, è testimoniata anche dalle vicissitudini occorse ad alcune company fra le più impegnate in questo settore, dichiarate fallite o insolventi come Pear Therapeutics o Zanadio-Hersteller, o che hanno autonomamente interrotto la propria attività, come nel caso di Ethypharm Digital Therapies.

In Italia lo scenario per le DTx è caratterizzato da barriere e criticità fra le quali:

- un limitatissimo impegno istituzionale nella formazione/informazione dei professionisti sanitari e dei cittadini/pazienti
- il rischio di una parcellizzazione delle responsabilità istituzionali fra più organi dello Stato (Ministero della Salute, Agenas, forse anche AIFA, Regioni)
- una mancanza di investimenti per lo sviluppo di nuovi prodotti digitali per la salute, sia a livello privato che pubblico
- la frammentazione delle architetture tecnologiche sanitarie che complica la creazione di interfacce e l'integrazione di strumenti digitali in sistemi esistenti (ad esempio le cartelle sanitarie elettroniche)
- l'assenza di certezze su quello che sarà il modello di *place in therapy* delle DTx (prescrizione del medico sì o no, distribuzione e monitoraggio, possibilità di rimborso a carico del SSN e relative condizioni, ruolo delle Regioni).

Per realizzare l'obiettivo di una efficace ed efficiente adozione delle terapie digitali occorre comprendere ed agire sui fattori in grado di incentivare l'utilizzo di tale tipologia innovativa di trattamento terapeutico, individuando e rimuovendo nel contempo i fattori bloccanti tale processo. Gli obiettivi e i principali esiti di un'indagine promossa nel contesto del progetto #DTxITA24 e descritta nel presente volume, che ha coinvolto un Expert Panel in rappresentanza di alcuni fra i principali *stakeholder* del "sistema DTx" (pazienti, medici, farmacisti, Direzioni strategiche del SSN, aziende medtech e farmaceutiche), sono riportati in *tabella 2*.

Tabella 2 - Sintesi dei risultati di una survey promossa nell'ambito del progetto "Terapie digitali per l'Italia 2024 - #DTxITA24"

Obiettivo dell'indagine	Esito
I criteri che dovrebbero essere considerati per valutare l'eleggibilità di un paziente alla prescrizione di una terapia digitale	Gli aspetti ritenuti più rilevanti riguardano la predisposizione del paziente verso le tecnologie digitali per la salute e la effettiva fruibilità di queste ultime, la disponibilità di supporto da parte dei caregiver, e la valutazione da parte del medico che la terapia digitale possa integrarsi in maniera efficiente nel modello di <i>patient journey</i> tipico della patologia di interesse. Questi criteri vengono considerati tendenzialmente più importanti rispetto ai parametri anagrafici
I fattori più rilevanti nell'influenzare il tasso di prescrizione di una terapia digitale da parte del medico	Il fattore ritenuto più significativo come catalizzatore della prescrizione medica per una terapia digitale è rappresentato dalla disponibilità, per la DTx, di adeguate evidenze scientifiche di efficacia, seguito dalla necessità di formazione per i professionisti sanitari sui temi della sanità/medicina digitale
I fattori più rilevanti nell'influenzare il tasso di utilizzo di una terapia digitale da parte del paziente (<i>patient adherence</i>)	La formazione, in questo caso per i cittadini/pazienti, è risultata anche fra le principali esigenze utili a favorire il tasso di utilizzo delle DTx da parte dei pazienti, preceduta in ordine di priorità dalla facilità di accesso a queste tecnologie e dalla assenza di costi per il paziente

Cinquepalmi L. et al. in G. Gussoni G, Pomero F, Recchia G (eds).
Terapie digitali, una necessità per l'Italia. Tendenze Nuove 2024, Passoni Editore

Oramai da alcuni anni è in atto un processo orientato ad un aumento dell'*engagement* e dell'*involvement* dei pazienti nei processi di cura e di innovazione in sanità, e questo ancor di più quando la relazione tra sapere scientifico (dei professionisti sanitari) e sapere esperienziale (dei pazienti e loro caregiver) è mediata da nuove tecnologie, tra cui quelle digitali. Una visione moderna del ruolo dei pazienti nei processi di cura prevede un passaggio dal concetto, spesso astratto, di "*patient-centricity*", a quelli di *shared decision making* e *patient partnership* che sottolineano l'opportunità di sviluppo di un processo collaborativo in grado di coniugare la prospettiva sanitaria dei professionisti con le aspettative e le preferenze dei pazienti: nel caso specifico di tecnologie quali le terapie digitali, questo approccio collaborativo può favorire una riduzione del gap conoscitivo tra bisogni dei pazienti e bisogni della ricerca, e in

definitiva rappresentare una preconditione dell'utilizzo corretto e virtuoso delle DTx. In questa logica di co-progettazione uno strumento che sta dimostrando la propria validità è il *patient journey*. Disegnare il percorso del paziente attraverso una rappresentazione grafica delle fasi che una persona vive mentre sperimenta l'utilizzo di un prodotto e/o di un servizio facilita l'acquisizione di informazioni dettagliate e fa emergere le aree di miglioramento da apportare. Secondo un modello recentemente proposto e denominato "RISE", la mappatura di un "digital patient journey" può essere sviluppata attraverso: R) Ricognizione dei bisogni del paziente; I) Investigare le soluzioni di cura esistenti; S) Studiare le differenze di cura e le opportunità identificate; E) Esplorare e priorizzare le opportunità.

L'utilizzo di una terapia digitale (il termine non è casuale e si differenzia rispetto a "uso" perché richiama il concetto dell'impiego a proprio vantaggio e rendendo utile la tecnologia) è influenzato da diversi fattori (alcuni di essi modificabili), quali:

- Fattori personali: età, livello di istruzione, motivazione, alfabetizzazione digitale
- Fattori sociali: sostegno sociale, aspetti economici
- Fattori legati alla assistenza sanitaria: accessibilità ai servizi, indicazione terapeutica, prescrizione, rimborsabilità
- Fattori infrastrutturali: connessione Internet, disponibilità e tipologia dei device in dotazione.

Nella prospettiva del paziente, la progettazione delle DTx e l'utilizzo nella pratica clinica devono tener conto della fruibilità del dispositivo (attrezzature e interfacce utente intuitive, sistemi di *rewarding* e *gamification*, supporto per la risoluzione di eventuali disfunzioni tecniche etc), nonché delle possibili problematiche in termini di gestione della privacy (per la notevole quantità di dati sensibili generati attraverso queste tecnologie) e di cybersecurity.

La percezione del paziente rispetto al valore e alla performance di una DTx potrà essere esaminata attraverso *patient reported experience measures* (PREMs) e *patient reported outcome measures* (PROMs), ad oggi poco applicati in contesto di digital health. Queste misure potranno a loro volta rappresentare una componente di una più ampia valutazione *value-based* del rapporto tra i risultati in termini di salute ottenuti attraverso l'impiego di una DTx e i costi sostenuti dal sistema sanitario.

Infine, molti Autori mettono in evidenza la necessità di offrire cure in un contesto di sanità digitale che non crei disuguaglianze. La valutazione delle competenze digitali dei pazienti e dei professionisti della salute, della dotazio-

ne degli strumenti digitali, delle infrastrutture informatiche disponibili sono solo alcune delle azioni che occorre mettere in campo prima di introdurre nuove prestazioni in ambiente digitale. Ciò per minimizzare il rischio di *digital divide*, e anzi valorizzare le opportunità che le tecnologie digitali offrono di allargare l'accesso alle cure superando limitazioni e barriere di carattere geografico, socio-economico ed eventualmente legate alle condizioni cliniche dei pazienti.

	Cosa Sappiamo	Incertezze	Proposte Attuative
1	Le terapie digitali (DTx) vengono classificate come Dispositivi Medici e ricadono quindi sotto il Regolamento UE 2017/745 (MDR)	MDR è stato concepito in epoca precedente allo sviluppo delle DTx e quindi non contiene (anche in relazione alla sua natura "generalista") indicazioni specifiche per questo tipo di prodotti	Per le DTx potrebbe essere utile, a livello europeo, un inquadramento più preciso in termini di requisiti e criteri di valutazione per la certificazione/marcatura CE (vedi punto #3 della presente Tabella)
2	Nel 2023 è stata proposta da ISO/TR 11147:2023 e da Digital Therapeutics Alliance la seguente definizione di terapia digitale "... <i>software per la salute che ha l'obiettivo di trattare o alleviare una malattia, un disturbo, una condizione clinica o una lesione generando ed erogando un intervento medico che ha un impatto terapeutico positivo e dimostrabile sulla salute di un paziente</i> "	Questa definizione non è stata al momento recepita a livello regolatorio	Seppur ad oggi non adottata dal legislatore, per la reputazione e la autorevolezza dell'ente proponente, la definizione ISO 2023 può essere utilizzata come riferimento
3	La commercializzazione di una DTx è subordinata alla certificazione/marcatura CE	MDR non fa riferimento alle DTx e non esplicita quale tipo di documentazione clinica debba essere portata a supporto della certificazione/marcatura CE	MDR richiede che per i dispositivi medici venga documentata la sicurezza d'uso, ma anche il beneficio clinico per l'indicazione e la popolazione target. La dimostrazione di questo beneficio clinico dovrebbe essere raggiunta attraverso almeno uno studio clinico pivotal a carattere confermatario (gold standard è il disegno randomizzato controllato, con obiettivo primario clinicamente rilevante da dimostrare in maniera statisticamente significativa, sample size adeguato, popolazione di studio rappresentativa della popolazione target per la DTx, durata dell'osservazione coerente con l'utilizzo proposto nella pratica clinica)

4	<p>Il percorso di certificazione/marcatura CE di un dispositivo medico è correlato alla classe di rischio del dispositivo stabilita dal fabbricante. Per gran parte delle DTx attualmente in commercio in vari Paesi è stata attribuita la classe di rischio I (che non richiede valutazione da parte di un Organismo Notificato)</p>	<p>Secondo MDR “<i>i dispositivi sono suddivisi nelle classi I, IIa, IIb e III, in funzione della destinazione d’uso prevista dei dispositivi e dei rischi che comporta</i>”, con un rimando all’allegato VIII per gli aspetti operativi. L’allegato riporta che “<i>il software destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici rientra nella classe IIa</i>”. Sembrirebbe quindi che il software sia limitato alla sola possibilità di generare informazioni che poi vengono usate da un operatore, mentre la possibilità di erogare un intervento (ciò che fa una DTx), almeno in modo esplicito non risulterebbe contemplata. Su questo si fonda la categorizzazione di in classe I di numerosi dispositivi qualificabili come DTx</p>	<p>Stante la funzione terapeutica svolta da una DTx, si raccomanda che la classe di rischio attribuita sia almeno la IIa, con conseguente valutazione, ai fini della marcatura CE da parte di un ente terzo, valutazione che si auspica possa essere eseguita in tempi il più possibile rapidi. In ogni caso, anche un eventuale inserimento nella classe a minor rischio I non esime lo sviluppatore dalla dimostrazione di un beneficio clinico <i>evidence-based</i> attraverso un programma di sviluppo clinico articolato e metodologicamente rigoroso</p>
5	<p>Le terapie digitali, a livello globale, sono oramai disponibili in diversi Paesi. In termini di mercato, si prevede che il fatturato relativo alle DTx raggiungerà i 4,68 miliardi di dollari nel 2024, con un tasso di crescita annuale del 20%. La maggior parte dei ricavi sarà generata negli Stati Uniti (3,15 miliardi di dollari nel 2024), seguiti da Singapore, Germania, Regno Unito e Israele</p>	<p>Se da un lato il potenziale del settore delle tecnologie digitali appare elevato, dall’altro in molti Paesi il quadro normativo eterogeneo e in divenire rappresenta ad oggi una barriera all’ingresso nel mercato di nuovi prodotti o di prodotti già disponibili in altri contesti. In risposta, sempre più Paesi in Europa e nel mondo hanno definito o stanno definendo criteri di valutazione e percorsi di accesso e rimborso adeguati (“<i>fit-for-purpose</i>”) per le DTx che ne possano favorire un’equità di accesso e integrazione sistemica</p>	<p>Alla luce dei bisogni crescenti di salute, delle politiche volte a favorire le cure domiciliari e dei benefici comprovati delle DTx, una adozione equa, sistematica ed efficiente delle terapie digitali è oramai una necessità per l’Italia, alla cui realizzazione devono concorrere una rapida definizione del quadro normativo nazionale e condizioni abilitanti a livello dei servizi sanitari regionali, ma anche un più deciso impegno del mondo imprenditoriale e finanziario in termini di investimenti, e di quello accademico per una necessaria creazione di <i>awareness</i> fra i professionisti sanitari e i cittadini/pazienti</p>

6	<p>A giugno 2023 è stata presentata in Parlamento (prima firmataria On. Simona Loizzo) la Proposta di Legge c1208 “<i>Disposizioni in materia di terapie digitali</i>” che sta seguendo il proprio iter parlamentare. I punti cardine di questa Proposta sono</p> <ul style="list-style-type: none"> i. la definizione di DTx ii. l’istituzione di un Comitato di valutazione per l’inserimento delle DTx nei livelli essenziali di assistenza (LEA) iii. l’attribuzione ad Agenas dell’incarico di individuare le terapie digitali da inserire nei LEA (con percorso dedicato e accelerato) iv. la disponibilità di almeno due studi clinici “<i>con evidenze di alta qualità</i>” quale condizione per l’inserimento nei LEA v. una lista di ambiti in cui le DTx possono trovare applicazione 	<p>Come comprensibile trattandosi di una Proposta di Legge, le indicazioni in essa contenute necessitano di più precise declinazioni, che potrebbero/dovrebbero riguardare (a titolo indicativo e non esaustivo):</p> <ul style="list-style-type: none"> i. le caratteristiche degli studi clinici richiesti per l’inserimento nei LEA ii. eventuali ulteriori requisiti per l’inserimento della DTx nei LEA iii. la composizione del Comitato di valutazione per l’inserimento delle DTx nei LEA 	<p>I Promotori e gli Autori del presente volume sostengono la Proposta di Legge c1208, auspicano per essa un celere percorso parlamentare, e con spirito costruttivo formulano alcune proposte:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. precisare che la Proposta di Legge si riferisce in particolare alle DTx di interesse per il SSN, ai fini dell’inserimento nei LEA (non riguarda certificazione/marcatura CE) ii. indicare alcuni requisiti necessari per selezionare le DTx candidabili a inserimento nei LEA: <ul style="list-style-type: none"> a. la certificazione da parte di Organismi Notificati; b. la prescrizione medica iii. Nominare, quali membri del Comitato di Valutazione, persone di provata competenza ed esperienza nel settore delle DTx, e prevedere una presenza significativa di pazienti esperti in tecnologie digitali per la salute; iv. istituire un Registro delle Terapie Digitali, che comprenda anche i prodotti in fase di sviluppo clinico; v. descrivere le caratteristiche degli studi clinici richiesti, relativamente al disegno (almeno uno a finalità confirmatoria, randomizzato e controllato come gold standard, eventualmente di non inferiorità), agli obiettivi (es. valutazioni di HTA oltre alle dimostrazioni di efficacia e sicurezza), setting di svolgimento (eventualmente uno studio da eseguire in contesto real-world, eventualmente uno studio da eseguire in Italia, se è plausibile che gli effetti della terapia digitale possano essere influenzati dal contesto culturale o organizzativo nel quale vengono misurati). La disponibilità di risultati che esclusivamente:
---	--	---	---

6			<p>a. misurano la safety ma non l'efficacy</p> <p>b. si focalizzano su outcome non sufficientemente solidi (come per esempio la qualità della vita) non dovrebbero essere considerati sufficienti per la certificazione di una DTx né tantomeno per la rimborsabilità</p>
7	<p>Nei contesti sanitari nei quali sono disponibili, le DTx sono generalmente utilizzate a seguito di prescrizione o indicazione medica</p>	<p>Un aspetto dibattuto all'interno della comunità scientifica, ma soprattutto fra gli sviluppatori/fabbricanti, è se non sia possibile prevedere una modalità auto-prescrittiva per le DTx, o almeno per alcune di esse.</p> <p>In secondo luogo, se sia o meno utile/opportuna una procedura di dispensazione dei codici di accesso alla piattaforma informatica mediata dai professionisti sanitari (medici ma soprattutto farmacisti)</p>	<p>La prescrizione di una DTx dovrebbe essere affidata al Medico, in quanto in grado di valutare la necessità terapeutica del paziente e la bontà del prodotto da utilizzare nella cura. Ciò a maggior ragione se alla prescrizione si associa il rimborso della terapia da parte del SSN, per il valore amministrativo di atto di autorizzazione alla spesa assunto dalla ricetta medica.</p> <p>Senza escludere la possibilità che, per prodotti che abbiano maturato sufficiente documentazione di efficacia e sicurezza post-marketing, si possano prevedere modalità diverse di utilizzo (consiglio da parte di altri professionisti come i farmacisti, fino all'auto-prescrizione e costo a carico del cittadino).</p> <p>Potrebbe essere funzionale uno schema che contempra l'intermediazione delle farmacie territoriali per la dispensazione dei codici di accesso (oltre ad attività educazionali nei confronti del paziente, la valutazione della <i>user experience</i> e il monitoraggio degli effetti, in coerenza con il sistema della farmacia dei servizi)</p>

8	I modelli di business/accesso nei diversi Paesi variano dal rimborso da parte del sistema sanitario nazionale (la Germania è il contesto più evoluto in questo senso) o da parte delle sub-unità locali del servizio sanitario (come nel Regno Unito), alla copertura dei costi da parte di assicurazioni private (esempio negli Stati Uniti), alla spesa out-of-pocket da parte del paziente	Nello specifico della realtà italiana, l'attuale assenza di un percorso per il rimborso delle DTx su base nazionale rappresenta una discriminante sfavorevole rispetto alla commercializzazione di prodotti già disponibili in altri Paesi, o allo sviluppo di nuovi	Per l'Italia è fondamentale che venga al più presto concretizzata la possibilità di inserimento delle DTx nel sistema dei LEA e quindi del rimborso da parte del SSN, come prefigurato dalla Proposta di Legge c1208. Nel frattempo, una opzione di attivazione del sistema di accesso per le DTx può essere percorsa attraverso i sistemi di acquisto su base regionale, con attenzione alla possibile creazione di disequilibranze territoriali
9	Nei Paesi ove le DTx sono disponibili, il loro utilizzo (seppure in crescita) è tendenzialmente sottodimensionato rispetto alle loro potenzialità	È verosimile che allo stato attuale vi sia fra medici e pazienti una limitata conoscenza dell'esistenza e delle opportunità offerte dalle DTx, e/o diffidenza rispetto alla loro effettiva capacità di esprimere un beneficio clinico	L'adozione delle terapie digitali richiede la creazione di un <i>framework</i> favorevole al quale contribuiscano diverse categorie di professionisti sanitari (non solo i medici, ma anche i farmacisti e competenze come quelle dei fisioterapisti, degli psicologi etc, per i prodotti di propria pertinenza). È fondamentale lo sviluppo di <i>awareness</i> rispetto all'esistenza, alla documentazione di efficacia e al corretto utilizzo di questi prodotti sia per i professionisti sanitari, sia per i cittadini/pazienti, con un impegno al quale concorrano il mondo accademico, le categorie professionali e gli sviluppatori/fabbricanti. Una particolare sottolineatura merita il ruolo dei pazienti e delle loro associazioni: la partecipazione attiva del paziente è fondamentale per il percorso di cura che utilizza una DTx, e diventa pertanto fortemente auspicabile il coinvolgimento dei pazienti/pazienti esperti fin dalle fasi iniziali di sviluppo software, creazione di interfaccia utente e di eventuali strumenti di <i>rewarding/gamification</i> per una terapia digitale

10	L'utilizzo delle DTx richiede un'interfaccia <i>user friendly</i> per professionisti sanitari, pazienti e caregiver. Diversi studi internazionali confermano l'efficacia dell' <i>engagement</i> dei professionisti e dei pazienti nel processo di Ricerca&Sviluppo (R&S), la necessità di verificare le competenze digitali tra gli utilizzatori delle DTx e l'introduzione di PREMs e PROMs nella valutazione delle DTx	Sono ancora poco rappresentate le esperienze di formazione sulle competenze digitali per pazienti e per <i>caregiver</i> , mentre quelle per professionisti sanitari appaiono in crescita. Sono in aumento le esperienze di <i>engagement</i> dei pazienti e dei caregiver nei processi di R&S ma non ancora in modo sistematico e strutturato	Alla luce della necessità di superare le cause che determinano il <i>digital divide</i> , si suggerisce di definire un framework condiviso sulle competenze digitali. A livello europeo, esiste il DigComp 2.2. per i cittadini. Sarebbe necessario adattare questo framework al contesto sanitario. I PREM e i PROM digitali possono rappresentare strumenti di valutazione dell'esperienza e degli <i>outcome</i> derivanti dall'utilizzo delle DTx. È necessario introdurre i PREM e i PROM nel processo di R&S e nei percorsi di cura, al fine di migliorare l'aderenza al trattamento e ridurre le barriere che ostacolano l'utilizzo di queste tecnologie.
----	---	--	--

Tecnologie Digitali per la Salute. Una nuova classificazione

Non esiste una definizione univoca per le Tecnologie Digitali per la Salute (*Digital Health Technologies - DHT*) e talora viene fatto riferimento a quella - sostanzialmente inutile - della FDA negli Stati Uniti, che le definisce quali “*piattaforme informatiche, connettività, software e sensori [utilizzati] per l’assistenza sanitaria e per usi correlati*”. Tuttavia, tale classificazione della FDA, che distingue le DHT in base al formato: mobile health (mHealth), tecnologia dell’informazione sanitaria (IT), dispositivi indossabili e telemedicina, risulta limitata per comprendere appieno l’intento e l’applicazione di ciascuna tecnologia.

Le DHT possono avere utenti, finalità e meccanismi di funzionamento estremamente diversi, quali applicazioni per il benessere utilizzabili da qualsiasi persona per mantenere o migliorare il proprio benessere, i programmi di gestione dell’ambulatorio del medico di famiglia, il software delle aziende sanitarie per la prenotazione delle visite, programmi basati su intelligenza artificiale per supportare il medico nella diagnosi e nelle terapie delle malattie. In altri casi le DHT possono richiedere la disponibilità di un hardware specifico per l’utilizzo del software, come nel caso dei dispositivi basati su sensori oppure erogatori di particolari stimoli.

Trattandosi di un numero assai elevato di prodotti (oltre 500.000) con caratteristiche estremamente eterogenee, la definizione di categorie relativamente omogenee, con percorsi di sviluppo e di valutazione regolatoria

¹Vice-Presidente, Fondazione Tendenze Salute e Sanità (TESSA)
Co-founder e CEO daVi DigitalMedicine srl

²Professore Emerito di Medicina Interna, Università Sapienza di Roma
Vicepresidente del Comitato Etico Territoriale Lazio Area 3-Policlinico Gemelli

simili all'interno delle diverse categorie, rappresenta una esigenza primaria per coloro che sono impegnati nella gestione delle diverse fasi del ciclo di vita delle DHT.

Digital Health e Digital Medicine

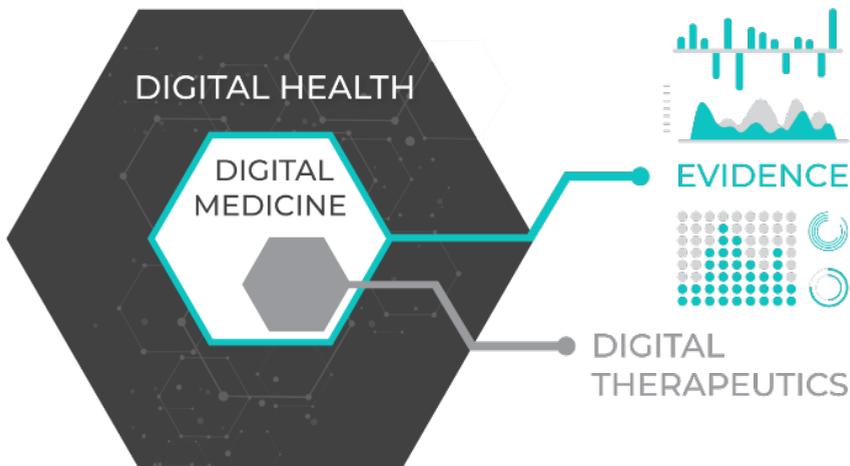
Nel novembre 2019, *Digital Therapeutics Alliance* e *Digital Medicine Society* pubblicavano una proposta di classificazione delle DHT articolata in 3 categorie, per ciascuna delle quali veniva proposta una definizione, il livello di prove cliniche da fornire e di supervisione regolatoria necessaria per il loro utilizzo (*figura 1*):

1. Digital Health o Salute Digitale
2. Digital Medicine o Medicina Digitale
3. Digital Therapeutics o Terapie Digitali.

Digital Health veniva proposto come il contenitore di tutte le DHT, le altre 2 categorie sono ciascuna un sottoinsieme della precedente.

Nel 2023 la *Digital Therapeutics Alliance* ha pubblicato il documento *Guidance to Industry - Classification of Digital Health Technologies*, nel quale, affermando che precedenti categorie erano di livello troppo elevato

Figura 1 - Classificazione 2019 delle Tecnologie Digitali per la Salute



per essere utilizzabili per finalità operative dagli stakeholder, ha proposto una nuova classificazione.

Primo passo per definire le nuove categorie è stato lo sviluppo di criteri di differenziazione, rappresentati da:

1. Utente finale/Beneficiario
2. Dichiarazioni (*claims*) sui benefici previsti
3. Forza delle prove
4. Verifica regolatoria
5. Modalità di funzionamento.

Il primo fattore considerato in questa classificazione è l'utente finale della tecnologia digitale per la salute, di primaria importanza in quanto esistono significative differenze tra l'adozione, la convalida e la regolamentazione di DHT destinate ai pazienti rispetto a quelle destinate ad altri attori del settore sanitario interessati a finalità cliniche, operative e/o finanziarie.

I successivi tre fattori di classificazione sono intrinsecamente collegati alle dichiarazioni (*claims*) relative alla specifica DHT (sia essa clinica o non clinica) e determinano direttamente il livello di verifica regolatoria alla quale un prodotto è soggetto e la forza delle prove necessarie per soddisfare i requisiti normativi. È estremamente importante che tutti gli stakeholder comprendano questi tre criteri, dato il loro impatto su ciò che un prodotto può o non può fare quando viene utilizzato nella pratica.

Infine, l'ultimo fattore di classificazione interessa i meccanismi specifici con cui i prodotti possono fornire direttamente o influenzare l'erogazione delle cure.

Tenendo conto dei criteri più importanti di differenziazione dei prodotti e sulla base della revisione dello scenario delle DHT, delle definizioni usate dalle imprese, delle linee guida delle istituzioni e di numerosi altri input, gli autori della *Guidance To Industry* hanno identificato otto categorie di DHT (*tabella 1*).

Le prime tre categorie riguardano gli *stakeholder non-pazienti*, quali i produttori di apparecchiature medicali e le aziende biofarmaceutiche, gli amministratori ed il personale di aziende sanitarie ed ospedaliere, i medici.

A seguire sono riportate le cinque categorie di DHT rivolte al paziente. Si tratta di prodotti destinati principalmente all'uso da parte del paziente e con caratteristiche "*patient-facing*" (quali app mobili, software per computer, wearable), anche se possono incorporare funzionalità condivise ad esempio con il medico. Queste categorie sono elencate in progressione (dalla quarta alla ottava) secondo un ordine di incremento dell'impatto

Tabella 1 - Categorie delle tecnologie digitali per la salute secondo Digital Therapeutics Alliance (2023)

N.	Categoria	Descrizione	Utenza
1	Software non sanitario/ Soluzioni Digital Health <i>[Non-Health System Software/DH Solutions]</i>	Tecnologie di informazione e comunicazione e soluzioni per la salute digitale per aziende non appartenenti alla sanità (ad es, medtech, pagatori, datori di lavoro, farmacia, ecc)	Aziendale
2	Software sanitario gestionale <i>[Health System Operational Software]</i>	Tecnologie di informazione e comunicazione per aziende sanitarie destinate a fornire benefici e supporto al sistema sanitario non appartenente all'area clinica (ad esempio: operativo, finanziario)	
3	Software sanitario clinico <i>[Health System Clinical Software]</i>	Tecnologie di informazione e comunicazione per aziende sanitarie e soluzioni per la salute digitale destinate a fornire un supporto ai medici nella gestione dei pazienti	Medico
4	Salute e benessere <i>[Health & Wellness]</i>	Soluzioni indipendenti da malattie che catturano, memorizzano e talvolta trasmettono dati sanitari e promuovono il benessere generale e la vita sana	Paziente
5	Monitoraggio del paziente <i>[Patient Monitoring]</i>	Soluzioni destinate a monitorare specifici dati di salute del paziente che possono essere utilizzati per informare la gestione di una specifica malattia, condizione o esito sanitario	
6	Supporto all'assistenza <i>[Care Support]</i>	Soluzioni destinate a supportare l'autogestione da parte del paziente di una specifica condizione medica diagnosticata, attraverso formazione, raccomandazioni e promemoria	
7	Diagnostici digitali <i>[Digital Diagnostics]</i>	Strumenti digitali validati per rilevare e caratterizzare una malattia, misurare lo stato di malattia, la progressione o la recidiva	
8	<i>Terapie Digitali</i> <i>[Digital Therapeutics]</i>	Software per la salute destinato a trattare o alleviare una malattia mediante la generazione e l'erogazione di un intervento medico che abbia un impatto terapeutico positivo dimostrabile	

sulla gestione e sull'esito clinico, che rappresenta un principio fondamentale per orientare le modalità di valutazione, di regolamentazione e di pagamento delle DHT destinate al paziente. L'aumento dell'impatto sulla gestione clinica comporta la necessità di un parallelo aumento del livello di prove di efficacia necessarie ai fini del loro controllo regolatorio (valutazione, approvazione all'uso, eventuale rimborso), nonché dell'adozione da parte del professionista sanitario e dell'utilizzo da parte del paziente.

Le differenze tra le diverse DHT rivolte al paziente riguardano principalmente il loro grado di prossimità nei confronti del paziente ed il loro potenziale di impatto diretto sugli esiti clinici. I produttori di tecnologie destinate al paziente, attraverso il marketing e/o l'etichettatura, fanno una serie di dichiarazioni (*claims*) relativamente all'impatto dei propri prodotti sugli esiti clinici e su altri aspetti della malattia. Sono queste affermazioni, e la loro specifica descrizione, a determinare in modo diretto il valore potenziale di un prodotto e anche le diverse norme che devono essere rispettate per poter formulare legalmente tali affermazioni.

I requisiti delle prove necessarie sono nazionali o regionali e stabiliti dagli enti regolatori interessati sulla base delle indicazioni della DHT.

Categoria «Health & Wellness» - Salute e Benessere

I prodotti della categoria "Health & Wellness", rappresentati da centinaia di migliaia di applicazioni (app) che possono essere liberamente scaricabili (gratuitamente o a pagamento) dagli *store* virtuali, forniscono indicazioni per la salute ed il benessere. Non interessano pertanto specifiche malattie. Per le loro caratteristiche, i prodotti di questa categoria in generale non richiedono prove di efficacia né supervisione regolatoria.

Soluzioni sanitarie digitali rivolte a persone o a pazienti che acquisiscono, memorizzano e talvolta trasmettono dati generali sulla salute, indipendentemente da una specifica malattia, e che offrono indicazioni non cliniche sul benessere e su uno stile di vita sano.

Si tratta di soluzioni che possono essere utilizzate da pazienti o da persone sane che desiderano gestire meglio la propria salute generale. Non sono destinate al trattamento di una condizione medica, ma alla promozione di uno stile di vita sano, fornendo educazione, orientamento e feedback ai propri utenti.

I prodotti per la salute e il benessere non fanno dichiarazioni relative a condizioni mediche e non interessano malattie specifiche. Per tali motivi, non sono considerati dispositivi medici e non richiedono una regolamentazione. Si tratta di prodotti destinati solo a un uso generale per il benessere, che presentano un basso rischio per la sicurezza degli utenti e quindi non sono oggetto di valutazione. Sebbene non facciano dichiarazioni mediche specifiche, molti di questi prodotti catturano, memorizzano e trasmettono dati personali, come il peso o la frequenza cardiaca, che gli utenti possono considerare sensibili o legati alla salute. Di conseguenza, le aziende devono garantire che la loro tecnologia sia sicura e conforme al General Data Protection Regulation (GDPR). Nel complesso, l'assenza di regolamentazione ha fornito a questi strumenti un percorso rapido verso il mercato, spesso come prodotti gratuiti o a basso costo, facilitando un'adozione più ampia rispetto alle altre DHT.

Categoria «Patient Monitoring» - Monitoraggio del Paziente

I prodotti per il monitoraggio del paziente hanno lo scopo di monitorare accuratamente i dati del paziente relativi a una condizione medica diagnosticata e possono essere utilizzati per trasmettere questi dati agli operatori sanitari per informare il processo decisionale clinico. Essi rappresentano una componente importante delle DHT, in quanto aprono una finestra sulla salute del paziente tra una visita sanitaria formale e l'altra.

Soluzioni per la salute digitale rivolte al paziente, destinate a monitorare dati della salute del paziente che possono essere utilizzati per informare la gestione di una specifica malattia, condizione medica o esito di salute mediante l'interpretazione di un professionista della sanità.

I dati devono essere raccolti da un dispositivo rivolto al paziente che non richieda la supervisione di un operatore sanitario (come ad esempio accade per dati genomici o di imaging medico).

Il monitoraggio può essere continuo (ad esempio, controllo continuo del glucosio) o registrato in modo intermittente a seconda delle necessità.

Può comprendere tutti i dati relativi al paziente, compresi quelli fisiologici, gli esiti riferiti dal paziente, l'aderenza ai farmaci e l'ambiente del paziente.

Le soluzioni per il monitoraggio dei pazienti possono fornire dati per informare la gestione clinica, ma non interpretano tali dati nel contesto di una condizione di salute per guidarne la gestione.

In molti casi, questi prodotti possono essere utilizzati come strumento di monitoraggio aggiuntivo per supportare gli operatori sanitari nel prendere decisioni cliniche. A differenza della diagnostica digitale, i prodotti per il monitoraggio del paziente non interpretano i dati nel contesto della malattia o dello stato di salute del paziente per formulare diagnosi o prognosi definitive. Raccolgono invece e mettono a disposizione dei pazienti e degli operatori sanitari dati per informare l'auto-gestione del paziente e il processo di decisione clinica dell'operatore sanitario.

Questa categoria può essere suddivisa in tre sottocategorie in base al tipo di dati acquisiti dal prodotto:

- monitoraggio di dati fisiologici
- monitoraggio degli esiti riferiti dal paziente (ePRO)
- monitoraggio di dati che non sono di natura fisiologica né vengono riportati dal paziente sotto forma di ePRO, ma forniscono comunque un contenuto che può essere utilizzato per informare la gestione clinica di una malattia, di una condizione medica o di un risultato sanitario, come i sensori integrati negli inalatori per la terapia dell'asma o sensori per il monitoraggio dell'ambiente circostante il paziente.

I prodotti per il monitoraggio del paziente raccolgono un'ampia varietà di dati, ma non li interpretano nel contesto della malattia, per cui i requisiti di prova si concentrano sull'accuratezza e sulla precisione del prodotto. Per i prodotti che raccolgono gli esiti riferiti dai pazienti, ciò può apparire come una convalida analitica e di usabilità di base del software; tuttavia, per le tecnologie di misurazione biometrica basate su sensori è stato proposto un quadro di convalida più robusto a tre componenti (V3): (1) verifica (2) validazione analitica (3) validazione clinica.

Poiché i prodotti di monitoraggio del paziente non interpretano la biometria nel contesto della malattia, il requisito della convalida clinica è ridotto e gli standard più importanti da raggiungere sono (1) la verifica e (2) la convalida analitica.

Categoria «Care Support» - Autogestione della malattia

I *Care Support* sono una categoria di DHT per il supporto della assistenza sanitaria sviluppati per aiutare i pazienti a gestire meglio le proprie cure. Gli strumenti di supporto alla cura hanno lo scopo di migliorare il processo di cura del paziente, ma non possono fare alcuna dichiarazione di efficacia clinica.

Soluzioni digitali per la salute rivolte al paziente e destinate a supportare la gestione autonoma di una specifica condizione medica diagnosticata attraverso risorse educative, raccomandazioni e/o promemoria.

Non fanno dichiarazioni di miglioramento degli esiti di salute primari, mentre possono migliorare metriche di gestione dell'assistenza, come l'esperienza del paziente e l'aderenza ai farmaci.

Possono comprendere l'autogestione della organizzazione logistica (ad esempio, il coordinamento delle cure e la programmazione degli appuntamenti) e/o della malattia (ad esempio, tecniche di gestione dei sintomi).

I contenuti possono essere adattati all'utente finale sulla base di input specifici del paziente e devono essere basati sugli standard di cura e/o sulla letteratura peer-reviewed.

Le raccomandazioni possono essere fornite (1) dal software stesso, come materiale interattivo (esercizi guidati, avvisi) e non interattivo (articoli, video) o (2) da un professionista medico o non medico.

I *Care Support* rappresentano una delle categorie più eterogenee di DHT per caratteristiche, livelli di complessità e funzionalità. A differenza dei prodotti per la salute e il benessere, i *Care Support* spesso combinano elementi di monitoraggio dei pazienti e di analisi con la erogazione di indicazioni specifiche per la malattia, secondo una modalità definibile a circuito chiuso (*closed loop*). Questi prodotti non si spingono fino a dichiarazioni di trattamento specifiche per la malattia: hanno pertanto bisogno di una convalida più limitata sui loro effetti sulla salute e questo può limitare le opportunità di rimborso da parte dei pagatori.

Le funzionalità necessarie per consentire al paziente l'auto-gestione della malattia, nell'ambito di un percorso di cura che vede la partecipazione del medico, di eventuali altri professionisti sanitari (infermiere, fisio-

rapisti etc) ed eventualmente del caregiver sono diverse. Lo scopo principale di tali funzioni è consentire al paziente di acquisire consapevolezza e conoscenza nei confronti della propria malattia e della terapia prescritta dal medico, di rispettare le modalità della terapia (aderenza e persistenza terapeutica), di modificare i propri comportamenti e stili di vita in modo da ridurre al minimo il rischio di malattia che da questi possono derivare. A tale fine sono pertanto necessari:

- Contenuti educativi sulla malattia, sugli stili di vita e sulle terapie da seguire
 - Contenuti informativi sui diversi aspetti di gestione della malattia
 - Supporti per la registrazione di aspetti della malattia da sottoporre a monitoraggio e controllo (diari clinici, test, questionari, eventuali strumentazioni basate su sensori)
 - Supporti per la gestione del rapporto tra paziente, operatori e professionisti sanitari (strumenti di comunicazione, eventuali sistemi di allarme, etc).

In termini generali, le funzioni di supporto all'assistenza possono essere suddivise in due sottocategorie principali, statica e dinamica, in base al tipo di informazioni utilizzate per le raccomandazioni del DHT. Le funzioni di *supporto statico* all'assistenza offrono al paziente risorse educative e/o raccomandazioni basate esclusivamente sulle procedure standard di cura. Si tratta di funzioni specifiche per una malattia, diversamente dalle soluzioni per la salute e il benessere. Queste funzioni sono definite statiche in quanto non vi sono dati specifici del paziente che informino le raccomandazioni o le risorse da mostrare al paziente ed il momento temporale per presentarle. Di conseguenza, queste risorse non sono personalizzate. Le funzioni di *supporto dinamico* all'assistenza analizzano dati specifici forniti dal paziente per personalizzare le risorse e le raccomandazioni che consentano al paziente di autogestire la propria malattia. I dati del paziente possono essere di diversa natura, come dati fisiologici raccolti passivamente (ad esempio, il tracker della fertilità), dati fisiologici trasmessi attivamente, esiti riferiti dal paziente tramite questionario e questionari di utilizzo dei farmaci. La personalizzazione delle raccomandazioni è in genere guidata da un algoritmo. Gli strumenti di supporto dinamico sono in grado di avere un maggior impatto sull'assistenza e sulla capacità del paziente di autogestire la malattia ed in molti casi questi prodotti dichiarano di migliorare esiti non clinici.

I Care Support possono avere effetti sui processi di cura, non sugli esiti del trattamento. Le risorse educative o le tecniche di autogestione presentate da un Care Support devono avere un fondamento nella letteratura scientifica peer-reviewed.

La generazione di prove non è un prerequisito per l'appartenenza a questa categoria, qualora non vengano fatte dichiarazioni di specifici effetti sul processo di cura. Pertanto, se un Care Support dichiara di migliorare l'aderenza ai farmaci o l'adesione a un programma di riabilitazione, il prodotto deve produrre dati in grado di dimostrare tale miglioramento. Se invece si limitasse a fornire un supporto per favorire l'aderenza alla terapia (ad esempio inviando promemoria per la assunzione della terapia), tale dimostrazione non sarebbe richiesta. Qualora uno strumento di supporto all'assistenza volesse fare affermazioni di trattamento specifico della malattia, rientrerebbe nella categoria dei Digital Therapeutics e dovrebbe produrre le prove cliniche sperimentali di efficacia necessarie per essere classificato come tale. Le funzionalità di un Digital Therapeutic e di un Care Support potrebbero essere le medesime. La differenza è determinata dalla documentazione a supporto della indicazione di uso, che nel caso del Care Support è basata su letteratura scientifica o dati clinici sugli effetti a livello di processo di gestione della malattia e della terapia, mentre nel caso di Digital Therapeutics si tratta di dati sull'esito clinico ottenuti con sperimentazione clinica randomizzata e controllata a finalità confirmatoria.

Come per i prodotti di monitoraggio del paziente, la regolamentazione dei prodotti di supporto all'assistenza varia a seconda del potenziale ruolo nel percorso di cura del paziente. I Care Support che svolgono un ruolo diretto nelle decisioni di autogestione e di cura (ad esempio, diagnosi, monitoraggio o trattamento di condizioni mediche), come un rilevatore di sintomi che può trasmettere la situazione a un operatore sanitario, sono considerati dispositivi medici e pertanto soggetti a regolamentazione da parte degli enti normativi locali in base alla loro collocazione nel modello IMDRF precedentemente descritto per i Patient Monitoring. A seconda della gravità della condizione di base e del fatto che il software di supporto all'assistenza guidi o informi la gestione clinica, questi prodotti sono considerati di categoria I - III, con i prodotti di livello più elevato che sono soggetti a un maggior grado di controllo normativo.

Categoria «Digital Diagnostics» - Diagnostici Digitali

I Digital Diagnostics sono strumenti diagnostici digitali convalidati clinicamente per misurare la presenza, il grado, lo stato, la risposta, la progressione o la recidiva della malattia.

Strumenti digitali validati per il rilevamento e la caratterizzazione della malattia, la misurazione dello stato della malattia, la risposta, la progressione o la recidiva.

Utilizzano l'analisi algoritmica dei dati provenienti da dispositivi indossabili o connessi, oppure riferiti dal paziente, di imaging e/o test molecolari.

Informano, guidano o forniscono risultati di screening o diagnostici, rilevando in modo autonomo i segni e/o i sintomi precoci delle malattie.

Aiutano a segmentare o stratificare i pazienti in base al tipo di malattia, alla prognosi o alla risposta attesa a diversi trattamenti.

Le valutazioni di questi strumenti sono basate sul confronto dei dati del paziente con i dati storici e/o con le medie della popolazione di riferimento, con soglie di variazione convalidate e chiaramente definite.

Analogamente ai diagnostici in vitro, i diagnostici digitali devono presentare caratteristiche di sensibilità e specificità ben definite, che consentano ai medici di interpretare e comunicare i risultati ai pazienti. Gli algoritmi dei Digital Diagnostics possono ricevere una serie di informazioni da parte del paziente, come discusso per i Patient Monitoring, per poter effettuare determinazioni diagnostiche e prognostiche che abbiano un impatto diretto sul percorso di cura. Possono inoltre ricevere informazioni dalla diagnostica tradizionale in vitro o dalla diagnostica per immagini, allo scopo di fornire conclusioni sullo stato di salute del paziente e/o sulla progressione della malattia.

Sebbene ad oggi i Digital Diagnostics commercializzati siano molto pochi, trattandosi di prodotti convalidati per guidare il processo decisionale clinico, insieme ai Digital Therapeutics sono tra i dispositivi con la maggior possibilità di essere rimborsati dagli enti pagatori.

I Digital Diagnostics sono segmentati in base al tipo di dichiarazioni (*claims*): screening o diagnostica, monitoraggio o risposta al trattamento, prognosi.

Come la diagnostica in vitro tradizionale, i Digital Diagnostics sono classificati come dispositivi medici, in quanto il loro scopo è quello di es-

sere utilizzati per la gestione clinica dei pazienti e per guidare il processo decisionale. Il grado di controllo normativo è condizionato dalla categorizzazione della diagnostica digitale nel quadro IMDRF, che sarebbe di categoria II - IV a seconda

- (1) della gravità della malattia in questione e
- (2) se la diagnostica indica direttamente la diagnosi o il trattamento o se viene utilizzata per guidare la gestione clinica.

Categoria «Digital Therapeutics» - Terapie Digitali

I Digital Therapeutics rappresentano la categoria di DHT più nota, discussa e studiata, presente anche nella prima classificazione del 2019. Pertanto verranno presentate solo le novità introdotte dalla Guidance to Industry, alcune delle quali particolarmente rilevanti, come ad esempio la nuova definizione (pubblicata nel rapporto tecnico ISO/TR 11143:2023), i meccanismi d'azione ed il concetto di ecosistema terapeutico digitale.

Le Digital Therapeutics (DTx) sono software per la salute progettati per trattare o alleviare una malattia, un disturbo, una condizione o una lesione, generando e fornendo un intervento medico che ha un impatto terapeutico positivo dimostrabile sulla salute del paziente.

Le DTx possono essere integrate con componenti aggiuntivi per formare un sistema DTx (ad esempio, utilizzando hardware di uso generale o piattaforme hardware o piattaforme necessarie per il funzionamento della DTx, utilizzando dati specifici del paziente e del contesto per generare un intervento medico).

Le DTx comprendono la prevenzione secondaria e terziaria.

Il software delle DTx genera/eroga interventi che determinano il beneficio clinico in modo diretto.

Le DTx possono funzionare indipendentemente o in aggiunta ad altri interventi (ad esempio, integrandosi con altri DHT come parte di un dispositivo multi-funzionale, insieme ad altri interventi come terapie erogate dal medico).

Le DTx sono sviluppate in conformità con le buone pratiche di gestione del ciclo di vita del prodotto, attraverso l'uso di un sistema di gestione della qualità che comprende la dimostrazione della sicurezza e dell'efficacia e la sorveglianza post-marketing.

I Digital Therapeutics sono i DHT maggiormente validati e regolamentati dal punto di vista clinico. Poiché forniscono indicazioni mediche specifiche per le malattie, i requisiti delle prove ed il percorso regolatorio delle DTx sono particolarmente rigorosi. I DTx devono essere convalidati clinicamente attraverso uno studio clinico controllato e randomizzato (RCT), prove a livello di real world (RWE) o, idealmente, una combinazione dei due, per dimostrare l'efficacia del prodotto.

Conclusioni

La nuova classificazione delle DHT basata sul tipo di indicazioni rappresenta un nuovo, fondamentale punto di riferimento per comprendere, sviluppare e valutare le diverse tecnologie digitali per la salute, nel settore sanitario. Questa classificazione non solo è in grado di fornire una migliore comprensione del loro potenziale impatto sulla gestione e sull'esito clinico, ma soprattutto offre anche una struttura più solida e plausibile per l'integrazione di questi nuovi prodotti nel sistema sanitario.

È cruciale sottolineare che, nonostante i progressi compiuti, molte classificazioni esistenti delle DHT non considerano adeguatamente le prove cliniche necessarie per qualificarle e sostenere le prestazioni dichiarate. Questo può comportare difficoltà e rischi significativi non solo per medici e pazienti, che si trovano a dover navigare un panorama complesso e talvolta poco chiaro, ma anche per organi istituzionali come i Comitati Etici.

L'introduzione della categoria "Care Support" è particolarmente significativa, poiché queste applicazioni sono progettate per migliorare l'autogestione delle malattie diagnosticate dai medici. Esse non solo facilitano il processo terapeutico, ma promuovono anche l'aderenza ai percorsi di cura, contribuendo a un miglioramento complessivo della salute del paziente. Questa classificazione, nel contempo, presenta una definizione più chiara ed operativa delle Terapie Digitali (Digital Therapeutics) e per esse offre una distinzione fondamentale: l'intervento terapeutico deve essere generato direttamente dal software piuttosto che - ad esempio - da un medico che utilizza dati ed allarmi generati da un software per orientare la propria attività oppure da un farmaco il cui utilizzo viene ottimizzato dall'impiego di un software.

Riteniamo quindi che:

1. È fondamentale che tutti gli stakeholder, inclusi professionisti sanitari, pazienti e responsabili delle politiche sanitarie, comprendano e adottino questo framework. La valutazione, la regolamentazione e il rimborso delle DHT dovrebbero essere basati su questa classificazione e sul livello di prove di efficacia richieste.

2. Implementare un approccio rigoroso e sistematico alla valutazione di costi-benefici delle metodologie innovative, in particolare delle DHT, è essenziale per garantire che queste tecnologie apportino un reale valore al sistema sanitario.

3. L'adozione di questa nuova classificazione, insieme a un rigoroso processo di valutazione HTA, non è solo un passo avanti nella standardizzazione delle DHT, ma rappresenta anche un'opportunità per promuovere un approccio più informato e sicuro all'integrazione delle tecnologie digitali nella pratica clinica.

In conclusione, solo attraverso una valutazione approfondita e continua sarà possibile giustificare l'adozione e il rimborso delle DHT nel Servizio Sanitario Nazionale, massimizzando così i benefici per i pazienti e migliorando l'efficacia delle cure e ottimizzando l'uso delle risorse nel sistema sanitario.

Certificazione: aspetti regolatori e modalità di ottenimento del marchio CE

Introduzione

Nell'Unione Europea, qualsiasi software con finalità d'uso medica è qualificato come dispositivo medico (DM), una categoria di prodotti di cui soddisfa la natura (qualsiasi articolo, incluso il software), la finalità e il meccanismo d'azione (non con mezzi farmacologici, immunologici o metabolici)⁽¹⁾. Tale software è quindi disciplinato dal Regolamento (UE) 2017/745 (Regolamento DM) relativo ai dispositivi medici⁽²⁾, oppure, nel caso si tratti di un dispositivo medico-diagnostico in vitro (IVD), vale a dire un dispositivo “destinato dal fabbricante ad essere impiegato in vitro per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano”, dal regolamento (UE) 2017/746 (Regolamento IVD)⁽³⁾.

Nelle linee guida raccomandate dal Medical Device Coordination Group (MDCG), il software con finalità d'uso medica è definito “software dispositivo medico” (medical device software, MDSW) e si distingue dal software che, pur potendo essere classificato come DM o come accessorio, non ha finalità medica propria, ad esempio le interfacce grafiche o i programmi per la manutenzione dei sistemi. A maggior ragione non è MDSW il software che non avendo finalità d'uso medica, non è un DM, ad esempio le app di uso comune per il monitoraggio del benessere generale e dell'attività fisica (non-medical app)⁽⁴⁻⁶⁾.

¹Direttore Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano
Presidente Società Italiana di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche (SITELF)

²Dottoranda Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano
Start up Consultant, Indicon Società Benefit

³Assegnista di Ricerca, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano

Classificazione e cenni sulle procedure per l'ottenimento del marchio CE di dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici in vitro nell'Unione Europea

Un dispositivo medico è definito come: “qualunque strumento, apparecchio, apparecchiatura, software, impianto, reagente, materiale o altro articolo, destinato dal fabbricante a essere impiegato sull'uomo, da solo o in combinazione, per una o più delle seguenti destinazioni d'uso mediche specifiche:

- diagnosi, prevenzione, monitoraggio, previsione, prognosi, trattamento o attenuazione di malattie,
- diagnosi, monitoraggio, trattamento, attenuazione o compensazione di una lesione o di una disabilità,
- studio, sostituzione o modifica dell'anatomia oppure di un processo o stato fisiologico o patologico
- fornire informazioni attraverso l'esame *in vitro* di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati

e che non esercita nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato mediante mezzi farmacologici, immunologici o metabolici, ma la cui funzione può essere coadiuvata da tali mezzi [...]”⁽²⁾.

Un dispositivo medico-diagnostico in vitro è definito come: “qualsiasi dispositivo medico composto da un reagente, un prodotto reattivo, un calibratore, un materiale di controllo, un kit, uno strumento, un apparecchio, una parte di attrezzatura, un software o un sistema, utilizzato da solo o in combinazione, destinato dal fabbricante a essere impiegato in vitro per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati, unicamente o principalmente al fine di fornire una o più delle seguenti informazioni:

- a) su un processo o uno stato fisiologico o patologico;
- b) su una disabilità fisica o intellettiva congenita;
- c) sulla predisposizione a una condizione clinica o a una malattia;
- d) per determinare la sicurezza e la compatibilità con potenziali soggetti riceventi;
- e) per prevedere la risposta o le reazioni a un trattamento;
- f) per definire o monitorare le misure terapeutiche. [...]”⁽³⁾.

DM e IVD sono suddivisi in quattro classi, in base al rischio connesso all'utilizzo, in ordine di rischio crescente:

- per i DM: classi I, IIa, IIb, III
- per gli IVD: classi A, B, C, D.

La Classe I e la Classe A ricomprendono i dispositivi a basso rischio; le Classi IIa, IIb, e le Classi B, C i dispositivi a medio rischio; Classe III e la Classe D, dispositivi ad alto rischio che presentano rischi molto elevati per i pazienti e per la salute pubblica.

La determinazione del rischio, e quindi la classificazione del dispositivo, si basa sulla finalità d'uso e si esplicita attraverso 22 regole per i DM e 7 regole per gli IVD, contenute nell'Allegato VIII dei rispettivi Regolamenti (sono inoltre definite alcune "regole speciali" che si applicano ai casi in cui il rischio non sarebbe caratterizzato correttamente in base ai criteri precedenti). In particolare, per i DM, che per definizione sono destinati a essere usati sull'essere umano, vengono considerati principalmente tre fattori per la classificazione:

- i. la durata dell'uso: temporaneo, a breve termine o a lungo termine
- ii. l'invasività: dispositivo non invasivo, invasivo o invasivo di tipo chirurgico
- iii. il fatto che il dispositivo sia attivo - vale a dire "qualsiasi dispositivo il cui funzionamento dipende da una fonte di energia diversa da quella generata dal corpo umano per tale scopo o dalla gravità e che agisce modificando la densità di tale energia o convertendola"⁽¹⁾ - oppure non attivo.

Un DM o IVD può essere immesso sul mercato dell'UE solo previa apposizione del marchio CE, che dimostra la conformità ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'Allegato I al Regolamento MD o IVD. Tale dimostrazione di conformità avviene in seguito a una valutazione specifica. In generale, la valutazione della conformità può essere basata sul sistema di gestione della qualità (Allegato IX, Capo I) e, se del caso, in aggiunta, sulla valutazione della documentazione tecnica (Allegato IX, Capo II); oppure sull'esame di tipo (Allegato X) in aggiunta alla verifica della conformità del prodotto, che consta di garanzia di qualità della produzione (Allegato XI, Parte A) e verifica del prodotto (Allegato XI, Parte B). Fra queste, la procedura applicabile è stabilita in base alla classificazione del dispositivo (*tabelle 1 e 2*).

La classe di rischio determina anche il livello di intervento di un Organismo Notificato (ON), vale a dire l'ente indipendente, designato dall'Autorità Competente di uno Stato Membro, autorizzato a rilasciare la marcatura CE e contraddistinto da un codice numerico che accompagna il marchio CE apposto sul dispositivo. Per i DM di classe IIa, IIb e III - e per gli IVD di classe B, C e D - la valutazione della conformità è effettuata dall'ON e avviene mediante procedure diverse a seconda del-

la classe. Si tratta, tra l'altro, di esame della documentazione, analisi del campione rappresentativo, visita ispettiva al sito di produzione, seguita da visite successive volte a verificare l'implementazione di misure correttive relative a eventuali non-conformità riscontrate e l'effettiva applicazione del sistema di gestione per la qualità approvato.

Per i DM di Classe I non è richiesto, in genere, l'intervento dell'ON,

Tabella 1 - Procedure di valutazione per Dispositivi Medici (DM) diversi dai dispositivi su misura od oggetto di indagine

Classe DM	Riferimento applicabile	Riferimento alternativo	Intervento ON
III	Allegato IX, Capi I, II e III	Allegato X + Allegato XI, parte A oppure parte B	Si
IIb impiantabili [§]	Allegato IX, Capi I, II e III	Allegato X + Allegato XI, parte A oppure parte B	Si
IIb non impiantabili	Allegato IX, Capi I e III + valutazione della documentazione tecnica (Allegato IX, punto 4) di almeno un dispositivo rappresentativo per gruppo generico di dispositivi	Allegato X + Allegato XI, parte A oppure parte B	Si
IIa	Allegato IX, Capi I e III + valutazione della documentazione tecnica (Allegato IX, punto 4) di almeno un dispositivo rappresentativo per categoria di dispositivi	Allegato XI, punto 10 o punto 18 + documentazione tecnica (Allegati II e III)	Si
Is, Im, Ir	Allegato IX, Capi I e III	Allegato XI, parte A	Si*
I	Dichiarazione di conformità UE + documentazione tecnica (Allegati II e III)		No

[§]A eccezione di materiali per sutura, graffette, materiali per otturazioni dentarie, apparecchi ortodontici, corone dentali, viti, cunei, placche e protesi, fili, chiodi, clip e connettori; *limitato agli aspetti relativi a: dimostrazione, raggiungimento e mantenimento dello stato sterile (Classe Is); conformità dei dispositivi ai requisiti metrologici (Classe Im); riutilizzo del dispositivo, in particolare a pulizia, disinfezione, sterilizzazione, manutenzione, test funzionale e relative istruzioni per l'uso (Classe Ir). ON: Organismo Notificato

tranne che per (i) dispositivi forniti allo stato sterile (classe Is), (ii) dispositivi che svolgono funzione di misura (classe Im), (iii) strumenti chirurgici riutilizzabili registrati come DM (classe Ir). Parallelamente, non è richiesto l'intervento dell'ON per gli IVD di Classe A, esclusi quelli forniti allo stato sterile. In questi casi, la procedura di valutazione di conformità è condotta, in linea di massima, sotto la responsabilità esclusiva del fabbricante. In caso di DM di classe Is, Im, o Ir, l'intervento dell'ON è limitato agli aspetti relativi alla dimostrazione, al raggiungimento e al mantenimento dello stato sterile per i DM di classe Is, alla conformità ai requisiti metrologici per i DM di classe Im e al riutilizzo del dispositivo (in particolare pulizia, disinfezione, sterilizzazione, manutenzione, test funzionale e relative istruzioni per l'uso) per i DM di classe Ir. Sono esclusi i dispositivi su mi-

Tabella 2 - Procedure di valutazione per dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVD) diversi dai dispositivi destinati agli studi delle prestazioni

Classe IVD	Riferimento applicabile	Riferimento alternativo	Intervento ON
D	Allegato IX, Capi I, II (escluso punto 5 ^{§-}), III	Allegato X + Allegato XI	Si
C	Allegato IX, Capi I e III + valutazione della documentazione tecnica (Allegato IX, punto 4) di almeno un dispositivo rappresentativo per gruppo generico di dispositivi. ^{§-}	Allegato X + Allegato XI (escluso punto 5)	Si
B	Allegato IX, Capi I e III + valutazione della documentazione tecnica (Allegato IX, punto 4) di almeno un dispositivo rappresentativo per categoria di dispositivi. [§]		Si
A sterili	Allegato IX	Allegato XI	Si*
A	Dichiarazione di conformità UE + documentazione tecnica (Allegati II e III)		No

[§]Nel caso di dispositivi per test autodiagnostici o per analisi decentrate si applica l'Allegato IX, punto 5.1; ~ nel caso di test diagnostici di accompagnamento si applica l'Allegato IX, punti 5.1 e 5.2; *limitato agli aspetti relativi al conseguimento, alla preservazione e al mantenimento dello stato sterile. ON: Organismo Notificato

sura od oggetto di indagine, per cui si applicano, rispettivamente, le procedure di cui all'Allegato XIII e all'Allegato XV al Regolamento DM. Analogamente, per gli IVD di classe A forniti allo stato sterile, l'intervento dell'ON è limitato agli aspetti relativi al conseguimento, alla preservazione e al mantenimento dello stato sterile. Sono esclusi i dispositivi destinati agli studi delle prestazioni, per cui si applica la procedura di cui all'Allegato XIV al Regolamento IVD.

L'immissione in commercio di un dispositivo medico, incluso il software dispositivo medico, è inoltre subordinata a una valutazione clinica a cura del fabbricante, il cui livello di approfondimento dipende dalle caratteristiche del dispositivo e dalla destinazione d'uso, vale a dire dalla classe di rischio. La valutazione clinica si basa su una valutazione critica della letteratura scientifica, sull'analisi dei risultati di tutte le indagini cliniche a disposizione e sull'esame dei trattamenti alternativi disponibili per lo stesso scopo (Art. 61, Regolamento DM). Parallelamente, il Regolamento IVD introduce prescrizioni relative alle evidenze cliniche, il cui livello deve essere giustificato e appropriato alla classe di rischio, che si basano su un processo continuo di valutazione delle prestazioni (Art. 56).

Dopo che la valutazione di conformità si è conclusa favorevolmente, può essere apposto sul prodotto il marchio CE, che certifica la conformità del dispositivo al Regolamento applicabile e garantisce la libera circolazione dei dispositivi all'interno dell'Unione. Ai sensi dell'art. 24 del Regolamento DM, infatti "[...] gli Stati membri non rifiutano, vietano o limitano la messa a disposizione sul mercato o la messa in servizio sul loro territorio di dispositivi conformi alle prescrizioni" del Regolamento stesso. È fatta salva, però, una necessaria procedura di "adattamento", che comprende la disponibilità delle informazioni nella lingua dello Stato Membro in cui il prodotto deve essere commercializzato. Ai sensi, infatti, dell'art. 6, c. 2 del DLvo n. 137/2022, "Le informazioni e le indicazioni relative a qualsiasi tipologia di dispositivo medico, fornite per iscritto dal fabbricante all'utilizzatore e al paziente [...] sono espresse in lingua italiana al momento della consegna all'utilizzatore finale, per uso professionale o per qualsiasi altra utilizzazione".

La Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici (CND) e la European Medical Device Nomenclature (EMDN), che è stata sviluppata sul modello della CND, sono modelli di classificazione amministrativa dei dispositivi medici basati sulla differenziazione dei prodotti per desti-

nazione d'uso e/o per collocazione anatomico-funzionale. La CND presenta una struttura di tipo alfanumerico che si sviluppa su un albero multilivello, che aggrega i DM in categorie (primo livello), gruppi (secondo livello) e tipologie. Le tipologie raggiungono diversi livelli di dettaglio (terzo livello e successivi) e, all'interno dell'ultimo livello, sono raggruppati DM omogenei. L'elaborazione della CND è stato il primo passo verso l'introduzione del Repertorio generale dei dispositivi medici commercializzati in Italia (Art. 57, L. 289/2002), successivamente inserito all'interno della Banca Dati nazionale per consentire all'Autorità competente la definizione del prezzo di riferimento dei dispositivi per classi e sottoclassi omogenee e permettere, ai soggetti pubblici deputati all'acquisto, valutazioni di ordine economico.

Ai sensi degli articoli 123.3(d) del Regolamento DM e 113.3(f) del Regolamento IVD, affinché un dispositivo possa essere commercializzato in Italia, esso deve - fino a quando EUDAMED, la banca dati europea dei dispositivi medici prevista dai regolamenti non sarà pienamente operativa - essere iscritto al Repertorio/Banca Dati nazionale dei dispositivi medici. Sono esclusi i DM classe I o assemblati, il cui Fabbricante/Mandatario ha sede in un altro Stato membro (DM 21 dicembre 2009, DM 23 dicembre 2013 per gli IVD, DM 21 aprile 2011 per i DM certificati da ON aventi sede legale in Italia). Per prodotti come il software, la cui diffusione non può essere limitata da barriere fisiche, esistono strumenti che dovrebbero essere e sono di norma utilizzati per prevenirne l'uso in Stati membri diversi da quelli per i quali il Fabbricante/Mandatario ha previsto la commercializzazione.

Classificazione e commercializzazione del software dispositivo medico

Per quanto riguarda il software dispositivo medico, se esso è destinato a far funzionare un dispositivo hardware (sia DM che IVD) o a influenzarne l'uso, rientra nella stessa classe del dispositivo (Regolamento MD, Allegato VIII, Capo II, Regole di applicazione). Se, al contrario, non è connesso con nessun altro dispositivo, è classificato separatamente. In quest'ultimo caso, mentre non esiste una regola specifica per il software nel Regolamento IVD, ai DM si applica la Regola 11 del Regolamento MD (*tabella 3*):

Tabella 3 - Classificazione in base al rischio del software dispositivo medico (MDSW) ai sensi del Regolamento (UE) 745/2017, Regola 11

Software destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici		Impatto delle informazioni fornite sulle decisioni cliniche		
		Alto	Medio	Basso
Situazione sanitaria/ condizione del paziente	Critica	Classe III	Classe IIb	Classe IIa
	Grave	Classe IIb	Classe IIa	
	Non-grave	Classe IIa		
Software destinato a monitorare i processi fisiologici		Parametri vitali		Parametri non vitali
		Classe IIb		Classe IIa
Altri software		Classe I		

“Il software destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici rientra nella classe IIa, a meno che tali decisioni abbiano effetti tali da poter causare:

- il decesso o un deterioramento irreversibile delle condizioni di salute di una persona, nel qual caso rientra nella classe III, o
- un grave deterioramento delle condizioni di salute di una persona o un intervento chirurgico, nel qual caso rientra nella classe IIb.

Il software destinato a monitorare i processi fisiologici rientra nella classe IIa, a meno che sia destinato a monitorare i parametri fisiologici vitali, ove la natura delle variazioni di detti parametri sia tale da poter creare un pericolo immediato per il paziente, nel qual caso rientra nella classe IIb. Tutti gli altri software rientrano nella classe I⁽²⁾.

Raffrontata con gli sviluppi della tecnologia e del mercato, la Regola 11 presenta potenziali criticità. Infatti, il software dispositivo medico destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a scopo diagnostico o terapeutico oppure a monitorare processi fisiologici è classificato come classe IIa o superiore, mentre tutti gli altri dispositivi software sono classificati come classe I. Fra questi ultimi, poiché tralasciati dalla regola, rientrano i dispositivi destinati a erogare direttamente una terapia, solitamente di tipo cognitivo-comportamentale, come ad esempio Deprexis, software per il trattamento della depressione, classificato in Classe I in base al Regolamento DM e inserito nell'elenco *Digitale Gesundheitswendungen (DiGA)* tedesco^(8,9).

È possibile proporre una classificazione del software dispositivo medico a due livelli (*figura 1*) secondo due parametri. Il primo livello è rappresentato dalla tipologia di utilizzatore finale che può essere un operatore sanitario oppure un cittadino (paziente o altro utilizzatore), eventualmente assistiti da un operatore sanitario. Il secondo livello è rappresentato dalla relazione con un eventuale dispositivo medico hardware, distinguendo^(4,5):

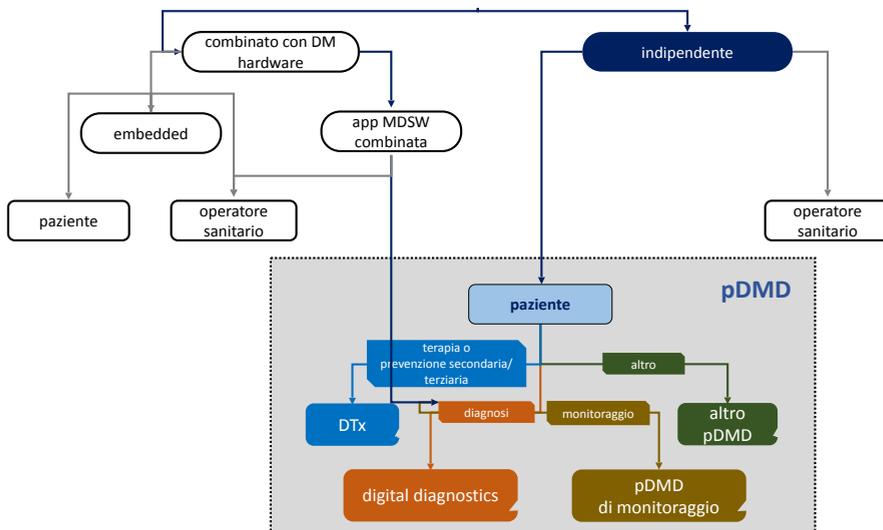
- software indipendente (stand-alone), in grado di raggiungere la propria finalità medica in maniera autonoma e destinato ad essere utilizzato su hardware generico. Ad esempio, un'applicazione da scaricare su dispositivo mobile che non è un DM, solitamente uno smartphone, o un software accessibile da piattaforme online attraverso PC o smartphone;

- software combinato con un dispositivo hardware, sia in forma di applicazione (app MDSW) sia in forma di software incorporato (embedded) nel DM. Una app MDSW combinata è un software destinato ad esprimere il fine terapeutico in combinazione con un dispositivo hardware distinto e a sua volta certificato come DM. Un esempio di app MDSW combinata è Remo+ di Morecognition, dispositivo medico di classe I per recuperare l'uso della mano in pazienti post-ictus, costituito da un'applicazione per dispositivo mobile da utilizzare in combinazione con un bracciale (DM) in grado di monitorare il movimento dei muscoli dell'avambraccio e restituire un feedback all'app la quale, in base al valore ottenuto, adatta la terapia riabilitativa. Altro esempio è quello di un'applicazione per smartwatch dotato di sensori in grado di monitorare parametri biometrici e restituire un feedback in base al quale l'app adatta la terapia o lancia un alert al paziente. Il software embedded, invece, forma un prodotto integrale con un DM hardware, ed è destinato ad essere utilizzato esclusivamente nella configurazione data. Ne sono un esempio il software che pilota il glucometro o il software incorporato in dispositivi CPAP per il trattamento delle apnee notturne.

Dispositivi Medici Digitali gestiti dal paziente (pDMD)

Di tutte le possibili configurazioni, solo MDSW indipendenti e combinati destinati ad essere utilizzati direttamente dal paziente (app MDSW combinate) possono essere indicati come “dispositivi medici digitali gestiti dal paziente” (pDMD). Sebbene i pDMD possano coprire l'intero spettro delle finalità mediche previste dai regolamenti MD e IVD, quelli commercializzati fino ad ora sono utilizzati principalmente per terapia o pre-

Figura 1 - Classificazione del software dispositivo medico (MDSW) in base alla destinazione d’uso e al rapporto con l’hardware



DTx: dispositivo per terapia digitale (Digital Therapeutics)
 pDMD: dispositivo medico digitale utilizzato dal paziente

venzione secondaria/terziaria (digital therapeutics, DTx), diagnosi (digital diagnostics) e monitoraggio (figura 1)⁽¹⁾.

Per indicare i pDMD con finalità terapeutica o prevenzione secondaria/terziaria, è comunemente usato, anche in assenza di una definizione cogente, il termine “digital therapeutics” (DTx)⁽¹⁰⁾. La definizione proposta dall’International Organization for Standardization (ISO) nel Giugno 2023, e confermata in un documento proposto nello stesso periodo dalla Digital Therapeutics Alliance (DTA), infatti non è stata al momento adottata dal legislatore. Ai sensi di tale definizione, si intende per DTx il “Software sanitario destinato a trattare o alleviare una malattia, un disturbo, una condizione o una lesione generando e fornendo un intervento medico che ha un impatto terapeutico positivo dimostrabile sulla salute di un paziente”⁽¹¹⁾. Una DTx può essere utilizzata come singola opzione di trattamento o in associazione con il trattamento farmacologico, e può funzionare come software stand-alone o in associazione con un dispositivo hardware che supporta l’effetto terapeutico del software. In ogni caso, affinché un dispositivo venga considerato DTx è necessario che la finalità medica sia raggiunta attraverso la funzione digitale

del dispositivo, non dal personale medico. Sono DTx, ad esempio, diverse app commercializzate e rimborsate come DiGA in Germania, che effettuano una terapia cognitivo-comportamentale per il trattamento di disturbi psichiatrici come depressione, ansia, fobie, disordine da stress post-traumatico. Queste app, utilizzate da sole o in associazione con una terapia tradizionale, agiscono (con un'efficacia dimostrata da studi clinici) senza la mediazione di un medico, ma direttamente sul paziente attraverso chatbot, esercizi di respirazione guidata, diari, esercizi di training autogeno e mindfulness, videogiochi. Diversamente, app che mediano l'intervento medico, permettendo, ad esempio, di effettuare una visita medica psichiatrica a distanza tramite videochiamata, non possono essere classificate come DTx. In questo caso, infatti, il beneficio clinico viene raggiunto grazie all'intervento del medico e non esclusivamente grazie al software. La finalità di prevenzione secondaria, quale ad esempio la prevenzione di rischi cardiovascolari in pazienti diabetici, può essere ad esempio espletata da un'app per smartwatch, finalizzata a rilevare una aritmia cardiaca, con l'invio di notifiche di allarme all'utente al momento del riconoscimento di irregolarità del battito cardiaco.

I pDMD con finalità diagnostica o “digital diagnostics” sono dispositivi medici digitali utilizzati al fine di diagnosticare e caratterizzare uno stato patologico, misurare lo stato di malattia e la risposta, la progressione o la ricorrenza di una condizione patologica.

I pDMD con finalità di monitoraggio hanno lo scopo di monitorare i dati del paziente per informare la gestione di una specifica malattia, regime di trattamento, condizione medica o risultato sanitario. A differenza della diagnostica digitale, i prodotti per il monitoraggio del paziente non interpretano i dati nel contesto della malattia o dello stato di salute del paziente per formulare diagnosi o prognosi definitive e non forniscono alcuna raccomandazione al paziente, all'assistente o al fornitore di assistenza sanitaria in merito alla gestione della malattia o della condizione medica. Raccolgono invece dati quali, ad esempio, dati riferiti dal paziente o dati biometrici e li mettono a disposizione dei pazienti e degli operatori sanitari per informare l'autogestione del paziente e il processo decisionale clinico degli operatori sanitari.

Il quadro italiano, prospettive e proposte

In Italia, il termine “digital therapeutics” è utilizzato almeno dal 2019⁽¹²⁾, e, nonostante un'attiva discussione su ricerca, commercializzazione, rimbor-

so e governance, non si è ancora realizzata appieno l'integrazione delle DTx, e dei pDMD in genere, nel sistema sanitario italiano per rendere questi prodotti prescrivibili e rimborsabili. Come primo passo concreto, con decreto-legge 27 gennaio 2022, n. 4, all'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) è stato assegnato anche il ruolo di Agenzia nazionale per la sanità digitale (ASD), con il compito di assicurare il potenziamento della digitalizzazione dei servizi e dei processi in sanità⁽¹³⁾.

Per arrivare a una reale integrazione del software dispositivo medico nel sistema sanitario nazionale, gettando le basi per lo sviluppo di un percorso regolatorio per la valutazione anticipata e la rimborsabilità, e garantire un accesso equo, sono necessari ulteriori passi concreti, che potrebbero iniziare dall'introduzione, nelle norme europee e almeno a livello di linee guida, di definizioni che permettano di identificare in maniera univoca e armonizzata le diverse categorie di pDMD (non solo terapeutici). Come prerequisito per il riconoscimento a livello amministrativo delle categorie di prodotti in tal modo individuate, sarebbe utile disporre di una classe specifica per MDSW nella CND, comprendente una sottoclasse per il software ad uso degli operatori sanitari e una sottoclasse per i pDMD. Idealmente, tale estensione dovrebbe essere recepita anche nella EMDN. Attualmente, infatti, all'interno della CND/EMDN, il software destinato a far funzionare un dispositivo hardware (o a influenzarne l'uso) segue la tipologia del dispositivo hardware, differenziandosene all'ultimo livello di dettaglio dove viene classificato come "dispositivo medico software" o come "accessorio" a seconda della classificazione normativa ai sensi del Regolamento DM. All'opposto, i pDMD sono tutti ricompresi, per mancanza di alternative, nella categoria "V" (Dispositivi vari), gruppo V92 (Dispositivi medici software - non compresi in altre classi)⁽¹⁴⁾. Infine, l'integrazione dei pDMD nell'esistente ciclo distributivo di prodotti a fini medici dovrebbe prevedere il coinvolgimento delle farmacie territoriali e ospedaliere, sebbene con modalità diverse da quanto avviene per i medicinali e i dispositivi medici non software.

Riferimenti bibliografici

1. Minghetti P., Musazzi U.M., Manellari S., Pagella V., Rocco P. Patient-managed digital medical devices: Do we need further regulation? *Informatics in Medicine Unlocked* 2024; 47: art. no. 101506, DOI: 10.1016/j.imu.2024.101506

2. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio [testo consolidato disponibile all'URL: eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0745-20230320, consultato il 5/12/2023]

3. Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione [testo consolidato disponibile all'URL: eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0746-20230320, consultato il 5/12/2023].

4. Medical Device Coordination Group (2019). MDCG 2019-11 - Qualification and classification of software - Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746 [disponibile all'URL: health.ec.europa.eu/system/files/2020-09/md_mdcg_2019_11_guidance_qualification_classification_software_en_0.pdf, consultato il 5/12/2023]

5. Medical Device Coordination Group (2023). MDCG 2023-4 - Medical Device Software (MDSW) – Hardware combinations Guidance on MDSW intended to work in combination with hardware or hardware components [disponibile all'URL: health.ec.europa.eu/system/files/2023-10/md_mdcg_2023-4_software_en.pdf, consultato il 5/12/2023]

6. Medical Device Coordination Group (2021). MDCG 2021-24 - Guidance on classification of medical devices [disponibile all'URL: health.ec.europa.eu/system/files/2021-10/mdcg_2021-24_en_0.pdf, consultato il 26/09/2023]

7. Medical Device Coordination Group (2020). MDCG 2020-1 - Guidance on Clinical Evaluation (MDR)/Performance Evaluation (IVDR) of Medical Device Software [disponibile all'URL: health.ec.europa.eu/system/files/2020-09/md_mdcg_2020_1_guidance_clinic_eva_md_software_en_0.pdf, consultato il 10/08/2024].

8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Sito ufficiale [disponibile all'URL: www.bfarm.de/EN/BfArM/_node.html, consultato il 26/09/2023]

9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), DiGA Directory [disponibile all'URL: diga.bfarm.de/de, consultato il 26/09/2023]

10. Digital Therapeutics Alliance (DTA). Understanding DTx [disponibile all'URL: dtxalliance.org/understanding-dtx/, consultato il 5/12/2023]

11. International Organization for Standardization. ISO/TR 11147:2023(en) Health informatics - Personalized digital health - Digital therapeutics health software systems [disponibile all'URL: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:tr:11147:ed-1:v1:en>, consultato il 5/12/2023]

12. Gussoni G (Editor). Terapie digitali, una opportunità per l'Italia. Tendenze Nuove 1/2021, Passoni Editore

13. Decreto-Legge 27 gennaio 2022, n. 4 convertito, con modificazioni, dalla L. 28 marzo 2022, n. 25 (in S.O. n. 13, relativo alla G.U. 28/03/2022, n. 73)

14. Ministero della Salute - Dispositivi Medici. Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici (CND). [disponibile all'URL: www.salute.gov.it/portale/dispositiviMedici/dettaglioContenutiDispositiviMedici.jsp?lingua=italiano&id=328&area=dispositivi-medici&menu=registrazione, consultato il 13/11/2023].

Terapie digitali: lo scenario internazionale

Introduzione

Le Terapie Digitali (“*Digital Therapeutics*”, DTx) sono definite dall’Organizzazione Internazionale per la Standardizzazione come software destinati a trattare o alleviare una malattia, un disturbo di salute, o un infortunio, generando e fornendo un intervento medico che abbia un impatto terapeutico positivo dimostrabile sulla salute di un paziente⁽¹⁾.

Nel contesto del quadro regolatorio europeo, le DTx sono da considerarsi software certificati come dispositivi medici, sicuri ed accurati, che forniscono ai pazienti interventi terapeutici di comprovata o comprovabile efficacia clinica.

Considerando le evidenze cliniche a supporto e la certificazione come dispositivi medici, le DTx meritano particolare attenzione rispetto al vasto ambito della sanità digitale, inteso come campo di conoscenza, sviluppo e applicazione delle tecnologie informatiche e della telecomunicazione all’ambito della salute e della sanità⁽²⁾. In particolare, si rende necessario definire criteri di valutazione adeguati e percorsi adattati per abilitarne un accesso equo e un’integrazione sistemica in modelli di cu-

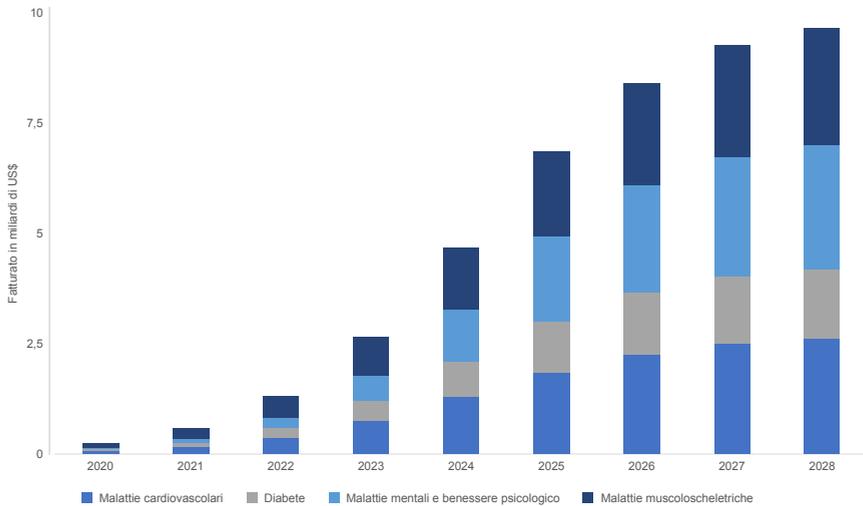
¹Senior Vice-President, Health Innovation, EVERSANA
Professore a Contratto, Policy & Economics, Università degli Studi di Pavia

²Ricercatore, SDA Bocconi School of Management,
Centro di Ricerche sulla Gestione dell’Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS)

³Professore Associato di Pratica, SDA Bocconi School of Management,
Centro di Ricerche sulla Gestione dell’Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS)

⁴President, Health Innovation, EVERSANA
CEO, Future Health Ventures

Figura 1 - Fatturato mercato terapie digitali 2020-2028.
Elaborazione degli autori su dati Statista Market Insights, Ottobre 2023



ra di prossimità a supporto di operatori sanitari e pazienti.

In termini di mercato, si prevede che il fatturato relativo alle terapie digitali raggiungerà i 4,68 miliardi di dollari nel 2024, con un tasso di crescita annuale (CAGR 2024-2028) del 19,83% e un volume di mercato previsto pari a 9,65 miliardi di dollari entro il 2028⁽³⁾ (figura 1). La gran parte di questi trattamenti, utilizzati indipendentemente o in combinazione con farmaci o altre terapie già disponibili, si sta sviluppando su aree terapeutiche quali psichiatria e benessere psicologico/comportamentale, cardiologia, diabetologia e salute dell'apparato muscoloscheletrico. Nel confronto globale, la maggior parte dei ricavi sarà generata negli Stati Uniti (3,15 miliardi di dollari nel 2024), seguiti da Singapore, Germania, Regno Unito e Israele.

Il quadro regolatorio in Europa e negli USA

Se da un lato il potenziale del settore delle tecnologie digitali è impressionante, dall'altro in molti Paesi il quadro normativo eterogeneo e in divenire rappresenta ad oggi una barriera all'ingresso nel mercato di prodotti a un livello molto avanzato di sviluppo.

Rispecchiando a pieno titolo la definizione di dispositivi medici, le DTx rientrano a livello europeo nell'ambito di applicazione del Regolamento (UE) 2017/745 sui dispositivi medici o Medical Device Regulation (MDR)⁽⁴⁾. Tale Regolamento è entrato in vigore il 26 maggio 2021, un anno dopo la data inizialmente fissata a causa della pandemia CoViD-19. Al contrario delle precedenti direttive nel settore, il Regolamento è un vero e proprio atto legislativo che gli Stati membri sono tenuti a rispettare per intero senza bisogno di essere recepito. In base all'Art. 5 che determina immissione sul mercato e messa in servizio, un dispositivo può essere immesso sul mercato o messo in servizio solo se è conforme al Regolamento. La dimostrazione della conformità passa per il rispetto di requisiti essenziali di sicurezza, dimostrazione di beneficio clinico e qualità. Standard internazionali (es. ISO 14971, ISO 14155) supportano la verifica dell'adempimento di tali obblighi, inclusi quelli sulla valutazione clinica.

Il Regolamento, in realtà, non contiene alcun riferimento esplicito alle DTx creando, di conseguenza, un apparente vuoto di regolamentazione. A questo si pone rimedio attraverso un'interpretazione estensiva del concetto di *software*, che è considerato un dispositivo medico nell'articolo 2, paragrafo 1, del MDR. L'International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) aveva per la prima volta definito nel 2014 il concetto di *Software as Medical Device* (SaMD) proponendo un raggruppamento in base al livello di rischio in quattro classi⁽⁵⁾. Nello specifico, il SaMD è definito come “un software destinato a essere utilizzato per uno o più scopi medici che esegue tali scopi senza essere parte di un dispositivo medico hardware”. Diversamente rispetto al passato, la definizione di dispositivo medico prevista dal Regolamento del 2017 ricomprende anche predizione e prognosi tra le finalità mediche considerate, andando così potenzialmente a includere software di calcolo di indici di rischio.

L'MDR non utilizza direttamente la terminologia proposta dall'IMDRF ma fa riferimento ai “*medical device software*” (MDSW), ricomprendendo in questo insieme anche le terapie digitali. Per la determinazione della classificazione per livello di rischio devono essere applicate le regole specifiche proprie per i software illustrate nel Regolamento. Per software che assumano un intento terapeutico, l'interpretazione delle norme correnti porterebbe a considerarli in una classe IIa, o potenzialmente superiore nel caso in cui le decisioni intraprese dal software possano causare un deterioramento significativo o irreversibile delle condizioni di salute degli utilizzatori⁽⁶⁾.

Se l'Unione Europea utilizza il termine MDSW per la regolamentazione dei software, negli Stati Uniti la Food and Drug Administration (FDA) approva e regola le tecnologie digitali facendo riferimento alla definizione di SaMD proposta dall'IMDRF, senza categorie specifiche per le DTx. Sono quindi oggetto dell'intervento del regolatore i software medici indipendenti, così come quelli che sono incorporati in un dispositivo medico o utilizzati per sviluppare o studiare un'altra tecnologia. Per l'accesso al mercato statunitense, è tipicamente previsto il ricorso ai principali approcci utilizzati per i dispositivi medici a basso rischio, ossia il percorso "de novo" e quello 510(k). Se il "de novo" viene utilizzato per nuovi dispositivi e prevede la dimostrazione di sicurezza ed efficacia nell'ambito dell'utilizzo previsto, il 510(k) può essere utilizzato qualora lo sponsor sia in grado di dimostrare una equivalenza sostanziale ad altri prodotti già autorizzati e in commercio. Consapevole dell'impossibilità di dare risposta a tutte le richieste da parte dei produttori, già dal 2015 l'FDA aveva deciso di restringere l'ambito di propria competenza ai soli SaMD a più alto rischio, esercitando la propria discrezionalità ("*enforcement discretion*") e scegliendo di rendere liberamente disponibili sul mercato i software medici a basso rischio. Tra i software per cui l'FDA ha deciso di esercitare la propria discrezionalità, rientrano le app che supportano i pazienti nel *coping* quotidiano, facilitano l'aderenza tramite promemoria quotidiani o forniscono supporti di natura comportamentale. Ad ogni modo, la netta demarcazione tra i prodotti che devono o non devono essere oggetto di regolamentazione è molto complessa, con il rischio che emerga un gap regolatorio e che le autorizzazioni per i SaMD non siano basate su evidenze sufficientemente robuste per orientare le successive scelte dei vari stakeholder, pagatori in primis⁽⁷⁾.

Altre iniziative dell'FDA evidenziano il tentativo di valorizzare le caratteristiche distintive dei SaMD, che ne rendono il processo autorizzativo unico rispetto alle altre tecnologie sanitarie, e la consapevolezza che l'innovazione nell'ambito della sanità digitale avviene con grande rapidità e non può essere ostacolata da processi decisionali pubblici incerti ed eccessivamente prolungati. Con questo obiettivo, negli ultimi anni l'FDA ha cercato di sperimentare varie modalità innovative di regolamentazione per i SaMD. Nel 2019, ha introdotto il Digital Health Software Precertification (Pre-Cert) Pilot Program, un programma volto alla valutazione più tempestiva dei software, con un focus sull'eccellenza del produttore (esso stesso soggetto a valutazione), da completare con la revisione accelerata del prodotto

e la successiva analisi real-world della relativa performance. Pur fornendo importanti occasioni di apprendimento per l’FDA e per l’intero ecosistema, il programma si è concluso nel 2023 ed è stato per il momento accantonato perché considerato impossibile da implementare nell’ambito dell’attuale quadro regolamentare. Allo stesso tempo, l’FDA sta dedicando sempre maggiore attenzione ai software basati su algoritmi di intelligenza artificiale (IA) e machine learning (ML), che presentano grandi opportunità ma allo stesso tempo generano ulteriori complessità per i decisori. A questo proposito, nel 2021 sono stati pubblicati 10 principi guida per lo sviluppo di algoritmi basati sull’intelligenza artificiale sicuri ed efficaci. Più nello specifico, è stato proposto l’utilizzo di piani predeterminati di controllo delle modifiche (“*predetermined change control plans*”) per gestire l’introduzione di alcuni cambiamenti all’interno dei software. L’obiettivo di questi meccanismi è di semplificare la fase di presentazione della domanda tramite la segnalazione preventiva delle modifiche che si intende apportare al software nell’ambito dell’indicazione corrente, senza che sia necessaria una continua interazione e approvazione da parte dell’FDA.

Accesso e rimborso: scenario evolutivo

In quanto dispositivi medici certificati, accompagnati da un’autorizzazione all’immissione in commercio, le DTx possono essere commercializzate in molti Paesi, tra cui l’Italia. Tuttavia, ove manchino criteri di valutazione specifici per la natura digitale del software e percorsi di accesso e rimborso adeguati, le DTx potrebbero essere accessibili attraverso canali privati o comportando una spesa Out-of-Pocket per l’utente, aumentando il divario e le disuguaglianze sociali nell’accesso ai servizi sanitari. In alternativa, potrebbero essere rese accessibili tramite l’iter normativo previsto per la categoria più ampia dei dispositivi medici, il che però spesso comporta tempistiche dilatate e non adatte al ciclo di vita breve caratteristico del software, oltre a poter risultare in disuguaglianze regionali e locali. In risposta, sempre più Paesi in Europa e nel mondo hanno definito o stanno definendo criteri di valutazione e percorsi di accesso e rimborso adeguati (“*fit-for-purpose*”) rispetto alla natura digitale delle DTx e che ne possano favorire un’equità di accesso e integrazione sistemica⁽⁸⁾.

Nello scenario europeo, la Germania è attualmente il Paese con più DTx valutate, rimborsate e rese accessibili. Nel 2019, nel contesto di una

legge dedicata alla sanità digitale, è stata introdotta un'ordinanza⁽⁹⁾ che delinea i criteri di valutazione, accesso e rimborso per le applicazioni di sanità digitale certificate come dispositivi medici (Digitalen Gesundheitsanwendungen, DiGA), tra cui le terapie digitali. Per le applicazioni che rispettano requisiti di sicurezza, usabilità e interoperabilità tecnica ma che non possiedono dati esaustivi a comprovare l'efficacia clinica, è previsto un percorso di accesso anticipato ("fast-track") che ne garantisce la rimborsabilità tipicamente per 12 mesi (con possibilità di estensione per casi specifici), termine entro il quale il produttore è vincolato alla generazione di evidenze a supporto dell'efficacia clinica del prodotto. In alternativa, è possibile sin dal principio fare richiesta per l'inserimento permanente nella directory che contiene tutte le DiGA prescrivibili. A prescindere dal tipo di rimborso, temporaneo o permanente, per il primo anno il prezzo viene definito dal produttore. Al termine dei 12 mesi, il prezzo di rimborso è oggetto di negoziazione con l'ente di riferimento. All'inizio di settembre 2024, si contano 55 DiGA accessibili ad operatori sanitari e pazienti, di cui 20 con rimborso temporaneo e 35 in modo permanente⁽¹⁰⁾. Il modello tedesco si è ulteriormente consolidato con l'approvazione, nel marzo 2024, del nuovo Digital Health Act ("Digital-Gesetz", DigiG). Tale atto ha previsto l'espansione del framework DiGA, consentendo l'inclusione anche di applicazioni di classe di rischio IIb (e non più solo I e IIa, come precedentemente previsto) e applicazioni con finalità di telemonitoraggio. Inoltre, a partire da gennaio 2026, verranno pubblicati in una *directory* online i dati relativi alla prescrizione e all'utilizzo di tutte le DiGA approvate, insieme agli eventuali outcome riferiti dai pazienti (*patient-reported outcome and experience measures*, PROMs e PREMs) disponibili. Tali dati andranno anche a influenzare i meccanismi di definizione dei prezzi di rimborso, secondo una logica value-based.

La Francia, nel marzo 2023, ha formalmente riconosciuto la natura digitale di un sottogruppo di dispositivi medici, definendoli Dispositivi Medici Digitali (Dispositifs Médicaux Numériques, DMN). Nello strutturare meccanismi di valutazione, accesso e rimborso per i dispositivi medici digitali sono stati definiti due percorsi diversificati: uno destinato a dispositivi con finalità di telemonitoraggio e l'altro per quelli a fini terapeutici, come le DTx. Inoltre, come in Germania, il governo francese ha implementato un percorso di accesso anticipato condizionato alla generazione di evidenze (PECAN)⁽¹¹⁾, che consentirà alle DTx di essere rimborsate temporaneamente, in attesa della generazione di ulteriori evidenze di efficacia clinica.

Il Belgio, nel 2018, ha lanciato l'iniziativa mHealthBelgium, volta ad integrare le app per la salute, certificate come dispositivi medici, nel sistema sanitario. Per il modello belga, i target tecnologici sono le applicazioni con finalità diagnostiche, terapeutiche o di monitoraggio da remoto, purché permettano lo scambio di informazioni tra il paziente che le utilizza e un professionista sanitario. È stato definito un sistema di valutazione piramidale ("a step"), tale per cui soluzioni che rispettano requisiti di sicurezza tecnica, data privacy e interoperabilità possono essere inserite all'interno del catalogo di soluzioni digitali disponibili nel Paese. L'ultimo step di valutazione riguarda le soluzioni digitali i cui studi clinici e di costo-efficacia sono ancora in corso o sono stati completati. Per queste soluzioni il Belgio prevede la rimborsabilità, seppure non della singola tecnologia quanto dell'intero percorso di cura integrato con la soluzione digitale, tramite modelli di *bundled payment*. A settembre 2024, vi sono 35 applicazioni software certificate in piattaforma, di cui 21 al primo livello di valutazione e 14 al secondo step⁽¹²⁾. Nonostante ciò, l'implementazione del framework è stata considerata non soddisfacente, portando il Belgio, nel luglio 2023, ad approvare un nuovo processo di rimborso, nell'ambito di un ripensamento generale dello schema, con l'obiettivo di renderlo più efficace. Tra le modifiche, è stato formalmente introdotto un meccanismo di finanziamento temporaneo, simile a quelli previsti dal modello tedesco e da quello francese⁽¹³⁾.

In Inghilterra, nel 2019, il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha introdotto la prima versione dell'Evidence Standards Framework⁽¹⁴⁾, stabilendo criteri di valutazione specifici per le tecnologie di sanità digitale e identificando la sottocategoria di dispositivi a fini terapeutici, come le DTx. Nel 2021, attraverso il Digital Technology Assessment Criteria (DTAC)⁽¹⁵⁾, è stato istituito un processo di valutazione delle tecnologie di sanità digitale per stabilirne l'idoneità all'uso nell'ambito del National Health Service (NHS). Il NICE ha anche definito dei percorsi di Early Value Assessment (EVA)⁽¹⁶⁾, che hanno visto, tra febbraio e marzo 2023, la raccomandazione all'utilizzo di 12 DTx per l'ansia e la depressione, e di 5 DTx per il controllo del peso. Basandosi su prove di efficacia clinica e costo-efficacia, il NICE ha anche raccomandato l'utilizzo di una DTx per il trattamento dell'insonnia come alternativa ad alcuni trattamenti farmacologici⁽¹⁷⁾. Tuttavia, in Inghilterra, non vi è una stretta connessione tra processo di valutazione e raccomandazione da parte degli organi competenti e il processo di accesso e rimborso, che è definito a livello delle sub-unità regionali del NHS. Questo comporta

una limitazione all'adozione e integrazione sistemica delle DTx.

In aggiunta a questi Paesi che hanno già istituito criteri e percorsi specifici per le DTx, si osserva un interesse e un impegno crescente anche nei Paesi del Nord Europa, nonché in Svizzera e Spagna. Oltre all'Italia, dove l'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) ha assunto anche il ruolo di Agenzia nazionale per la sanità digitale e l'Intergruppo Parlamentare e il relativo disegno di legge sulle DTx sono ampiamente trattati all'interno di questo volume, anche l'Austria ha pubblicato a luglio 2024 la propria strategia per la sanità digitale, che prevede anche l'attivazione di un progetto pilota per la valutazione e il rimborso delle applicazioni digitali entro il 2025.

Tuttavia, ad oggi i Paesi con criteri di valutazione appropriati per le specificità delle DTx e percorsi di accesso e rimborso che ne possano garantire l'accesso equo, adeguato e tempestivo, nonché l'indicazione e/o prescrizione e utilizzo in modo efficace, rimangono pochi e con procedure frammentate a livello nazionale o sub-nazionale. Alla luce dei bisogni crescenti di salute, delle politiche volte a favorire le cure domiciliari e ai benefici comprovati delle DTx, si auspica uno sviluppo più sinergico e coordinato a livello europeo in termini di requisiti, criteri di valutazione, trasferibilità delle evidenze e cooperazione volontaria, cercando di prevedere un focus sulle DTx anche nel contesto del nuovo Regolamento Europeo HTA⁽¹⁸⁾.

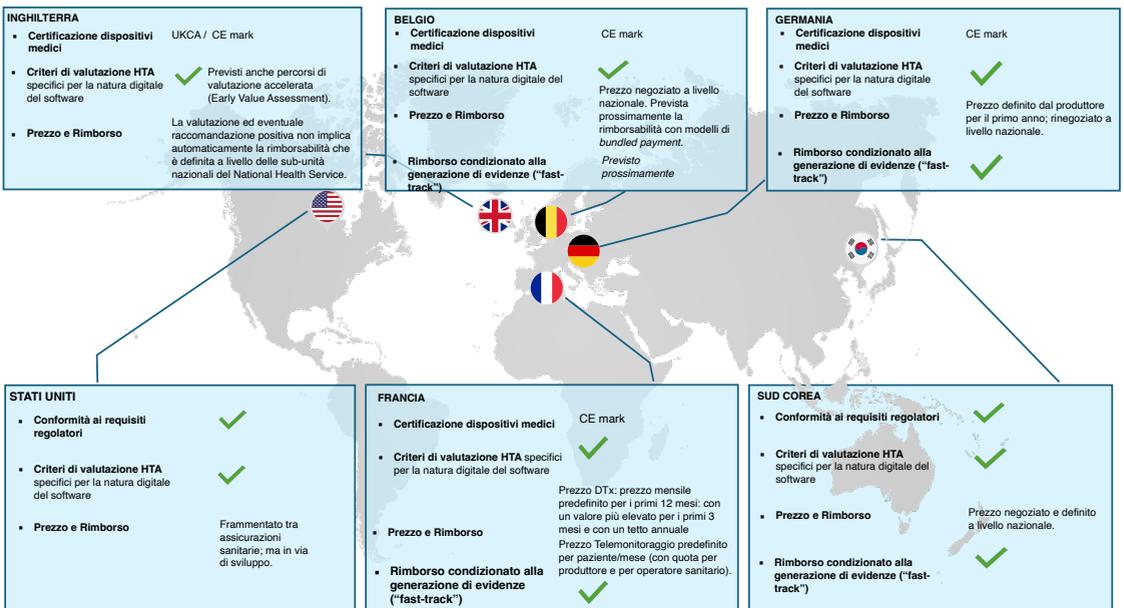
Spostando l'attenzione oltreoceano, negli Stati Uniti, mentre il quadro regolatorio della Food and Drug Administration (FDA) è avanzato, il processo di accesso e rimborso rimane ancora carente e in via di sviluppo, determinando un'importante barriera all'adozione e all'accesso da parte di medici e pazienti. Solo alcune assicurazioni sanitarie private prevedono l'inclusione di DTx tra i loro servizi al cittadino, ma attualmente non sono rimborsate nel contesto dei programmi Medicare e Medicaid. Tuttavia, alcune recenti iniziative indicano che anche negli Stati Uniti è sentita la necessità di favorire la copertura di SaMD (e DTx) e accorciare i percorsi che portano dall'autorizzazione da parte dell'FDA fino all'accesso ai pazienti. Nel 2022, è stata introdotta una proposta di legge in Senato⁽¹⁹⁾ per prevedere la rimborsabilità delle DTx ed è tutt'ora oggetto di discussione nel corso dell'iter legislativo. Inoltre, tramite l'Early Payor Feedback Program (EPFP), iniziativa di natura volontaria coordinata dall'FDA, i produttori hanno la possibilità di interagire tempestivamente con i pagatori e raccogliere spunti utili per il loro disegno di studio o, più in generale, per la strategia di generazione delle evidenze necessarie per favorire la copertura delle loro tecnologie⁽²⁰⁾. Allo stesso tempo, per contrastare l'assenza di

processi di valutazione rigorosi in stile HTA nel contesto statunitense, nell'estate 2023 è stato istituito il Peterson Health Technology Institute (PHTI), un'organizzazione non-profit che si propone di analizzare in piena trasparenza e indipendenza i benefici clinici ed economici di una serie di tecnologie digitali, tra cui alcune con finalità terapeutiche. L'obiettivo ultimo del PHTI è di supportare tutti gli stakeholder interessati da tali processi (pazienti, erogatori, pagatori, investitori) e accelerare l'adozione di tecnologie digitali ad alto valore nel mercato statunitense⁽²¹⁾.

In Asia, il Giappone ha già rimborsato due terapie digitali e la Corea del Sud una; in Cina, Malesia e Singapore si sta lavorando alla definizione di percorsi adeguati, così come in Australia.

Da quanto emerge dall'analisi dello scenario internazionale, sicuramente in rapida evoluzione, si evidenziano la necessità e l'opportunità di lavorare per favorire una maggiore cooperazione tra Paesi e l'armonizzazione dei requisiti per la valutazione e la rimborsabilità (figura 2).

Figura 2 - Scenario internazionale di policy per la rimborsabilità delle terapie digitali: overview di mercati selezionati



Nota: Mappa non esaustiva.

Fonte: Elaborazione degli Autori

Per quanto riguarda l'Italia, questo momento rappresenta un'opportunità per accelerare nel definire come le DTx possano essere valutate e rese accessibili in modo equo, sistemico e tempestivo, riconoscendone le specificità anche nel contesto del nuovo regolamento di Programma Nazionale Health Technology Assessment (HTA) - Dispositivi Medici⁽²²⁾.

Conclusioni

Le terapie digitali hanno il potenziale di favorire modelli di cura di prossimità, rafforzare l'*empowerment* dei pazienti, e offrire agli operatori sanitari un'opzione terapeutica innovativa di efficacia comprovata. Un numero crescente di Paesi nel mondo hanno definito o stanno definendo criteri di valutazione e percorsi di accesso e rimborso adeguati alla natura digitale delle DTx, volti a favorirne un'integrazione sistemica. Tuttavia, lo scenario è ancora frammentato e si evidenziano disuguaglianze sia tra Paesi che a livello sub-nazionale. Emerge, quindi, la necessità e l'opportunità di favorire una maggiore cooperazione tra Paesi e un'armonizzazione dei requisiti per la valutazione delle DTx, nonché la definizione di modelli di rimborso che ne abilitino l'accesso equo, appropriato e tempestivo. È, altresì, fondamentale supportare lo sviluppo di una "*system readiness*" e di processi "*seamless*", nonché la loro integrazione nei protocolli-clinico organizzativi e l'interoperabilità con piattaforme nazionali e regionali, così da permetterne l'adozione da parte di operatori sanitari e pazienti e la valorizzazione dei dati che le DTx possono generare a supporto dell'erogazione di servizi di cura e salute e di ricerca.

L'attenta osservazione di questo scenario in continua evoluzione è di grande interesse per tutte le giurisdizioni e per gli attori che popolano i relativi ecosistemi. Lo è per i Paesi apripista, che possono condividere le proprie esperienze, maturare dal confronto insegnamenti utili per un ulteriore consolidamento dei loro modelli e creare le condizioni per favorire modelli decisionali più collaborativi. Lo è ancora di più per quei Paesi che sono attualmente impegnati nella definizione di un proprio modello, come l'Italia, che possono beneficiare delle lezioni apprese da chi ha intrapreso questa strada prima di loro e partecipare a un dialogo istituzionale ormai maturo e sempre più vivace.

Riferimenti bibliografici

1. Definition ISO/TR 11147:2023, <https://www.iso.org/obp/ui/ru/#iso:std:iso:tr:11147:ed-1:v1:en>, last accessed 24 January 2024
2. WHO. Global strategy on digital health 2020-2025. 2021
3. Statista. Digital Therapeutics Worldwide <https://www.statista.com/outlook/hmo/digital-health/digital-treatment-care/digital-therapeutics/worldwide>
4. European Union. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending directive 2001/83/EC, regulation (EC) No 178/2002 and regulation (EC) No 1223/2009 and repealing council directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. Official Journal of the European Union. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=EN>
5. IMDRF. Software as a medical device”: Possible framework for risk categorization and corresponding considerations. <https://www.imdrf.org/documents/software-medical-device-possible-framework-risk-categorization-and-corresponding-considerations>
6. Ravizza A, Caiani E, Santoro E, Stefanelli S, Sternini F. Come gestire gli aspetti regolatori per le terapie digitali In Gussoni G (Editor) “Terapie digitali, una opportunità per l’Italia”. *Tendenze nuove* 2021; Numero Speciale 1/2021, Passoni Editore
7. Iqbal JD, Biller-Andorno N. The regulatory gap in digital health and alternative pathways to bridge it. *Health Policy and Technology* 2022; 11(3): 100663
8. Spreafico A, Coder M. “DTx Policy Pathways: the evolving scenario in Europe. Landscape Analysis and Converging Trends.” DTx Policy Report: Healthware Group and Digital Therapeutics Alliance. June 2023.
9. Digital Health Applications Ordinance (DiGAV), BfArM, 2019
10. DiGA Directory, BfArM, <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/01346>, 12 febbraio 2024
11. Prise en charge anticipée, (PECAN), HAS, 2023
12. Validation-pyramid, Mhealthbelgium, <https://mhealthbelgium.be/validation-pyramid>, 24 gennaio 2024
13. San Miguel L, Obyn C, Vinck I, de Meester C, Jaspers V, Pouppez C. Evaluation of Digital Medical Technologies. Health Technology Assessment (HTA). Brussels. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2023. KCE Reports 362. DOI: 10.57598/R362C

14. Evidence standards framework for digital health technologies, NHS, 2018
15. Digital Technology Assessment Criteria (DTAC), NHS, 2021
16. Early Value Assessment (EVA) for medtech, NHS, 2023
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2022, May 20). Sleepio to treat insomnia and insomnia symptoms | Guidance | NICE. Retrieved from [www.nice.org.uk website: https://www.nice.org.uk/guidance/mtg70](https://www.nice.org.uk/guidance/mtg70)
18. Capito Sen., Moore S. S3791 - Access to Prescription Digital Therapeutics Act of 2022
19. Regolamento Europeo di HTA 2021/2282 del Parlamento Europeo e del Consiglio, 2021
20. Food and Drug Administration. Medical Device Coverage Initiatives: Connecting with Payors via the Payor Communication Task Force <https://www.fda.gov/about-fda/cdrh-innovation/medical-device-coverage-initiatives-connecting-payors-payor-communication-task-force#epfp>
21. Peterson Center on Healthcare. Peterson Center on Healthcare launches new \$50 million institute to evaluate digital health technologies <https://petersonhealthcare.org/launches-new-50-million-institute-evaluate-digital-health-technologies>
22. AGENAS presenta il Programma Nazionale HTA - Dispositivi Medici (PNHTA 2023-2025)

Profili e opportunità di regolamentazione delle terapie digitali

Premessa

Il presente contributo intende rappresentare lo stato dell'arte sulla regolamentazione delle terapie digitali in Italia, con la consapevolezza che si tratta di una "istantanea" essendo la normativa appena tratteggiata ed essendo la questione in continua evoluzione, al pari del progresso scientifico e tecnologico che la caratterizza.

Tuttavia merita certamente dare conto dei recenti nuovi approdi che sono il frutto di esperienze maturate in altri Paesi e degli studi, riflessioni e stimoli di esperti di varie discipline del mondo scientifico, tecnologico, giuridico e dell'economia che, attraverso un vivace e ricco dibattito, hanno alimentato e accresciuto la conoscenza e la cultura sulle terapie digitali mettendone in luce le specificità, le complessità e le opportunità.

È proprio sul terreno delle opportunità che, a parere di chi scrive, la partita deve considerarsi aperta.

Se è vero che una regolamentazione in Italia è *in nuce* vi è certamente spazio per una riflessione e un affinamento delle scelte attualmente delineate. La qualificazione delle terapie digitali che - si constata - è indirizzata alla regolamentazione vigente in materia di dispositivi medici, comporta infatti la rivalutazione di alcune questioni che possono avere un impatto significativo sulla diffusione e sul radicamento nell'uso di tali prodotti e che muovono dalla individuazione della classe del prodotto, per arrivare alla sua prescrivibilità e rimborsabilità, passando attraverso il cruciale aspetto delle indagini cliniche.

Inquadramento regolamentare

Muoviamo dunque, per così dire, dal fondo e cioè dalla Proposta di Legge presentata in Parlamento il 7 giugno 2023⁽¹⁾ recante “*Disposizioni in materia di terapie digitali*” (note anche come “*digital therapeutics*” o “DTx”).

La proposta affonda le proprie radici nelle esperienze di altri Stati Membri dell’UE (di cui la Germania è indicata come Paese capofila per la regolamentazione e rimborsabilità delle DTx, grazie al *Digital Healthcare Act* approvato nel novembre 2019⁽²⁾) nei quali le terapie digitali hanno una precisa collocazione in termini regolamentari e sono altresì rimborsate dai locali sistemi sanitari. È su tali capisaldi che il legislatore italiano ha sviluppato il disegno di legge prevedendo:

- i. la definizione ai fini della qualificazione delle terapie digitali nell’alveo dei dispositivi medici
- ii. l’istituzione di un Comitato di valutazione con funzione di stabilire analisi preliminari funzionali all’inserimento delle terapie digitali nei livelli essenziali di assistenza (LEA)
- iii. l’attribuzione ad AGENAS dell’incarico di individuare le terapie digitali da inserire nei LEA (con percorso dedicato e accelerato)
- iv. la conclusione di almeno due studi clinici “*con evidenze di alta qualità*” quale condizione per l’inserimento nei LEA
- v. una lista di ambiti in cui le terapie digitali possono trovare applicazione. Su ciascuno di tali profili “*si apre un mondo*”.

Definizione di terapie digitali

La Proposta di Legge definisce terapie digitali⁽³⁾ “*gli interventi terapeutici mediati da software con una specifica indicazione terapeutica e progettati per prevenire, gestire o trattare un disturbo medico o una malattia, modificando il comportamento del paziente al fine di migliorarne gli esiti clinici*” (art. 1, primo comma).

Aggiunge che le terapie digitali hanno un “*principio attivo digitale*” e “*degli eccipienti digitali*”, essendo il primo riconducibile a un “*algoritmo terapeutico*” con funzione di “*principale responsabile del risultato clinico*” ed essendo i secondi (gli eccipienti digitali) “*servizi a valore aggiunto neces-*

sari per garantire la migliore esperienza del paziente e per consentire un uso a lungo termine della terapia” (si citano a titolo esemplificativo tra gli eccipienti digitali: l’assistente virtuale, i servizi di promemoria e i sistemi di ricompensa).

A seguire, al terzo comma dell’articolo 1, vi è la previsione secondo cui ai fini dell’immissione in commercio i dispositivi medici digitali (*recitius*: le terapie digitali...) devono contenere la marcatura CE come dispositivi medici a base di *software* a livello europeo.

Dunque il legislatore compie una scelta di campo senza esitazioni: le terapie digitali sono classificate dispositivi medici (Medical Devices - MD) e, come tali, soggette alla regolamentazione dettata, da ultimo con Regolamento 2017/745/UE (cd. MDR, integrato a livello nazionale dai decreti legislativi n. 137 e 138/2022 rispettivamente relativi ai dispositivi medici e ai dispositivi diagnostici in vitro).

In tale contesto si può ritenere sgombrato definitivamente il campo dai dubbi attorno alla qualificazione giuridica delle terapie digitali come MD con conseguente applicazione della relativa normativa? La risposta pare, ad avviso di chi scrive, affermativa, ma si ritiene, al tempo stesso, importante svolgere qualche ulteriore riflessione al fine di contribuire a rendere definito e chiaro l’orizzonte regolatorio affinché gli operatori possano contare su un terreno certo e scevro da fraintendimenti avendo a mente un elemento che si ritiene dirimente, e cioè vale a dire il percorso di validazione clinica delle prove. Vedremo infatti che eventuali incertezze sulla validazione clinica potrebbero rendere più fragile la stessa riconducibilità delle terapie digitali alla classe dei MD; circostanza questa che va evitata per non vanificare progetti significativi e di valore.

Una prima notazione riguarda il fatto che l’opzione di cui al d.d.l. sopra citato indirizza il sistema verso un binario regolamentare che si regge sul ruolo centrale del fabbricante, che nell’ambito dei MD compie le scelte nevralgiche di partenza: individua, per esempio, l’*intended purpose* definito dalle linee guida ISO/TR 11147:2023 come l’uso “*for which a product, process or service is intended according to the specifications, instructions and information provided by the manufacturer*”, che è l’elemento determinante per la classificazione di un prodotto nella corretta categoria merceologica, ma che è al tempo stesso l’elemento che viene preso in considerazione per individuare la classe del dispositivo medico e per determinare il suo impiego e utilizzo. Il fabbricante, di conseguenza, individua altresì le indicazioni del dispositivo che sono, a loro volta, idonee a influire

sul percorso di accesso (con o senza prescrizione e di quale soggetto a ciò titolato) nonché, ulteriormente, l'ammissibilità a percorsi di rimborso da parte del sistema sanitario.

A margine di questa osservazione è doveroso sottolineare che la normativa vigente in materia di MD prevede una serie di presidi strutturati affinché al mercato accedano e permangano esclusivamente prodotti efficaci e sicuri e che eventuali scelte di partenza del fabbricante che si rivelino erranee o non perfettamente aderenti al tessuto regolamentare trovino efficace rimedio. Tuttavia va considerato che l'impostazione, in punto di scelte, oggettivamente dipende dal fabbricante e che, per confermarsi una buona scelta, passa attraverso il percorso di validazione clinica.

Si è ad esempio osservato che un *software* che abbia come uso previsto quello di fornire una terapia potrebbe essere (a nostro avviso in maniera inopportuna) fatto ricadere nella classificazione in classe I dei MD, con il rischio di classificare in tale ambito le terapie digitali così avviandosi a rapide ma pericolose scorciatoie rispetto alla più sicura strada della classificazione in classe IIa (o superiori a seconda della criticità della condizione patologica da gestire-trattare)⁽⁴⁾.

La riflessione porta a considerare che la normativa sui medicinali pone al centro il ruolo delle autorità sanitarie laddove prevede che l'accesso al mercato sia subordinato al preliminare rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio come condizione senza la quale il medicinale non può essere ceduto⁽⁵⁾. Di tale sistema conosciamo bene i pregi, tra cui vale la pena citare il percorso sperimentale strutturato e puntualmente normato che è funzionale al conseguimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e che rappresenta un momento di vaglio decisivo da parte delle autorità, ma anche i difetti, giacché il percorso di rilascio dell'AIC di un medicinale tende ad avere tempi molto lunghi scarsamente coerenti al bisogno di cura.

Lo scopo di questa analisi non risiede però nella comparazione di pregi e difetti dell'una o dell'altra regolamentazione delle diverse categorie di prodotti, quanto nel mettere in luce che l'inquadramento regolatorio delle terapie digitali tra i MD potrebbe non risolvere del tutto le questioni con cui in concreto ci si potrà misurare qualora l'*assessment* per la validazione non si rivelasse adeguato.

Per fare un esempio, la direttiva 2001/83/CE prevede all'art. 2, secondo comma, che *“in caso di dubbio, se un prodotto, tenuto conto dell'insieme delle sue caratteristiche, può rientrare contemporaneamente nella definizione*

ne di “medicinale” e nella definizione di un prodotto disciplinato da un’altra normativa comunitaria si applicano le disposizioni della presente direttiva”⁽⁶⁾. Tale regola trova ancora oggi applicazione e, se è vero che nello stabilire la prevalenza delle norme speciali in tema di medicinali essa presuppone che vi sia un “dubbio”, dovendosi così anzitutto domandare quale dubbio vi potrebbe essere sulle terapie digitali se è la legge a qualificarle dispositivi medici..., è altrettanto vero che il “dubbio” non va considerato in astratto, ma in concreto come evoca la norma stessa e come insegna ampia giurisprudenza della Corte di Giustizia UE sull’argomento della corretta qualificazione dei prodotti. Dunque è lecito domandarsi se una terapia digitale, pur in presenza di una normativa che la qualifichi MD, rientri *tout court* nella regolamentazione dei dispositivi oppure se valutazioni differenti possano avere luogo sul terreno applicativo delle norme allorquando il fabbricante/sviluppatore concepisca il prodotto. La domanda sorge perché il *nomen* “terapie digitali” potrebbe non coincidere, in buona sostanza, con la reale natura del prodotto così nominato data anche la complessità di inquadramento.

D’altra parte la questione della qualificazione dei prodotti *borderline* è ampiamente nota ed è il frutto dell’esperienza applicativa di norme che hanno dimostrato che non è possibile sciogliere a priori ogni nodo sulla classificazione del prodotto, non potendosi prescindere dalle oggettive caratteristiche dallo stesso possedute o “*rappresentate*”. Il tema della presentazione è insito nella definizione di “medicinale” che può essere tale per funzione o per presentazione, essendo definito “medicinale”: a) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; o b) ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull’uomo o somministrata all’uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un’azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

Un recente approdo della Corte di Giustizia in merito alla classificazione di un prodotto come MD o medicinale ha statuito che la norma sulla definizione di medicinale deve essere interpretata nel senso che si applica non solo ai medicinali per funzione, ma anche ai medicinali per presentazione (confermando così la sussistenza delle due tipologie di medicinali) ed ha, altresì, statuito che le norme sulla definizione dei dispositivi medici devono essere interpretate nel senso che quando il principale meccanismo di azione di un prodotto non è stato scientificamente accertato, tale pro-

dotto non può rientrare né nella definizione della nozione di MD né in quella di medicinale per funzione, spettando ai giudici nazionali valutare, caso per caso, se siano soddisfatti i requisiti relativi alla definizione della nozione di medicinale per presentazione⁽⁷⁾. La sentenza della Corte si riferisce a gocce nasali classificate come MD in assenza di contezza oggettiva sul meccanismo d'azione, a conferma del fatto che il tema della prevalenza/attrazione nella classe farmaceutica dei prodotti borderline sulla base dell'art. 2 della direttiva 2001/83 (sinora) si è posto solo con riferimento a MD costituiti da "sostanze", quindi "prodotti" astrattamente riconducibili anche alla definizione di medicinale. Posto che il "principio attivo digitale" è decisamente nuovo, è evidente che un algoritmo non potrà essere ricondotto alla nozione di "sostanza" presentata come svolgente una azione "*farmacologica, immunologica o metabolica*". Il che, se è vero che non risolve i dubbi che portano a riflettere sulla classificazione *tout court* come MD, induce a non trascurare che il percorso *de iure condendo* dovrebbe sfociare in una regolamentazione che tenga conto di alcuni capisaldi della regolamentazione sui medicinali - come dimostra l'approccio improntato al principio di precauzione della Corte di Giustizia quando non vi è certezza che il meccanismo di azione del prodotto medicinale sia quello tipico dei MD, limitato alla sfera meccanica o termodinamica - sebbene in partenza risulti difficile ricorrere ad una classificazione alternativa al software MD sulla base delle definizioni esistenti. Perché il farmaco, per funzione o per presentazione, è sempre una "sostanza".

Si conferma con questo richiamo la centralità del tema delle prove, cioè della possibilità di convalidare l'effetto terapeutico assegnato al prodotto; effetto che nel caso delle terapie digitali richiederà, secondo il progetto di legge, almeno due studi clinici "*con evidenze di alta qualità*". Ora, tale condizione appare in effetti piuttosto vaga pur essendo chiaro che il risultato debba essere di alta qualità. Ma sul tema delle prove e della convalida delle terapie digitali si gioca ad avviso di chi scrive la vera partita che porta a risultati tangibili. Una analisi di come potrebbe essere strutturato un percorso ottimale di validazione clinica di una terapia digitale è presentata in un altro articolo di questo volume, al quale si rimanda per approfondimenti⁽⁸⁾.

Le osservazioni che precedono potrebbero apparire velleitarie oggi perché il vero è che la Proposta di Legge in commento non si limita a qualificare le terapie digitali come MD, ma prevede anche caratteristiche oggettive per definirle e, quindi, classificarle come tali e per meglio circoscriverne il perimetro.

È infatti prevista la presenza di un “*principio attivo digitale*” al quale è assegnata la funzione primaria di determinare l’*outcome* clinico e questo è un indicatore chiaro verso lo scopo terapeutico.

Ma al riguardo ha senso aprire una ulteriore breve riflessione e cioè se vi possa essere anche una funzione ancillare del principio attivo digitale che, in quanto tale, non sposterebbe la qualificazione del prodotto, ma potrebbe dare luogo ad un uso secondario non medico della terapia digitale⁽⁹⁾. Per fare un esempio vi potrebbe essere un prodotto con caratteristica dominante del principio attivo digitale con un *outcome* clinico unitamente ad altra componente dell’attivo digitale privo di tale funzione principale ma con funzione secondaria: potrebbe essere il caso di elementi del software che agiscono sul benessere in forma ancillare alla funzione primaria che connota il prodotto come terapia. Oppure potrebbe trattarsi di un modulo della terapia digitale sul cui ruolo non vi è prova sufficiente per la dimostrazione dell’*outcome* clinico senza che ciò osti a un ruolo ancillare dello stesso componente incluso nella terapia digitale.

A questo proposito, e considerato che la discussione sul tema è aperta, si propone un altro spunto di riflessione. La definizione proposta dal d.d.l. che vede il principio attivo digitale come “*principale responsabile del risultato clinico*”, la già citata definizione ISO 11147:2023, e la classificazione delle tecnologie digitali per la salute proposta sempre nel 2023 dalla Digital Therapeutics Alliance, secondo la quale nelle terapie digitali “*software itself generates and delivers a medical intervention*”⁽¹⁰⁾, sembrano indicare che solo prodotti nei quali l’effetto terapeutico sia direttamente attribuibile al software (e, per esempio, non mediato da un intervento medico) possano rientrare nella categoria delle terapie digitali¹.

Se ciò è coerente, considerato che il regolatore si sta occupando di definire il perimetro di tali prodotti, riteniamo giusto osservare che la linea di demarcazione sul piano regolamentare tra prodotti che intervengono nell’ambito della salute non è mai così netta come ci si immagina all’atto della concezione normativa. Infatti, bisogna considerare che seppure il

¹L’argomento non è triviale, perché allo stato attuale il d.d.l. prevede che solo prodotti classificabili come terapie digitali possono ambire ad entrare in specifico elenco Agenas, all’inserimento nei LEA e quindi al rimborso da parte del Servizio Sanitario Nazionale, lasciando ad altre dinamiche (regionali o sovra-regionali, e con criteri verosimilmente eterogenei e possibili conseguenze in termini di inequità) le politiche di accesso per altri tipi di tecnologia digitale per la salute.

meccanismo di azione di un principio attivo digitale sia oggettivamente quello delineato dalla Proposta di Legge, non si può prescindere dal fatto che l'attivo digitale si applicherà ad una persona (il paziente) e non potrà prescindere, verosimilmente, dalla contestualizzazione in un più ampio ambito sanitario che prevede l'interlocuzione e l'interazione con dei professionisti sanitari, tra i quali il medico ed eventualmente il farmacista.

Tale osservazione non vuole spostare l'attenzione dal focus di questo contributo, che è orientato alle terapie digitali, ma si propone di lasciare aperta una riflessione sul fatto che vi sono altre tecnologie digitali *patient-facing* (in particolare quelle riguardanti monitoraggio e autogestione/care support) l'utilizzo delle quali, seppur con meccanismi d'azione differenti, è in grado di generare un beneficio per i pazienti. A titolo di esempio, sono disponibili prodotti che hanno dimostrato significativi miglioramenti di *outcome* favorendo una miglior consapevolezza del paziente rispetto alle proprie condizioni cliniche, e se necessario un "*referral*" più tempestivo al medico curante. A stretto rigore, queste tecnologie non rientrerebbero nella definizione di terapia digitale, ma è probabilmente lecito porre la riflessione se sia sostenibile la netta distinzione fra diagnosi-monitoraggio e terapia, come schema di pensiero della medicina classica, oppure se tale schema si riveli troppo stretto in una dimensione futura, lasciando spazio ad un orientamento maggiormente "*outcome-based*" fondato su correttezza e rigore delle prove di efficacia e sicurezza. E se non è vero che anche per queste tecnologie vada riconosciuto un ruolo rilevante per la capacità di abbinare la combinazione dei saperi (quello medico e quello incorporato nella tecnologia) con un miglioramento degli esiti. Senza dimenticare che il criterio selettivo sopra enunciato e prefigurato dalla Proposta di Legge c1208 non è stato applicato per la concessione della rimborsabilità di dispositivi digitali per la salute in altri Paesi (es. Germania, Francia).

In definitiva, ferma restando la raccomandazione che i prodotti qualificati come DTx e con solide evidenze di efficacia e sicurezza possano afferire a LEA autonomi (come previsto nella Proposta di Legge c1208), e pur consapevoli delle conseguenti implicazioni in termini di sostenibilità finanziaria, si ipotizza di considerare che non si sottovalutino nel contesto in divenire le altre tipologie di prodotti digitali per la salute e, in prospettiva, l'opportunità di stabilire anche per esse sistemi di rimborso (dedicati o nelle tariffe di DRG) a condizione che siano dimostrate efficacia e sicurezza qualitativamente e quantitativamente sovrapponibili a quelle richieste per le DTx, e positive valutazioni del rapporto beneficio per i pazienti/costi per il Servizio

Sanitario Nazionale. Più in generale, si auspica che questo suggerimento possa essere oggetto di una approfondita analisi da parte degli *stakeholder*, in maniera simile a quanto avvenuto negli anni recenti in tema di DTx.

La definizione di terapia digitale riportata nel d.d.l. prevede poi la presenza di “*eccipienti digitali*” identificati come servizi volti ad attribuire valore aggiunto per garantire la migliore esperienza del paziente e permettere una “assunzione” di lungo termine.

Non solo. Un prodotto potrà rientrare nelle terapie digitali se dotato di una specifica indicazione terapeutica ed essere progettato per prevenire, gestire o trattare un disturbo medico o una malattia modificando il comportamento del paziente (la funzione deve quindi essere specificamente terapeutica).

Dunque il parametro di riferimento che orientava alla qualificazione del prodotto attraverso il suo meccanismo di azione resta ancora al centro della questione, benché il meccanismo di azione nel caso delle terapie digitali sia effettivamente “innovativo” in quanto si estrinseca nella modifica del comportamento del paziente come elemento capace di influire sugli esiti clinici della malattia. Comunque il quadro delineato dal legislatore verte esplicitamente sul paziente laddove indica il modo di azione delle terapie digitali capace di modificare “*il comportamento del paziente al fine di migliorarne gli esiti clinici*” (art. 1.1) e laddove definisce il ruolo degli eccipienti digitali quali servizi a valore aggiunto per garantire la migliore esperienza del paziente e per consentirgli un uso a lungo termine della terapia.

Il risultato passa dunque attraverso il paziente, ma ciò non stupisce perché anche nella somministrazione di medicinali il paziente ha un ruolo significativo nella compliance terapeutica, tanto è vero che sono stati sviluppati programmi specifici (Patient Support Programs) per favorire l’aderenza terapeutica e assicurare o, quantomeno, migliorare l’*outcome* clinico (con beneficio indiretto per il sistema laddove si tratti di cure a carico del SSN).

Gli ambiti di applicazione identificati dalla Proposta di Legge

La Proposta di Legge individua gli ambiti di applicazione delle terapie digitali nei seguenti:

- malattie cardio-metaboliche;
- endocrinologia e diabetologia;
- neuroscienze e salute mentale;

- malattie respiratorie;
- aree riabilitative;
- oncologia.

Appare evidente che la lista è il frutto delle esperienze applicative di altri Paesi e attinge alle terapie digitali già in uso con soddisfazione in tali ambiti.

Merita osservare che una simile lista non sembra avere valore tassativo potendo includere in futuro altri contesti terapeutici, ma la precisazione nella norma circa la natura esemplificativa della lista non sarebbe ridondante perché, rivolgendo lo sguardo ai temi dell’inserimento nei LEA, si potrebbe essere indotti a pensare che la definizione legislativa degli ambiti possa condizionare a valle, vincolandolo, l’esercizio del potere valutativo (di AGENAS) ai fini dell’inserimento delle terapie digitali nei LEA. In altri termini, intendiamo dire che se le aree indicate fossero da considerarsi tassative e, dunque vincolanti *ex lege*, l’introduzione nei LEA potrebbe essere circoscritta a tali ambiti. Oggi appare una considerazione puramente teorica, tuttavia si potrebbe sin da ora chiarire il punto cogliendo possibilmente anche l’occasione di delegare ad una fonte secondaria di regolamentazione (per esempio il decreto ministeriale) aspetti di dettaglio che meriterebbero apposita linea guida.

L’inserimento nei LEA, il rimborso da parte del SSN e il soggetto prescrittore

Nell’inquadramento della Proposta di Legge le terapie digitali possono essere inserite nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) in esito alla valutazione di competenza di AGENAS.

I LEA sono disciplinati con Decreto Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) del 12 gennaio 2017, in attuazione della Legge 833/1978 e d.lgs. 502/1992, e prevedono le condizioni e le modalità attraverso le quali si estrinseca l’intervento del SSN negli ambiti della prevenzione collettiva e della sanità pubblica, nell’assistenza distrettuale e nell’assistenza ospedaliera le cui attività sono, appunto, declinate dal DPCM e dai suoi allegati.

Attraverso i LEA si garantisce il livello essenziale e ineludibile di assistenza sanitaria uniforme e universale che è espressione del principio universalistico sul quale si regge il sistema sanitario italiano che la Corte Costituzionale ha identificato come “*nucleo irriducibile del diritto alla salute*” garantito dalla Costituzione (art. 32) come ambito inviolabile della dignità umana, capace di resistere al bilanciamento con i limiti finanziari delle risorse⁽¹¹⁾.

L'inserimento nei LEA di una terapia digitale comporterà la contestuale previsione delle condizioni della sua prescrizione e della sua rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale sulle quali, come detto, la Proposta di Legge nulla lascia intravedere.

D'altra parte va osservato che il Regolamento MDR lascia impregiudicate le disposizioni di diritto nazionale relative all'organizzazione, alla prestazione o al finanziamento di servizi sanitari e di assistenza medica quali il requisito che determinati dispositivi possono essere forniti soltanto su prescrizione medica, il requisito che solo taluni operatori sanitari o istituti sanitari possono somministrare o utilizzare taluni dispositivi ovvero che il loro utilizzo deve essere accompagnato da una consulenza professionale specifica⁽¹²⁾.

Dunque fare previsioni sulle condizioni di prescrizione e rimborso può apparire prematuro, ma ciò non osta a ipotizzare qualche ragionamento in proposito, a partire per esempio dal fatto che potrebbe non essere esclusa la possibilità di un rimborso della terapia digitale per una popolazione di pazienti più ristretta rispetto a quella per cui l'uso terapeutico è previsto e sperimentalmente validato.

I LEA infatti già disciplinano l'uso di certi dispositivi e, al riguardo, si può citare l'erogazione dei dispositivi monouso di cui all'art. 12 e All. 11 che avviene, per espressa previsione del DPCM, su prescrizione del medico sul ricettario SSN. Tale indicazione è vincolante e non può essere surrogata, come osserva una recente sentenza del Tar Lombardia che ha statuito che il principio della prescrizione a cura del medico (di un dispositivo monouso) trova il proprio fondamento, a livello normativo, nel D.P.C.M. 12 gennaio 2017 - in attuazione del D.Lgs. n. 502 del 1992 - che all'art. 11 ("Erogazione di dispositivi medici monouso") - prevede espressamente che le prestazioni comportanti l'erogazione di dispositivi medici monouso "sono erogate su prescrizione del medico specialista" con la conseguenza che "*l'erogazione di un dispositivo medico monouso non può che avvenire dietro specifica indicazione del medico curante, unico in grado di valutare la necessità terapeutica del paziente e quindi la bontà del dispositivo da utilizzare nella cura*" (sottolineatura aggiunta)⁽¹³⁾.

Si può fare il parallelismo altresì con l'erogazione di prodotti dietetici (art. 14 del DPCM cit.) e, in particolare, alle prestazioni che comportano l'erogazione a carico del SSN di alimenti a fini medici speciali alle persone affette da malattie metaboliche congenite e affette da fibrosi cistica, dovendo tali patologie essere "*accertate e certificate dai centri di riferimento a tal fine identificati dalle regioni e delle provincie autonome*" ed essendo i prodotti elencati in un Registro nazionale presso il Ministero della Salute.

Dunque, allorquando sia previsto il trattamento di una patologia per

mezzo di un prodotto a ciò finalizzato (e abbiamo visto che può trattarsi di dispositivi medici ma anche di prodotti dietetici) la figura del medico appare ineludibile e ciò potrà verosimilmente attagliarsi anche alle terapie digitali sulla cui natura terapeutica non sussiste dubbio.

D'altronde se l'obiettivo del legislatore è di prevedere il rimborso delle terapie digitali la prescrizione delle stesse non può che appartenere al medico, che è il sanitario autorizzato a stabilire la diagnosi e la cura del paziente.

Non solo. A ciò si aggiunga che la ricetta medica è un atto complesso che implica profili clinici, amministrativi ed etici. Si tratta infatti di un atto che sul presupposto di una diagnosi, realizzata conformemente ai principi della scienza medica e nel rispetto della deontologia, determina la cura appropriata per il paziente e, allorquando tale cura sia erogata con rimborso da parte del SSN, la ricetta costituisce anche l'atto di autorizzazione alla spesa per la cura stessa. Atto tipico della professione medica.

Tuttavia va altresì notato che gli ambiti di applicazione delle terapie digitali delineati nella proposta di legge implicano un approccio multidisciplinare non solo sul piano oggettivo (cioè vale a dire della tipologia di prodotti, essendo evidente che le terapie digitali potranno completare il piano terapeutico del paziente in aggiunta alle scelte terapeutiche primarie per esempio basate su trattamenti medici o farmacologici), ma altresì soggettivo, in quanto è prevedibile l'interazione tra una pluralità di professionisti sanitari - che non necessariamente saranno medici - che potranno avere un ruolo significativo nel percorso di utilizzo di una terapia digitale. Basti pensare al possibile ruolo svolto in tal senso da parte dei farmacisti territoriali, e che potrebbe riguardare la dispensazione dei codici di accesso alla piattaforma informatica, la valutazione della *user experience*, il monitoraggio degli effetti etc. Non sfugge poi l'importanza dell'attività formativa ed educativa, del monitoraggio, della valutazione dei dati elaborati dal software e, ultimo ma non ultimo, nella relazione diretta con il paziente concorrendo tale elemento a determinare il buon esito dell'*outcome* clinico. Spetterà dunque una volta in più al legislatore stabilire se siffatte peculiarità possano indirizzare ad ampliare gli spazi della prescrizione e/o del consiglio delle terapie digitali.

Il canale di dispensazione

I dispositivi medici sono prodotti di libera vendita per i quali non è prevista una riserva a favore di taluni esercizi/professionisti (come invece per i

medicinali che in base all'art. 122 TULLS devono essere venduti in farmacia sotto la diretta responsabilità del farmacista)⁽¹⁴⁾.

Il canale di dispensazione dipende infatti interamente dalle caratteristiche del dispositivo e dalle sue finalità di impiego, che sono determinate dal fabbricante e che possono portare alla cessione del dispositivo attraverso canali diversi stante l'oggettiva eterogeneità delle tipologie di dispositivi medici.

Nulla esclude che il fabbricante possa stabilire un canale selettivo di vendita intendendosi per tale un *“sistema di distribuzione nel quale il fornitore si impegna a vendere i beni o servizi oggetto del contratto, direttamente o indirettamente, solo a distributori selezionati sulla base di criteri specificati e nel quale questi distributori si impegnano a non vendere tali beni o servizi a rivenditori non autorizzati nel territorio che il fornitore ha riservato a tale sistema”*⁽¹⁵⁾. Tale canale ben potrebbe essere la farmacia in cui la presenza del farmacista autorizza la dispensazione di terapie rimborsate dal SSN e, comunque, è presidiata da un professionista sanitario, il farmacista, al quale, sebbene non competano compiti diagnostici o prescrittivi⁽¹⁶⁾, è riservato un esplicito ruolo nelle attività educazionali e di servizi che il sistema della *Farmacia dei servizi* qualifica e valorizza sotto molteplici profili. Ricordiamo allora che gli *“eccipienti digitali”* sono qualificati *“servizi a valore aggiunto necessari per garantire la migliore esperienza del paziente”* e la tipologia e modalità di erogazione del servizio può variare per ciascuna terapia digitale e può includere l'intervento di un professionista sanitario diverso dal medico. Inoltre, il ruolo del farmacista potrebbe anche riguardare il consiglio al paziente per l'utilizzo di tecnologie digitali come quelle che la classificazione 2023 di Digital Therapeutic Alliance definisce come *“Care Support”*, e che contribuiscono alla autogestione della malattia da parte del paziente (per esempio promuovendo stili di vita sani, l'aderenza alle terapie etc)⁽¹⁰⁾.

Nel caso delle terapie digitali si osserva peraltro che, trattandosi di *software*, la vendita potrebbe avvenire anche con modalità a distanza (download), ma che tale modalità difficilmente potrebbe essere compatibile, allo stato attuale della legislazione, con la prescrizione e il rimborso da parte del SSN a meno di studiare un intervento regolamentare mirato che abiliti la cessione attraverso le farmacie online (che attualmente possono tuttavvia vendere a distanza solo medicinali da automedicazione e non soggetti a prescrizione e rimborso).

A livello europeo l'art. 6 del Regolamento permette la cessione a distanza di dispositivi medici conformemente alle norme in materia e a condizione che il dispositivo sia conforme alle prescrizioni del Regolamento

stesso; ciò anche per i dispositivi volti a fornire un servizio diagnostico o terapeutico, facendo però salve le disposizioni del diritto nazionale relative all'esercizio della professione medica.

Anche a questo proposito vi sono dunque spazi di ampliamento del d.d.l. in commento.

L'informazione e la pubblicità presso il pubblico

Si ritiene che l'ampliamento delle conoscenze sulle terapie digitali e sui loro effetti sia da considerarsi un punto centrale del successo di tali prodotti e ciò attraverso tutta la "filiera" dal sanitario al paziente.

L'accesso a informazioni qualificate e fruibili è dunque un elemento rilevante, sicché vale la pena, in chiusura di questo contributo, dedicare uno spazio a questo profilo.

Il Regolamento MDR disciplina la materia delle "dichiarazioni" all'art. 7 prevedendo che nell'etichettatura, nelle istruzioni per l'uso, nella messa a disposizione, nella messa in servizio e nella pubblicità dei dispositivi è proibito il ricorso a testi, denominazioni, marchi, immagini e segni figurativi o di altro tipo che potrebbero indurre l'utilizzatore o il paziente in errore per quanto riguarda la destinazione d'uso, la sicurezza e le prestazioni del dispositivo (in particolare attribuendo proprietà che non possiede, creando impressioni fuorvianti sul trattamento, omettendo informazioni circa i rischi dell'uso o proponendo usi diversi da quelli dichiarati nella destinazione d'uso nella valutazione di conformità).

A livello nazionale la materia è ripresa dall'articolo 26 del d.lgs. 137/2022⁽¹⁷⁾ che vieta la pubblicità verso il pubblico dei seguenti dispositivi:

a) dispositivi su misura di cui all'articolo 2, numero 3), del Regolamento (MDR);

b) dispositivi per il cui impiego è prevista come obbligatoria, dalle norme vigenti, l'assistenza di un medico o di altro professionista sanitario;

c) dispositivi per il cui impiego è prevista come obbligatoria, secondo le indicazioni del fabbricante, l'assistenza di un medico o di altro professionista sanitario;

d) dispositivi medici la cui vendita al pubblico è subordinata, dalle norme vigenti, alla prescrizione di un medico,

essendo facoltà del Ministro della Salute, con apposito decreto, individuare ulteriori tipologie di dispositivi medici per i quali non è con-

sentita la pubblicità presso il pubblico nell'interesse della salute pubblica o della sicurezza e salute dei pazienti.

Le regole sulla pubblicità sono sufficientemente chiare, ma non va sottovalutata la peculiarità delle terapie digitali e della loro modalità di funzionamento che prevede una necessaria interazione con il paziente giacché l'attesa è la capacità della terapia di modificarne il comportamento al fine di migliorarne gli esiti clinici.

Se così è, occorre allora pensare alla possibilità esplicita di coinvolgere il paziente sul piano informativo e formativo sulle terapie digitali per indirizzarlo sia alla consapevolezza della esistenza di tali percorsi terapeutici, sia al loro corretto uso.

Si apre dunque uno scenario che dovrà prevedere la possibilità di preparare correttamente il terreno all'uso delle terapie digitali anche attraverso specifiche iniziative divulgative di *disease and treatment awareness* senza trascurare, a monte, quanto già accennato in merito alla necessità di formazione agli operatori sanitari affinché sviluppino la massima conoscenza e sensibilità verso tali approdi terapeutici che in altri Paesi hanno offerto esperienze con documentati vantaggi.

Riferimenti bibliografici

1. Proposta di legge n. 1208 di iniziativa dei Deputati Loizzo, Molinari e altri in tema di *Disposizioni in materia di terapie digitali*, presentata il data 7 giugno 2023.

2. Digitale-Versorgung-Gesetz - DVG <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/guv-19-lp/dvpmg>

3. Al momento della stesura di questo contributo la proposta di legge risulta assegnata ma l'esame non è ancora iniziato.

4. Ravizza A, Caiani E, Santoro E, Stefanelli S, Sternini F. Come gestire gli aspetti regolatori per le terapie digitali, in Gussoni G. (Editor) "Terapie digitali, un'opportunità per l'Italia". *Tendenze Nuove* 2021; Numero Speciale 1/2021: 15-36.

5. L'art. 6 della direttiva 2001/83/UE prevede che nessun medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza un'autorizzazione all'immissione in commercio delle autorità competenti di detto Stato membro oppure dell'EMA (e così per le successive eventuali estensioni dell'autorizzazione).

6. La direttiva 2001/83/UE e smi è stata recepita nell'ordinamento italiano con d.lvo. 219/2006 (Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano).

7. Corte di Giustizia, sentenza del 19 gennaio 2023, cause riunite C495-21 e C496-21.

8. Frasson S, Gussoni G, Recchia G. Lo sviluppo clinico delle terapie digitali in Italia. In: Gussoni G, Pomero F, Pomero F (Editors) "Terapia digitali, una necessità per l'Italia". *Tendenze Nuove* 2024; Numero Speciale 1/2024. Passoni Editore.

9. Si pensi all'ambito cosmetico dove la funzione primaria del prodotto deve coincidere con quella normativamente assegnata, essendo tuttavia riconosciute funzioni ancillari, secondarie che possono contribuire a prevenire l'insorgenza di patologie. Regolamento 2009/1223/UE art. 2.1, lett. a).

10. Health Advances & Digital Therapeutics Alliance. Guidance to Industry Classification of Digital Health Technologies. June 2023. <https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2023/06/Guidance-to-Industry-Classification-of-Digital-Health-Technologies-2023Jun05.pdf>

11. Sul tema del diritto alla salute come diritto finanziariamente condizionato che assume comunque veste di "nucleo irriducibile" si vedano - *ex multis* - le sentenze della Corte Costituzionale n. 304/1994 e n. 267/1998.

12. Il Regolamento menziona il tema della prescrizione solo con riferimento ai «dispositivi su misura» definiti come dispositivi fabbricati appositamente sulla base di una prescrizione scritta di qualsiasi persona autorizzata dal diritto nazionale in virtù della sua qualifica professionale, che indichi, sotto la responsabilità di tale persona, le caratteristiche specifiche di progettazione, e che è destinato a essere utilizzato solo per un determinato paziente esclusivamente al fine di rispondere alle sue condizioni ed esigenze individuali.

13. Tar Lombardia, Milano, sez. IV, sent. n. 833/2020.

14. Testo Unico delle leggi sanitarie, RD n. 1265/1934, art. 122.

15. Art. 1, lett. f), Regolamento (UE) 2022/720 relativo all'applicazione dell'articolo 101, paragrafo 3, del trattato sul funzionamento dell'Unione europea a categorie di accordi verticali e pratiche concordate.

16. L'art. 102 del TULLS sancisce che l'esercizio della farmacia non può essere cumulato con quello di altre professioni o arti sanitarie.

17. In argomento si veda anche il DM 26 gennaio 2023 "individuazione delle fattispecie di pubblicità di dispositivi medici che non necessitano di autorizzazione ministeriale" (sia per i dispositivi medici che i medico-diagnostici in vitro).

Sviluppo clinico delle terapie digitali in Italia

Lo sviluppo clinico delle terapie digitali (Digital Therapeutics - DTx) è la fase della ricerca e sviluppo nella quale vengono prodotte le prove cliniche di efficacia, tollerabilità e qualità del software.

A differenza dei farmaci, per i quali sono disponibili linee-guida internazionali di sviluppo clinico generali e specifiche per le diverse indicazioni terapeutiche, e in alcuni casi anche dettagliati documenti regolatori di indirizzo, per le DTx qualità e quantità delle prove non sono ancora del tutto pienamente definite.

Sulla base delle definizioni disponibili, delle normative esistenti o in sviluppo, e della esperienza maturata in altri Paesi, riteniamo tuttavia che sia possibile fornire alcune indicazioni per lo sviluppo clinico delle DTx in Italia (e per il riconoscimento quali DTx di software sperimentati in altri contesti geografici) in modo che sia possibile promuovere la ricerca e lo sviluppo di nuove DTx nel nostro Paese ed incentivare gli investimenti nazionali ed internazionali.

1. Definizioni

Secondo la definizione ISO/TR 11147:2023 - supportata ed orientata dalla Digital Therapeutics Alliance - le DTx sono “... *software per la salute che hanno l'obiettivo di trattare o alleviare una malattia, un disturbo, una con-*

¹Direttore Scientifico, Fondazione RIDE2Med

²Presidente, Fondazione RIDE2Med

³Vice-Presidente Fondazione Tendenze Salute e Sanità
Co-Founder e CEO daVi Digital Medicine

dizione clinica o una lesione generando ed erogando un intervento medico che ha un impatto terapeutico positivo e dimostrabile sulla salute di un paziente⁽¹⁾.

Sebbene concetto e definizione di terapie digitali siano ancora indicate in modo diverso nei Paesi che già le utilizzano, come ad esempio *Digitally Enabled Therapy* nel Regno Unito⁽²⁾ e *Digitally-Delivered Treatments* negli Stati Uniti⁽³⁾, e non vi sia al momento una precisa ed uniforme indicazione sotto il profilo regolatorio, l'autorevolezza della International Organization for Standardization, la più importante organizzazione mondiale per la definizione di norme tecniche, consente di indicare questa come definizione di riferimento per le diverse attività di interesse sulle DTx, prime tra tutte la ricerca e lo sviluppo.

La definizione comporta una serie di implicazioni ai fini della qualifica di un software per la salute come Digital Therapeutic:

- essendo il software destinato ad un uso medico, l'applicazione rappresenta un dispositivo medico (*software as medical device*), ed esso deve essere sottoposto a certificazione secondo la normativa di riferimento;
- l'intervento medico deve essere generato direttamente dal software;
- l'impatto terapeutico, ovvero l'effetto clinico della DTx, deve essere positivo e pertanto rappresentare un beneficio clinico che consideri sia efficacia che tollerabilità;
- tale beneficio clinico deve essere dimostrato con le modalità accettate dalla comunità scientifica e regolatoria.

In generale le DTx presentano un profilo di tollerabilità migliore rispetto ai farmaci e pertanto esporrebbero il paziente ad un rischio minore. Tale minor rischio che interessa la tollerabilità non esime dal fatto che le dichiarazioni (*claims*) di efficacia delle DTx debbano essere basate - indipendentemente dalla classe di rischio - su prove cliniche condotte con una metodologia sovrapponibile a quella richiesta per i farmaci a parità di indicazione, senza invocare "eccezionalismi digitali" che non trovano giustificazione alcuna⁽⁴⁾.

2. Obiettivi di sviluppo clinico

Gli obiettivi di sviluppo delle DTx in Italia sono basati su una serie di riferimenti normativi e sono rappresentati da:

2.1 Certificazione Dispositivo Medico

Per immettere sul mercato italiano un dispositivo medico è necessaria la marcatura CE, la quale dimostra la conformità ai requisiti del Regolamento

(UE) 2017/745. A tale fine, il fabbricante precisa e motiva il livello di evidenze cliniche necessario a dimostrare il rispetto dei pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione, che dev'essere appropriato in considerazione delle caratteristiche del dispositivo e della sua destinazione d'uso.

Il Regolamento stabilisce per i dispositivi medici la necessità di dimostrare un beneficio clinico, ovvero l'efficacia e la tollerabilità clinica, oltre alla sicurezza, del software. Questa dimostrazione dovrebbe essere realizzata attraverso una indagine clinica, nella quale *“gli endpoint contemplano la destinazione d'uso, i benefici clinici, le prestazioni e la sicurezza del dispositivo. Gli endpoint sono determinati e valutati secondo metodologie scientificamente valide. L'endpoint primario è adeguato al dispositivo e clinicamente pertinente”*.

2.2 Qualifica/Convalida Digital Therapeutic

Un dispositivo medico può essere qualificato/convalidato come Digital Therapeutic se rispetta le caratteristiche descritte da ISO/TR 11147:2023 e dai documenti accessori prodotti dalla Digital Therapeutic Alliance, relativi ai requisiti delle prove (*“la sicurezza, l'efficacia e il valore di una DTx saranno giudicati in primo luogo dalle autorità di regolamentazione e, successivamente, convalidati dall'esterno dalla varietà di utenti e acquirenti/pagatori che beneficiano dei DTx; pertanto, le prove presentate devono supportare il percorso normativo e le indicazioni scelte”*).

La qualifica di DTx non rappresenta al momento una procedura inserita in un percorso regolatorio e viene pertanto fornita dal produttore o da altri stakeholder, eventualmente assistiti da esperti nei processi di convalida.

2.3 Inserimento nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)

L'inserimento nei LEA ai fini di un rimborso nazionale delle DTx in Italia è oggetto al momento della Proposta di Legge c1208 *“Disposizioni in materia di terapie digitali”*. Seppure non si tratti ancora di norma, l'articolo 4 fornisce indicazione ai fini dello sviluppo clinico delle DTx che intendano perseguire l'obiettivo del rimborso in Italia: *“ai fini del suo inserimento nei LEA, è necessario che una terapia digitale sia stata oggetto di almeno due studi clinici con evidenze di alta qualità”*.

Anche se il rimborso non rappresenta un obiettivo da perseguire obbligatoriamente, è probabile che la modalità valutativa associata al rimborso rappresenti un significativo momento di valorizzazione del profilo della DTx.

2.4 Acquisto da parte del Servizio Sanitario Regionale

È una modalità già operativa per dispositivi medici digitali con altre finalità (ad esempio *Patient Monitoring*)⁽⁵⁾, per la quale non abbiamo ancora informazioni sufficienti per l'utilizzo in un piano medico.

Mentre i primi 2 obiettivi (2.1 e 2.2) interessano tutte le DTx (la certificazione è condizione necessaria, non sufficiente per la qualifica di DTx), gli ultimi 2 (2.3 e 2.4) riguardano le sole DTx per le quali vi sia interesse ad ottenere un rimborso.

Pertanto, il primo obiettivo per lo sviluppo di una DTx è definire le modalità e la generazione di prove sufficienti ad ottenere la certificazione (autocertificazione o certificazione rilasciata da un Organismo Notificato a seconda della classe di rischio, che a nostro giudizio dovrebbe essere sempre non inferiore a IIa in considerazione del rischio associato alla erogazione di un intervento terapeutico inadeguato o mal progettato), il secondo obiettivo è definire le modalità e la generazione di prove sufficienti a qualificare il software come Digital Therapeutic da parte di esperti, associazioni, comitati ed istituzioni, il terzo obiettivo (nelle more della approvazione della Proposta di Legge c1208) è definire le modalità per la generazione di prove sufficienti a consentire al Comitato di valutazione di cui all'articolo 3 di giudicare positivamente le caratteristiche del dispositivo medico, affinché AGENAS possa qualificare come DTx tale terapia e procedere con l'eventuale istruttoria ai fini dell'inserimento nei LEA.

3. Piano di sviluppo clinico

La natura degli studi e la quantità dei dati necessari a soddisfare l'obiettivo della certificazione come dispositivo medico e della convalida come DTx (ed a maggior ragione, del rimborso) non sono necessariamente sovrapponibili. È peraltro ampiamente possibile che uno stesso studio possa concorrere al raggiungimento di più di uno degli obiettivi sopra enunciati.

Possiamo suddividere lo sviluppo delle DTx, ovvero il processo attraverso il quale viene prodotta la *clinical evidence* necessaria per i diversi obiettivi dello sviluppo, nelle seguenti fasi.

3.1 Fattibilità

Gli studi di fattibilità “*sono effettuati per acquisire le informazioni preliminari sul dispositivo al fine di pianificare adeguatamente ulteriori fasi di*

sviluppo dello stesso, comprese le modifiche di progettazione". È la fase in cui si valuta l'accettabilità e l'usabilità della candidata DTx su un numero limitato di persone, non necessariamente pazienti (se non in condizioni nelle quali la malattia in esame comporta specifiche limitazioni d'uso). Si tratta di studi che condizionano lo sviluppo successivo e che permettono di verificare la "bio-disponibilità" del principio attivo digitale.

3.2 Pilota

È la fase in cui viene generata l'ipotesi di beneficio clinico per la candidata DTx. Tale fase si basa in genere su uno studio clinico randomizzato e controllato di tipo pilota (*pilot*) il quale non ha la finalità di dimostrare il beneficio, quanto di ipotizzarlo in modo rapido ed economico. Viene condotto di norma su un numero limitato di pazienti, per brevi tempi di trattamento, con endpoint spesso auto-riferiti dal paziente e non osservati da un medico. Lo scopo principale di questa fase è consentire al produttore di decidere in modo informato - limitando pertanto i rischi dell'investimento di risorse e di tempo - sulla progressione del progetto alla successiva fase, che presenta la percentuale prevalente di tempi e costi dell'intero sviluppo.

Nella esperienza attuale, in alcuni casi questa fase pilota (che non rappresenta una richiesta regolatoria) viene omessa e il produttore preferisce realizzare direttamente la fase di conferma, limitando in tale modo la possibilità di acquisire informazioni che possano consentire di orientare lo sviluppo successivo, assumendosi un maggior rischio di fallimento a fronte di un risparmio economico e di tempo.

Sebbene le pubblicazioni degli studi pilota in genere segnalino la necessità di condurre successive verifiche dei risultati emersi, non è raro osservare un uso improprio nel proporre tali risultati come "conferma".

3.3 Confermatória

La verifica del beneficio clinico richiesta per certificare e qualificare una DTx è ottenuta nella fase dello sviluppo clinico confermatório. Tale verifica richiede la esecuzione di indagini (spesso definite *pivotal*) progettate e condotte secondo modelli e modalità in grado di fornire una prova convincente della efficacia e della tollerabilità.

Le caratteristiche di tali prove devono essere approfondite in termini di qualità, di quantità e - in modo specifico per le DTx - di contesto sociale e sanitario nel quale vengono realizzate. Si tratta pertanto di discutere quale metodologia devono seguire gli studi, quanti studi devono essere

condotti prima delle valutazioni per gli scopi sopra precisati, quali contesti di svolgimento possano essere accettati o non accettati per gli studi da valutare in Italia e condotti in altri Paesi.

3.3.1 *Qualità delle prove - Quali studi?*

Gli studi clinici randomizzati e controllati (RCT) sono da tempo considerati il “*gold standard*” per la generazione delle prove sugli interventi sanitari, per la loro capacità di controllare i bias dovuti ai fattori di confondimento e di assicurare pertanto validità interna.

Sebbene oggetto di discussione in merito a possibili alternative, nessuna di queste è al momento in grado di eguagliare la qualità degli RCT i quali, se progettati e condotti correttamente, forniscono informazioni che sono accettate da tutti gli stakeholder - in particolare gli enti regolatori - come valide per sostenere le affermazioni conclusive sulla efficacia e sicurezza.

A questa qualità fanno riferimento i promotori della Proposta di Legge c1208 quando riportano “studi clinici con evidenze di alta qualità”: tutte le DTx approvate dalla FDA sono state sviluppate con RCT confirmatori in modo analogo allo sviluppo del farmaco⁽⁶⁾. Analogamente, in Germania, tutte le Digital Health Applications che risultavano incluse nell’elenco tedesco DiGA al 30 settembre 2023 (in buona parte dei casi riferibili a DTx) erano basate su studi con disegno randomizzato controllato⁽⁷⁾.

Una recente revisione sistematica di tutti gli studi clinici relativi a DTx registrati sul sito ClinicalTrials.gov fino all’8 agosto 2023 ha identificato un totale di 280 studi eleggibili, classificati in trattamento di una malattia (141, 50,4%), gestione di una malattia (120, 42,9%) e miglioramento di una funzione della salute (19, 6,8%). Gli studi più rappresentati interessavano disturbi mentali e comportamentali, disturbi neurologici e disturbi endocrini, nutrizionali e metabolici. Gli studi controllati randomizzati hanno rappresentato il 67,5% degli studi completati.

Tutti questi dati stanno ad indicare che l’utilizzo del modello confirmatorio o pivotal per le DTx, con il rigoroso disegno RCT, è ampiamente fattibile.

Di seguito vengono trattati alcuni aspetti di rilievo per la pianificazione degli RCT confirmatori per le DTx.

Disegno

Gli studi confirmatori o *pivotal* hanno come riferimento metodologico il disegno sperimentale randomizzato e controllato, con un campione in grado di fornire la potenza statistica adeguata per verificare le dif-

ferenze ipotizzate fra i diversi trattamenti.

La durata del trattamento deve essere coerente con l'uso previsto della terapia (generalmente, settimane nel caso in cui la DTx eroghi una terapia cognitivo-comportamentale, mesi nel caso di educazione sanitaria e supporti).

Popolazione interessata

I partecipanti allo studio clinico devono essere rappresentativi della popolazione di pazienti alla quale si intende destinare la DTx, e riferibili a un campione di studio di dimensioni adeguate, in modo che i risultati possano essere ragionevolmente generalizzati alla popolazione di interesse. Questo è importante per gestire eventuali bias, promuovere prestazioni adeguate e generalizzabili alla popolazione di pazienti prevista, valutare l'usabilità e identificare le circostanze in cui il modello potrebbe avere prestazioni inferiori⁽⁸⁾.

Comparatori e cecità

Gli RCT richiedono che le candidate DTx siano confrontate con un controllo. La natura e la tipologia del comparatore sono tuttora oggetto di discussione.

Nel caso dei SaMD, la creazione dell'equivalente di un controllo *placebo* pone particolari sfide, riconosciute anche dalla FDA, che afferma che *“può essere impegnativo costruire un controllo placebo che sembri funzionare come il dispositivo in sperimentazione ma non fornisca alcuna terapia”*.

Le DTx possono avere diverse forme di comparatori e strategie di controllo. In revisioni di letteratura è emerso che circa la metà degli studi analizzati ricorreva a pazienti in lista d'attesa (*waiting list*) o trattati in modo usuale (*Treatment As Usual* - TAU), mentre l'altra metà utilizzava controlli *sham*. Solo uno studio utilizzava un comparatore attivo e solo come parte di un RCT a 3 bracci che includeva un controllo TAU per il confronto principale.

L'FDA descrive come *sham* l'equivalente di un controllo placebo negli studi farmacologici, ovvero *“un dispositivo inefficace (o una procedura simulata o eventualmente un farmaco o un prodotto biologico) utilizzato in condizioni progettate per assomigliare il più possibile alle condizioni d'uso in esame”*.

A differenza dei placebo utilizzati negli studi sui farmaci, i controlli *sham* per gli studi DTx possono essere molto variabili, costruiti in modo da escludere o trasformare le caratteristiche principali dell'intervento e lasciare solo una funzione ausiliaria. Ad esempio, Somryst di Pear Thera-

peutics ha utilizzato come controllo *sham* un software separato che non include un effetto terapeutico per l'insonnia ma solo elementi minori del software da testare.

Data l'ampiezza dei contenuti e delle applicazioni della DTx, è improbabile che ci sia un approccio unico per la progettazione delle condizioni di controllo. Secondo alcuni autori, dato il profilo generale di basso rischio delle DTx, in molti casi si potrebbe optare per un controllo minimo o addirittura un confronto con lista d'attesa. Sebbene questi possano sovrastimare gli effetti del trattamento, possono essere un'opzione valida negli studi su grandi popolazioni condotti nel contesto del mondo reale.

Endpoint di efficacia

Comprendere gli endpoint di una sperimentazione clinica è fondamentale per valutare l'efficacia e la sicurezza di un nuovo farmaco. Gli endpoint specificano gli outcome che i ricercatori intendono misurare per determinare se il trattamento sperimentale è superiore a un placebo o superiore o non-inferiore a un trattamento standard.

Gli endpoint dovrebbero essere clinicamente rilevanti per l'indicazione d'uso della DTx, e di fatto i medesimi utilizzati per i farmaci impiegati nelle stesse indicazioni terapeutiche. A titolo di esempio, nel caso di una DTx per l'ipertensione arteriosa, l'endpoint primario è rappresentato dalla riduzione della pressione arteriosa sistolica e/o diastolica, mentre per una DTx per l'insonnia cronica l'endpoint primario dovrebbe essere la variazione nella scala ISI - Insomnia Severity Index. Altri esempi di endpoint primari sono la riduzione del peso, la riduzione di emoglobina glicata nei pazienti diabetici, l'astinenza da fumo. In certi casi (se il periodo di osservazione lo consente) potrebbero riguardare la valutazione di eventi clinici importanti (ricoveri ospedalieri, eventi cardiovascolari, etc) o addirittura la sopravvivenza a medio/lungo termine. In linea di massima non dovrebbero essere invece considerati endpoint primari nella conduzione di uno studio che abbia come obiettivo la certificazione o, ancora meno ai fini della rimborsabilità, outcome poco solidi come il miglioramento della qualità della vita.

Valutazione del profilo di sicurezza

Accanto alla valutazione in termini di efficacia, gli studi pivotal devono fornire informazioni anche sui possibili effetti indesiderati associati al trattamento in sperimentazione, così da misurarne il rapporto beneficio/rischio. Anche le DTx possono infatti provocare effetti indesiderati, seb-

bene meno severi rispetto a quelli causati dai farmaci e spesso più gestibili. Cambiamento dell'umore, affaticamento fisico/mentale, senso di frustrazione, cefalea, vertigini, reazioni emotive, nausea o aggressività sono quelli più frequentemente documentati. Come accade per le terapie tradizionali, un'attenta valutazione degli effetti indesiderabili associabili all'intervento digitale potrà avvenire anche con studi post-marketing o di dispositivo-vigilanza, una volta che la terapia digitale è stata immessa sul mercato, così da ottenere informazioni su popolazioni più ampie ed eterogenee e sulla sicurezza nel lungo termine.

Contesto dello studio (sperimentale/artificiale vs vita reale)

Gli RCT condotti come prova sostanziale di efficacia delle DTx sono realizzati, analogamente a quanto avviene per i farmaci, in contesti nei quali le diverse variabili relative all'impiego dell'intervento sono controllate attraverso la selezione dei pazienti, il mascheramento del trattamento etc. In tale modo si ottiene una elevata validità interna e la garanzia di risultati statisticamente e clinicamente adeguati per sostenere affermazioni conclusive sulla efficacia, ma più i criteri di selezione sono restrittivi e minore diventa la validità esterna (generalizzabilità/rappresentatività) di questi risultati.

In ambito farmacologico l'introduzione di selettivi criteri di inclusione/esclusione ha in prevalenza il significato di evitare l'esposizione di soggetti che potrebbero avere effetti indesiderati derivanti dal trattamento sperimentale. Considerato il minor rischio rispetto ai farmaci, per le DTx possono essere previsti RCT in condizioni d'uso proprie della vita reale (real-world evidence - RWE) anche in fase pre-autorizzativa, e studi di osservazione in fase post-autorizzativa, con l'obiettivo di confermare i risultati di RCT precedenti in un contesto più allargato e rappresentativo.

Molte aziende che sviluppano DTx adottano una combinazione di studi clinici randomizzati e RWE, un approccio che è generalmente considerato una *best practice* e che noi condividiamo e raccomandiamo.

Pubblicazione dei risultati

La Digital Therapeutics Alliance, in un documento di indirizzo, riporta che *“le prove che stabiliscono la sicurezza, l'efficacia e il valore delle DTx devono essere pubblicate su riviste con revisione tra pari e analizzate costantemente man mano che i prodotti DTx raggiungono un pubblico più ampio”*⁽⁹⁾.

3.3.2 Quantità delle prove - Quanti studi?

Un singolo risultato clinico sperimentale di efficacia, non supportato da altre prove indipendenti, non è solitamente considerato un adeguato supporto scientifico per una conclusione di efficacia.

Per tale motivo le autorità regolatorie in genere richiedono, quale requisito standard di efficacia per l'approvazione di un nuovo farmaco, la conduzione di "almeno due studi pivotal, adeguati e ben controllati".

Riteniamo che tale requisito, per malattie ad elevata prevalenza, debba essere riferito anche ai fini della qualifica DTx e del rimborso, in quanto la riproducibilità dei dati è un aspetto fondamentale per la garanzia di efficacia.

3.3.3 Sede delle prove - Dove eseguirle?

Le DTx agiscono attraverso dinamiche di informazione-interazione-motivazione del paziente, all'interno delle quali gli aspetti sociali e culturali possono svolgere un ruolo non irrilevante. Il contesto sanitario e sociale nel quale viene sviluppata la DTx può condizionare pertanto, in modo più o meno rilevante, la sua efficacia.

Tale situazione è già contemplata ad esempio in Germania, dove ai fini dell'inserimento nell'elenco DiGA le autorità tedesche richiedono che i dati siano generati da studi condotti in Germania, o in Paesi assimilabili dal punto di vista socio-culturale.

In Italia tale criterio non è previsto né ai fini della immissione in commercio da parte del Ministero della Salute né nella Proposta di Legge c1208.

Riteniamo che gli studi condotti in Italia soddisfino implicitamente tale principio, mentre per gli studi condotti all'estero che interessano DTx che richiedano la commercializzazione ed eventualmente il rimborso in Italia, il fabbricante debba produrre la propria valutazione sulla appropriatezza del contesto di sviluppo, che l'Autorità pertinente valuterà caso per caso.

4. Sviluppo clinico ed aspetti tecnologici delle terapie digitali

Uno degli aspetti maggiormente discussi sulle DTx riguarda la possibilità di modificare il software durante lo sviluppo confirmatorio e, successivamente e più in generale, che il software possa evolvere sulla base di algoritmi di Intelligenza Artificiale. Il rationale per queste proposte deriva

dalla considerazione che il software è oggetto di rapide evoluzioni tecnologiche, che possono intervenire durante il ciclo di vita del prodotto e spesso all'interno della fase di validazione clinica.

Tale tema è stato trattato in dettaglio in precedenti pubblicazioni^(10, 11) alle quali si rimanda per un approfondimento.

Sulla base delle considerazioni di questi Autori, riteniamo che durante lo sviluppo clinico confermatario:

- per il software del principio attivo digitale (con effetto diretto su efficacia e tollerabilità della DTx) ogni modifica dovrà essere sottoposta a nuova valutazione di efficacia e approvazione regolatoria, ad eccezione delle modifiche strettamente necessarie per aspetti di sicurezza o per intervenire su bug del software;
- per il software degli eccipienti, possono essere apportate modifiche dopo notifica al Comitato Etico che ha rilasciato l'autorizzazione alla sperimentazione.

4.1 Intelligenza artificiale e DTx

Le terapie digitali abilitate da intelligenza artificiale (AI) e machine learning hanno la potenzialità non solo di tracciare ma anche di prevedere gli esiti clinici, di effettuare interventi proattivi basati sull'evidenza e di estendere il monitoraggio remoto dei pazienti al di là dei parametri convenzionali. Questi algoritmi di AI possono consentire un apprendimento più rapido e preciso dalle serie di dati del paziente, quali storia medica e fattori legati allo stile di vita, e l'identificazione di modelli e correlazioni che consentono di definire piani di trattamento personalizzati in base alle caratteristiche del singolo paziente. In tale modo, monitorando e regolando continuamente i piani di trattamento, le terapie digitali abilitate da AI (AIxDTx) potrebbero ottimizzare l'efficacia del dispositivo riducendo al minimo gli effetti avversi. Si tratta di un processo decisionale algoritmico personalizzato che deve in ogni caso essere basato sulla convalida delle prove (evidence).

Ad oggi, la FDA (alla quale facciamo riferimento come agenzia primaria per la regolamentazione delle DTx e della AI applicata alla salute) non ha approvato alcun software con AI evolutiva⁽¹²⁾ e queste iterazioni potrebbero richiedere una nuova autorizzazione regolatoria. Per ovviare a questa situazione e consentire lo sviluppo della AI applicata ai dispositivi medici, la FDA sta considerando una nuova opzione, il *Predetermined Change Control Plan*⁽¹³⁾, ovvero un piano di controllo delle modifiche predeterminate, che consente ai produttori di ottenere una pre-approvazione delle

modifiche AI-driven che possano essere adeguatamente convalidate senza necessità di un'ulteriore revisione dell'Agenzia.

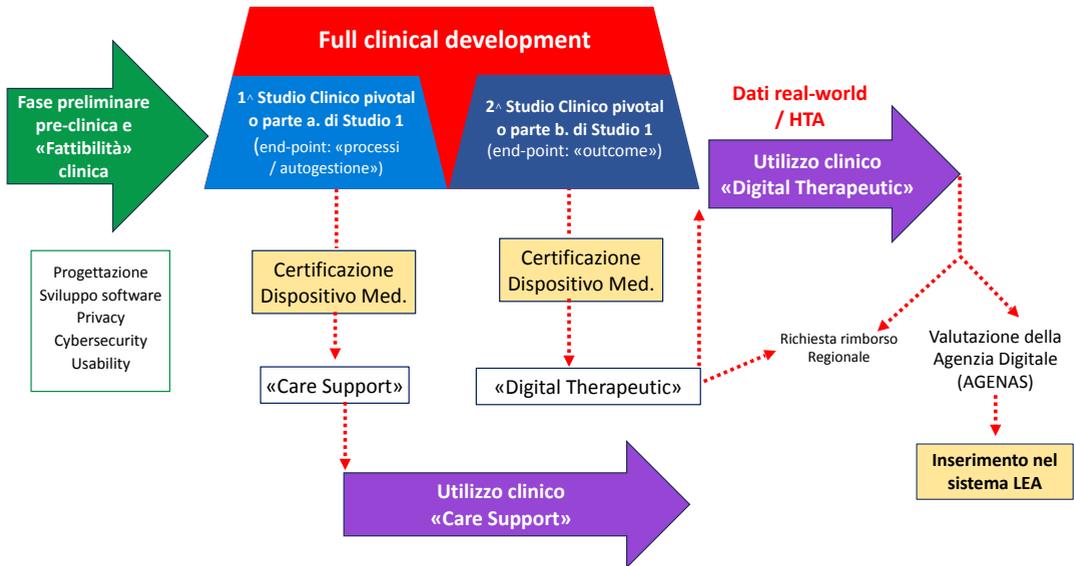
Proponiamo che una simile procedura possa essere considerata ed attuata anche in Europa.

5. Proposta di una ipotesi di sviluppo clinico

A tutto quanto sopra descritto si può aggiungere un'ulteriore prospettiva, che potrebbe introdurre elementi di flessibilità di interesse per i fabbricanti, e cioè che lo sviluppo di una DTx possa essere parte di un percorso multifase, che preveda una tappa intermedia rappresentata dalla certificazione del software con una destinazione d'uso diversa dal trattamento e nella forma di "Care Support". Questo nuovo termine deriva dalla Guidance To Industry elaborata da Digital Therapeutics Alliance e Health Advances⁽¹⁴⁾, dove i *Care Support* sono definiti come "soluzioni digitali per la salute rivolte al paziente e destinate a supportare la gestione autonoma di una specifica condizione medica attraverso risorse educative, raccomandazioni e/o promemoria".

Riteniamo che tale modalità di sviluppo multifase (una proposta è schematizzata in *figura 1*) possa permettere di ottenere benefici significativi innanzitutto per il paziente, e anche per l'ente di sviluppo. Essa consente infatti al paziente di accedere, con tempistiche accelerate, ad un dispositivo medico certificato ("Care Support") che propone al paziente una migliore autogestione della propria malattia o disabilità. Tenuto conto che nella maggior parte dei casi il contenuto del software può ritenersi valido anche ai fini di un miglioramento di *outcome* (obiettivo di una DTx) e non solo di indicatori di processo (obiettivo di un "Care Support"), tale dispositivo potrà o meno evolvere come Digital Therapeutic in fasi successive, nel quale caso il paziente potrà accedere ad un prodotto con benefici documentati sugli esiti della propria malattia, ed eventualmente anche rimborsato dal Servizio Sanitario. Se da un lato è vero che, nella prospettiva del fabbricante e sulla base di valutazioni di marketing strategico, un modello di sviluppo di questo tipo potrebbe apparire non opportuno, per il rischio di assimilazione della DTx ad un prodotto di minore *appeal* a livello clinico, dall'altro lato e sempre per i fabbricanti, lo sviluppo multifase consentirebbe di anticipare l'utilizzo nella pratica medica di un dispositivo che potrà evolvere verso la categoria delle Digital Therapeutics, fornendo un ritorno econo-

Figura 1 - Proposta di modello di sviluppo clinico multifase Care Support → Digital Therapeutic



mico più tempestivo oltre che esperienza per orientare lo sviluppo successivo, la certificazione e la commercializzazione dell'eventuale DTx.

6. Prospettive per ulteriori approfondimenti e considerazioni conclusive

Il miglioramento della gestione e del trattamento delle malattie croniche e/o ad andamento cronico, che rappresentano la maggior causa di sofferenza e disabilità per i pazienti e l'impegno più oneroso per i Servizi Sanitari, è una esigenza sempre più sentita da tutti gli *stakeholder* del sistema salute. Le tecnologie digitali possono offrire un significativo contributo in tal senso, a patto di individuare e perseguire modelli di ricerca e sviluppo che garantiscano una verifica affidabile ed *evidence based* delle proprietà di questi prodotti, e un percorso regolatorio auspicabilmente più chiaro ed armonizzato. Le DTx, per la *claim* terapeutico che le caratterizza, costituiscono la categoria più sfidante all'interno del composito mondo delle tecnologie digitali per la salute, e quella per la quale lo sviluppo clinico ne-

cessità di essere particolarmente rigoroso. Allo stato attuale, l'impegno in R&D per nuove terapie digitali è in Italia notevolmente sottodimensionato rispetto alle potenzialità e alle esigenze. Per giustificare il sostanziale perdurante immobilismo che caratterizza la dimensione delle DTx nel nostro Paese, spesso vengono evocate la "mancanza di chiarezza", l'"assenza di indicazioni", la "confusione regolatoria", "l'attesa per un percorso che consenta di accedere al rimborso SSN". Pur senza negare l'esistenza di alcuni *vulnus* a livello regolatorio, riteniamo che nella gran parte dei casi queste argomentazioni siano strumentali e rappresentino degli alibi per la scarsa capacità o la non volontà di procedere con progetti di R&D di nuove terapie digitali, o di trasferimento in Italia di DTx disponibili altrove. E ciò senza dimenticare che i costi di sviluppo di una DTx sono sensibilmente inferiori (il range è tendenzialmente compreso fra 2 e 4 milioni di Euro) rispetto a quanto avviene nel settore Pharma.

A tutto ciò possiamo aggiungere due considerazioni di carattere generale. Le DTx sono prodotti che agiscono con meccanismi di informazione-interazione-motivazione del paziente, che ha pertanto un ruolo particolarmente attivo per il successo terapeutico: in quest'ottica, la pianificazione degli studi orientati alla produzione di evidenze per le DTx dovrebbe quindi attentamente considerare le dimensioni riguardanti la selezione e la motivazione dei pazienti e dei caregiver, e auspicabilmente il coinvolgimento di loro rappresentanti già dalla fase di definizione dei progetti di studio. In secondo luogo, lo sviluppo clinico delle DTx non può essere scisso dalla creazione di *awareness* fra i professionisti sanitari e i cittadini/pazienti, indispensabile per l'adozione di questi prodotti nella pratica clinica. Come ulteriore sfida per gli sviluppatori di DTx, e tenuto conto della necessità di diffondere l'utilizzo di questi prodotti il più possibile in maniera tempestiva dopo la loro commercializzazione, idealmente il percorso di sviluppo clinico e il programma formativo-informativo che ne favorisca l'adozione dovrebbero essere realizzati con ampia sovrapposizione temporale.

In conclusione, nelle intenzioni degli Autori, questo articolo rappresenta un documento di lavoro preparatorio per un successivo approfondimento esperto che veda la partecipazione dei diversi stakeholder interessati allo sviluppo clinico delle DTx, pazienti, medici, istituzioni, Organismi Notificati, Fondazioni, assicurazioni private ed altri. Oltre che per i punti esposti nell'articolo, l'approfondimento potrà riguardare aspetti specifici non trattati o solo marginalmente trattati nel documento, come il possibile ruolo svolto dai Servizi Sanitari Regionali, o se per gli studi di

usabilità di una candidata DTx è necessaria o meno l'autorizzazione di un Comitato Etico, e così via. Quanto proposto in questo articolo va dunque inteso come una proposta di lavoro da sottoporre alla revisione della letteratura e alla discussione delle parti interessate, a seguito delle quali potranno essere formulate e pubblicate una serie di raccomandazioni esperte.

Riferimenti bibliografici

1. <https://www.iso.org/standard/83767.html>
2. <https://www.england.nhs.uk/mental-health/adults/nhs-talking-therapies/digital/assessment-criteria/>
3. Watson A, Chapman R, Shafai G, Maricich YA. FDA regulations and prescription digital therapeutics: evolving with the technologies they regulate. *Front Digit Health* 2023; 3: 1086219.
4. Editorial. Is digital medicine different? *Lancet* 2018; 392: 95.
5. <https://www.portalediabete.org/le-ultime-novita-a-livello-regionale-volte-ad-ampliare-laccesso-alle-nuove-tecnologie-per-il-monitoraggio-del-diabete-e-favorire-la-gestione-da-remoto-dei-pazienti/>
6. Lutz J, Offidani E, Taraboanta L, Lakhan SE, Campellone TR. Appropriate controls for digital therapeutic clinical trials: a narrative review of control conditions in clinical trials of digital therapeutics (DTx) deploying psychosocial, cognitive, or behavioral content. *Front Digit Health* 2022; 4: 823977.
7. Spitzenverband Digitale Gesundheitsversorgung e.V. Market development of digital health applications (DiGA Report). October 1, 2020 - September 30, 2023. <https://digitalversorgt.de/wp-content/uploads/2024/01/DiGA-Report-2023-eng.pdf>
8. Lexchin J, Graham J, Herder M, Jefferson T, Lemmens T. Regulators, pivotal clinical trials, and drug regulation in the era of COVID-19. *Int J Health Serv* 2021; 51(1): 5-13.
9. Digital Therapeutics Alliance. DTx Value Assessment & Integration Guide. May 2022 https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2022/05/DTx-Value-Assessment-Guide_May-2022.pdf
10. Torous J, Andersson G, Bertagnoli A, Christensen H, Cuijpers P, Firth J, Haim A, Hsin H, Lewis S, Mohr DC, Pratap A, Roux S, Sherrill J, Arean PA. Towards a consensus around standards for smartphone apps and digital mental health. *World Psychiatry* 2019; 18: 97-98.

11. Ravizza A, Ciani O, Ferrari A, Grigolo S, Perrone F, Ravot E, Santoro E, Sternini F. Clinical evaluation of digital therapeutics. In Gussoni G (Editor) “Digital therapeutics: an opportunity for Italy, and beyond. *Tendenze Nuove* 2021; Special Issue 4/2021: 71-104.

12. Food and Drug Administration. Good Machine Learning Practice for Medical Device Development: Guiding Principles. <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/good-machine-learning-practice-medical-device-development-guiding-principles>

13. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/predetermined-change-control-plans-medical-devices>

14. Health Advances & Digital Therapeutics Alliance. Guidance to Industry Classification of Digital Health Technologies. June 2023. <https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2023/06/Guidance-to-Industry-Classification-of-Digital-Health-Technologies-2023Jun05.pdf>

Silvia Calabria¹, Carlo Piccinni², Oriana Ciani³, Eugenio Santoro⁴,
Francesco Petracca⁵, Renza Barbon Galluppi⁶, Nello Martini⁷

La governance delle terapie digitali: HTA, accesso e rimborso

Le criticità della regolamentazione nazionale ed europea per la valutazione e l'accesso delle terapie digitali

La disciplina di riferimento per l'immissione in commercio delle terapie digitali, nonché i principi e le norme in materia di indagini cliniche e sorveglianza post-marketing, sono contenuti nel Regolamento (UE) 2017/745 dei dispositivi medici (DM)⁽¹⁾, applicabile su tutto il territorio dell'Unione Europea (UE) a partire dal 26 maggio 2021, sebbene questo rimandi ai singoli Stati membri le decisioni relative a valutazione, accesso ed eventuale rimborso di tali strumenti. Ai sensi del Regolamento UE 2017/745, le terapie digitali sono giuridicamente qualificate come DM, e sono ricomprese tra i Medical Device software (MDSW), ulteriormente dettagliati dal Medical Device Coordination Group 2019-11 (Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation EU 2017/745

¹Referente Area Editoriale, Fondazione ReS (Ricerca e Salute)

²Referente Area Ricerca, Fondazione ReS (Ricerca e Salute)

³Professore Associato di Pratica, SDA Bocconi School of Management,
Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS)

⁴Responsabile dell'Unità di Ricerca in sanità digitale e terapie digitali,
Laboratorio di Metodologia della Ricerca Clinica, Dipartimento di Oncologia Clinica,
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

⁵Ricercatore SDA Bocconi School of Management,
Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS)

⁶Paziente esperto in tecnologia digitale per la salute, Unitelma-FSK-ADPEE
Presidente onorario UNIAMO, Rete Malattie Rare odv

⁷Presidente, Fondazione ReS (Ricerca e Salute)

- MDR and Regulation EU 2017/746 - IVDR)⁽²⁾. Per la definizione specifica di terapia digitale, ci si può riferire alle linee guida ISO/TR 11147:2023 “*Health informatics - Personalized digital health - Digital therapeutics health software systems*”⁽³⁾.

Le terapie digitali, in quanto DM, possono essere commercializzate in tutti gli Stati membri solo se conformi ai requisiti previsti per dotarsi di marcatura CE (Requisiti Generali di Sicurezza e Prestazione - RGSP), secondo la classe di rischio a cui il DM appartiene, con particolare riferimento ai profili di *cybersecurity*, sicurezza dei dati e usabilità dell'app.

I test di sicurezza e clinici necessari e sufficienti per l'ottenimento della conformità CE possono essere utili a definire l'innovatività tecnologica, ma non per valutare l'innovatività terapeutica del DM. Infatti, le terapie digitali, poiché destinate a erogare un vero e proprio intervento terapeutico alla stregua dei medicinali, necessitano del più elevato grado di evidenze a sostegno dei benefici clinici, dell'efficacia e della sicurezza derivanti da studi clinici metodologicamente appropriati. Attualmente, il Regolamento (UE) 2017/745 non fornisce raccomandazioni standardizzate sulle modalità di sperimentazione clinica (per es. randomizzate, controllate, di conferma e con adeguata dimensione campionaria e durata di trattamento e follow-up - secondo gli standard promossi dalla *evidence based medicine* e dalla migliore letteratura internazionale) utili alla produzione di evidenze necessarie alla dimostrazione del grado di innovazione terapeutica. Inoltre, dopo aver generato le necessarie evidenze è fondamentale definire il valore terapeutico aggiuntivo (VTA), tenendo conto del guadagno in salute per il paziente, dell'impatto sul budget e del profilo di costo-efficacia delle terapie digitali. Tutto questo rientra tra le procedure di *Health Technology Assessment* (HTA), che a oggi risultano applicate in modo limitato e fortemente eterogeneo tra gli Stati membri dell'UE. Una loro definizione standardizzata faciliterebbe i piani di sviluppo clinico delle aziende produttrici e garantirebbe uniformità di posizionamento delle terapie digitali all'interno dei percorsi di cura (PDC) e di conseguenza dei relativi percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA)⁽⁴⁾, se presenti, nonché delle procedure di autorizzazione, acquisto, rimborso, di adozione nella pratica medica e di accessibilità per il paziente.

Le lacune sopra riportate fanno sì che, mentre per i medicinali le procedure di negoziazione di prezzo e rimborso si possano basare sul VTA e sui benefici economici in termini di risparmi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) così come valutati dall'Agenzia Italiana del Farma-

co (AIFA), per le terapie digitali non sia stato ancora chiarito il processo, in capo al Ministero della Salute (Mds), per stabilirne il valore. Il Mds non ha esercitato finora funzioni di negoziazione di prezzo e rimborso con riferimento alle terapie digitali e/o ad altre singole tecnologie sanitarie. Tuttavia, il Mds si occupa dell'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), connessi anche ai processi di rimborsabilità e di codifica delle prestazioni e del sistema di classificazione Diagnosis Related Groups (DRG) e rimborsabilità dei DM. Semplificando quindi, il percorso di rimborsabilità di una terapia digitale potrebbe passare da una procedura di negoziazione di prezzo e rimborso sul singolo prodotto, sulla falsariga dell'approccio in vigore per i farmaci, sfruttando procedure proprie di AIFA. Oppure il percorso di rimborsabilità di una terapia digitale potrebbe configurarsi come quello di DM integrati in servizi compresi nei LEA, lasciando poi in capo alle Regioni, alle Aziende Sanitarie, alle Centrali di Acquisto, la responsabilità di acquistarli e negoziare con i produttori le forniture. Dal punto di vista della rimborsabilità, il ruolo principale del Mds sarebbe dunque quello di designare l'eventuale inclusione nei LEA o in codifiche apposite. Questo secondo approccio è coerente con l'impianto del Programma Nazionale HTA (PNHTA) 2023-2025 recentemente decretato⁽⁵⁾.

Tali criticità, che già riguardano altre Digital Health Technologies (DHT) come i digital drug supportⁱ, di cui alcuni già disponibili nel panorama italiano, nell'immediato futuro diventeranno ancora più rilevanti. Un'ulteriore e non meno importante criticità italiana è rappresentata dall'assenza di normative specifiche sull'obbligo di interoperabilità tra software di gestione dell'assistenza sanitaria (a partire dal Fascicolo Sanitario Elettronico - FSE e dalla tessera sanitaria), nonché sulla privacy, sicurezza e disponibilità in uso primario e secondario dei dati prodotti in continuo

ⁱ I *digital drug support* sono applicazioni (*Software as Medical Device* - SaMD) associate a una terapia farmacologica che possono essere collegate a un dispositivo medico fisico. Il *Digital Drug Support* eroga un intervento per ottimizzare l'utilizzo del farmaco attraverso modifiche comportamentali del paziente, attraverso il miglioramento di monitoraggio, misurazione e/o somministrazione del medicinale, quindi di una gestione personalizzata del percorso di cura che preveda azioni correttive, anche ai fini dell'aderenza alla terapia. I *Digital Drug Support* si possono far ricomprendere tra le DHT dirette al paziente, come sottocategoria di Care Support [Recchia G., Farmacista Ospedaliero, Telemedicina e Medicina Digitale: nuovi percorsi formativi per il Farmacista Ospedaliero. *Pharmastar Digital Medicine Magazine*, febbraio 2024]

dalle DHT. La possibilità di utilizzo regolato di tali informazioni favorirebbe in modo uniforme e standardizzato la sorveglianza e la valutazione post-marketing (soprattutto in un contesto di *fast track authorization*) della terapia digitale, con produzione continua di evidenze su sicurezza, beneficio clinico, efficacia e costo-efficacia in contesti reali.

Diversi Stati (in particolare Germania, Francia, Belgio e Regno Unito) hanno avviato iniziative di governance delle DHT che provano a fare fronte alle criticità sopra descritte. Seppure nella consapevolezza che queste iniziative siano riflesso degli specifici assetti sanitari e meccanismi di finanziamento dei singoli Paesi, alcuni aspetti risulterebbero trasferibili al contesto del SSN italiano (*tabella 1*), per una integrazione produttiva⁽⁶⁻⁸⁾.

Alla luce delle criticità normative illustrate e delle diverse esperienze europee diventa sempre più urgente, nel nostro Paese, una normativa adeguata che regolamenti le DHT. Infatti, se da un lato è vero che la norma può solo seguire l'innovazione, occorre evitare che questa giunga in ritardo e ci si trovi nella necessità di doverla inseguire, con conseguenze negative su diversi fronti: pazienti, operatori sanitari, comunità e mercato.

In sostanza, considerando che le DHT sono ormai una realtà, la definizione di una normativa specifica non aiuta soltanto il regolatore nei processi di valutazione, accesso e rimborso, ma tutti gli stakeholder, compresi i medici prescrittori e i pazienti, e consente alle aziende produttrici di avere ben chiaro il campo di azione anche all'interno del nostro Paese. È stato dimostrato, infatti, che il fattore normativo e regolatorio ha un impatto positivo sull'utilità percepita e sulla facilità di utilizzo di una innovazione⁽⁹⁾. Ciò, ancora di più, dovrebbe portare le Istituzioni a velocizzare l'iter normativo, anche attraverso la stesura di linee guida specifiche, per incoraggiare la percezione positiva dell'uso della terapia digitale, favorendo un circolo virtuoso tra approccio culturale e regolatorio.

Le procedure di Health Technology Assessment delle terapie digitali

L'HTA è un processo multidisciplinare che utilizza metodi espliciti per determinare il valore di una tecnologia sanitaria in diversi momenti del suo ciclo di vita. Lo scopo è informare il processo decisionale per promuovere un sistema sanitario equo, efficiente e di qualità⁽¹⁰⁾. Le procedure di HTA possono essere applicate anche nell'ambito delle DHT, incluse le te-

Tabella 1 - Gli aspetti trasferibili all'Italia di alcune esperienze europee di governance delle terapie digitali

<p>Il sistema tedesco prevede:</p> <ul style="list-style-type: none"> • che le terapie digitali siano valutate dallo stesso ente che si occupa di medicinali; • una potenziale rimborsabilità quando il prodotto risponde a determinati requisiti e la cui valutazione di beneficio clinico sia supportata da evidenze derivanti da studi sperimentali adeguati, nonché studi prospettici comparativi per terapie digitali di classe IIb; • $\geq 20\%$ del prezzo rimborsato sulla base dei risultati (Payment by results); • <i>Fast-track</i>: la valutazione provvisoria in <i>real life</i>, per verificarne l'utilità e la fattibilità della integrazione del prodotto nel PDTA, non verificabile in condizioni di sperimentazione; • la dimostrazione di interoperabilità anche con il sistema di cartelle cliniche; • l'accesso a tutte le informazioni relative alla produzione; • l'anonimizzazione e l'invio dei dati degli assistiti a un database nazionale.
<p>Il sistema francese prevede:</p> <ul style="list-style-type: none"> • il rimborso di applicazioni per il telemonitoraggio, oltre che di terapie digitali, destinate all'impiego in cinque patologie (insufficienza cardiaca, insufficienza renale, insufficienza respiratoria, diabete e dispositivi cardiaci impiantabili) • l'obbligo di trasparenza dell'algorithmo che sottende alla terapia digitale; • che venga favorita l'interoperabilità tramite accesso condiviso dei dati in tempo reale o monitoraggio convenzionale; • un percorso di accesso precoce per le <i>digital health app</i> con rimborso per 1 anno.
<p>Il sistema belga prevede:</p> <ul style="list-style-type: none"> • una stratificazione per livello di validazione (che afferisce a enti diversi) delle terapie digitali; • ai fini del rimborso, una procedura incentrata sulla fattibilità di integrazione nella pratica clinica e l'eventuale successivo posizionamento all'interno del percorso di cura della terapia digitale.
<p>Il sistema inglese prevede:</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'accessibilità ad altri fornitori di servizi assistenziali dei dati raccolti e generati, ai fini dell'interoperabilità e della facilitazione della fornitura di servizi sanitari, in formato strutturato per l'uso da parte di tutte le persone coinvolte nell'assistenza al paziente; • <i>value-based pricing recommendations</i>.

rapie digitali, che competono per le stesse scarse risorse disponibili per le altre tecnologie sanitarie da indirizzare a investimenti che massimizzino il beneficio complessivo per il sistema.

Nell'ambito delle DHT, e in modo specifico anche nel caso delle tera-

pie digitali, i metodi e le linee guida di HTA tradizionali hanno bisogno di essere aggiornati e rivisti per tenere in considerazione alcune peculiarità associate all'utilizzo di queste tecnologie. La valutazione delle tecnologie digitali è pertanto complessa per via di alcune caratteristiche distintive che rendono il processo più sfidante rispetto alla valutazione di altre tecnologie sanitarie, quali farmaci e altri DM⁽¹¹⁾.

Il primo elemento che contraddistingue le DHT è la natura incrementale del loro processo di sviluppo tecnologico, caratterizzato dalla continua evoluzione, dalla possibilità di monitorare in *real-time* il loro impatto e dall'opportunità di adattare continuamente il contenuto dell'intervento sulla base degli input raccolti. La natura adattiva di queste tecnologie rende estremamente complessi gli studi di natura sperimentale, i quali presuppongono che la tecnologia oggetto di indagine abbia raggiunto uno stadio stazionario e non venga sottoposta ad alcuna modifica nel corso della valutazione. Nel caso specifico delle terapie digitali, inoltre, i meccanismi d'azione che potenzialmente generano i benefici in termini di *outcome* possono essere estremamente articolati e multiformi, al punto che risulta oltremodo complesso identificare con certezza relazioni causali riconducibili all'intervento nella sua interezza.

Un secondo elemento che contraddistingue la valutazione delle DHT è relativo alla loro natura interattiva e al fatto che il loro utilizzo sia mediato da fattori esterni. Con ancora maggiore enfasi rispetto al caso di altri DM, per una gran parte delle DHT e anche delle terapie digitali, l'effettiva efficacia può infatti dipendere non solo dalle caratteristiche intrinseche dell'innovazione tecnologica, ma anche dalle modalità con cui questa viene utilizzata. Nel caso di applicazioni rivolte ai pazienti, ciascun individuo può aderire all'intervento in modo soggettivo con conseguenti problemi nella relazione tra il grado di aderenza e l'efficacia dell'intervento⁽¹²⁾. La centralità degli utilizzatori, specialmente nel caso delle terapie digitali di natura comportamentale, è associata anche a una ulteriore sfida: quella legata alla fidelizzazione e alla continuità nell'utilizzo, con tassi di abbandono elevati riscontrati a livello sperimentale e *real-world* che confermano le difficoltà nel sostenere longitudinalmente gli sforzi associati all'utilizzo. Di tale discontinuità nell'utilizzo va tenuto debitamente conto quando si valutano le implicazioni sui benefici e si considerano fattori anche di natura economica. L'interazione con le DHT è inoltre mediata da fattori esterni, quali connessione Internet stabile e disponibilità di supporti adeguati, che di fatto costituiscono possibili barriere all'accesso di cui tener conto nelle

valutazioni. Nel complesso, diversamente dal caso dei farmaci, in cui sono soprattutto i fattori di natura biologica che potenzialmente influenzano l'impatto della tecnologia, per le terapie digitali maggior rilevanza è assunta da fattori di natura socio-economica quali età, status sociale e alfabetizzazione digitale.

Inoltre, come si avrà modo di evidenziare nel paragrafo successivo, l'HTA delle terapie digitali deve tener conto delle implicazioni organizzative associate all'introduzione delle DHT nell'ambito dei PDTA: tali implicazioni sono tipicamente specifiche rispetto al contesto, con la conseguenza che i processi di *change management* adottati in una organizzazione per favorire l'implementazione della DHT sono raramente trasferibili *tout court* ad altri. Pertanto, tecnologie risultate efficaci in un contesto potrebbero non riscontrare gli stessi benefici quando estese a un altro che non dispone delle stesse procedure o che non ha attivato le stesse strategie di implementazione.

Gli elementi passati in rassegna evidenziano le ragioni che rendono la valutazione delle DHT e delle terapie digitali tanto complessa e contribuiscono a spiegare perché le raccomandazioni di HTA relative a questo tipo di tecnologie siano ancora oggi raramente disponibili⁽¹³⁾. Sono pertanto necessarie strategie e metodologie in grado di valutare le tecnologie digitali tenendo conto delle loro caratteristiche distintive. Le soluzioni prospettate dovrebbero andare nella direzione della flessibilità, con meccanismi dinamici e adattivi in grado di sostenere scelte robuste sin dal principio, ma anche aperti ad aggiornare le raccomandazioni sulla base dell'evoluzione dei dati accumulati *real-world* e di conseguenza delle nuove evidenze disponibili.

Sebbene alcuni contributi nella letteratura scientifica abbiano evidenziato che i *framework* di valutazione finora proposti non siano del tutto adeguati perché non coprono tutti i domini *core* dell'HTA⁽¹⁴⁾, sono state pubblicate varie raccomandazioni che vanno nella direzione di favorire la definizione di un *framework* multidimensionale che guardi all'intero ciclo di vita della terapia digitale, potenzialmente anche integrando, almeno in termini di strategia di generazione delle evidenze necessarie, le fasi pre-market e post-market spesso considerate in maniera disgiunta⁽¹⁵⁾.

Tali raccomandazioni mirano a rivedere incrementalmente le modalità con cui ciascuno dei domini previsti dall'HTA *Core Model* andrebbe applicato nel caso delle tecnologie digitali. Ad esempio, per quanto riguarda l'efficacia clinica, nell'ambito di DHT si segnala il passaggio da una foca-

lizzazione su *outcome* esclusivamente sanitari a una che ricomprende anche outcome non strettamente clinici ma che considerano anche la componente sociale, quali ad esempio l'*empowerment*⁽¹⁶⁾ e l'autonomia del paziente nella gestione della sua condizione di salute, oppure un miglioramento tangibile nella relazione medico-paziente. Tali *outcome* sono tra quelli già valutati nell'ambito del *framework* DiGA (applicazioni sanitarie digitali) attivo in Germania e possono essere inseriti nel dossier oggetto di valutazione quale evidenza a supporto dell'inserimento nella *directory* del sistema.

In Italia, la recente Proposta di Legge C1208 "Disposizioni in materia di terapie digitali"⁽¹⁷⁾, pur prevedendo l'istituzione di un Comitato di valutazione su terapie digitali e DHT e pur chiarendo che ai fini del loro inserimento nei LEA è necessario che esse siano oggetto di almeno due studi clinici con evidenze di alta qualità, non fa chiarezza sugli *outcome* su cui basare questa valutazione e i livelli di evidenza scientifica degli studi ritenuti sufficientemente adeguati.

Il Regolamento (UE) 2017/745 sui DM, a cui afferiscono le terapie digitali, chiarisce che la valutazione dell'efficacia del *software* debba essere basata su dati clinici e le evidenze cliniche siano crescenti all'aumentare della classe di rischio a esso associata.

Alcuni Paesi europei sono andati oltre e hanno definito il livello di evidenza scientifica che deve essere garantito al fine di inserire terapie digitali e DHT nel contesto assistenziale. Per esempio, nel Regno Unito il National Institute for Health and Care Excellence raccomanda la scelta del disegno dello studio appropriato per lo scopo previsto dalla DHT, con una certa preferenza per gli studi controllati randomizzati⁽¹⁸⁾. Sulla base di queste esperienze, sarà necessario integrare e dettagliare l'attuale Proposta di Legge italiana, per meglio definire gli "studi clinici con evidenze di alta qualità", utili all'inserimento nei LEA.

Una possibile strategia nell'identificare i livelli di evidenza scientifica potrebbe prendere in considerazione le prove di efficacia provenienti da studi clinici randomizzati di superiorità (che confrontano l'intervento digitale rispetto a un placebo digitale o a un controllo), le prove di efficacia provenienti da studi clinici randomizzati di non inferiorità (che confrontano l'intervento digitale rispetto a un controllo) e gli studi che dimostrano l'assenza di effetti collaterali ed eventi avversi importanti associati alla terapia digitale o alla DHT.

Altre raccomandazioni vanno nella direzione di integrare la valutazio-

ne con ulteriori domini che sono specifici per le tecnologie digitali oppure di rivedere marginalmente il contenuto di quelli già previsti dai modelli tradizionali per tenere conto di alcuni elementi caratteristici. Ad esempio, la usabilità, intesa come qualità dell'interazione tra l'utente e la tecnologia, andrebbe monitorata continuamente, sia in fase di sviluppo e validazione della terapia digitale, sia a seguito dell'implementazione tramite apposite metriche. Inoltre, domini di *assessment* più tradizionali, come ad esempio quello relativo alla *safety*, andrebbero ripensati nel caso delle DHT per tenere conto dei rischi associati alla scarsa qualità del contenuto riportato nelle applicazioni e delle relative fonti, oltre che alla gestione dei dati in termini di *privacy* e *cybersecurity*. Tutte queste informazioni dovrebbero *essere* ricomprese nel Consenso Informato, redatto anche con il contributo del paziente e/o del caregiver, fin dalla progettazione dello studio.

Un ulteriore dominio di particolare rilevanza è quello relativo alle considerazioni di natura etica: l'arrivo delle DHT, in particolare delle terapie digitali, è stato accolto con grande interesse e aspettative per le loro potenzialità di rafforzare l'accesso alle cure e ridurre le disuguaglianze. Tali attestazioni sono, però, raramente accompagnate da evidenze associate, sottolineando la necessità di colmare questo vuoto e di orientare le scelte di acquisto e rimborso delle tecnologie digitali anche sulla base del loro impatto certificato sull'equità, in termini strategici, culturali e tecnici, anche considerando i benefici a livello ambientale che deriverebbero dalla riconfigurazione digitale di percorsi e terapie.

Da ultimo, proprio in considerazione dell'alta rilevanza del contesto organizzativo nella valutazione dell'impatto delle DHT, il *framework* di valutazione MAST (*Model for Assessment of Telemedicine application*), un modello proposto per soluzioni di telemedicina, prevede una fase di analisi della trasferibilità dell'evidenza ad altre strutture rispetto a quelle in cui è stata originariamente prodotta⁽¹⁹⁾.

L'impatto dell'HTA aumenta con un adeguato livello di coinvolgimento dei portatori di interesse, se accompagnato con le misure necessarie affinché l'oggettività della valutazione non risulti compromessa.

Per concludere, le DHT promettono di trasformare l'assistenza sanitaria, ma la loro adozione è stata finora subottimale anche a causa di indicazioni normative e decisioni di copertura carenti o incomplete. È necessario un quadro di valutazione multidimensionale per scopi normativi, politici, organizzativi e di copertura basato sul ciclo di vita delle DHT. Questo quadro deve comprendere oltre alla dimensione economica (costi, costo-efficacia-

cia e impatto sul budget), anche il monitoraggio di sviluppo, aggiornamento e manutenzione delle applicazioni, l'adeguata classificazione ed evidenze cliniche a supporto, inclusi effetti su *patient empowerment* e altri costrutti psico-sociali, i test di usabilità, la sicurezza (inclusa protezione della *privacy* e *cybersecurity*), e l'attenzione rispetto alla dimensione dell'equità. Da ultimo, ma non meno importante, una valutazione adeguata delle DHT non può prescindere da un'accurata valutazione di impatto organizzativo e di eventuali strategie di implementazione che facilitino un'adozione efficace in contesti diversi, tenendo conto della presenza eventuale di un PDTA.

Il ruolo delle terapie digitali nella *Connected Care* per l'equità di accesso

Riforma dell'assistenza territoriale secondo PNRR e DM77

Affinché le terapie digitali possano rientrare a pieno titolo nell'armamentario terapeutico, non basta risolvere le criticità regolatorie e di rimborsabilità discusse precedentemente, ma è necessario attuare un forte ripensamento del loro ruolo all'interno del modello della *Connected Care*. A tal fine, in accordo alla Missione 6 Salute del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR)⁽²⁰⁾, occorre intervenire con riforme e investimenti correttamente destinati, per implementare una "*Connected Digital Health Care*" focalizzata su cura, prevenzione, rete, programmazione, ricerca, accessibilità e sostenibilità.

Le DHT, pertanto, devono essere esaminate e discusse anche in funzione del contributo che possono dare alla *Connected Care*, in tema di assistenza sanitaria di prossimità, come peraltro previsto dal Piano Nazionale della Cronicità⁽²¹⁾.

La *Connected Care*, intesa come presa in carico integrata del paziente con patologia cronica in riferimento all'assistenza di prossimità, rappresenta la vera riforma del sistema sanitario, le cui necessità e urgenza sono state drammaticamente evidenziate dalla pandemia CoViD-19. In quest'ottica il DM 77 "Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio Sanitario Nazionale"⁽²²⁾, in ottemperanza a quanto previsto dalla Missione 6 del PNRR, ridisegna completamente l'assistenza di prossimità e il modello organizzativo.

In tale contesto, le DHT come terapie digitali e *digital drug support* devono essere funzionali al grande processo di riforma della sanità terri-

toriale. Risulta necessario, quindi, integrare le DHT nell'ambito dell'assistenza ai pazienti cronici e per i diversi bisogni assistenziali, facendole diventare strumenti impiegati nei diversi luoghi di cura previsti dal nuovo modello organizzativo, quali Centrali Operative Territoriali (COT), Ospedali di Comunità (OdC) e Case di Comunità (CdC), Hospice, Assistenza Domiciliare Integrata (ADI), compresi i servizi domiciliari, e le Residenze Sanitarie Assistite (RSA). A titolo di esempio basti solo pensare agli innumerevoli vantaggi che le DHT potranno dare all'attività delle COT che sono chiamate a coordinare, tracciare e monitorare la presa in carico e le transizioni fra i diversi luoghi di cura dei pazienti e, pertanto, a gestire i dati dei singoli assistiti⁽²³⁾.

Si tratta di un cambiamento profondo con grandi implicazioni culturali e organizzative, anche perché, nel sistema attuale, i servizi e le modalità di assistenza del paziente seguono procedure di accesso, valutazione scientifica, rimborsabilità e prezzo separate tra di loro e gestite da strutture, direzioni generali e dipartimenti diversi all'interno del MdS e delle Regioni.

È pertanto necessario pensare a un modello di *empowerment* organizzativo⁽¹⁶⁾ che preveda la partecipazione attiva anche della persona assistita e della sua rete privata in una logica di co-progettazione, perché la sua partecipazione e quella del caregiver al processo di cura siano centrali e non si generino situazioni di "fragilità digitale"⁽²⁴⁾ che si aggiungerebbero a condizioni di criticità già esistenti.

Le terapie digitali all'interno dei PDTA delle patologie croniche e ad andamento cronico

Allo scopo di far rientrare le DHT a pieno titolo nella *Connected Care* delle patologie croniche, risulta essenziale che queste siano inserite all'interno dei PDC e a loro volta nei PDTA, documenti ufficiali che descrivono la gestione delle patologie attraverso tutti i setting assistenziali interessati, compreso chi fa cosa, dove e con quale responsabilità⁽⁴⁾.

In questa prospettiva, le terapie digitali non devono seguire uno sviluppo autonomo e separato dalle altre DHT dirette al paziente⁽²⁵⁾, ma essere integrate in modo funzionale in tutte le fasi della presa in carico globale del paziente. Esse devono diventare parte integrante del percorso, alla stregua di altri componenti quali farmaci e altri DM.

Le DHT trovano applicazione in diverse fasi del percorso di presa in carico globale, a partire dalla valutazione del bisogno di salute, attraverso l'accompagnamento all'assistenza più appropriata, fino alle fasi terminali

del paziente, al fine di favorire il più possibile la continuità ospedale-territorio-domicilio⁽²⁶⁾. Inoltre, una volta in commercio, al momento della prescrizione dell'intervento terapeutico, il medico potrebbe optare per una terapia digitale o per un supporto digitale a un farmaco (*digital drug support*).

In questa prospettiva, dovrebbe essere prevista anche un'ipotesi di posizionamento nel PDC e di conseguenza nel PDTA della terapia digitale. Una possibile metodologia per arrivare a tale posizionamento, prima di tutto, richiede l'identificazione dei PDTA regionali pubblicati ufficialmente, che sono raccolti sistematicamente nel database di PDTA Net (<https://fondazioneres.it/pdta/>)⁽²⁶⁾. Una volta identificati tutti i PDTA di una specifica patologia, si dovrebbero smontare nelle loro componenti principali e valutare il corretto posizionamento della terapia digitale attraverso un percorso collaborativo e coordinato di tutti gli stakeholder per quella determinata patologia (ideatore e fabbricante della tecnologia, professionisti sanitari, legislatori e pazienti). Individuata la posizione della terapia digitale, i PDTA devono essere poi rimontati, portando, quindi, alla costruzione di PDTA aggiornati per favorire l'*empowerment* organizzativo. Tale integrazione deve svolgersi nel rispetto dell'equità di cura e del coinvolgimento dei rappresentanti del paziente, e contestualmente deve mirare a ridurre la possibilità di interventi inappropriati, senza comunque perdere di vista la sostenibilità economica. Infine, con l'integrazione della terapia digitale nei PDTA, data l'opportunità di raccogliere dati specifici, sarà possibile costruire nuovi indicatori in grado di migliorare la valutazione del processo e degli esiti. Pertanto, i dati provenienti dalle terapie digitali, oltre a risultare utili per la gestione del paziente (utilizzo principale), avranno un enorme valore di ritorno informativo come utilizzo secondario per la valutazione, il miglioramento e il controllo delle performance delle prestazioni all'interno del PDTA.

Per favorire l'inserimento delle DHT nei PDTA, questo passaggio dovrebbe essere oggetto di HTA fin da subito⁽⁵⁾.

La multiprofessionalità al servizio delle terapie digitali

A partire dallo studio ingegneristico, passando attraverso la sperimentazione, la valutazione (HTA), l'integrazione nelle linee guida, nei PDC e di conseguenza nei PDTA, fino all'adozione nella pratica medica e, quindi, alla loro accessibilità al paziente, per le terapie digitali è necessaria la collaborazione coordinata di una moltitudine di professionisti, nonché del paziente e del caregiver. Ciò a garanzia di sicurezza, beneficio clinico, effi-

cacia e sostenibilità economica del prodotto che viene immesso in commercio e che è destinato alla cura. In particolare, il VTA di una terapia digitale è definito grazie alla collaborazione multidisciplinare in fase di studio, produzione⁽¹⁰⁾ e poi di HTA all'interno di commissioni di esperti a carattere multiprofessionale, e sulla base di un *dossier* definito e messo a punto nella struttura e nei contenuti dalla stessa Autorità Competente.

Appare evidente, infatti, che la valutazione di tali tipologie di prodotti richieda una serie di competenze congiuntamente volte a definire il grado di innovazione delle terapie digitali e il miglioramento della qualità della vita, sia da un punto di vista tecnologico che terapeutico, che possono essere così sinteticamente identificate⁽⁶⁾:

- tecnico-ingegneristiche, per la valutazione delle caratteristiche tecniche del *software* e dell'*hardware* (riservatezza, sicurezza, tracciabilità, semplicità d'uso ecc);
- cliniche, per la valutazione dei benefici clinici (soprattutto incrementali) conseguenti all'uso;
- metodologiche, per la valutazione della qualità delle evidenze e dell'appropriatezza del piano di sviluppo clinico utilizzato;
- legali, per gli aspetti correlati all'uso dei dati (sensibili o meno) generati o raccolti attraverso il dispositivo;
- economiche, per la determinazione del profilo di costo-efficacia e dell'impatto sul budget conseguente all'adozione;
- organizzative, per la valutazione degli impatti organizzativi e di necessarie strategie di implementazione volte a garantire una erogazione efficace e sostenibile.

La multiprofessionalità è oltremodo importante nella fase di adozione e di sorveglianza post-marketing. Infatti, al fine di avere un reale impatto sul sistema in termini di programmazione sanitaria, oltre che di erogazione di servizi per la salute, le DHT devono essere interoperabili con sistemi già esistenti, quali per esempio registri di patologia, database amministrativi, FSE⁽⁶⁾. Non siamo ancora vicini a uno spazio condiviso di interscambio di dati a livello nazionale, in quanto la questione più complessa da risolvere resta l'autonomia che ogni azienda produttrice di strumenti sanitari e diagnostici ha nello scegliere standard informativi esistenti, di sicurezza e crittazione differenti. Bastano piccole differenze per rendere il dato generato dalla terapia digitale inaccessibile da altri strumenti e non interoperabile, poiché a seconda dell'ospedale o della struttura in cui viene erogata una prestazione sanitaria vengono utilizzate strumentazioni differen-

ti. Alla mancata armonizzazione strumentale tra aziende sanitarie locali e regionali si aggiunge anche l'attuale vuoto normativo per la possibilità di interconnettere i flussi sanitari con dati non sanitari. Pertanto, affinché i sistemi informativi utilizzati dal SSN divengano interoperabili, è necessario creare uno standard nazionale che superi la disomogeneità di tanti (troppi) sistemi tra loro non comunicanti.

L'interoperabilità deve necessariamente originare dalla capacità degli operatori sanitari a lavorare in maniera multidisciplinare, passando dalla visione *a silos* a quella trasversale fin dalla gestione dello specifico dato trattato.

Proposte per la governance delle terapie digitali in Italia

Da questa panoramica emerge chiaramente un vero e proprio vuoto normativo che necessita di essere colmato, per realizzare pienamente l'integrazione delle terapie digitali nel sistema sanitario italiano. Infatti, la commercializzazione, senza le procedure di rimborsabilità e di prezzo, espone le terapie digitali all'acquisto discrezionale da parte delle Regioni e delle ASL, senza assicurare l'unitarietà di accesso per tutti i cittadini, ma accentuando le disuguaglianze già esistenti. Pertanto, è fondamentale definire a livello nazionale le relative modalità di conduzione delle procedure di HTA e di definizione dell'innovatività terapeutica.

Nell'ambito della Missione 6 del PNRR, in accordo al DM77, diventa imprescindibile una governance delle terapie digitali che assicuri le migliori condizioni d'uso, la tutela della salute dei pazienti e la reale integrazione di questi prodotti all'interno dei processi di presa in carico e dei PDTA, dove presenti, delle persone con patologie croniche e multimorbilità, garantendo equità d'accesso ed evitando ulteriori disuguaglianze.

Tale governance dovrebbe poggiare su specifici pilastri, da includere in un'apposita normativa, quali:

- la definizione di un dossier per la valutazione delle terapie digitali;
- la strutturazione di un Osservatorio Nazionale delle terapie digitali;
- la definizione di un modello nazionale di gestione delle terapie digitali.

Proposta di un dossier per la valutazione delle terapie digitali

Al fine di consentire una valutazione appropriata dell'innovatività sia tecnologica che terapeutica delle terapie digitali, risulta fondamentale dotarsi di un *dossier* strutturato che preveda al suo interno informazioni tec-

nico-ingegneristiche, cliniche, metodologiche e legali. Infatti, solo mediante un dossier definito e messo a punto nella struttura e nei contenuti dalla stessa Autorità Competente, quindi valido a livello nazionale, sarà possibile stabilire, con il supporto di commissioni multiprofessionali, il corretto VTA di questi strumenti terapeutici.

In analogia ai farmaci, il VTA delle terapie digitali risulterebbe poi essenziale ai fini della rimborsabilità e della negoziazione del prezzo, per poter affermare l'innovatività terapeutica, in aggiunta a quella tecnologica che porta al miglioramento della qualità della vita.

Il *dossier* adeguatamente strutturato e validato a livello nazionale e presentato dalle aziende produttrici avrebbe lo scopo di permettere all'autorità competente di valutare i prodotti in maniera strutturata e adeguata, grazie a tutte le informazioni necessarie, oltre ad assicurare condizioni uniformi di appropriatezza d'uso e di accessibilità delle terapie digitali tra le varie Regioni, integrando la dimensione nazionale della governance con i modelli organizzativi regionali.

Il dossier proposto, che ricalca in gran parte il dossier farmaci, compresa la descrizione specifica e appropriata degli studi clinici a supporto, dovrebbe rientrare anche nella visione di *framework* HTA multidimensionale, in linea con quanto previsto dal PNHTA, sebbene per le terapie digitali sia presente un problema di generalizzabilità delle evidenze prodotte in altri contesti.

In *tabella 2* si riporta una proposta di schema base di strutturazione del *dossier* per la rimborsabilità e il prezzo delle terapie digitali.

Proposta di un Osservatorio Nazionale delle terapie digitali

Alla luce della riforma digitale del SSN prevista dal PNRR, è fondamentale dotarsi di un Osservatorio Nazionale delle terapie digitali, che possa garantire trasparenza sul loro sviluppo e impiego in Italia.

In linea con alcuni osservatori messi a punto da istituzioni sanitarie per i farmaci (es. l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali e l'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei farmaci di AI-FA), l'Osservatorio Nazionale sulle terapie digitali permetterebbe la gestione di attività di monitoraggio post-marketing e la raccolta dati dalle sperimentazioni cliniche per favorire la ricerca e un ritorno informativo di qualità su tali tecnologie. Tale osservatorio risulterebbe utile a monitorare costantemente l'impiego delle terapie digitali e favorirne l'accesso egualitario e l'appropriatezza d'uso, nonché a consentire una lettura critica alla

Tabella 2 - Proposta di schema base di strutturazione del dossier per la rimborsabilità e il prezzo delle terapie digitali

Introduzione	Tipologie negoziali e informazioni richieste
	Abbreviazioni del <i>dossier</i>
	Avvio e chiusura delle procedure
Descrizione e specifiche del prodotto	Caratteristiche del prodotto
	Stato regolatorio
	Stato brevettuale
	Modalità d'uso
	Motivazioni a supporto della domanda
Descrizione della condizione clinica	Descrizione generale della condizione clinica a cui si applica il prodotto
	Descrizione dei pazienti a cui il prodotto è destinato
	Posizionamento del prodotto nel PDC e nel PDTA
	Numero dei pazienti eleggibili al trattamento
Descrizione degli studi clinici a supporto di efficacia e tollerabilità	Metodologia e risultati degli studi
	Valutazione della innovatività terapeutica del prodotto
	Bisogno terapeutico
	Valore Terapeutico Aggiunto
	Qualità degli studi
	Analisi della sicurezza del prodotto
Prezzi proposti e costi di trattamento	Prezzi e costi di trattamento per il SSN
	Numero di pazienti eleggibili nei primi tre anni di commercializzazione
	Costi per il SSN nei primi tre anni di commercializzazione
	Prezzi e condizioni di rimborsabilità in altri Paesi
	Analisi di impatto sul <i>budget</i>
<i>Executive Summary</i> e valutazioni conclusive	

luce delle migliori evidenze disponibili dando spunti di possibile miglioramento delle stesse terapie digitali. L'Osservatorio Nazionale sulle terapie digitali può favorire, dunque, l'innescarsi di un circolo virtuoso che porte-

rebbe alla produzione di evidenze utili alla definizione del dossier di valutazione, di procedure sempre più standardizzate per lo sviluppo di studi clinici conformi al tipo di tecnologia e alla reale destinazione d'uso di tali interventi terapeutici, e allo svolgimento di analisi di costo-efficacia.

Le informazioni raccolte dall'Osservatorio Nazionale sulle terapie digitali supporterebbero le procedure di HTA (per es. tramite la predisposizione dei capitolati di gara per l'acquisto), il processo di inserimento delle terapie digitali nei PDC e di conseguenza nei PDTA, se presenti e, infine, la vigilanza degli eventuali effetti avversi (alla stregua della farmacovigilanza).

A latere di diverse esperienze già esistenti presso istituzioni sanitarie (per es. Osservatorio SaMD - *Software as Medical Device*, afferente al Centro Nazionale per la telemedicina e le nuove tecnologie assistenziali dell'Istituto Superiore di Sanità - in collaborazione con il Mds) e universitarie (per es. Osservatorio Innovazione Digitale in Sanità del Politecnico di Milano e l'Osservatorio sulla Sanità Digitale di UnitelmaSapienza), che a oggi tuttavia non rispondono pienamente alla necessità di monitoraggio e valutazione delle terapie digitali, la Proposta di Legge C1208 "*Disposizioni in materia di terapie digitali*", presentata il 7 giugno 2023⁽¹⁷⁾, propone l'istituzione di un "Osservatorio permanente delle terapie digitali" presso AGENAS. Secondo l'articolo 3 della Proposta di Legge, il fine di tale Osservatorio è di monitorare e aggiornare tempestivamente gli sviluppi scientifici e tecnologici e fornire annualmente un rapporto sull'evoluzione delle terapie digitali e sulla disponibilità di nuove tecnologie nei seguenti diversi ambiti: malattie cardio-metaboliche; endocrinologia e diabetologia; neuroscienze e salute mentale; malattie respiratorie; aree riabilitative; oncologia. Tuttavia, in futuro è auspicabile che non siano gli ambiti di malattia a definire l'utilizzo delle DHT, ma il relativo bisogno assistenziale della persona.

Altre proposte per una governance delle terapie digitali

Attualmente l'acquisto dei *digital drug support* già disponibili sul mercato, trattandosi di DM, è lasciato alla discrezionalità di Regioni e ASL o è direttamente sostenuto dal cittadino, favorendo la disuguaglianza di accesso alle cure. Nonostante diversi tentativi nell'ultimo ventennio, a partire dalla Commissione Unica sui DM (art. 57 della Legge 289/2002) e a seguire con la Cabina di Regia per l'HTA dei DM e di relativi gruppi di lavoro, non è stata assicurata una governance strutturata dei DM, inclusa la procedura di *clawback*, peraltro mai applicata. È dunque fondamentale realiz-

zare un cambiamento della governance complessiva dei DM, che a oggi non prevede una trattazione specifica per le terapie digitali, ma che per il momento può focalizzarsi sui *digital drug support*, prevedendo, in tutti i casi in cui ne verrà concesso il rimborso, che tali strumenti vengano prescritti dal medico e siano utilizzati sotto il suo controllo. Tale governance si potrebbe poi estendere, con le necessarie modifiche, anche alle terapie digitali che saranno via via disponibili sul mercato.

Complessivamente, la proposta di governance delle DHT dovrebbe seguire un percorso dedicato per le terapie digitali all'interno della cornice definita dal PNHTA, tenendo conto di alcune peculiarità di queste tecnologie⁽⁵⁾.

Verso una regolamentazione nazionale delle terapie digitali

Tutte le proposte avanzate, per non rimanere semplici progetti o esperienze singole, dovrebbero rientrare all'interno di una regolamentazione nazionale delle terapie digitali. Infatti, è necessaria l'introduzione di una normativa primaria che definisca gli assetti istituzionali, le competenze e i rapporti tra Stato e Regioni e contenga al suo interno indicazioni per la governance delle DHT dirette al paziente, come terapie digitali e *digital drug support*, comprendenti le definizioni legislative, del coordinamento tra le diverse normative applicabili, dei fondi per la rimborsabilità e loro ripartizione tra Regioni, delle procedure di valutazione e rimborso a livello nazionale, e dei modelli organizzativi regionali, per la strutturazione di un dossier di HTA di tali prodotti e l'istituzione di uno specifico Osservatorio Nazionale in integrazione alle realtà specifiche già esistenti e operanti.

La diffusione delle terapie digitali, seppur recepite in maniera differente nei contesti regionali, dovrebbe generare evidenze finalizzate al loro inserimento nei LEA in seguito a un'attenta valutazione in ottica multidisciplinare (HTA). L'effettivo inserimento nei LEA si configurerebbe come il riconoscimento delle specificità delle prestazioni terapeutiche digitali, che richiederebbero la definizione quindi di nuove tariffe in base a criteri standard e ben definiti, anche in ottica di aggiornamento delle attuali modalità di presa in carico con nuovi strumenti a supporto.

In parte, a tali necessità si prova a rispondere con la Proposta di Legge C1208⁽¹⁷⁾ che pone le basi per il percorso regolatorio delle terapie digitali, in termini di definizione, Comitato di valutazione, osservatorio e criteri di inserimento nei LEA. In particolare, sebbene la Proposta di

Legge definisca nel dettaglio cosa si intenda per terapia digitale e principio attivo digitale, non chiarisce la classe di rischio del DM per l'appropriata produzione di evidenze cliniche, oltre che per l'ottenimento della marcatura CE. Inoltre, in merito all'istituzione di un Comitato di valutazione, si propone la composizione a dieci membri nominati, di cui cinque dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, tre dall'AGENAS, uno dal MdS e uno dall'AIFA. Tale Comitato di valutazione fornisce indicazioni preliminari e orientative sulle terapie digitali, al fine della loro immissione nel percorso di valutazione *fast-track* (alla stregua di Germania e Francia) per l'inserimento nei LEA, a seguito della produzione di evidenze di alta qualità derivanti da almeno due studi clinici, il cui disegno è ancora da definire.

In conclusione, considerato che le terapie digitali, oltre a essere veicoli di innovazione dovrebbero generare un impatto favorevole sulla salute dei pazienti e ridurre così alcune voci di spesa, sarebbe opportuno istituire un apposito fondo nazionale per il loro acquisto e rimborso da parte del SSN. Solo in questa maniera sarà possibile garantirne l'uniformità e l'uguaglianza di accesso alle cure su tutto il territorio nazionale, in conformità a un SSN universalistico e sostenibile, sancito dalla Costituzione italiana.

Proposte operative contingenti per sviluppatori di terapie digitali

Di fronte all'incertezza della normativa sulle terapie digitali^(1,17) e il valore a oggi esclusivamente nosografico della *Guidance to Industry: Classification of Digital Health Technologies*⁽²⁵⁾ che ha recentemente aggiornato la classificazione delle DHT, è necessario trovare delle soluzioni che supportino lo sviluppo corretto e la commercializzazione delle terapie digitali anche nel periodo che precederà il raggiungimento della normativa specificatamente dedicata.

È infatti pensabile che una DHT, in accordo con la normativa vigente, venga sviluppata e certificata come DM con caratteristiche ricomprese nella definizione di *Care Support*, ovvero con finalità di migliorare la gestione della malattia/disabilità⁽²⁵⁾, consentendo, così, l'accesso al paziente⁽²⁷⁾. Qualora, successivamente, l'utilizzo e l'esperienza d'uso che ne deriva generino evidenze di beneficio clinico e sicurezza, si potrebbe procedere con il completamento di un piano di sviluppo clinico che comprenda sia trial clinici sia studi basati sui dati *real-world*, in grado di giustifica-

re una sorta di evoluzione del DM da *Care Support* a terapia digitale.

Considerando che in base alla normativa vigente la DHT, sia essa un *Care Support* o una terapia digitale, rientra nell'ambito dei DM, il suo acquisto e rimborso rimane prerogativa delle singole Regioni. Pertanto, nel quadro attuale rimarrebbero le criticità legate alla forte eterogeneità tra Regioni in termini di rimborso/accesso che possono essere risolte solo con l'inserimento della specifica DHT nei LEA che però, come noto, prevede un percorso lungo e complesso.

Riferimenti bibliografici

1. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. Official Journal of the European Union 2017.

2. MDCG 2019-11. Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 - MDR and Regulation (EU) 2017/746 - IVDR. October 2019.

3. ISO/TR 11147:2023 Health informatics - Personalized digital health - Digital therapeutics health software systems (2023).

4. Piccinni C, Pedrini A, Calabria S, et al. Costruisci PDTA: Il Pensiero Scientifico Editore; 2020.

5. Ministero della Salute. Decreto 9 giugno 2023. Adozione del programma nazionale di HTA. (23A04922) (GU Serie Generale n.207 del 05-09-2023). 2023.

6. Fondazione ReS, ALTEMS, LS Cube. Digital Medicine. Strumenti terapeutici innovativi per un cambio di paradigma nell'assistenza sanitaria digitale: Fondazione Eli Lilly; 2022.

7. Schmidt L, Pawlitzki M, Renard BY, Meuth S, Masannek L. The three-year evolution of Germany's Digital Therapeutics reimbursement program and its path forward. *npj Digital Medicine* 2024; 7: 139.

8. Ministère du travail de la santé et des solidarités, Pris en charge anticipée numérique (PECAN), 2023

9. Carrera A, Zoccarato F, Mazzeo M, Lettieri E, Toletti G, Bertoli S, Castelnuovo G, Fresa E. What drives patients' acceptance of Digital The-

rapeutics? Establishing a new framework to measure the interplay between rational and institutional factors. *BMC Health Serv Res* 2023; 23(1):145.

10. O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care* 2020;36(3):187-90.

11. Tarricone R, Petracca F, Ciani O, Cucciniello M. Distinguishing features in the assessment of mHealth apps. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2021; 21(4):521-6.

12. Cucciniello M, Petracca F, Ciani O, Tarricone R. Development features and study characteristics of mobile health apps in the management of chronic conditions: a systematic review of randomised trials. *npj Digital Med* 2021; 4(1): 144.

13. Yan K, Balijepalli C, Druyts E. The Impact of Digital Therapeutics on Current Health Technology Assessment Frameworks. *Frontiers in digital health* 2021; 3:667016. Epub 2021/10/30. doi: 10.3389/fdgth.2021.667016.

14. Moshi MR, Tooher R, Merlin T. Suitability of current evaluation frameworks for use in Health Technology Assessment of mobile medical applications: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 2018; 34(5):464-75.

15. Tarricone R, Petracca F, Cucciniello M, Ciani O. Recommendations for developing a lifecycle, multidimensional assessment framework for mobile medical apps. *Health Econ* 2022; 31 Suppl 1(Suppl 1):73-97.

16. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. La valutazione partecipata dell'umanizzazione per il miglioramento delle cure. Supplemento, I Quaderni di Monitor 2019.

17. Loizzo, Molinari, Andreuzza, Bergamini Davide, Cavandoli, Piero, Zinzi. Camera dei Deputati n° 1208. Proposta di Legge "Disposizioni in materia di terapie digitali" presentata il 7 giugno 2023. 2023.

18. National Institute for Health and Care Excellence. Evidence standards framework for digital health technologies. 2022.

19. Kidholm K, Ekeland AG, Jensen LK, Rasmussen J, Pedersen CD, Bowes A, Flottorp SA, Beck M. A model for assessment of telemedicine applications: mast. *Int J Technol Assess Health Care* 2012; 28(1): 44-51. Epub 2012/05/24. doi: 10.1017/s0266462311000638.

20. Governo italiano - Consiglio dei Ministri. Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza. 2021.

21. Ministero della Salute. Piano Nazionale della Cronicità. Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del

15 settembre 2016. 2016.

22. Ministero della Salute. DECRETO 23 maggio 2022, n.77. Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio sanitario nazionale. G.U. n.144/2022. 2022.

23. Age.NA.S. La Centrale Operativa Territoriale: dalla realizzazione all'attivazione. Monitor. Supplemento 20222022.

24. FNOPI. Nuove fragilità digitali: le proposte della FNOPI 2023. Available from: <https://www.fnopi.it/2023/10/19/welfair-fnopi-digitale/>

25. Wade B, Abraham J, M C. Guidance to Industry: Classification of Digital Health Technologies. June 2023. 2023.

26. Calabria S, Piccinni C, Recchia G, Santoro E, Grigolo S, Martini N. [Applications of digital medicine to care pathways: taxonomy, methods, impact on patients, barriers to overcome.]. *Recenti Prog Med* 2022; 113(2):105-13.

27. Recchia G. Digital Therapeutics e Care Supports. Proposta di sviluppo clinico e di percorso regolatorio. *Pharmastar Digital Medicine Magazine*; 2024.

Modelli di business in Italia

Introduzione

Il sistema sanitario italiano sta affrontando diverse sfide, tra cui l'invecchiamento della popolazione (con circa un quarto dei cittadini 65+, un dato secondo solo al Giappone)⁽¹⁾ a fronte di una spesa per la sanità rispetto al PIL inferiore alla media dei Paesi OCSE e ferma a 9 punti percentuali, valore in linea con quello del 2015 e in calo rispetto agli anni della pandemia⁽²⁾. Risulta critica anche la carenza di operatori sanitari: in Italia ci sono circa 6 infermieri ogni 1.000 abitanti, 3 in meno della media dei Paesi OCSE⁽³⁾.

In questo scenario, l'innovazione digitale può ricoprire un ruolo cruciale in Sanità, creando nuove opportunità per migliorare l'accesso alle cure e gestendo in modo più efficace i dati sanitari. Le diverse soluzioni innovative, dalla Telemedicina all'Intelligenza Artificiale, promettono infatti di personalizzare i trattamenti, accelerare le diagnosi e potenziare la ricerca clinica. Un'adozione su larga scala delle tecnologie digitali consentirebbe dunque di supportare il sistema sanitario, rendendolo nel complesso più efficiente, responsivo e centrato sul paziente e migliorando complessivamente la qualità dei servizi erogati.

In particolare, le terapie digitali (DTx) potrebbero rappresentare un ulteriore strumento a sostegno del nostro Sistema Sanitario, fornendo soluzioni innovative, supportando la pratica clinica, i pazienti e cittadini. Le

¹Direttrice, Osservatori Sanità Digitale e Life Science Innovation, Politecnico di Milano

²Ricercatore, Osservatorio Life Science Innovation del Politecnico di Milano

³Professore Ordinario di Value-Based Innovation in Health Care, e Responsabile Scientifico degli Osservatori Sanità Digitale e Life Science Innovation, Politecnico di Milano

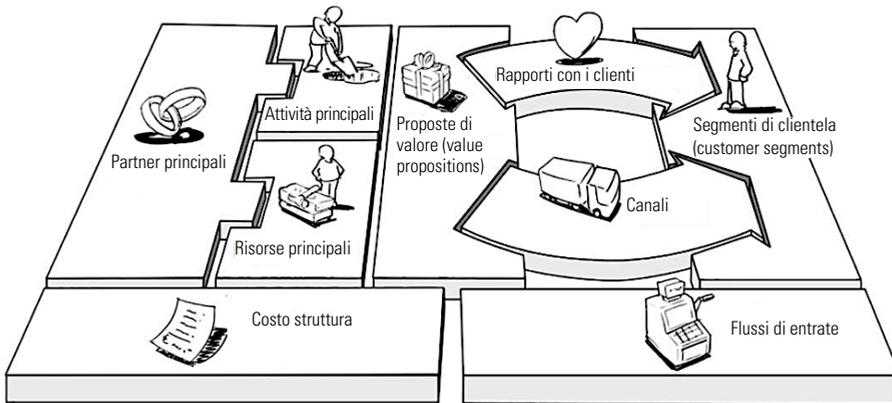
DTx, se adeguatamente diffuse e utilizzate, potrebbero infatti abilitare la personalizzazione delle cure e un più efficace monitoraggio dei pazienti, soprattutto nel caso di malattie croniche. Allo stesso tempo il paziente vedrebbe ulteriormente aumentare il livello di *empowerment* e di consapevolezza nella gestione del proprio stato di salute e, soprattutto, della propria patologia. Infine, le DTx potrebbero facilitare l'accesso alle cure riducendo le barriere geografiche e temporali. Tuttavia, attualmente, l'unico testo normativo in vigore è il nuovo Regolamento sui Dispositivi Medici (MDR) 2017/745, nel quale non sono definiti però i dettagli circa la commercializzazione dei Software as a Medical Device (SaMD). In questo scenario, non essendo stato definito in Italia un modello di business di riferimento per le terapie digitali, occorre identificare e valutare quali possibili approcci adottare.

La necessità di definire modelli di business efficaci per la commercializzazione delle terapie digitali rappresenta una sfida strategica per le aziende produttrici, ma anche per il sistema sanitario, alla luce del comprovato valore aggiunto che tali soluzioni possono apportare alla salute del paziente. Un modello di business adeguato al contesto di riferimento risulta fondamentale per le aziende produttrici affinché possano attrarre gli investimenti necessari e riescano di conseguenza a fornire valore anche a pazienti e professionisti sanitari, rendendo questi trattamenti accessibili. L'importanza di identificare tutte quelle variabili che dovrebbero essere considerate per definire un modello di business sostenibile nel medio-lungo termine si è resa ancora più evidente anche a seguito del recente fallimento di Pear Therapeutics⁽⁴⁾, azienda produttrice della prima terapia digitale approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2017.

Il concetto di modello di business

La definizione del modello di business costituisce una fase fondamentale, in quanto consente l'articolazione strategica e operativa attraverso cui si crea, offre e cattura valore. Negli ultimi anni, il Business Model Canvas si è affermato come lo strumento più utilizzato per descrivere, visualizzare, valutare e ottimizzare i modelli di business. Questo strumento semplifica e riassume con una rappresentazione intuitiva e sistematica la complessità di un modello di business. Sviluppato da Alexander Osterwalder

Figura 1 - Rappresentazione della struttura del Business Model Canvas



Fonte: mod da Osterwalder (2008)

nel 2005, descrive le modalità attraverso le quali un'organizzazione crea, offre e cattura valore, attraverso nove elementi fondamentali (figura 1).

Tra questi elementi, nel caso delle terapie digitali, risultano di particolare interesse la *value proposition* e i *customer segments*, che definiscono e caratterizzano la strategia complessiva adottata per la commercializzazione della propria offerta.

La proposta di valore indica il valore che l'azienda si propone di fornire al cliente, nonché il valore percepito dal cliente stesso. In altre parole, la ragione per la quale il cliente sceglie di rivolgersi ad una determinata azienda piuttosto che a un'altra. La *value proposition* è importante in un'ottica di differenziazione e ha l'obiettivo ultimo di offrire un prodotto o servizio che abbia caratteristiche uniche che lo rendano preferibile ad eventuali concorrenti. Tale vantaggio competitivo deve poi essere adeguatamente ed efficacemente comunicato ai clienti target. Proprio i clienti e la loro selezione e comprensione risultano fondamentali ai fini della sostenibilità del business nel lungo termine. In questo senso, occorre innanzitutto individuare un segmento di clienti specifico, analizzandone i bisogni con il fine di sviluppare un'offerta che risponda effettivamente a tali necessità. Le due macro-tipologie di clienti a cui è possibile rivolgersi sono altre aziende (o *business*) e consumatori finali (o *consumer*). Sulla base del segmento selezionato, si parla di modello B2B (*Business-to-Business*) oppure B2c (*Business-to-consumer*). Le strategie per costruire le relazioni (*custo-*

mer relationships) e i canali (*channels*) adottati dall'azienda possono risultare di conseguenza diversi a seconda della tipologia di cliente, facendo maggiormente leva sulla *user experience* e sulla comunicazione, nel caso di un modello B2c, o sulla collaborazione di lungo termine, quando si instaura un rapporto con un'altra organizzazione. Anche le fonti di guadagno (*revenues streams*) saranno fortemente legate alle scelte strategiche di *value proposition* e tipologie di modello.

Le terapie digitali presentano punti di forza significativi, a partire dai quali le aziende produttrici possono progettare la propria *value proposition*. Basandosi su software clinicamente validati e dimostrati efficaci, le DTx offrono un supporto attivo nella gestione delle patologie, andando oltre alla mera registrazione dei parametri, che è possibile ottenere attraverso una app per la salute, e fornendo prova di efficacia. La certificazione da parte delle autorità regolatorie garantisce la qualità dei dati raccolti durante l'utilizzo delle terapie digitali, contribuendo alla generazione di dati (es. *real-world data*). Questi dati, raccolti in contesti quotidiani, possono essere preziosi per la ricerca di nuovi trattamenti o per valutare l'efficacia delle terapie esistenti, consentendo potenzialmente miglioramenti nei risultati clinici, e generando valore. È importante comprendere vantaggi e svantaggi e, soprattutto, la replicabilità e applicabilità al contesto italiano dei principali modelli di business adottati a livello internazionale in quei Paesi (es. Germania) nei quali le DTx sono già consolidate.

I modelli di business attualmente adottati dalle terapie digitali

Per ottenere una panoramica sulle terapie digitali attualmente disponibili a livello internazionale, l'Osservatorio Life Science Innovation del Politecnico di Milano ha condotto nel 2023 un censimento delle soluzioni in commercio, con l'obiettivo di analizzare le caratteristiche principali dei servizi offerti e i modelli di business adottati dai vari provider, considerando gli elementi chiave (es. *value proposition* e tipologia di clienti).

Sono state individuate e analizzate nel dettaglio 62 terapie digitali, di cui 42 sono applicazioni tedesche di tipo DiGA. Date le peculiarità del contesto tedesco e considerando che un'altra parte significativa delle terapie digitali analizzate è commercializzata negli Stati Uniti, dove le assicurazioni rivestono un ruolo fondamentale, emerge chiaramente come la

quasi totalità delle soluzioni richiede la prescrizione medica e sia rimborsata dalle assicurazioni dei pazienti. Di conseguenza, è prevalente un modello di tipo B2B per la maggior parte delle terapie digitali esaminate. Questo significa che le terapie vengono pagate direttamente dalle assicurazioni alle aziende produttrici tramite il rimborso, che rappresenta dunque la fonte prevalente dei flussi di ricavi delle DTx.

Più nel dettaglio, i principali modelli di tipo B2B identificati sono (il primo dei quali definibile anche come Business-to-Government/B2G):

- da azienda a servizio sanitario pubblico: in questo caso, le DTx vengono pagate da enti sanitari, pubblici o convenzionati, o dall'assicurazione sanitaria nazionale pubblica (come avviene in Germania). Questo modello è diffuso anche grazie alle politiche volte a favorire l'adozione di soluzioni di salute digitale nella pratica clinica, ma può essere meno applicabile in contesti diversi (es. l'Italia è caratterizzata da un servizio sanitario pubblico e priva di programmi ad hoc per accelerare l'approvazione di soluzioni digitali, come avviene in Germania con la fast-track);

- da azienda ad assicurazione privata: le assicurazioni private possono proporre le DTx come servizio aggiuntivo ai propri clienti oppure rimborsarle. Questo modello è comune nei Paesi senza assicurazione sanitaria nazionale, come gli Stati Uniti;

- da azienda ad un'altra azienda: questo modello coinvolge, oltre al provider, un'azienda ad esempio farmaceutica o biomedicale. L'azienda produttrice vende la DTx alla seconda azienda, che ne diventa il distributore. È possibile anche che un'azienda acquisti una DTx per distribuirla gratuitamente, adottando un modello non-profit. Questo può portare benefici come la raccolta e l'analisi di real-world data per la ricerca clinica.

Per quanto riguarda in particolare il secondo ed il terzo caso, sono identificabili diverse strategie di *value proposition*:

- modello in licenza: il produttore concede in licenza la propria DTx a un'altra azienda o a un'assicurazione privata, che risultano essere i principali partner chiave. Un esempio è un'azienda che vende una terapia digitale alle assicurazioni sanitarie;

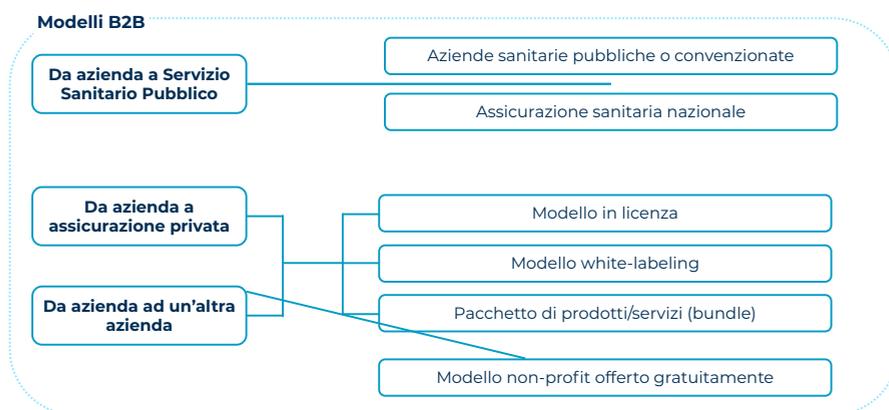
- modello con pacchetto di prodotti/servizi (bundle): si integra la DTx con altri prodotti o servizi per offrire una soluzione più completa al paziente. Ad esempio, una DTx per il dolore cronico potrebbe essere abbinata a un programma di fisioterapia;

- **modello white-labeling**: la DTx viene venduta a partner, quali altre aziende o assicurazioni, che la offrono con il proprio marchio, mantenendo nascosta l'identità del produttore.

La *figura 2* mostra una panoramica dei principali modelli e opzioni nel caso B2B. Oltre ai modelli di tipo B2B, sono stati documentati anche alcuni esempi di modelli di business B2c, sebbene in misura minore (circa il 10% del campione analizzato). Una differenza fondamentale dei modelli di tipo B2c esaminati rispetto a quelli B2B, consiste nel fatto che in questo caso il cittadino o paziente ha la possibilità di acquistare la terapia digitale autonomamente, senza necessariamente ottenere una prescrizione medica per un successivo rimborso. La presenza delle DTx sui principali canali e piattaforme di app (es. App Store, Google Play ecc) e la possibilità di acquistare in totale autonomia rendono queste terapie digitali accessibili a una vasta gamma di utenti potenziali. In questo caso, le aziende produttrici di DTx gestiscono direttamente la vendita al consumatore finale. Esistono due modalità principali attraverso le quali le aziende possono offrire la terapia digitale, riassunte anche dalla *figura 3*:

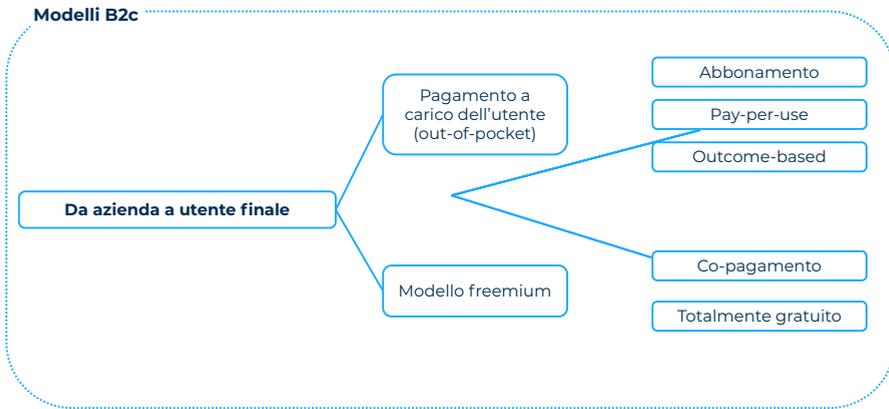
- **modello freemium**: questo modello consente la distribuzione della DTx in modo gratuito o parzialmente gratuito. L'applicazione stessa è, di base, sempre gratuita, ma i servizi o le funzionalità aggiuntive, noti anche come "add-on", come ad esempio le visite mediche online o una dieta per

Figura 2 - I principali modelli di business B2B osservati a livello internazionale



Fonte: Osservatorio Life Science Innovation, School of Management del Politecnico di Milano

Figura 3 - I principali modelli di business B2c osservati a livello internazionale



Fonte: Osservatorio Life Science Innovation, School of Management del Politecnico di Milano

sonalizzata, sono rese disponibili a fronte di un pagamento da parte del paziente. In genere, la DTx viene offerta con questo modello per favorire l'aderenza al trattamento;

- pagamento a carico dell'utente (out-of-pocket o direct-to-consumer): in questo caso, il paziente sostiene interamente i costi dell'acquisto della terapia digitale. Il pagamento può avvenire in un'unica soluzione o tramite un abbonamento (ad esempio, mensile per la durata del trattamento). In alternativa, si possono adottare modelli di tipo *pay-per-use*, che richiedono il pagamento in base all'utilizzo effettivo della terapia, oppure modelli *outcome-based*, basati sui risultati ottenuti dal paziente, che sarà tenuto a pagare solo dopo aver raggiunto determinati obiettivi di salute.

I possibili modelli di business per le terapie digitali nel contesto italiano

Una rilevazione sui principali attori dell'ecosistema delle scienze della vita italiano (es. aziende farmaceutiche e biomedicali, medici specialisti, pazienti), condotta tra giugno e luglio 2023 dall'Osservatorio Life Science Innovation del Politecnico di Milano, ha consentito di raccogliere il punto di vista di utenti e produttori rispetto al tema delle terapie digitali in Italia.

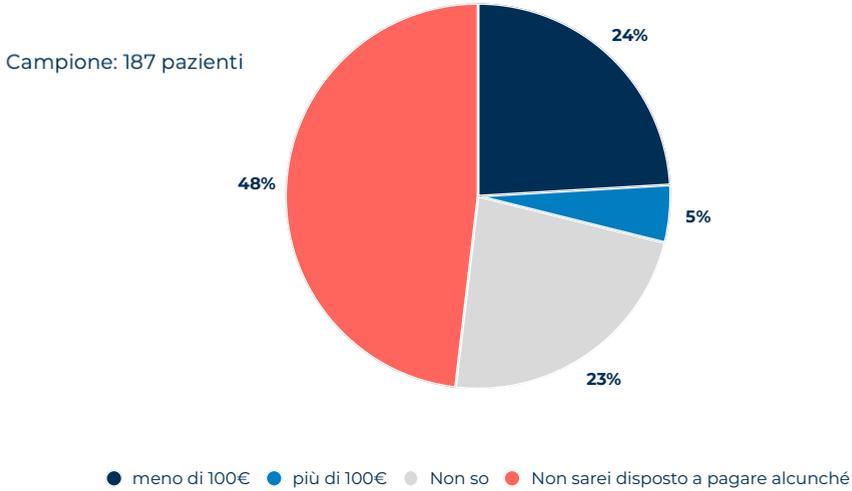
Nonostante le aziende del settore ne riconoscano un elevato potenziale e relativo interesse, esse vedono ancora diverse criticità che potrebbero ostacolare la diffusione di queste soluzioni su larga scala. Ad esempio, la principale barriera, riportata dalla quasi totalità del campione di 32 aziende considerate, è rappresentata dall'assenza attuale di rimborsabilità delle soluzioni da parte del Servizio Sanitario Nazionale. Secondo le imprese, il coinvolgimento del SSN sarebbe cruciale in quanto svolgerebbe un ruolo fondamentale nel finanziamento (e nella sostenibilità) delle terapie digitali prodotte. Oltre a ciò, esistono altre barriere legate alla sfera regolatoria e normativa, tra cui la limitata chiarezza del quadro normativo italiano e del percorso di validazione clinica necessario, così come la complessità derivante dall'utilizzo dei dati raccolti dalle DTx per motivi legati alla privacy.

Anche i medici specialisti italiani (in un campione di 760 medici afferenti a diverse aree di specialità) evidenziano l'incertezza normativa come un ostacolo significativo: i tre quarti di loro affermano che prescriverebbero una terapia digitale se il quadro normativo fosse più chiaro. Inoltre, un fattore che aumenterebbe la propensione alla prescrizione di una terapia digitale è la dimostrazione di un elevato livello di evidenza clinica, aspetto riconosciuto dal 76% dei medici specialisti.

Analizzando invece il punto di vista dei pazienti italiani (*figura 4*), emerge che, sebbene circa il 70% sia disponibile ad utilizzare una terapia digitale se raccomandata dal medico curante, la maggioranza sarebbe poco propensa a sostenere i costi per usufruirne. In particolare, quasi la metà dei 187 pazienti inclusi nelle analisi non sarebbe disposta a pagare alcuna somma, mentre quasi un quarto è disposto a spendere non più di 100€ per un trattamento della durata di 90 giorni (che rappresenta la durata media di trattamento di una terapia digitale attualmente in commercio in altri Paesi, come in Germania e che richiede mediamente un esborso di alcune centinaia di euro). Per questo, la prospettiva nella quale il pagamento di una DTx ricade interamente sul paziente richiede ulteriori valutazioni. La prospettiva puramente B2c, allo stato attuale, risulta essere infatti una strada complessa da percorrere.

Coerentemente con tale risultato, oltre il 60% dei medici specialisti individua come scenario più verosimile per la diffusione delle terapie digitali in Italia un rimborso, almeno parziale, da parte del Servizio Sanitario Nazionale. In questo scenario, il ruolo delle Istituzioni risulta essere decisivo nel prossimo futuro per attenuare, almeno in parte,

Figura 4 - Propensione alla spesa per una terapia digitale da parte dei pazienti italiani



Fonte: Osservatorio Life Science Innovation, School of Management del Politecnico di Milano

alcune delle barriere legate all’incertezza normativa presente attualmente nel nostro Paese. In tale prospettiva, significative speranze vengono riposte in un tempestivo iter parlamentare della Proposta di Legge c1208 presentata a giugno 2023, e che prevede la possibilità, per terapie digitali “*che siano state oggetto di almeno due studi clinici con evidenze di alta qualità*”, di accedere a un percorso regolatorio dedicato e accelerato ai fini dell’inserimento nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Tuttavia, le aziende che forniscono tali terapie dovranno contemporaneamente trovare soluzioni per garantirne la sostenibilità economica già a breve termine, in attesa di eventuali e favorevoli sviluppi. Infatti, un terzo delle aziende coinvolte nell’indagine dichiara che sta già investendo nello sviluppo di DTx, mentre quasi la metà manifesta l’intenzione di farlo nel prossimo futuro.

In sintesi, le peculiarità del contesto italiano, soprattutto la struttura del Servizio Sanitario Nazionale, rendono attualmente impraticabili alcuni dei modelli di business ampiamente adottati a livello internazionale. La possibilità di ottenere un rimborso da parte del SSN, che potrebbe assumere un ruolo analogo all’assicurazione pubblica tedesca nel

nostro Paese, emerge come il principale driver allo sviluppo e alla commercializzazione delle DTx in Italia, come anche confermato da aziende dell'offerta e professionisti sanitari. Nel breve termine, è dunque necessario considerare soluzioni alternative in attesa di progressi sul fronte normativo e regolatorio. La maggioranza delle aziende coinvolte ritiene che offrire le DTx in combinazione con altri prodotti o servizi (es. dispositivi indossabili per la raccolta di dati) rappresenti il modello di business più sostenibile per remunerare tali soluzioni in Italia, considerata l'attuale mancanza di rimborsabilità.

Le principali sfide aperte per la diffusione delle terapie digitali in Italia e a livello internazionale

Se a livello italiano manca ancora un quadro normativo e regolatorio specifico per le terapie digitali, anche i Paesi che hanno sviluppato modelli per la diffusione delle applicazioni di salute digitale, tra cui DiGA in Germania e, più recentemente, PECAN in Francia, devono affrontare alcune sfide. Tali sfide riguardano la diffusione e la sostenibilità delle terapie digitali nel tempo, aspetti che è opportuno tenere in considerazione anche per il mercato italiano. In Germania, ad esempio, i provider stanno faticando a ingaggiare e tenere ingaggiati attori chiave, tra cui i medici che si devono occupare della prescrizione delle terapie digitali stesse. Un altro tema consiste nell'uso e riuso dei dati raccolti attraverso tecnologie digitali. Su questo aspetto, i recenti passi avanti sul fronte regolatorio (es. European Health Data Space) stanno contribuendo a fare chiarezza.

Nella definizione del modello di business delle terapie digitali a livello italiano, occorre quindi tenere in considerazione alcuni punti di attenzione: la valutazione degli impatti (anche e soprattutto) sul fronte organizzativo per garantire la scalabilità delle terapie digitali, la valorizzazione dei dati raccolti attraverso queste tecnologie, il ruolo dei medici nel processo distributivo delle terapie digitali e, più in ampio, la definizione di un approccio "*platform-based*" per comprendere tutti gli scambi di valore tra gli attori dell'ecosistema.

La scalabilità delle soluzioni costituisce un elemento cruciale nell'implementazione su ampia scala delle terapie digitali. È essenziale valutare e gestire gli impatti organizzativi che possono derivare dall'a-

dozione di queste tecnologie. Questo processo potrebbe richiedere la ridefinizione dei processi interni, la formazione del personale sanitario sull'uso delle DTx e l'integrazione efficace dei dati, in formato digitale, nei sistemi preesistenti. L'introduzione su larga scala delle terapie digitali comporta quindi un significativo cambiamento culturale e organizzativo, indispensabile per garantire una corretta adozione e sfruttare appieno il potenziale di tali soluzioni. Per valutare accuratamente l'impatto di queste tecnologie, attraverso studi di Health Technology Assessment (HTA), è fondamentale considerare la dimensione organizzativa, insieme a quelle finanziaria e clinica derivanti dall'implementazione delle terapie digitali. Tuttavia, una recente analisi realizzata dall'Osservatorio Life Science Innovation del Politecnico di Milano su 338 studi clinici condotti dal 2015 al 2023 rivela che non tutte le dimensioni dell'HTA vengono valutate allo stesso modo: se la dimensione clinica è quasi sempre presente (oltre il 90% degli studi), gli aspetti organizzativi ed economici sono ancora poco considerati (meno del 25%). Questo si riflette negativamente sulla capacità di stimare l'impatto delle DTx nel lungo termine, minandone la loro sostenibilità e la definizione di un modello di business efficace.

La raccolta e l'utilizzo dei dati rappresentano un'altra sfida significativa nell'ambito delle terapie digitali. È essenziale sviluppare sistemi appropriati per la raccolta, gestione, analisi e distribuzione dei dati generati da queste soluzioni. Questo richiede, innanzitutto, infrastrutture tecniche affidabili, protocolli di sicurezza per proteggere dati sensibili e competenze specifiche per analizzare ed interpretare correttamente le informazioni raccolte. Anche se i pazienti sono generalmente disposti a condividere i propri dati sanitari, risulta ancora complesso per le aziende sanitarie e i professionisti raccogliervi e utilizzarli in modo efficace. I dati rappresentano un asset di valore spesso molto elevato e di interesse per le aziende dell'offerta, e non solo, poiché consentono non solo di guidare decisioni, anche strategiche, in modo informato, ma anche e soprattutto di condurre ricerca, personalizzare trattamenti, migliorare l'efficacia complessiva delle soluzioni disponibili sul mercato e sviluppare nuove terapie. L'utilizzo secondario dei dati può infatti portare a numerosi vantaggi, ma è necessario affrontare le sfide legate alla privacy e alla protezione dei dati per garantire un utilizzo etico e sicuro delle informazioni raccolte. In tal senso, è interessante notare come da parte dei pazienti (campione di 304 pazienti con malattie croniche o di lunga durata)

ci sia una buona predisposizione a condividere i propri dati sanitari con le aziende pharma e/o medtech, soprattutto per finalità di diagnostica (31%) o di ricerca clinica (37%).

Ancora, il ruolo dei medici nel processo distributivo delle terapie digitali in Italia è cruciale, soprattutto a seguito delle complessità riscontrate in Germania. I professionisti dovrebbero essere coinvolti attivamente nelle decisioni relative all'adozione ed all'uso di queste soluzioni, dal momento che rappresentano un punto di riferimento fondamentale per i pazienti. Informare adeguatamente i medici sulle DTx consentirebbe loro di comprendere appieno i benefici e le limitazioni di queste tecnologie, migliorando così la qualità dell'assistenza fornita ai pazienti. In quest'ottica, nuove competenze, come la capacità di interpretare e analizzare i dati digitali, risultano essere essenziali per i medici che intendono prescrivere terapie digitali e dovrebbero essere sviluppate, per poter permettere una gestione quanto più naturale di queste tecnologie nell'ambito delle attività cliniche quotidiane.

Infine, data la complessità ed eterogeneità del contesto, è essenziale adottare un approccio che identifichi tutti gli attori coinvolti (es. pazienti, medici, strutture sanitarie, farmacisti, aziende farmaceutiche, associazioni pazienti, società scientifiche ecc) e i reciproci scambi di valore. Un approccio *platform-based* si presenta come una modalità per superare alcuni limiti dei modelli di business più tradizionali. In questo caso, le terapie digitali vengono considerate come ecosistemi o piattaforme digitali che facilitano l'interazione tra vari attori interessati ai benefici delle terapie digitali. Questo modello consente di creare nuovi modelli di business coinvolgendo tutti gli attori chiave e comprendendo i benefici e il valore che ciascuno di essi può ottenere, anche al di là degli aspetti puramente finanziari. Un modello di business *platform-based* si basa sull'interconnessione tra produttori e utenti attraverso una piattaforma, appunto, che funge da intermediario e facilitatore per lo scambio di prestazioni, servizi, dati e altre risorse tra tutti gli attori coinvolti. Attraverso questo approccio, è possibile considerare la *value proposition* di ciascun attore, per poter massimizzare il valore complessivo creato attraverso la piattaforma. Per le aziende che producono terapie digitali, comprendere le proposte di valore degli attori interessati è fondamentale per garantire il successo e la sostenibilità del proprio modello di business (*figura 5*).

Le terapie digitali non dovrebbero essere quindi viste solo come

Figura 5 - I principali attori da considerare adottando un approccio platform-based per le terapie digitali



Fonte: Osservatorio Life Science Innovation, School of Management del Politecnico di Milano

semplici prodotti, ma piuttosto come un sistema articolato e interconnesso di servizi articolati basati su una logica platform-based. Sebbene i tradizionali report di Health Technology Assessment siano importanti, essi spesso non forniscono informazioni sufficienti per i decisori che devono normare e legiferare su questo tema. Questo perché le terapie digitali, similmente a quanto accaduto con altre soluzioni digitali come la telemedicina, rappresentano innovazioni pervasive che influenzano profondamente i processi organizzativi, le competenze e le responsabilità. Pertanto, per ottenere una visione più completa e comprensiva, potrebbe essere utile adottare un approccio comprensivo e multidisciplinare per studiare e analizzare la sostenibilità dei modelli di business delle terapie digitali, considerando l'ecosistema nel suo insieme e coinvolgendo attivamente i diversi attori che lo compongono. Questo approccio consentirebbe di comprendere meglio il ruolo, gli obiettivi e le esigenze di ciascun attore all'interno del sistema, contribuendo così ad assumere decisioni più efficaci e adattabili alle complesse dinamiche del settore della salute digitale.

Riferimenti bibliografici

1. <https://data.oecd.org/pop/elderly-population.htm#indicator-chart>
2. Health expenditure and financing OECD 2023
3. <https://www.oecd.org/italy/health-at-a-glance-Italy-EN.pdf>
4. <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1835567/000183556723000020/pear-20230405.htm>

Luca Cinquepalmi¹, Giulia Personeni², Stefania Frasson³, Maurizio Battistini⁴, Gerry Chille⁵, Andrea Ciaccia⁶, Michele Girone⁷, Tiziana Pia Latiano⁸, Carlo Malgieri⁹, Alberto Malva¹⁰, Riccardo Mariani¹¹, Pietro Minuz¹², Carlo Nicora¹³, Laura Patrucco¹⁴, Paolo Petralia¹⁵, Giuseppe Recchia¹⁶, Roberto Sassi¹⁷, Emanuele Urbani¹⁸, Sergio Vai¹⁹, Umberto Volpe²⁰, Gualberto Gussoni²¹

Adozione delle terapie digitali in Medicina

Premesse

Nonostante la crescente popolarità delle applicazioni sanitarie digitali, e le significative opportunità che queste tecnologie possono prefigurare, per le terapie digitali (Digital Therapeutics - DTx) permangono rilevanti barriere

¹Direttore Dipartimento Futuro e Innovazione, Fondazione ENPAM e Founder Tech2Doc; ²Dipartimento Futuro e Innovazione, Fondazione ENPAM e Desmoid Foundation Onlus; ³Direttore Scientifico, Fondazione RIDE2Med; ⁴Farmacista Territoriale e Past Vice-President European Affairs e Treasurer dell'European Industrial Pharmacists Group; ⁵Chief Strategy Officer Newel Health Srl; ⁶Dirigente Farmacista ASL Foggia e Coordinatore Area Scientifica "Continuità delle cure e delle relazioni tra i setting assistenziali" della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici (SIFO); ⁷Paziente Esperto in tecnologie digitali per la salute; ⁸Oncologia IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG) e Consigliere Nazionale Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); ⁹Associate Partner, Laife Reply; ¹⁰Medico di Medicina Generale e Responsabile Digital Health Società Italiana Interdisciplinare Cure Primarie (SIICP); ¹¹Vice President Global R&D Project & Portfolio Management, Chiesi Farmaceutici Spa; ¹²Professore Ordinario di Medicina Interna, Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina Generale C, Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona; ¹³Direttore Generale Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Vicepresidente Federazione Italiana Aziende Sanitarie Ospedaliere (FIASO), Delegato per l'Area Ricerca; ¹⁴Presidente Associazione Scientifica Sanità Digitale (ASSD); ¹⁵Direttore Generale ASL 4 Liguria, Vicepresidente Vicario Federazione Italiana Aziende Sanitarie Ospedaliere (FIASO), Delegato per l'area digitalizzazione e innovazione; ¹⁶Vice-Presidente Fondazione Tendenze Salute e Sanità (TESSA) - Co-Founder e CEO daVi Digital Medicine; ¹⁷Pediatra, Coordinatore Comitato Scientifico Nazionale della Società Italiana Medici Pediatri (SIMPE); ¹⁸Medico di Medicina Generale, Responsabile scientifico Paginemedicbe.it; ¹⁹Pediatra di Famiglia, ASL Città di Torino, Responsabile Coordinatore Area Telemedicina Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP); ²⁰Direttore Clinica Psichiatrica, Dipartimento di Neuroscienze cliniche/DiMSC Facoltà di Medicina e Chirurgia Università Politecnica delle Marche, Ancona - Chair, Section on Digital Psychiatry, European Psychiatric Association; ²¹Presidente, Fondazione RIDE2Med

re alla loro adozione e diffusione. A livello globale pesano la relativa recente disponibilità di questi prodotti, ciò che ha limitato l'*awareness* di professionisti sanitari e dei cittadini/pazienti rispetto al loro utilizzo, ma anche le aree grigie e le eterogeneità internazionali riguardo gli aspetti regolatori, le incertezze sui modelli di business e di accesso, e un mercato che vede lo sviluppo e la commercializzazione di questi prodotti al momento quasi esclusivamente gestito da aziende di piccole-medie dimensioni, con expertise prevalentemente tecnologico e limitate disponibilità economiche.

Specchio di queste criticità è la situazione riscontrabile in Germania, Paese all'avanguardia per quanto riguarda l'integrazione delle terapie digitali nel sistema sanitario, e che può rappresentare un utile riferimento per realtà come quella italiana che solo ora iniziano a confrontarsi con la creazione di modalità e percorsi necessari ad abilitare e promuovere un'efficace adozione delle terapie digitali nella pratica clinica. In Germania il sistema DiGA, da ottobre 2020, ha finora permesso la disponibilità per i cittadini di oltre 50 prodotti digitali per la salute, numerosi dei quali classificabili come DTx alla luce della recente definizione ISO⁽¹⁾. Alcune condizioni previste dal sistema DiGA ("fast track" del processo di autorizzazione, provvisorio o permanente, copertura dei costi per il paziente a carico del sistema assicurativo sanitario) sono state definite per facilitare l'accesso e l'adozione di queste tecnologie, e facendo riferimento a un report aggiornato a settembre 2023, si è assistito ad una crescita delle prescrizioni rispetto all'anno precedente di +216% per l'anno 2022 e +66% per l'anno 2023⁽²⁾; in senso relativo l'utilizzo di questi prodotti risulta tuttavia ancora marginale, nella misura dello 0,02% sul totale delle prescrizioni di farmaci e prestazioni standard.

L'attuale fragilità del sistema, che non può non riflettersi sulle dinamiche prescrittive e di utilizzo delle terapie digitali, è testimoniata dalle vicissitudini occorse ad alcune company fra le più impegnate in questo settore, dichiarate fallite o insolventi come Pear Therapeutics o Zanadio-Hersteller, o che hanno interrotto la propria attività pochi mesi dopo aver lanciato una terapia digitale in 4 importanti Paesi europei (fra i quali l'Italia), come nel caso di Ethypharm Digital Therapies.

In Italia la situazione è caratterizzata da uno scenario che presenta barriere e criticità a più livelli, macro (mercato, infrastruttura, politica), meso (organizzativo), e micro (professionale, comunitario), e che può essere declinata in aspetti quali:

- un limitatissimo impegno istituzionale nella formazione/informazio-

ne dei professionisti sanitari e dei cittadini/pazienti rispetto all'esistenza, al potenziale valore e ai limiti di queste tecnologie

- il rischio (non così remoto) che le responsabilità istituzionali nella gestione delle terapie digitali venga distribuita fra più organi dello Stato (Ministero della Salute, AGENAS, forse anche AIFA, Regioni)
- una quasi assoluta mancanza di investimenti per lo sviluppo di nuovi prodotti digitali per la salute, sia a livello privato che pubblico (un paradosso per un Paese che ha tradizionalmente fatto del know-how scientifico e della capacità di innovazione uno dei suoi punti di forza)
- la frammentazione delle architetture tecnologiche sanitarie che complica la creazione di interfacce e l'integrazione di strumenti digitali in sistemi esistenti (esempio le cartelle sanitarie elettroniche)
- l'assenza di certezze su quello che sarà il modello di *place in therapy* delle DTx (prescrizione del medico sì o no, distribuzione e monitoraggio, possibilità di rimborso a carico del Servizio Sanitario e relative condizioni).

Su questi ultimi aspetti, in particolare per quanto riguarda la possibilità che terapie digitali con adeguata documentazione clinica possano essere inserite nei LEA e quindi rimborsate, è stato aperto un percorso attraverso la Proposta di Legge c1208 ("Disposizione in materia di terapie digitali"), e ci si augura che il percorso parlamentare di questo intervento normativo possa essere meno lento e farraginoso di quanto normalmente accade nel nostro Paese.

Preso atto delle difficoltà esistenti, sia a livello internazionale che nello specifico della realtà italiana, rimane in ogni caso significativa l'attenzione che il settore delle scienze della vita sta rivolgendo alla adozione nella pratica medica delle tecnologie digitali per la salute in senso generale, e delle DTx in particolare. Da questo punto di vista, un contributo di letteratura meritevole di menzione è stato pubblicato nel 2023, con l'obiettivo di mappare i fattori più frequentemente discussi che influenzano l'integrazione delle DTx nei sistemi sanitari e nella pratica clinica⁽⁵⁾. Da questa amplessima review è emersa l'identificazione di 85 fattori, raggruppabili in 5 categorie principali: politica e sistema - caratteristiche dei pazienti - proprietà delle DTx - caratteristiche degli operatori sanitari - outcome. Tra i fattori di rilevanza politica, è in particolare emersa la forte necessità di un quadro normativo specifico per le terapie digitali. Le caratteristiche demografiche sono state il fattore più frequentemente correlato al paziente, mentre l'alfabetizzazione digitale è stata considerata di massima importan-

za per gli operatori sanitari. Tra le proprietà delle terapie digitali, l'interoperabilità all'interno del sistema sanitario è stata enfatizzata come aspetto cruciale. Infine, la capacità di espandere l'accesso all'assistenza sanitaria è emersa come la misura di esito più frequentemente citata.

Per realizzare l'obiettivo di una efficace ed efficiente adozione delle terapie digitali occorre primariamente comprendere ed agire sui fattori in grado di incentivare l'utilizzo di tale tipologia innovativa di trattamento terapeutico, individuando e rimuovendo nel contempo i fattori bloccanti tale processo. I Gruppi che negli scorsi anni hanno affrontato tale problematica hanno complessivamente ritenuto necessario adottare un approccio olistico e sistemico che ha portato all'identificazione degli stakeholder chiave, e che possono rivestire un ruolo determinante rispetto all'obiettivo di favorire l'adozione delle terapie digitali nella pratica clinica. Ne è risultato un elenco di stakeholder piuttosto nutrito, che comprende i professionisti sanitari (medici, farmacisti etc), i pazienti e le loro rappresentanze, gli sviluppatori e i fabbricanti *medtech*, l'industria del farmaco, gli organismi politici, regolatori e di governance del sistema sanitario.

Ciascuna di queste componenti, durante le indagini condotte, ha offerto propri punti di vista rispetto all'identificazione delle principali barriere all'adozione delle DTx, e alle *actions* che potrebbero contribuire al superamento di tali criticità⁽⁴⁻⁷⁾. Complessivamente è emerso un quadro che riconosce l'esistenza di barriere:

- Organizzative → difficoltà di allineamento fra i modelli organizzativi e l'implementazione tecnologica, resistenza al cambiamento, integrazione della DTx nei flussi operativi del professionista sanitario
- Sociali → creazione di fiducia dei pazienti nella nuova tecnologia (per esempio la preoccupazione sull'uso improprio dei dati è una sfida nota), e inserimento di quest'ultima fra le abitudini di vita del paziente
- Abilità digitali → sia per i professionisti della salute, che per i cittadini/pazienti (soprattutto per quelli con età più avanzata e/o livello di scolarità più basso)
- Tecnologiche → affidabilità, sicurezza e interoperabilità del sistema, oltre ad usabilità e facilità di impiego
- Finanziarie ed economiche → la necessità di investimenti che gli sviluppatori, spesso rappresentati da start-up, faticano a sostenere. Ciò impatta sia sulla possibilità di realizzare nuovi prodotti, che su quella di promuovere percorsi formativi-informativi che possono favorire l'adozione delle DTx nella pratica medica.

Obiettivo dell'articolo

Affrontare uno scenario complesso come quello sopra tracciato suggerisce l'opportunità di identificare indicatori chiari e rappresentativi (*key performance indicators*, KPIs) del processo di adozione delle terapie digitali in Medicina, rispetto ai quali selezionare i fattori limitanti e abilitanti più rilevanti che ostacolano o facilitano l'integrazione delle DTx nella pratica clinica, e ciò attraverso il contributo di percezione ed esperienza dei principali *stakeholder* summenzionati.

Nello specifico, gli aspetti fondamentali che caratterizzano l'efficacia ed efficienza di adozione delle DTx in Medicina sono a nostro avviso fondamentalmente 2:

- a. il tasso di prescrizione da parte del professionista sanitario
- b. il tasso di utilizzo (aderenza) da parte del paziente.

La criticità di impatto di questi due fattori sul potenziale valore delle DTx è comprensibile facendo riferimento ad alcuni dati derivanti dall'esperienza DiGA, e da varie ricerche su soluzioni sanitarie digitali. Nel caso della Germania, ad esempio, nel primo anno dall'introduzione del sistema DiGA solo il 4% dei medici aveva effettuato almeno una prescrizione di queste tecnologie, e a fronte delle prime 50.000 prescrizioni l'effettiva attivazione da parte del paziente era stata effettuata solo nel 78% dei casi. Ulteriori esperienze hanno poi indicato un tasso medio di completamento dei programmi di trattamento con DTx (mediamente nell'ordine di 6-12 settimane) in circa il 50% dei casi, con percentuali di abbandono anche decisamente superiori per alcune soluzioni di terapia digitale.

Materiali e metodi

Per lo sviluppo del tema e la stesura del capitolo dal titolo "*Adozione delle DTx in Medicina*", si è deciso di seguire un approccio a due fasi:

- **FASE 1 - Analisi desk:** durante questa fase, il team di ENPAM-Tech2Doc ha condotto una ricerca documentale approfondita, con il fine di meglio caratterizzare il contesto da cui partire e offrire ai partecipanti alle fasi successive (Expert Panel) uno strumento di approfondimento tematico. Nella prima parte dell'analisi sono state sviluppate tematiche quali la

definizione e l'inquadramento regolatorio delle Digital Therapeutics, lo stato attuale della loro diffusione e adozione a livello internazionale, i modelli di accesso e la rimborsabilità. Successivamente, sono stati presi in esame i fattori che potrebbero influenzare la prescrizione e l'utilizzo delle DTx; infine è stata focalizzata l'attenzione sui possibili "attori" coinvolti in questo scenario, in grado di avere un ruolo chiave nella diffusione delle Digital Therapeutics in Italia. Il risultato dell'analisi ha permesso di ottenere una visione complessiva sull'argomento e identificare gli "agenti catalizzatori" chiave del processo, individuando altresì le figure di stakeholders da coinvolgere nella seconda fase del progetto.

Identificazione degli "agenti catalizzatori" (Expert Panel):

Le categorie invitate a partecipare al tavolo di lavoro sono state individuate alla luce delle informazioni raccolte durante l'analisi desk, con l'intento di rappresentare le principali figure coinvolte nel processo di prescrizione e utilizzo. In particolare, sono stati coinvolti:

- *Patient advocates*
- *Medici*
- *Farmacisti*
- *Rappresentanti delle Direzioni Strategiche del SSN*
- *Rappresentanti Provider DTx* (es. produttore-fabbricante-sviluppatore di DTx, Azienda farmaceutica per sviluppo/commercializzazione DTx...)

• **FASE 2: Costituzione dell'Expert Panel:** in questa fase è stato istituito il tavolo di lavoro dedicato, composto da alcuni rappresentanti delle categorie individuate come "agenti catalizzatori" durante la fase di ricerca iniziale. Questo tavolo è stato concepito per affrontare a 360 gradi la tematica, promuovendo un confronto aperto e costruttivo tra le figure coinvolte. Il Gruppo si è impegnato ad esplorare i processi decisionali che influenzano i due KPIs sopracitati (tasso di prescrizione e tasso di utilizzo delle DTx), analizzandone i fattori bloccanti ed abilitanti attraverso dapprima la compilazione di una survey e successivamente durante un webinar di discussione dei risultati.

La survey, denominata "**Adozione delle Digital Therapeutics in Medicina**", composta da 9 quesiti (*tabella 1*) e somministrata all'Expert Panel, aveva lo scopo di raccogliere il punto di vista di ciascuna figura coinvolta nel processo. Le domande sono state formulate con l'obiettivo di identifi-

Tabella 1 - Composizione della survey alla quale hanno risposto i componenti dell'Expert Panel - * Categorie di stakeholders → Pazienti/associazioni di Pazienti – Medici - Farmacie - Provider DTx - Enti regolatori - Realtà accademiche - Direzioni Generali Aziende del SSN - Compagnie assicurative

N.	DOMANDA	METODO
1	Quali criteri di eleggibilità ritieni che i medici devono considerare per determinare l'idoneità di un paziente alla prescrizione e all'utilizzo di una Digital Therapeutic (DTx)?	Domanda aperta
2	Elenca e descrivi i fattori abilitanti che potrebbero influenzare POSITIVAMENTE il tasso di prescrizione delle DTx	Domanda aperta
3	Elenca e descrivi i fattori bloccanti che potrebbero influenzare NEGATIVAMENTE il tasso di prescrizione delle DTx	Domanda aperta
4	Elenca e descrivi i fattori abilitanti che potrebbero influenzare POSITIVAMENTE il tasso di utilizzo delle DTx (Patient Adherence)	Domanda aperta
5	Elenca e descrivi i fattori bloccanti che potrebbero influenzare NEGATIVAMENTE il tasso di utilizzo delle DTx (Patient Adherence)	Domanda aperta
6	In una scala da 1 a 7 valuta l'influenza sul TASSO DI PRESCRIZIONE DELLE DTx, di ognuna delle seguenti categorie di stakeholders* che agiscono direttamente o indirettamente sul Medico (1 = per nulla determinante; 7 = estremamente determinante)	Votazione su scala Likert
7	In una scala da 1 a 7 valuta l'influenza sul TASSO DI UTILIZZO EFFETTIVO DELLE DTx di ognuna delle seguenti categorie di stakeholders* che agiscono direttamente o indirettamente sul Paziente (1 = per nulla determinante; 7 = estremamente determinante)	Votazione su scala Likert
8	Quali leve d'azione specifiche potrebbe attuare la Tua categoria di stakeholder per incrementare il tasso di prescrizione di DTx da parte dei medici?	Domanda aperta
9	Quali leve d'azione specifiche potrebbe attuare la Tua categoria di stakeholder per incrementare il tasso di utilizzo effettivo delle DTx da parte del paziente (Patient Adherence)?	Domanda aperta

care i fattori che possono influenzare i KPIs individuati dall'analisi desk, precisamente:

- processo prescrittivo delle DTx
- utilizzo finale delle DTx (*Patient Adherence*).

In aggiunta, è stato chiesto a ciascun componente dell'Expert Panel di suggerire le azioni potenziali che la propria categoria di stakeholder potrebbe intraprendere per incentivare il processo prescrittivo e/o l'utilizzo

finale delle DTx (*Patient Adherence*). Inoltre, la survey richiedeva all'Expert Panel di attribuire un punteggio da 1 a 7 (utilizzando una scala Likert) nel valutare il "peso" che ciascuna categoria coinvolta era in grado di esprimere nell'incentivare l'adozione delle DTx, influenzando in maniera efficace i due KPIs analizzati.

La survey è stata condotta nel mese di aprile 2024, ad essa sono stati invitati a partecipare 25 Esperti in rappresentanza delle principali categorie di stakeholder individuate, 19 dei quali hanno inviato il proprio riscontro. I risultati sono stati raccolti, elaborati e sulla base di essi è stato sviluppato uno slide-kit contenente gli esiti dell'indagine (a cura di ENPAM-Tech2Doc e Fondazione RIDE2Med).

Questo slide-kit è stato poi oggetto di un webinar di discussione di quanto emerso dai risultati della survey, svoltosi il 14 maggio 2024, che ha coinvolto tutte le persone che avevano dato il proprio contributo alla survey. In occasione del webinar, attraverso un sistema di votazione online, è stato chiesto ai componenti dell'Expert Panel di fornire ulteriori contributi e valutazioni al fine di creare un ranking di priorità tra gli spunti emersi, e di poter quindi esprimere in modo sintetico le opinioni del gruppo di lavoro.

Risultati

Le indicazioni raccolte dagli stakeholder attraverso le domande 1-5 della survey sono state analizzate da un gruppo ristretto di Autori (L. Cinquepalmi, G. Personeni, S. Frasson) che hanno selezionato le risposte più frequentemente ricevute. Queste risposte sono state oggetto delle votazioni da parte dell'Expert Panel in occasione del webinar collegiale svoltosi il 24 maggio 2024.

Nelle *figure 1-3* sono rappresentati gli esiti delle votazioni, per quanto riguarda i quesiti:

- a. Livello di priorità di criteri che dovrebbero essere considerati per valutare l'eleggibilità di un paziente alla prescrizione di una terapia digitale
- b. Quali sono i fattori più rilevanti nell'influenzare il tasso di prescrizione di una terapia digitale da parte del Medico
- c. Quali sono i fattori più rilevanti nell'influenzare il tasso di utilizzo di una terapia digitale da parte del paziente.

Nello specifico, gli 8 criteri selezionati come più plausibilmente diri-

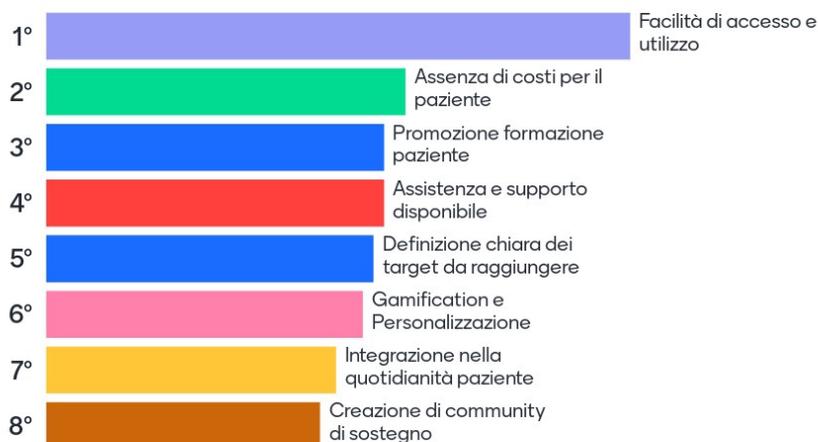
Figura 1 - Priorità dei criteri che il Medico dovrebbe considerare nel valutare l'eleggibilità di un paziente alla terapia digitale.
0 = priorità minima; 5 = priorità massima



Figura 2 - Classifica dei fattori più rilevanti nell'influencare il tasso di prescrizione di una terapia digitale da parte del Medico. La lunghezza della barra è rappresentativa del giudizio complessivo espresso dall'Expert Panel



Figura 3 - Classifica dei fattori più rilevanti nell'influenzare il tasso di utilizzo di una terapia digitale da parte del Paziente. La lunghezza della barra è rappresentativa del giudizio complessivo espresso dall'Expert Panel



menti per l'eleggibilità di un paziente all'utilizzo di una terapia digitale hanno raggiunto un livello simile di priorità. Gli aspetti ritenuti più rilevanti riguardano la predisposizione del paziente verso le tecnologie digitali per la salute e la effettiva fruibilità di queste ultime, la disponibilità di supporto da parte dei caregiver, e la valutazione da parte del Medico che la terapia digitale possa integrarsi in maniera efficiente nel modello di patient journey tipico della patologia di interesse. Questi criteri vengono considerati tendenzialmente più importanti rispetto ai parametri anagrafici.

Il fattore ritenuto più significativo come catalizzatore della prescrizione medica per una terapia digitale è rappresentato dalla disponibilità, per la DTx, di adeguate evidenze scientifiche di efficacia. In qualche modo correlato a questo punto è il secondo fattore considerato favorente il tasso di prescrizione delle DTx, e cioè la necessità di formazione per i professionisti sanitari sui temi della sanità/medicina digitale.

La formazione, in questo caso per i cittadini/pazienti, è risultata anche fra le principali esigenze utili a favorire il tasso di utilizzo delle DTx da parte dei pazienti, preceduta in ordine di priorità dalla facilità di accesso a queste tecnologie e dalla assenza di costi per il paziente.

Uno degli obiettivi della survey era anche quello di indagare il ruolo

percepito e autopercepito degli stakeholder (quelli considerati rilevanti e quelli di fatto rappresentati nell'Expert Panel), rispetto alla potenzialità, per ciascuno di essi, di influenzare i due KPI dell'indagine (tasso di prescrizione da parte del Medico/tasso di utilizzo da parte del Paziente). I relativi esiti sono rappresentati nelle *figure 4 e 5*.

Gli Enti Regolatori, i Medici e le Società Scientifiche, sono stati valutati come gli attori del sistema prioritariamente candidati a influenzare la prescrizione delle DTx. A livello di autopercezione rispetto al ruolo che la propria categoria può esprimere in questa dinamica, un punteggio particolarmente elevato è stato ottenuto per i Medici, per le Associazioni di Pazienti e per i Farmacisti.

Medici e Associazioni di Pazienti sono altresì considerati gli stakeholder più influenti sul tasso di aderenza dei Pazienti all'utilizzo di una DTx, con punteggi elevati anche in termini di autopercezione. Anche in questo caso i Farmacisti ritengono che la propria categoria professionale possa ricoprire un ruolo di rilievo, più di quanto non sia globalmente stimato dagli altri stakeholder.

Figura 4 - Percezione dell'influenza di ogni stakeholder sul tasso di prescrizione di una DTx da parte del Medico. In blu scuro media delle percezioni di tutti gli stakeholder - In azzurro media dei valori forniti dai rappresentanti della categoria di stakeholder corrispondente (autopercezione della propria influenza). Punteggi espressi su scala Likert (1= per nulla determinante; 7= estremamente determinante)

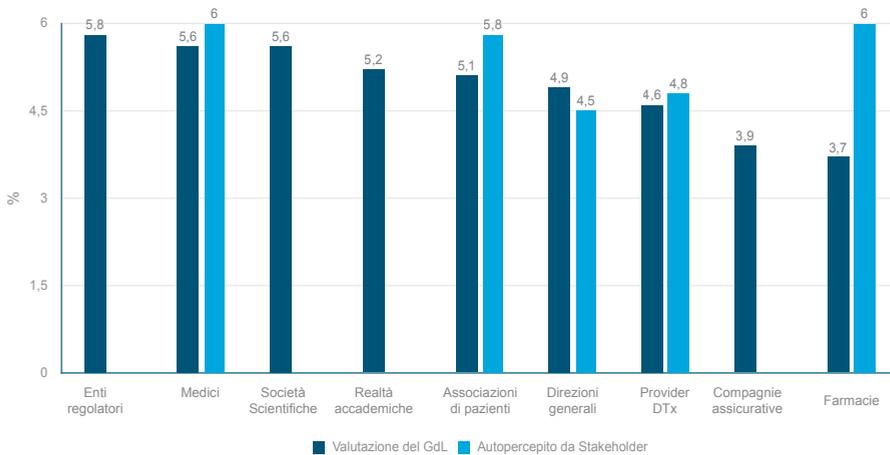
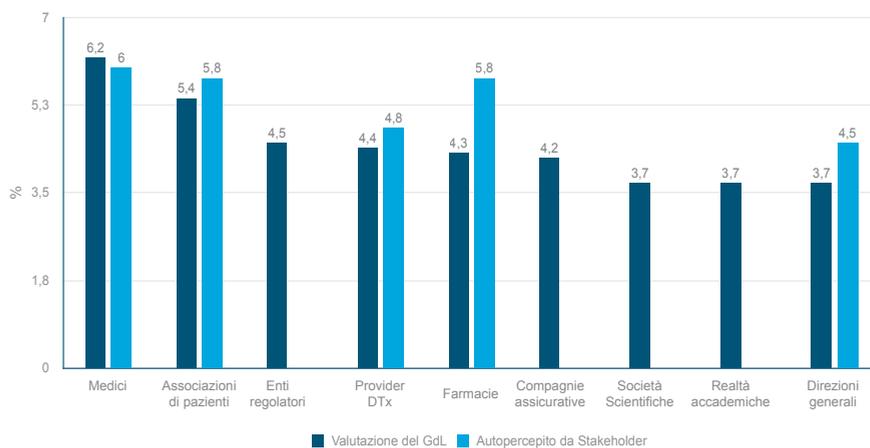


Figura 5 - Percezione dell'influenza di ogni stakeholder sul tasso di utilizzo di una DTx da parte del Paziente. In blu scuro media delle percezioni di tutti gli stakeholder - In azzurro media dei valori forniti dai rappresentanti della categoria di stakeholder corrispondente (autopercezione della propria influenza). Punteggi espressi su scala Likert (1= per nulla determinante; 7= estremamente determinante)



La *tabella 2* riporta le risposte ricevute dai componenti dell'Expert Panel in merito a quali ritenessero essere le leve d'azione specifiche che la categoria di stakeholder di appartenenza può esprimere per incrementare il tasso di prescrizione e quello di effettivo utilizzo delle DTx.

Conclusioni

L'efficace adozione delle terapie digitali nel Servizio Sanitario Nazionale dipenderà fortemente dalla qualità delle azioni che si riuscirà a condurre simultaneamente su tre differenti dimensioni:

- sul contesto pubblico e regolatorio di riferimento;
- sui principali soggetti proponenti l'utilizzo delle DTx, ovvero i medici che devono valutare l'idoneità di una terapia digitale e l'eleggibilità dei pazienti alla stessa, per poi effettivamente prescriverla;
- sull'utenza finale, ovvero i pazienti, che dall'utilizzo di tali strumenti devono trarre il beneficio terapeutico atteso.

Tabella 2 - Elenco di azioni che i diversi stakeholder ritengono di poter esprimere per promuovere prescrizione e utilizzo delle DTx

	AUMENTO DEL TASSO DI PRESCRIZIONE (MEDICO)	AUMENTO DEL TASSO DI UTILIZZO (PAZIENTE)
PATIENT ADVOCATES	<ul style="list-style-type: none"> - Educazione e formazione per medici e pazienti - Integrazione delle DTx nei Sistemi Sanitari - Coinvolgimento attivo nello sviluppo e validazione delle DTx - Advocacy per la rimborsabilità 	<ul style="list-style-type: none"> - Creazione di reti di supporto: (condivisione esperienze ed engagement anche tramite piattaforme social, best practice, testimonial) - Promuovere educazione e sensibilizzazione dei pazienti e caregivers sulle terapie digitali - Coinvolgimento caregivers - Assistenza e follow up nel corso di utilizzo DTx
MEDICI	<ul style="list-style-type: none"> - Produzione evidenze scientifiche attraverso la ricerca clinica - Contributo alla definizione di standard regolatori e advocacy rimborsabilità - Formazione di qualità - Collaborazione con sviluppatori DTx - Definizione di linee guida ed integrazione nei percorsi di cura 	<ul style="list-style-type: none"> - Produzione di evidenze scientifiche di efficacia - Fornire al paziente informazioni chiare e comprensibili sulle DTx - Programmi di assistenza e supporto post-prescrizione - Fornire feedback su usabilità DTx, anche attraverso piattaforme per miglioramenti continui
FARMACISTI	<ul style="list-style-type: none"> - Diffusione dell'informazione/ promozione qualificata DTx, anche in forma collaborativa con medici e altri operatori sanitari - Favorire l'accesso alle DTx (ruolo dei farmacisti che operano nelle attività regionali, enti regolatori, Comitati Etici e altre istituzioni sia a livello ospedaliero che territoriale) - Erogazione / distribuzione delle DTx e assistenza al paziente - Vigilanza e monitoraggio periodico, attraverso il contatto diretto con il paziente 	<ul style="list-style-type: none"> - Counselling (grazie al rapporto di fiducia e alla prossimità delle farmacie) - Dispensazione di trattamenti terapeutici che affiancano l'utilizzo della DTx nel conseguimento dei benefici - Monitoraggio periodico

DIREZIONI SANITARIE	<ul style="list-style-type: none"> - Engagement culturale, formativo ed organizzativo - Approccio multiprofessionale e multidisciplinare - Promozione in percorsi di ricerca organizzativa e sperimentazione gestionale - Fungere da testimonial verso le comunità professionali 	<ul style="list-style-type: none"> - Coinvolgimento in iniziative informative per la comunità - Rappresentazione esperienziale dei Direttori Generali delle Aziende ospedaliere
PROVIDER DTx	<ul style="list-style-type: none"> - Rafforzare la validazione clinica - Realizzazione di campagne informative per le istituzioni sanitarie e governative, per evidenziare i benefici clinici ed economici - Formazione per i professionisti sanitari: - Advocacy pazienti - Promuovere semplicità d'uso - Coinvolgimento di altri stakeholders nello sviluppo 	<ul style="list-style-type: none"> - Sviluppare App che abbiano una user experience e meccanismi di engagement vicini alle esigenze dei pazienti - Coinvolgimenti dei pazienti nello sviluppo - Raccogliere feedback dai medici e dai pazienti sull'esperienza d'uso delle DTx - Campagne informative rivolte alla popolazione generale per il corretto utilizzo DTx, promozione competenze digitali, o più specificatamente su patologie di interesse. - Stabilire partnership strategiche con società scientifiche, associazioni pazienti e influencer nel campo della salute - Offrire supporto tecnico, sia a medici che pazienti per installazione, uso e monitoraggio DTx attraverso canali e risorse online

In tale prospettiva, l'indagine ha consentito di focalizzare l'attenzione sui fattori critici di successo per ciascuna di tali dimensioni.

A livello di sistema è necessario abilitare la prescrizione e l'adozione delle DTx intervenendo su:

- inclusione delle DTx nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA);
- garantire la rimborsabilità economica delle DTx, il cui costo diversamente ricadrebbe sul paziente, divenendo una barriera all'accessibilità delle stesse;

- favorire l'integrazione degli strumenti digitali nei sistemi esistenti come le cartelle cliniche elettroniche (CCE).

Affinché il sistema sanitario sia favorevole a sostenere l'adozione delle DTx, è necessario che venga reso tangibile e misurabile il beneficio che queste possono produrre sul SSN in termini di:

- impatto socio-economico, prevalentemente riconducibile al contenimento della spesa sanitaria;
- miglioramento del patient journey.

A livello medico, è necessario supportare i professionisti sanitari fornendo:

- formazione e informazione scientifica adeguata per costruire la fiducia tra gli operatori sanitari e innescare il *change management*;
- evidenze rigorose e solide di efficacia clinica delle differenti soluzioni adottabili;
- supporto concreto nella gestione di tali nuovi strumenti digitali, come ad esempio nella ricezione-analisi dei dati generati, al fine di evitare sovraccarichi di lavoro demotivanti per i medici;
- possibilmente, sistemi di incentivazione e premialità, anche economica, legati all'efficace utilizzo di tali strumenti.

A livello dei pazienti occorre garantire:

- la facilità d'uso delle DTx, con attenzione alla personalizzazione e alla gamification per migliorarne l'adozione a lungo termine;
- una facile integrazione di tali strumenti nella vita quotidiana e negli stili di vita dei pazienti;
- accessibilità economica attraverso la rimborsabilità da parte del SSN.

L'adozione delle DTx può essere dunque favorita solo adottando un approccio sistemico multifattoriale, che agisca simultaneamente sui fattori indicati per combinarli efficacemente all'interno di uno schema nel quale medici e pazienti rappresentano i perni centrali, in un quadro rigoroso e ben definito di regole e responsabilità, ove anche la dimensione etica deve trovare una piena collocazione. Oltre che multifattoriale questo approccio dovrà anche salvaguardare una logica multistakeholder, che valorizzi il contributo che possono offrire professionalità e competenze come quelle della governance delle Aziende del servizio sanitario, delle Aziende che sviluppano e/o commercializzano queste tecnologie, o quella dei farmaci-

sti ospedalieri e territoriali, questi ultimi in particolare in grado di svolgere una funzione di collegamento fra medici e pazienti (di grande importanza nella gestione di patologie croniche).

Senza dimenticare il livello istituzionale, che ha recentemente mostrato segni di attenzione verso la dimensione delle terapie digitali. In tale prospettiva, possiamo valutare con favore il fatto che alcuni dei bisogni emersi dalla nostra indagine per favorire prescrizione e utilizzo delle DTx (in particolare la possibilità di rimborso e la necessità che le DTx presentino elevati livelli di evidenza scientifica) costituiscono elementi fondamentali nella Proposta di Legge c1208 “Disposizioni in materia di terapie digitali” che dal giugno 2023 sta seguendo il suo iter parlamentare.

Riferimenti bibliografici

1. <https://www.iso.org/standard/83767.html>
2. Spitzenverband Digitale Gesundheitsversorgung e.V. Market development of digital health applications (DiGA Report). October 1, 2020 - September 30, 2023. <https://digitalversorgt.de/wp-content/uploads/2024/01/DiGA-Report-2023-eng.pdf>
3. Van Kessel R, Roman-Urrestarazu A, Anderson M, Kiriopoulos I, Field S, Monti G, Reed SD, Pavlova M, Wharton G, Mossialos E. Mapping factors that affect the uptake of digital therapeutics within health systems: scoping review. *J Med Internet Res* 2023; 25: e48000.
4. Ricerca ZS con Operatori sanitari - <https://www.zs.com/insights/digital-therapeutics-what-drives-clinical-adoption-europe>
5. Dahlhausen F, Zinner M, Bieske L, Ehlers JP, Boehme P, Fehring L. There's an app for that, but nobody's using it: Insights on improving patient access and adherence to digital therapeutics in Germany. *Digit Health* 2022 Jul 3;8:20552076221104672.
6. Politecnico di Milano - Istituto Auxologico Italiano - Università Statale di Milano - Università Cattolica di Milano. Cosa guida l'accettazione della terapia digitale da parte dei pazienti? Stabilire un nuovo quadro per misurare l'interazione tra fattori razionali e istituzionali. <https://www.politesi.polimi.it/handle/10589/182260>
7. EFPIA. Improving access to digital therapeutics in Europe. <https://www.efpia.eu/media/677347/improving-access-to-digital-therapeutics-in-europe.pdf>

Utilizzo delle terapie digitali: quando i pazienti partecipano alla concordanza, alla condivisione delle decisioni e alla co-creazione di processi e di percorsi

Introduzione

Negli ultimi anni stiamo assistendo ad un aumento delle iniziative di *engagement* e di *involvement* dei pazienti nei processi di cura e di innovazione in sanità. Pur non essendo previste come azioni di sistema, le diverse esperienze stanno producendo risultati positivi che fanno ben sperare che venga realizzato l'obiettivo dei pazienti di contribuire in maniera attiva al miglioramento complessivo della qualità delle cure e dei sistemi sanitari.

In questo contesto, il processo di *empowerment* ha permesso di rafforzare le competenze dei pazienti e dei familiari che vivono la malattia portandole ad essere sempre più considerate come le *core competence* per interloquire con i livelli istituzionali. Al sapere derivato dalla convivenza con la malattia, si associa parte del sapere scientifico necessario alla comprensione avanzata delle cause e delle caratteristiche della malattia. Inoltre, l'opportunità di *engagement* via via

¹Dottoranda Università degli Studi di Torino, paziente esperta EUPATI, Accademia del paziente esperto EUPATI aps

²Paziente esperto in tecnologia digitale per la salute, Unitelma-FSK-ADPEE
Presidente onorario UNIAMO, Rete Malattie Rare odv

³Paziente esperto in tecnologia digitale per la salute, Unitelma-FSK-ADPEE

⁴Paziente esperto, Accademia del Paziente Esperto EUPATI, Parent Project aps

crescente, ha incentivato l'implementazione di specifici programmi di formazione mirati per le comunità dei pazienti e incentrati sul rendere efficaci e autorevoli i loro interventi. Il paziente viene preparato, si forma, acquisisce conoscenze e nuove competenze per rappresentare direttamente i propri bisogni e le proprie risorse. Ancor più quando la relazione tra sapere scientifico e sapere esperienziale è mediata da nuove tecnologie, tra cui quelle digitali.

Nell'era digitale, la relazione tra clinico e paziente si modifica poiché arricchita dalle potenzialità rappresentate dal digitale stesso, con la necessità di un'attenta analisi dei pro e dei contro che ne potrebbero derivare. La medicina si sta evolvendo velocemente raggiungendo livelli di interazione che, per molti di noi, fino a pochissimi anni fa potevano essere solo immaginati.

Non solo i professionisti sanitari ma anche i pazienti modificheranno le loro personali competenze per adattarsi a nuovi contesti di cura. Diventa strategico e prioritario dotarsi di quelle competenze digitali di base per ridurre al minimo il *digital divide*, per ottimizzare l'uso dei propri *device* in una logica di "*Bring Your Own Device*" definita da policy di sistema.

Sarà necessario che tutti gli stakeholder interessati, in primis le Istituzioni pubbliche, operino in modo da minimizzare, se non annullare, il rischio che l'uso del digitale porti a nuove disuguaglianze in Sanità. Ancora oggi, moltissime persone non possiedono le capacità digitali di base con conseguenze, purtroppo, critiche sugli accessi all'assistenza sanitaria, sulla reale e concreta capacità delle persone di fruire di servizi sanitari digitali e di soddisfazione delle cure ricevute. Per il Digital Economy and Society Index (DESI) del 2022, l'Italia si trova al terzo ultimo posto per abilità degli utilizzatori di internet e per abilità avanzate e di sviluppo, prima della Bulgaria e della Romania mentre si posiziona al quarto ultimo posto per abilità digitali di base, prima di Polonia, Bulgaria e Romania⁽¹⁾.

Il presente contributo si suddivide in due parti: la prima, orientata alle metodologie di coinvolgimento del paziente/utente alle azioni di sistema, incluse quelle sull'utilizzo delle tecnologie digitali; la seconda, dedicata alle competenze dei professionisti e dei cittadini.

La presa di decisione condivisa come paradigma della comunicazione per la salute: l'*empowerment* dei pazienti come base per il cambiamento

Nel 2007 l'Agenzia Nazionale per i Servizi sanitari regionali (AGENAS) aveva avviato un percorso in stretta collaborazione con le Regioni e le Pro-

vince Autonome, con le quali aveva istituito il Gruppo di lavoro interregionale sull'*empowerment*: questo programma aveva l'obiettivo di realizzare un confronto permanente volto a promuovere una cultura condivisa sul tema e lo sviluppo dell'*empowerment* in sanità, in cui la centralità delle persone venisse considerata una componente essenziale della qualità dell'assistenza⁽²⁾. Le dimensioni della prospettiva e della percezione del paziente erano state già ricercate nei *patient reported experience measures* (PREM) e nei *patient reported outcome measures* (PROM), ad indicare l'importanza della raccolta delle informazioni dei pazienti e dei loro caregiver (CRO, *caregiver reported outcome e CRE, caregiver reported experience*) nei processi sanitari e scientifici.

Il processo di *shared decision-making* (SDM) assicura che le persone siano supportate nel prendere le decisioni giuste per loro. È un processo collaborativo attraverso cui il clinico supporta il paziente nel raggiungere una decisione sui trattamenti partendo non solo dalla prospettiva sanitaria ma anche dalle aspettative e dalle preferenze dei pazienti stessi. Questo approccio richiede un riorientamento dei modelli organizzativi e non solo relazionali e comunicativi. Il tempo della comunicazione tra medico e paziente è tempo di cura, come indicato nella Legge 219/17 all'art. 1 comma 8. Nel National Health System (NHS) inglese, il processo dello *shared decision-making* è parte delle cure personalizzate universali⁽³⁾. Infatti, nell'assistenza personalizzata, le persone hanno la scelta e il controllo sul modo in cui la loro cura viene pianificata ed erogata in base a "ciò che conta" per loro e ai loro punti di forza, bisogni e preferenze individuali. Ciò avviene all'interno di un sistema che aiuta le persone a stare bene più a lungo e sfrutta al meglio l'esperienza, la capacità e il potenziale delle persone, delle famiglie e delle comunità nel fornire risultati ed esperienze migliori in termini di salute e benessere⁽⁴⁾. In letteratura troviamo, a titolo esemplificativo, indicati due modelli di *shared decision making* implementati negli anni: il modello dello *shared decision making* di Elwyn et al.⁽⁵⁾ e il modello dell'ASK Patient-Clinician Communication di Shepherd et al.⁽⁶⁾.

Per introdurre lo *shared decision making* occorre riflettere su quali modelli organizzativi e formativi si debbano implementare per renderlo operativo. Ad esempio, il modello dell'assistenza personalizzata del NHS inglese prevede lo SDM come componente fondamentale oltre alla personalizzazione dell'assistenza, all'importanza della "scelta", delle sue ricadute anche in termini legali, al supporto della comunità e all'autogestione e, non ultimo, alla valorizzazione delle risorse personali e familiari. Questo

modello è stato co-prodotto con persone affette da patologie e *stakeholder* provenienti da diversi contesti e settori.

A conferma dell'importanza dell'*empowerment*, dell'*engagement* e della partecipazione attiva nel processo decisionale, anche in Italia si stanno delineando percorsi formativi per pazienti e per caregiver sempre più specifici non solo sulla conoscenza della patologia, ma anche, e soprattutto, sui processi sanitari, come effetto della forte volontà dei pazienti di contribuire fattivamente al miglioramento della qualità delle cure e delle performance in sanità (Formazione EUPATI, ALTEMS, UNITELMA, etc). La formazione su tematiche così specifiche, oltre che a rendere più efficace l'intervento del paziente con la finalità di migliorare fattivamente la qualità di vita per sé stesso e per il proprio "entourage", comporta anche un vantaggio più ampio, aiutando a definire le priorità e le ottimizzazioni più opportune in ambito di risorse sanitarie, l'adozione di eventuali linee guida, e contribuire ad una programmazione più efficace in sanità.

Coerentemente con questi principi, tra la fine del 2022 e l'inizio del 2023 sono stati certificati in Italia i primi 53 Pazienti Esperti in Tecnologie Digitali per la Salute, che hanno concluso uno specifico Corso di Formazione realizzato da UnitelmaSapienza in collaborazione con Accademia del Paziente esperto EUPATI e Fondazione Smith Kline, grazie al contributo non condizionante di Polifarma spa.

Il corso, iniziato ad aprile 2022, ed erogato online tramite la piattaforma e-learning di UnitelmaSapienza, si è articolato attraverso 12 moduli e 2 workshop interattivi, per un totale di 19 ore di lezione. Il corso permette a Commissioni regionali di valutazione di dispositivi medici digitali, Comitati Etici, Steering Committee di progetti di ricerca e sviluppo di nuove *Digital Therapeutics* ed altri dispositivi medici, di poter richiedere il contributo di un nuovo attore della Salute e Sanità Digitali, il "paziente esperto in Tecnologie Digitali per la Salute". Grazie al corso, i pazienti e i caregiver esperti in tecnologie digitali per la salute acquisiscono maggior consapevolezza sul "valore del dato" derivante dall'esperienza quotidiana di convivenza con la/le malattia/e, nonché le basi per una riflessione in tema di proprietà del dato. Il processo di consapevolezza del paziente è il primo passo dell'*empowerment* individuale di cui abbiamo già fatto cenno in precedenza. Ancor più se si pensa all'importante ruolo che i pazienti e i caregiver hanno nella generazione dei dati "puliti" che vanno ad alimentare le pratiche di *machine learning* e l'intelligenza artificiale (AI).

Il valore del dato e, dunque, del paziente assume sicuramente una im-

portanza strategica per la quale non si ha innovazione se non si hanno i pazienti partner del processo di digitalizzazione. Il Decalogo per la realizzazione di servizi sanitari nazionali attraverso sistemi di Intelligenza Artificiale (Garante per la Protezione dei Dati Personali, settembre 2023)⁽⁷⁾ individua, tra i punti, la “Qualità dei dati”, affermando che “*il dato non aggiornato o inesatto influenzerebbe inoltre anche l'efficacia e la correttezza dei servizi che i suddetti sistemi di intelligenza artificiale, che si basano infatti sulla rielaborazione di tali dati, intendono realizzare*”. Questo Decalogo è particolarmente interessante perché sottolinea l'obbligo della valutazione di impatto (VIP) per la protezione dei dati e la supervisione umana affermando nuovamente i principi di non discriminazione algoritmica, di non esclusività e di conoscibilità.

A livello europeo, lo *European Patients Forum* ha pubblicato nell'ottobre del 2023 un position paper dal titolo “*Artificial Intelligence in Healthcare - Advancing Patient-Centric Care through Co-Design and Responsible Implementation*”⁽⁸⁾ con il quale si individuano 9 principi per regolare l'AI nella sanità. Questi 9 principi sono:

1. Rispetto della dignità umana
2. Orientarsi verso la qualità e l'integrità dei dati
3. Coinvolgere i pazienti e le professioni sanitarie
4. Assicurare accessibilità e inclusività
5. Mantenere il controllo umano
6. Proteggere i dati sanitari e la riservatezza dei pazienti
7. Incoraggiare la responsabilità e l'*accountability*
8. Rafforzare la trasparenza
9. Rendere prioritaria l'educazione, la formazione e la *digital literacy*.

I principi introdotti dal Decalogo del Garante per la Protezione dei Dati Personali e dal *position paper* della *European Patients Forum* sopraindicati rappresentano gli ingredienti fondamentali per un reale coinvolgimento dei pazienti nei processi digitali.

Utilizzo delle DTx: definizione e fattori costituenti

Il termine “utilizzo” deriva dal verbo “utilizzare” il cui significato richiama il concetto dell'impiego a proprio vantaggio. Ha un significato diverso dal verbo “usare” ed è il motivo per cui non possono essere interscambiabili e/o sinonimi. “Utilizzare” significa dunque “rendere utile”, “adoperare mettendo a profitto, impiegare rendendo utile” (Definizioni estratte da Treccani).

Traslando il concetto nelle tecnologie digitali, possiamo proporre una definizione di “utilizzo” come “l’impiegare rendendo utile” che presuppone, tra i fattori favorenti, la capacità di una persona di conoscere le indicazioni e le modalità d’uso, aderire alle raccomandazioni e concordare sugli obiettivi terapeutici.

Kardas et al.⁽⁹⁾, nella loro revisione delle revisioni, forniscono evidenze chiare che la non aderenza ai farmaci è influenzata da molteplici determinanti, appartenenti a diversi campi. Molti di questi fattori non sono modificabili, e nessuno di essi è un unico predittore di (non) adesione. Inoltre, alcuni di questi fattori cambiano nel tempo e possono comparire in maniera episodica, essere una causa o una conseguenza della non aderenza del paziente. Tuttavia, la mancata adesione non dovrebbe essere percepita come una responsabilità del paziente o una sua colpa. Infatti, i fattori sociali (come la situazione socio-famigliare, il sostegno sociale, fattori economici, etc), fattori legati all’assistenza sanitaria (ad esempio, barriere all’assistenza sanitaria e alla qualità della comunicazione professionista-paziente), le caratteristiche della condizione clinica, il contesto di vita quotidiana, nonché i fattori correlati alla terapia (come la soddisfazione della terapia da parte del paziente) svolgono un ruolo importante nel determinare l’aderenza.

“Utilizzare le DTx” presuppone diversi fattori alcuni dei quali modificabili, altri no, alcuni di essi analoghi a quanto già avviene per l’aderenza terapeutica per i farmaci, quali:

- Fattori personali: età, livello di istruzione, motivazione, alfabetizzazione digitale;
- Fattori sociali: sostegno sociale, fattori economici;
- Fattori legati alla assistenza sanitaria: accessibilità ai servizi, indicazione terapeutica, prescrizione, rimborsabilità;
- Fattori infrastrutturali: connessione Internet, tipologia e disponibilità di *device* in dotazione.

Tra questi fattori, alcuni sono modificabili e richiedono azioni specifiche tra le quali:

- Valutazione in ingresso della dotazione del paziente (*device*, collegamento Internet, infrastruttura, zona di residenza, etc) e delle competenze digitali dei pazienti e/o dei loro caregiver;
- Progettazione formativa specifica per pazienti e/o caregiver al fine di far acquisire competenze digitali utili all’utilizzo delle tecnologie digitali;
- Valutazione di fattibilità economica per l’utilizzo delle tecnologie digitali: accessibilità, disponibilità e rimborsabilità.

L'introduzione delle tecnologie digitali prevede, dunque, non solo un nuovo paradigma comunicativo tra professionista sanitario e paziente, basato sullo *shared decision making* come abbiamo potuto già vedere, ma un modello organizzativo diverso dove il paziente non è solo al centro del sistema (*patient-centered approach*), ma partner a tutti gli effetti, con potere di voto alla pari degli altri attori, ricercatori e/o scienziati. L'autorevolezza del parere espresso dal paziente, per essere considerata come paritaria dalle altre parti, non dovrebbe comunque derivare solamente dalla "*experience*", ma prevedere un percorso formativo che la integri di una sufficiente conoscenza tecnico-scientifica, normativa e procedurale.

Lo *shared decision making* e la *patient partnership* rappresentano, dunque, una preconditione dell'utilizzo corretto e virtuoso delle DTx. Nella digitalizzazione della medicina, infatti, il coinvolgimento del paziente diventa fondamentale al fine di integrare il sapere esperienziale (*experience*) con il sapere scientifico (*expertise*). Questa integrazione, basata sulla co-produzione e il co-design, determina una riduzione del gap conoscitivo tra bisogni dei pazienti e bisogni della ricerca che, spesso, non coincidono o non tengono in considerazione aspetti che i ricercatori non conoscono.

Uno strumento di co-progettazione che si sta dimostrando molto valido è il *patient journey*. Disegnare il percorso del paziente attraverso una rappresentazione grafica delle fasi che una persona vive mentre sperimenta l'utilizzo di un prodotto e/o di un servizio facilita l'acquisizione di informazioni dettagliate e fa emergere le aree di miglioramento da apportare.

Il Libro Bianco IQVIA⁽¹⁰⁾ sulla trasformazione del *patient journey* dell'età digitale riporta uno schema molto interessante sulla definizione di bisogni dei pazienti, suddividendoli in bisogni comportamentali (B), emotivi (E), esigenze cliniche (C) e bisogni informativi (I), che possono influenzare gli esiti e l'aderenza alle raccomandazioni. Oltre alla classificazione delle tipologie di bisogni, il framework RISE proposto dallo stesso documento può aiutare il gruppo di ricerca a mappare correttamente le fasi che il paziente vive lungo il percorso (*tabella 1*).

Molti autori mettono in evidenza la necessità di offrire cure in un contesto di sanità digitale che non crei disuguaglianze. La valutazione delle competenze digitali dei pazienti e dei professionisti della salute, della dotazione degli strumenti digitali, delle infrastrutture informatiche sono solo alcune delle azioni che occorre mettere in campo prima di introdurre nuove prestazioni in ambiente digitale. È del giugno 2023 la Proposta di Legge "Disposizioni in materia di terapie digitali". L'Italia potrebbe assumere

Tabella 1 - Framework RISE per la mappatura del patient journey in ambito digitale. Modificata da European Patients Forum, Artificial Intelligence in Healthcare - Advancing Patient-Centric Care through Co-Design and Responsible Implementation, October, 2023

Come mappare un “digital patient journey”?			
Il RISE offre un <i>blueprint</i> che può esser seguito per mappare con successo un <i>digital patient journey</i>			
R	Fare la ricognizione dei bisogni del paziente	Utilizzare le esperienze e gli input dei pazienti attraverso le loro fasi di interazione con i sistemi sanitari per dare un miglior senso ai loro bisogni	I pilastri del modello RISE correlato con il processo di valutazione del <i>patient journey</i>
I	Investigare le soluzioni di cura esistenti	Una volta che i bisogni sono stati identificati, mappare con le soluzioni esistenti nel mercato	
S	Studiare le differenze di cura e le opportunità identificate	Analizzare i bisogni insoddisfatti e i divari assistenziali nell’ecosistema sanitario e trasformarli in potenziali opportunità di intervento	
E	Esplorare e prioritizzare le opportunità	Priorizzare le opportunità per creare soluzioni	

<https://www.eu-patient.eu/news/latest-epf-news/2023/artificial-intai-in-healthcare-advancing-patient-centric-care-through-co-design-and-responsible-implementation/>⁸

un ruolo di protagonista nell’implementazione e nell’utilizzo delle terapie digitali. Ci si pone il grande interrogativo sulle modalità con cui le DTx verranno valutate poiché la citata proposta è mancante del passaggio necessario dell’HTA e pertanto ci si chiede con quale appropriatezza, sicurezza e qualità saranno considerate all’interno dei percorsi di cura e dei percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali (PDTA) se presenti, oltre che sulla relativa prescrivibilità e sulla possibile conseguente rimborsabilità.

Con l’auspicio di chiarire al più presto questi aspetti, limitiamoci ad affrontare, per il momento, il problema delle competenze digitali nel sistema di cura.

In Sanità le applicazioni per la telemedicina, la tele-assistenza, l’aderenza terapeutica, il monitoraggio dei parametri vitali, fisiologici e correlati agli stili di vita sono oggi realtà concrete e implementabili, rese possibili dagli avanzamenti nella sensoristica e all’Internet delle Cose (IoT), e dalla diffusione capillare della connettività (Wifi, LiFi, fibra ottica, 4G/5G/6G), che consente la realizzazione dello scenario ALWAYS-ON (*connessi sempre e ovunque*).

Ai dati prodotti direttamente dal sistema sanitario, si aggiungono quelli generati dai pazienti nella gestione pro-attiva della propria salute, attraverso le applicazioni di monitoraggio e informazione, sempre più diffuse sugli smartphone, e i social network dedicati alla salute, che globalmente costituiscono un patrimonio inestimabile al quale potrebbero attingere le istituzioni per migliorare i percorsi di cura, la qualità dei servizi sanitari e per ottimizzare programmi e investimenti. Tutto ciò richiede l'acquisizione di nuove competenze di natura tecnica e la formazione continua non solo in campo medico, come avveniva fino a poco tempo fa, ma anche nell'ambito della trasformazione digitale.

Ecco allora che il tema della formazione per lo sviluppo delle competenze digitali diventa ineludibile sia nel contesto più ampio della formazione del personale sanitario, che per lo sviluppo di competenze digitali specialistiche per il personale informatico e di competenze digitali di base per gli amministrativi che operano in sanità, così come per lo sviluppo di competenze di leadership per le Direzioni strategiche sanitarie, fino alla formazione digitale di base per i cittadini e pazienti. Immediato, quindi, dedurre la necessità di programmi di formazione mirati alla creazione e al rafforzamento delle competenze per l'uso delle soluzioni digitali utilizzate in ognuno dei passaggi di questo percorso. L'uso competente degli strumenti digitali nella sanità ha riflessi importanti perché peculiari sono gli aspetti organizzativi e psicologici legati alla relazione medico-paziente, alla collaborazione tra clinici e tra i clinici e gli altri professionisti.

In conclusione, diventa quindi urgente che venga realizzato, nell'ambito dell'Agenzia di Sanità Digitale dell'AGENAS un "Piano Nazionale di Formazione in Digital Health ed eLeadership", che preveda l'*assessment*, la formazione e la certificazione delle competenze digitali di tutto il personale che lavora in sanità (manageriale, clinico, sanitario, tecnico ed amministrativo) e corsi di eHealth Literacy per i pazienti e i caregiver.

Utilizzo dei *device* e responsabilità del paziente, privacy e sicurezza informatica

Le innovazioni tecnologiche portano con sé anche dei rischi. Se da un lato la Rete può costituire un'opportunità per ottenere supporto sociale, in particolare per coloro che hanno difficoltà relazionali, dall'altro non si può sottovalutare che questo mezzo di comunicazione offre a chiunque di poter inventare identità parallele rispetto a quella reale, costituendo un fatto-

re di rischio verso una vera e propria dipendenza, così come avviene per l'assunzione di droghe o alcool.

Oggi l'interesse nei confronti della telemedicina sembra rivolto soprattutto alla possibilità di accesso più agevole ai servizi sanitari, con minori spostamenti e riduzioni dei tempi; temi di privacy e sicurezza dei dati (che rappresentano un ulteriore rischio legato all'utilizzo di strumenti digitali) non hanno forte influenza invece nella scelta di utilizzare o meno questi servizi, così come eventuali valutazioni sulla qualità del servizio.

Una delle tendenze più forti è senza dubbio quella legata alle applicazioni dell'intelligenza artificiale (AI) e del machine learning. Ad esempio, l'AI può arrivare dove l'occhio umano non riesce diagnosticando una patologia o prevedendone esiti futuri, sviluppando la medicina preventiva che mira a prevedere dove e quando si verificherà la malattia e mettere in atto soluzioni per evitare che ciò accada. Ciò può includere la previsione di dove si verificheranno focolai di malattie contagiose, i tassi di riammissione in ospedale, nonché dove è probabile che fattori di stile di vita come dieta, esercizio fisico e ambiente portino a problemi di salute in diverse popolazioni o aree geografiche.

Un'altra tendenza molto forte è quella dell'impiego di gemelli digitali (*digital twins*) o "paziente virtuale". Si tratta di simulazioni digitali di persone utilizzate per testare farmaci e trattamenti con l'obiettivo di ridurre il tempo necessario per portare nuovi farmaci dalla fase di progettazione all'uso generale sperimentando senza danneggiare i singoli pazienti. Inizialmente questo può essere limitato a modelli o simulazioni di singoli organi o sistemi, ma si stanno facendo interessanti progressi verso modelli utili che simulano interi corpi.

Condizione imprescindibile affinché la relazione a distanza paziente-medico funzioni, è l'uso corretto delle tecnologie digitali che consentono, al primo, di trasmettere i dati e, al secondo, di riceverli e di comunicare col paziente. Uso che deve poter essere semplice e agile per tutti gli attori coinvolti: per il paziente e i suoi familiari, per il medico, il personale sanitario e per chi eroga l'assistenza sanitaria.

Fondamentale, dunque, è fornire a tutti attrezzature e interfacce utente intuitive, nonché il supporto per la risoluzione di eventuali problematiche tecniche.

I professionisti sanitari devono essere in grado di accompagnare, istruendoli nel caso, i pazienti nell'utilizzo e sul funzionamento dei dispositivi medici (Medical Devices) in loro possesso (sensori indossabili, apparecchiature impiantate e strumenti portatili, terapie digitali) e, nel caso di apparecchiature indossabili e portatili, sul loro corretto utilizzo.

Ad esempio le terapie digitali (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.

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.

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.

I dispositivi medici come pacemaker, pompe per insulina, monitor per la pressione sanguigna e molti altri sono dotati di connettività a Internet e possono essere considerati a tutti gli effetti come degli smartphone, device e computer. Pertanto l'utilizzo di password sicure, la gestione dei backup, gli aggiornamenti regolari, la connessione a reti Wi-Fi sicure e l'attenzione alla privacy, sono altrettanto valide per i dispositivi medici connessi. Quando un malware (quello che comunemente, ed erroneamente, viene chiamato virus informatico) infetta un dispositivo non si chiede a che cosa quel dispositivo serve, ai suoi occhi uno strumento medicale, un PC o uno smartphone sono la stessa cosa ovvero uno strumento contenente una centrale per l'elaborazione dei dati, una memoria volatile, una memoria statica ed una connessione alla rete. Ma quando si parla di dispositivi medicali o strumenti informatici utilizzati in ambito sanitario ci sono, purtroppo alcune aggravanti:

- I dati vengono utilizzati per salvare la vita alle persone
- Il personale che tratta i dispositivi elettronici connessi spesso non ha una adeguata conoscenza dei rischi provenienti dal mondo cyber
- I fornitori di strumenti medicali connessi spesso non hanno una cultura della sicurezza ed un'esperienza nello sviluppo software sufficiente, visto che l'avvento dell'IoT è relativamente recente.

I professionisti del settore sanitario sono quindi invitati ad adottare una mentalità atta a implementare le misure di sicurezza appropriate per proteggere i dati sensibili dei pazienti.

La mancata fornitura di sicurezza informatica può naturalmente avere implicazioni molto gravi per l'organizzazione sanitaria. Non si deve dimenticare che le sanzioni e le cause legali relative alla violazione dei dati personali o alla negligenza nella sicurezza informatica aumenteranno drasticamente nei prossimi anni e dovranno anche essere considerate. Inoltre, ci sono costi indiretti, come la perdita di reputazione: se i sistemi si bloccano, le organizzazioni non possono rispettare i loro impegni. Ripetere il lavoro è un altro costo indiretto, che spesso è legato alla perdita di dati che talvolta potrebbero non essere recuperabili. La sicurezza informatica non è un'impresa a basso costo, ma è necessaria per garantire la fornitura di assistenza sanitaria in modo sicuro ed efficiente. La digitalizzazione della sanità e il crescente utilizzo di dispositivi medici indossabili e utilizzati a casa rendono l'Information and Communications Technology (ICT) un elemento sempre più importante per la fornitura dei servizi sanitari. La dipendenza da dispositivi e sistemi ICT aumenta il costo di qualsiasi malfunzionamento, figuriamoci di azioni maliziose

che possono causare danni significativi alle organizzazioni sanitarie. Il costo della sicurezza delle informazioni può essere confrontato con il costo della sua assenza, che può avere un impatto diretto sul bilancio del fornitore di assistenza sanitaria. Gli attacchi informatici, come ransomware e attacchi di phishing, possono causare interruzioni delle operazioni regolari, la perdita di dati, la cancellazione di appuntamenti medici e di procedure chirurgiche, la ripetizione del lavoro e la perdita di reputazione.

Per garantire la sicurezza delle informazioni, le organizzazioni sanitarie devono investire in misure di sicurezza informatica, come l'implementazione di politiche e procedure di sicurezza, la formazione del personale, l'uso di tecnologie di sicurezza avanzate e l'assunzione di un Data Protection Officer. Inoltre, le organizzazioni sanitarie dovrebbero adottare una cultura di risk management, risk assessment e implementazione di adeguate misure di sicurezza attraverso requisiti normativi appropriati. Tuttavia, le organizzazioni sanitarie devono anche essere consapevoli che la sicurezza informatica non è solo una questione di investimento di denaro, ma richiede anche una cultura di responsabilità condivisa e competenze tecniche. È importante che la cultura dell'organizzazione sia orientata alla condivisione della responsabilità per la sicurezza delle informazioni. Il personale sanitario affronta numerosi rischi personali quando si tratta di trattamento dei dati e cybersecurity. Questi rischi derivano principalmente dal fatto che i dati sanitari sono estremamente sensibili e possono contenere informazioni personali, mediche e finanziarie altamente confidenziali. Il personale sanitario può essere soggetto a una serie di minacce informatiche, tra cui attacchi ransomware, phishing e hacking, che possono compromettere la sicurezza dei dati. Inoltre, può essere vittima di furto di identità, di documenti, perdita di dati o accesso non autorizzato ad informazioni personali, fino alla frode finanziaria. Questi rischi possono derivare da errori umani, ma anche da problemi di sicurezza informatica, come la mancanza di controlli di accesso adeguati, l'utilizzo di software e hardware non sufficientemente aggiornati, l'uso di password deboli e la mancanza di crittografia.

Ciò implica la comprensione delle *best practice* per la sicurezza dei dati, l'uso di password adeguate, la verifica delle fonti di e-mail e la segnalazione di attività sospette. Inoltre, è necessario che il personale sanitario conosca le politiche e le procedure dell'organizzazione per la quale opera, relativamente alla gestione dei dati e alla sicurezza informatica.

Per mitigare questi rischi, è necessario un adeguato addestramento sulla gestione dei dati e sulla sicurezza informatica del personale sanitario,

ma anche una formazione dei pazienti sulla consapevolezza del rischio cyber, come previsto dal DigComp 2.2, Quadro europeo delle competenze digitali per i cittadini, Area di Competenza Sicurezza⁽¹¹⁾.

Riferimenti bibliografici

1. <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/desi-human-capital>
2. Monitor 32, 2013; Monitor, 2019
3. <https://www.england.nhs.uk/personalisedcare/shared-decision-making/>
4. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/01/universal-personalised-care.pdf>
5. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, Cording E, Tomson D, Dodd C, Rollnick S, Edwards A, Barry M. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med* 2012 Oct;27(10):1361-7. doi: 10.1007/s11606-012-2077-6.
6. Shepherd HL, Barratt A, Jones A, Bateson D, Carey K, Trevena LJ, McGeechan K, Del Mar CB, Butow PN, Epstein RM, Entwistle V and Weisberg E. Can consumers learn to ask three questions to improve shared decision making? A feasibility study of the ASK (AskShareKnow) Patient–Clinician Communication Model® intervention in a primary health-care setting. *Health Expect* 2016; 19: 1160-8. <https://doi.org/10.1111/hex.12409>
7. GPDP, Decalogo per la realizzazione di servizi sanitari nazionali attraverso sistemi di Intelligenza Artificiale, Settembre 2023 <https://www.garante-privacy.it/documents/10160/0/Decalogo+per+la+realizzazione+di+servizi+sanitari+nazionali+attraverso+sistemi+di+Intelligenza+Artificiale.pdf/a5c4a24d-4823-e014-93bf-1543f1331670?version=2.0&LinkSource=PassleApp>
8. European Patients Forum, Artificial Intelligence in Healthcare - Advancing Patient-Centric Care through Co-Design and Responsible Implementation, October, 2023 <https://www.eu-patient.eu/news/latest-epf-news/2023/artificial-intai-in-healthcare-advancing-patient-centric-care-through-co-design-and-responsible-implementation/>
9. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front pharmacol* 2013; 4: 91.
10. Phillips S, Prasad S, Grover M, Taylor C (2021). Transformation of Patient Journey in the Digital Age. <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/white-papers/digital-patient-journey.pdf>
11. <https://repubblicadigitale.innovazione.gov.it/digicomp-parla-italiano/>

Value Based Healthcare nelle terapie digitali: la co-produzione dei digital-PROM e digital-PREM

Value Based Healthcare nei sistemi sanitari

La *value based healthcare* (VBHC) è oggi uno degli argomenti più importanti nella trasformazione dei servizi sanitari. Gli approcci basati sul valore e sul *patient centered* sono ampiamente diffusi e considerati come fondamentali per migliorare gli esiti e gli *outcome* clinici dei pazienti attraverso un monitoraggio dei costi sanitari⁽¹⁾.

Il punto centrale della VBHC risiede nel principio generale della ri-progettazione dei sistemi di erogazione dell'assistenza sanitaria a partire dal valore per i pazienti, definito in termini di risultati da raggiungere che “contano” per i pazienti e i relativi costi per raggiungerli⁽²⁾. La VBHC misura, dunque, i risultati ottenuti rispetto al miglioramento della salute di un paziente rapportato al costo del raggiungimento di tale obiettivo. Spesso la VBHC è confusa con la qualità percepita mentre si concentra sugli input e sulla conformità dei processi.

I sistemi sanitari investono importanti risorse in programmi di misurazione della qualità e sistemi di contabilità dei costi, non riuscendo in modo sistematico a raccogliere i risultati che “contano” per i pazienti e i costi per ottenerli.

Risultati standardizzati, riportati in modo trasparente per condizione,

¹Dottoranda Università degli Studi di Torino, paziente esperta EUPATI, Accademia del paziente esperto EUPATI aps

²Paziente esperto in tecnologia digitale per la salute, Unitelma-FSK-ADPEE

³Paziente esperta in tecnologia digitale per la salute, Unitelma-FSK-ADPEE; Presidente onorario UNIAMO, Rete Malattie Rare odv

⁴Direttore Scientifico IRCCS Galeazzi-Sant'Ambrogio

sono essenziali sia per il miglioramento dell'assistenza sia per fare scelte informate da parte dei pazienti. Infatti queste informazioni sono importanti per i pazienti in modo che possano prendere decisioni consapevoli su dove ricevere le cure e chi dovrebbe fornirle.

Dall'altra parte, quando esiste un'assistenza multidisciplinare efficace, i risultati forniscono dati per migliorare le prestazioni e per incrementare il valore degli sforzi volti a ridurre gli "sprechi". I risultati sono anche parti essenziali dei piani di pagamento basati sul valore come il pagamento *in bundle*.

Esistono diversi principi di base per la misurazione dei risultati. Il primo è che devono essere misurati per la condizione medica o per il segmento di una popolazione di assistenza primaria. I risultati di una condizione sono sempre multidimensionali e includono ciò che conta per i medici e i pazienti: i risultati riportati dai pazienti costituiscono una componente essenziale. I risultati coprono l'intero ciclo di cura per la condizione e includono aggiustamenti del rischio in base alla gravità della malattia e alle condizioni di base del paziente.

L'aspetto multidimensionale della misurazione dei risultati si riflette su tre livelli: il primo livello rappresenta la sopravvivenza e il grado di stato funzionale raggiunto; il secondo livello rappresenta il processo di recupero, compresi i problemi legati alle complicazioni incontrate nel processo di trattamento; il terzo livello rappresenta la sostenibilità a lungo termine della salute raggiunta, compreso lo stato clinico e funzionale.

Ebbevi et al. affermano che sebbene il modello miri a concentrarsi sui risultati rilevanti per i pazienti, mancano le dimensioni importanti per i pazienti e le metriche significative⁽³⁾. Van der Nat sottolinea la necessità di usare outcome intermedi nella gestione della qualità, come ponte tra misure di processo e outcome che sono importanti per i pazienti⁽¹⁾. Per esempio, ottimizzare la condizione fisica di un paziente cardiopatico prima di una operazione può essere valutata come outcome intermedio tra un paziente che riceve una terapia fisica (processo) e una miglior sopravvivenza (outcome).

I sei principali elementi necessari in un sistema veramente basato sul valore

VBHC è un concetto innovativo, definito da Michael Porter come il ritorno in termini di salute delle risorse investite in sanità⁽⁴⁾. Il valore è espresso come il rapporto tra i risultati in termini di salute per i pazienti (esiti favorevoli vs. effetti avversi) e dei costi sostenuti dal sistema sanitario.

Per sviluppare la *Value Based Healthcare* sono necessari i seguenti sei principali elementi:

- misurazione e valutazione degli esiti e dei costi per ciascun paziente;
- organizzazione delle unità di assistenza integrate (*Integrated Practice Units, IPU*s);
- integrazione dell'assistenza anche in caso di strutture separate;
- superamento del limite geografico;
- riorganizzazione delle modalità di finanziamento, con l'implementazione dei rimborsi per processi assistenziali (*bundled payments*);
- costruzione di una piattaforma informatica efficace.

Il cambiamento inizia quando si individuano insiemi di bisogni dei pazienti e dei caregiver coerenti e omogenei. Di conseguenza, si definiscono i servizi dedicati e i team multidisciplinari in cui i caregiver e i pazienti sono parte dello stesso team al fine di co-progettare le soluzioni ai bisogni definiti. Il team misura l'esito in termini di salute e i costi dei servizi erogati, raccogliendo informazioni necessarie a sviluppare un sistema di miglioramento continuo nella cura e nella sua efficacia. In questo contesto, VBHC accelera l'emergenza di una medicina Personalizzata, Predittiva, Preventiva e Partecipativa⁽⁴⁾.

Banfi e Pennestrì⁽⁵⁾ affermano che “la personalizzazione della cura diventa essa stessa scienza: la scienza atta a individuare le variabili fisiche (come l'età, il sesso e le comorbidità), psicologiche (come la qualità della vita, la comprensione della terapia o la capacità di sopportazione) e sociali (come la presenza o meno di supporto quotidiano) che incidono in modo decisivo sull'efficacia della cura tecnicamente intesa, variabili che la tecnologia è sempre più in grado di recepire, digerire e porre al servizio di medici e pazienti: si pensi alla diffusione del machine learning e più in generale dell'intelligenza artificiale”. Alle esigenze cliniche e organizzative, si affianca la necessità di individuare indicatori di esito e di valutazione dell'esperienza delle nuove tecnologie digitali prescritte e/o indicate dai professionisti sanitari, come ad esempio le terapie digitali, o i *digital drug support*.

“Il ruolo dei pazienti e dei cittadini non può essere considerato come una delle diverse criticità implementative. È la base, il punto di partenza che guida l'intera creazione di valore” cita il Libro bianco su “Le sei priorità per implementare il *Value Based Healthcare* in Italia” della *Harvard Business Review Italia Analytic Services*. In questo libro bianco si afferma il principio per il quale mettere al centro il paziente e il cittadino con un ruolo sempre più attivo deve essere quindi una priorità strategica per tutti gli

attori del settore. Amorim e Ventura⁽⁶⁾ rappresentano l'evoluzione del processo decisionale dal *medical decision making* al *co-created decision making* (*value co-creation*). L'ultima fase del processo prevede il coinvolgimento del team multidisciplinare in cui il paziente e la famiglia hanno pari dignità dei professionisti della salute.

Nel già citato contributo editoriale, Banfi e Pennestrì introducono il concetto di "scienza dei pazienti" che permette di raccogliere dati e informazioni dagli stessi pazienti attraverso strumenti e metodologie scientifiche⁽⁵⁾.

Alla luce dell'introduzione, lo scopo di questo articolo è individuare un set di indicatori di *outcome*, e indicatori di valutazione della qualità percepita per pazienti e per caregiver applicabili alle nuove tecnologie digitali per la salute, volti alla definizione del "valore".

I Patient Reported Outcome Measures e Patient Reported Experience Measures

Il *Patient Report Outcome Measure* (PROM) e il *Patient Report Experience Measure* (PREM) rappresentano due sistemi di valutazione degli *outcome* e dell'esperienza vissuta del paziente e del caregiver.

Da alcuni decenni il Servizio Sanitario Inglese ha iniziato a raccogliere indicatori descritti dai pazienti e dai caregiver principalmente per scopi di valutazione della qualità delle cure erogate e di valutazione della performance dei sistemi sanitari. Questi possono essere classificati, come indicato nel Report OECD del 2017, in indicatori di:

- esperienza di cura => PREM
- esito riferito dai pazienti => PROM.

I PREM rappresentano informazioni sulla esperienza dei pazienti costruite attraverso le opinioni raccolte mentre i pazienti ricevono le cure. Sono un indicatore della qualità della cura del paziente, anche se non la misurano direttamente. I PREM sono più comunemente somministrati sotto forma di questionari. I PREM non guardano ai risultati della cura ma all'impatto del processo di cura sull'esperienza del paziente, ad es. la comunicazione e la tempestività dell'assistenza. Differiscono dai sondaggi sulla soddisfazione in quanto riportano esperienze oggettive dei pazienti, eliminando la possibilità di riportare opinioni soggettive.

I PROM sono, invece, strumenti utilizzati per misurare i risultati riportati dai pazienti (PRO) per effetto di interventi e/o trattamenti sanita-

ri. I PROM sono questionari standardizzati e convalidati che vengono completati dai pazienti, ad esempio, durante il periodo perioperatorio per accertare le percezioni del loro stato di salute, il livello percepito di compromissione, disabilità e la qualità della vita correlata alla salute. Consentono di valutare l'efficacia di un intervento clinico misurato dal punto di vista dei pazienti. I questionari vengono somministrati ai pazienti sia prima che dopo l'intervento per consentire il confronto dei risultati prima e dopo la procedura. Oltre ai risultati relativi agli interventi, i PROM misurano la percezione dei pazienti della loro salute generale o della loro salute in relazione a una specifica malattia. I PROM sono un mezzo per misurare l'efficacia clinica e la sicurezza.

I PREM misurano le percezioni dei pazienti e dei caregiver, concentrandosi sul processo di cura e su come esso sia in grado di influenzare la loro esperienza. Ad esempio "Il paziente ha aspettato molto tempo per il trattamento?" oppure "Il paziente ha ritenuto di essere coinvolto nel processo decisionale?" oppure "Il paziente ha avuto modo di porre domande al medico prescrittore?".

L'esperienza di cura vissuta positivamente dal paziente è considerata, oggi, dai ricercatori un *outcome* importante che va a completare altre misure della qualità esplorate dalle metriche utilizzate nel processo di cura (PREM) e negli esiti (PROM).

Un esempio di PREM può essere "se il paziente ritenga di essere adeguatamente coinvolto in decisioni importanti circa il suo processo di cura" mentre un esempio di PROM può essere se il paziente è libero dal dolore/ha un livello di dolore sopportabile dopo una operazione chirurgica.

Su mandato dei Ministri della Sanità dell'area OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico), l'OCSE stessa ha lanciato nel 2017 una iniziativa innovativa chiamata "PaRIS" (*Patient-Reported Indicators Surveys*) finalizzata al raggiungimento di due obiettivi:

1. il monitoraggio internazionale degli indicatori *patient-reported* nelle aree dove già esistono. Gli Stati Membri dell'area OCSE collaborano per sviluppare gli indicatori in tre aree: sostituzione di anca e ginocchio, nel cancro del seno e nelle cure mentali;

2. sviluppo di una survey internazionale sugli outcome e sull'esperienza dei pazienti con patologie croniche che sono trattati nelle cure primarie o in un setting ambulatoriale.

Il primo passo nello sviluppo di misure di risultato è definire cosa misurare, chi sono le parti interessate, compresi i pazienti, e creare un team multidisciplinare con un leader influente. È necessario identificare misure,

adeguamenti al rischio e strumenti di indagine convalidati per i PROM.

Esistono in letteratura diversi articoli che richiamano l'importanza degli ePROMS e degli ePREMS. Questi sono scale di valutazione di outcome riferiti dai pazienti che vengono somministrati digitalmente e/o elettronicamente tramite il web^(7, 8).

Evoluzione delle *digital health*

Agli inizi del 2020, il termine “salute digitale” o “e-health” copriva una serie di concetti, approcci e tecnologie, come big data, intelligenza artificiale, telemedicina, dispositivi intelligenti e indossabili e applicazioni sanitarie per telefoni cellulari. Gli studi svolti sull'applicazione delle tecnologie digitali in sanità hanno permesso di individuare settori specifici in cui sperimentarle come la biomedicina, la ricerca e la formazione medica e sanitaria.

Intelligenza Artificiale, *machine learning*, big data, telemedicina, *block chain* per la risoluzione di problemi reali rappresentano solo una parte della salute digitale. Anche la ricerca clinica si adatta all'applicazione di nuove tecnologie digitali modificando i metodi di raccolta e di analisi dei dati e, soprattutto, i luoghi dove si svolgono gli studi clinici. Si affacciano nuove metodologie di ricerca come, ad esempio, i *decentralized clinical trial*⁽⁹⁾.

Le tecnologie sanitarie digitali (DHT) rappresentano, oggi, un'entusiasmante e ampia gamma di prodotti utilizzati in tutto l'ecosistema sanitario. Dai dispositivi indossabili rivolti al paziente al software di cartella clinica elettronica (EMR) e strumenti di sperimentazione clinica digitale (DCT), i DHT sono utilizzati direttamente o hanno un impatto su quasi tutte le parti interessate all'assistenza sanitaria, inclusi pazienti, operatori sanitari (HCP), amministratori, decisori pubblici, regolatori e professionisti del settore.

Negli ultimi mesi, proposta da *Digital Therapeutic Alliance* e *Health Advances*⁽¹⁰⁾ e descritta in dettaglio in altro articolo di questo volume⁽¹¹⁾, si è affermata una classificazione più completa e strutturata, partendo dalla prospettiva dell'utilizzatore finale.

Per rimanere coerenti al focus di questo articolo, se alle tecnologie digitali *patient-facing* associamo i principi del *value based healthcare* e del *patient-centered healthcare* del Picker Institute (rispetto, scelta, empowerment, coinvolgimento dei pazienti nelle policy, accesso e supporto, informazioni), possiamo comprendere quanto sia importante oggi parlare di co-creazione non solo della presa di decisione ma anche, e soprattutto,

della valutazione degli esiti e delle esperienze vissute da pazienti e da caregiver. Emerge, dunque, la necessità di individuare i PROM e i PREM “digitali”, anche nelle applicazioni AI, in cui i pazienti e i caregiver partecipano come reali protagonisti dei processi e dei percorsi^(12,13).

Pearce et al.⁽¹⁴⁾ affermano che l’uso dei PROM nella valutazione delle tecnologie sanitarie basate sull’intelligenza artificiale non solo è possibile, ma è un modo potente per dimostrare che la prospettiva del paziente nel servizio sanitario resta centrale. Nell’accogliere le prospettive del paziente e collocandole al centro dello sviluppo dell’intelligenza artificiale, occorre prendere in carico anche le preoccupazioni e i dubbi dei pazienti.

I PROM e i PREM permettono di mettere a fuoco il carico derivante dagli interventi amministrativi dei pazienti affetti da patologie croniche multiple e dei loro caregiver. Sottolineare il valore del paziente è importante per gli stakeholder al fine di lavorare insieme per il miglioramento della qualità dell’assistenza^(15,16).

Metodologia

Abbiamo condotto una ricerca in letteratura dei PROM e dei PREM applicabili nelle tecnologie digitali. Abbiamo individuato le seguenti *key words*: *Patient-Reported Outcome, Patient-Reported Experience, Quality of Life, digital technologies, artificial intelligence, health technologies, digital patient reported outcome measures*.

Sono stati consultati i seguenti motori di ricerca e le seguenti banche dati: Google Scholar, Pubmed, Cochrane Library, PROQOLID, ICHOM.

Per la lettura degli articoli abbiamo seguito il framework SPIRIT-PRO. Gli *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT)-patient-reported outcome (PRO)* hanno lo scopo di migliorare la qualità degli studi clinici dove i PROM sono *outcome primary* o secondari e sono stati sviluppati secondo *Enhancing Quality and Transparency of Health Research Network Guidance*.

SPIRIT-PRO è stato utilizzato al fine di individuare le aree di potenziale applicazione dei PROM e dei PREM nelle tecnologie digitali per la salute “*patient facing*” secondo la classificazione del 2023.

Gli articoli selezionati non hanno permesso di mappare i PROM e i PREM per le tecnologie digitali. Abbiamo ristretto ulteriormente la ricerca nelle banche dati limitando alle *digital therapeutics*.

Una proposta di classificazione dei domini: il caso delle DTx

Dalla consultazione delle banche dati specifiche per PROM e PREM e generaliste, abbiamo potuto costruire una prima proposta di classificazione dei domini e degli *outcome* da misurare nell'utilizzo delle DTx (*tabelle 1 e 2*).

Tabella 1 - Proposta Outcome e Indicatori di Experience Software

Dominio	Outcome	Experience
Software		
Clinico	Effetto benefico - standalone - associato o combinato con altra terapia	
	Indicazione terapeutica/ destinazione d'uso	
	Impatto su funzioni quotidiane, quali attività fisica, dolore, sonno, etc	
Effetti collaterali	Tollerabilità dell'algoritmo	
Livello di rischio	Rischio fisico, psicologico, economico, sociale per il paziente in <i>real world</i>	
Gestione dei dati sanitari	Presenza in carico multidisciplinare	Trasmissione informazioni tempestiva (Real world)
	Personalizzazione delle cure	Riduzione dei tempi
	Punto unico di accesso	Ottimizzazione degli spostamenti
Aderenza al trattamento (Tassonomia ABC, 2023) (inizio, implementazione, persistenza, discontinuità)	Monitoraggio dell'aderenza alla terapia	Gradimento Competenze digitali Accesso alle DTx Connessione dati
Sicurezza	Informatica	Aggiornamento dell'algoritmo e degli eccipienti
Contratto di licenza		Chiarezza e comprensione
Costo del DTx		Accessibilità
Informazione al paziente		Informazioni fruibili
Collaborazione con il personale sanitario		Personale sanitario proattivo

Tabella 2 - Proposta Outcome e Indicatori di Experience Hardware

Dominio	Outcome	Experience
Hardware/Device		
Destinazione d'uso		Gradimento/user experience Modalità e finalità di utilizzo
Sicurezza		Fragile. Si può rompere.
		Copertura assicurativa in caso di device in comodato d'uso
Aderenza al trattamento		Infrastrutture digitali, costi di connessione
Formazione	Livello di comprensione e di competenza acquisito	Gradimento del training
Burden del paziente e della famiglia		Percezione del carico
Documenti <i>patient - friendly</i> (scheda tecnica, etc)		
Accesso alle cure		Prescrizione del medico
		Costi diretti e indiretti
		Procedure di rimborso
Ulteriori feedback dei pazienti e dei familiari non compresi nei precedenti		

Non esistono ad oggi revisioni sistematiche della letteratura in grado di dare una prospettiva strutturata dei PROM e dei PREM digitali specifici per le applicazioni *Digital Health patient facing* secondo la classificazione delle *Digital Health Technologies* del 2023.

Abbiamo voluto, così, separare il software dall'hardware poiché l'impatto quotidiano sul paziente e sul caregiver può essere diverso a seconda che sia riconducibile all'azione del software e/o dell'hardware: ad esempio, la difficoltà di leggere un testo è legata alla funzionalità del software mentre la difficoltà della portabilità di un programma è legata all'hardware.

Per ciascun dominio, sono stati individuati dei potenziali *outcome* e dei fattori riconducibili all'esperienza. Per esempio, l'aderenza alla terapia ha degli *outcome* legati al monitoraggio e altri all'esperienza della terapia digitale (es. accesso alla terapia digitale, connessione dati etc).

Van Kessel et al.⁽¹⁷⁾ richiamano la struttura delle misure di Donabedian

proponendo una prima classificazione dei fattori come, ad esempio, le caratteristiche individuali dei pazienti, i percorsi clinici e le patologie, fattori che possono influenzare l'uso del digitale. L'età, il genere, le abilità linguistiche, il livello di istruzione, l'*health literacy*, l'occupazione, il reddito, l'ambiente urbano sono associati ad un aumento dell'uso delle *digital therapeutics*. Invece, un ambiente sociale e culturale poco favorevole, essere malato o vivere con una disabilità, la distanza ai servizi sanitari, il tempo dalla diagnosi e le esperienze delle cure sanitarie passate possono influenzare criticamente l'uso delle *digital therapeutics*. L'accesso a Internet è un determinante dell'uso delle DTx così come le competenze digitali possedute. Si conferma ulteriormente l'importanza di comprendere come i pazienti percepiscono l'uso delle DTx, i suoi potenziali benefici, il tempo di attesa, la resilienza al non funzionamento e/o alle pause.

La necessità di implementare i PROM e i PREM digitali attraverso percorsi di co-costruzione del valore di cura per i pazienti richiede di definire un quadro etico di riferimento e il modo di integrare le stesse informazioni dei pazienti nella co-produzione^(18, 19).

Senbekov et al.⁽²⁰⁾ suggeriscono di concentrarsi sull'efficacia clinica, sulla validazione, sull'affidabilità e sulla sicurezza delle piattaforme sanitarie digitali. Questo implica in ogni caso anche una riflessione sui principi etici delle tecnologie digitali per la salute.

Conclusioni

Sono ancora poco sviluppati i PROM e i PREM applicati al *digital health* in senso più ampio. Tuttavia stanno emergendo gli e-PROM e gli e-PREM che permettono di veicolare le misurazioni su base elettronica. Diverso è, invece, l'uso dei PROM e dei PREM applicati alle tecnologie digitali "*patient facing*" che hanno la finalità di misurare non solo l'efficacia dell'algoritmo, come ad esempio nelle terapie digitali, ma anche il livello di consapevolezza, di competenza digitali e di fruibilità della tecnologia digitale, incluso il *device*.

Diventa fondamentale promuovere lo sviluppo di ulteriori misure applicate alle tecnologie digitali anche alla luce dell'aumento delle applicazioni dell'Intelligenza Artificiale nella salute e dell'AI Act.

In questo ulteriore caso, è importante definire chiaramente la natura della tecnologia sanitaria basata su AI, l'uso previsto, il target, l'inclusione delle persone svantaggiate. In un'ottica di valore, come già affermato all'inizio, il coinvolgimento dei pazienti nella co-progettazione di sistemi AI e

dei PROM è essenziale per un uso più efficace della tecnologia e una riduzione del *mismatch* tra bisogni di salute e priorità della ricerca.

Relativamente ai processi organizzativi, per una più sostenibile e fattibile *Value Based Health Care*, suggeriamo di sostenere percorsi multiprofessionali in cui siano inseriti i pazienti e i caregiver al fine di implementare indicatori di performance grazie ad una maggiore apporto di dati qualificati nei flussi informativi. I pazienti e i caregiver sono portatori di valore (*value holder*) nell'approccio "patient -centered" nell'ottica del Value Based Healthcare, e non solo portatori di interessi (*stakeholder*). Sarebbe necessario il superamento del paradigma del paziente e del caregiver come portatore di interesse per raggiungere concretamente quella co-progettazione di cui tanto si parla.

Riferimenti bibliografici

1. Van der Nat PB. The new strategic agenda for value transformation. *Health Serv Manage Res* 2022; 35(3): 189-93.
2. Salvatore FP, Fanelli S, Donelli CC, Milone M. Value-based health-care principles in health-care organizations. *Intern J Organ Analysis* 2021; 29(6): 1443-54.
3. Ebbevi D, Forsberg HH, Essén A, Ernestam S. Value-based health care for chronic care: aligning outcomes measurement with the patient perspective. *Qual Manag Healthcare* 2016; 25(4): 203-12.
4. Porter ME. What is value in health care. *N Engl J Med* 2010; 363(26): 2477-81
5. Banfi G, Pennestrì F. Patient-Reported Outcome Measures. Migliorare la cura valorizzando l'esperienza del paziente. 2022, EDRA Milano
6. Amorim J, Ventura AC. Co-created decision-making: from co-production to value co-creation in health care. *J Med Access* 2023; 7: 27550834231177503.
7. Kyte D, Bishop J, Brettell E, Calvert M, Cockwell P, Dutton M, Eddington H, Hadley G, Ives NJ, Jackson LJ, Stringer S, Valente M. Use of an electronic patient-reported outcome measure in the management of patients with advanced chronic kidney disease: the RePROM pilot trial protocol. *BMJ Open* 2018; 8: e026080.
8. Sasseville M, Supper W, Gartner JB, Layani G, Amil S, Sheffield P, LeBlanc A. Clinical integration of digital Patient-Reported Outcome Measures in primary health care for chronic disease management: protocol for a systematic review. *JMIR Research Protocols* 2023; 12(1): e48155.
9. Gussoni G (Editor). Implementing Decentralized Clinical Trials in Italy: why and how? Multistakeholder expert opinion on priorities for methodology, re-

gulatory affairs, ethics and training. *Tendenze Nuove* 2002, Special Issue 2/2022.

10. Wade B, Abraham J, Coder M, CP Officer. Guidance to Industry: Classification of Digital Health Technologies, 2023.

11. Recchia G, Filetti S. Tecnologie Digitali per la Salute. Tassonomia Digital Medicine. In: Gussoni G, Pomero F, Recchia G (eds) "Terapie digitali, una necessità per l'Italia". *Tendenze Nuove* 2024; Numero Speciale 1/2024

12. Neve OM, MM Buchem MM, Kunneman K, van Benthem PPG, Boosman H, Hensen EF. The added value of the artificial intelligence patient-reported experience measure (AI-PREM tool) in clinical practice: deployment in a vestibular schwannoma care pathway. *PEC Innov* 2023; 3: 100204.

13. van Buchem MM, Neve OM, Kant IM, Steyerberg EW, Boosman H, Hensen EF. Analyzing patient experiences using natural language processing: development and validation of the artificial intelligence patient reported experience measure (AI-PREM). *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2022; 22(1): 183.

14. Pearce FJ, Rivera SC, Liu X, Manna E, Denniston AK, Calvert MJ. The role of patient-reported outcome measures in trials of artificial intelligence health technologies: a systematic evaluation of ClinicalTrials.gov records (1997-2022). *Lancet Dig Health* 2023; 5(3): e160-e167.

15. Lee KK, Austin JM, Pronovost PJ. Developing a measure of value in health care. *Value in Health* 2016; 19(4): 323-5.

16. Squitieri L, Bozic KJ, Pusic AL. The role of patient-reported outcome measures in value-based payment reform. *Value in Health* 2017; 20(6): 834-6.

17. van Kessel R, Roman-Urrestarazu A, Anderson M, Kyriopoulos I, Field S, Monti G, Reed SD, Pavlova M, Wharton G, Mossialos E. Mapping factors that affect the uptake of digital therapeutics within health systems: scoping review. *J Med Internet Res* 2023; 25: e48000.

18. Kohler G, Sampalli T, Ryer A, Porter J, Wood L, Bedford L, Rivoire E. Bringing value-based perspectives to care: including patient and family members in decision-making processes. *Int J Health Policy Manag* 2017; 6(11): 661.

19. Oliver BJ, Batalden PB, DiMilia PR, Forcino RC, Foster TC, Nelson EC, Gäre BA. COproduction VALUE creation in healthcare service (CO-VALUE): an international multicentre protocol to describe the application of a model of value creation for use in systems of coproduced healthcare services and to evaluate the initial feasibility, utility and acceptability of associated system-level value creation assessment approaches. *BMJ Open* 2020; 10(10): e037578.

20. Senbekov M, Saliev T, Bukeyeva Z, Almabayeva A, Zhanaliyeva M, Aite-nova N, Toishibekov Y, Fakhradiyev I. The recent progress and applications of digital technologies in healthcare: a review". *Intern J Telemed Appl* 2020: 8830200.

Suggerimenti per la Proposta di Legge c1208 “Disposizioni in materia di terapie digitali”

Per iniziativa dell’On. Simona Loizzo e di altri Parlamentari, a giugno 2023 è stata presentata alla Camera dei Deputati la Proposta di Legge c1208 “*Disposizioni in materia di terapie digitali*”. Si tratta della prima proposta legislativa che si propone di regolamentare, anche nel nostro Paese, questo settore emergente della Medicina, con particolare riferimento all’obiettivo di definire i principi per consentire il rimborso da parte del Servizio Sanitario delle terapie digitali, attraverso il loro inserimento nei Livelli Essenziali di Assistenza.

I Partecipanti al progetto “Terapie digitali per l’Italia 2024 - #DTxITA24” da cui è scaturito questo volume sostengono questa importante iniziativa ed auspicano per essa un costruttivo e tempestivo iter. Nel corso della discussione nelle varie sedi parlamentari, il testo potrà essere oggetto di modifiche, integrazioni ed altre proposte di variazione, che alcuni soggetti hanno già offerto ai firmatari della Proposta di Legge.

Con l’occasione della presentazione del volume “Terapie digitali, una necessità per l’Italia”, Fondazione TESSA (Tendenze Salute e Sanità) e Fondazione ReS (Ricerca e Salute) ritengono opportuno proporre alcuni suggerimenti per l’ottimizzazione della Proposta di Legge. A titolo di premessa, i suggerimenti sono riferiti esclusivamente alla cornice definita dalla Proposta di Legge, senza entrare nel merito degli aspetti procedurali e dei criteri valutativi, che saranno verosimilmente oggetto di successive norme.

Nello specifico, le proposte fanno riferimento ai seguenti aspetti generali:

1. precisare che il DDL in oggetto si riferisce alle sole terapie digitali di interesse per il Servizio Sanitario Nazionale, essendo la qualifica di terapia

digitale garantita dalla certificazione quale dispositivo medico con destinazione di uso terapeutica sulla base di studi clinici sperimentali confirmatori;

2. indicare, quali requisiti necessari per selezionare le terapie digitali ai fini della loro valutazione per l’inserimento nei LEA:

a. la certificazione da parte di Organismi Notificati;

b. la prescrizione medica;

3. nominare, quali membri del Comitato di Valutazione, persone di provata competenza ed esperienza nel settore delle terapie digitali;

4. prevedere nel Comitato di Valutazione la presenza, significativa e non nominale, anche in termini quantitativi, di pazienti esperti in tecnologie digitali per la salute;

5. istituire il Registro delle terapie digitali, sia pubblicate nell’elenco dei dispositivi medici del Ministero della Salute che in fase di sviluppo clinico;

6. fornire maggiori dettagli sulle caratteristiche degli studi clinici utili per il riconoscimento ai fini dell’inserimento nei LEA, in relazione sia al disegno (almeno uno randomizzato e controllato a finalità confirmatoria) che, laddove opportuno, al contesto di esecuzione (in analogia a quanto previsto nella normativa tedesca).

Nella *tabella* seguente vengono riportati il testo originale della Proposta di Legge, i suggerimenti puntuali elaborati da Fondazione TESSA e Fondazione ReS, e il razionale di tali suggerimenti.

ART. 1 (Definizione di terapie digitali)	Proposta di revisione	Razionale
1. Sono definite terapie digitali gli interventi terapeutici mediati da software, con una specifica indicazione terapeutica e progettati per prevenire, gestire o trattare un disturbo medico o una malattia, modificando il comportamento del paziente al fine di migliorarne gli esiti clinici	Sono definite terapie digitali i software per la salute destinati a trattare o alleviare una malattia, un disturbo, una condizione o una lesione, generando ed erogando un intervento medico che abbia un impatto terapeutico positivo dimostrabile sulla salute del paziente	È appropriato usare la definizione ISO/ TR 11147:2023 Health informatics-Personalized digital health-Digital therapeutics health software systems

<p>2. Le terapie digitali hanno un principio attivo digitale e degli eccipienti digitali. Il principio attivo digitale è il principale responsabile del risultato clinico ed è riconducibile a un algoritmo terapeutico; gli eccipienti digitali, quali l'assistente virtuale, servizi di promemoria e sistemi di ricompensa, sono servizi a valore aggiunto necessari per garantire la migliore esperienza del paziente e per consentire un uso a lungo termine della terapia</p>	<p>Le terapie digitali sono costituite da principi attivi digitali e da eccipienti digitali. Il principio attivo digitale è il principale responsabile del risultato clinico ed è riconducibile a un algoritmo terapeutico; gli eccipienti digitali, quali l'assistente virtuale, servizi di promemoria e sistemi di ricompensa, sono servizi a valore aggiunto necessari per garantire la migliore esperienza del paziente e per consentire un miglior coinvolgimento ed una maggior aderenza del paziente alla terapia digitale, anche in caso di un uso a lungo termine</p>	
<p>3. I dispositivi medici digitali, ai fini dell'immissione in commercio, devono contenere la marcatura CE come dispositivi medici a base di software a livello europeo</p>	<p>Quali dispositivi medici digitali, ai fini dell'immissione in commercio, le terapie digitali devono contenere la marcatura CE come dispositivi medici a base di software a livello europeo, con destinazione d'uso terapeutica e certificazione da parte di un Organismo Notificato</p>	<p>Riconduce il tema alle terapie digitali, ricordando che sono dispositivi medici digitali con una specifica destinazione d'uso, ovvero la terapia, che distingue le terapie digitali dagli altri dispositivi medici digitali. In aggiunta, e a differenza di quanto fino ad ora accaduto in alcune circostanze in altri Paesi, si sottolinea l'opportunità che le terapie digitali siano oggetto di valutazione da parte di un Organismo Notificato, e non di autocertificazione da parte del fabbricante</p>

3 bis	Le terapie digitali, ai fini dell’inserimento nei LEA, sono soggette a prescrizione medica	Questo comma ed i successivi dell’articolo 1 riguardano una sottocategoria dell’universo delle terapie digitali, ovvero le terapie digitali inseribili nell’elenco LEA. A queste si applicano condizioni particolari, quali la prescrizione medica e la necessità di una certificazione da parte di un Organismo Notificato
4. Gli ambiti in cui possono trovare applicazione le terapie digitali sono i seguenti: a. malattie cardiometaboliche; b. endocrinologia e diabetologia; c. neuroscienze e salute mentale; d. malattie respiratorie; e. aree riabilitative; f. oncologia	Gli ambiti in cui possono trovare applicazione le terapie digitali utilizzate nell’ambito del Servizio Sanitario Nazionale sono i seguenti: a. malattie cardiometaboliche; b. endocrinologia e diabetologia; c. neuroscienze e salute mentale; d. malattie respiratorie; e. aree riabilitative; f. oncologia; g. gastroenterologia	Tale lista non esaurisce l’insieme delle condizioni per le quali possono essere disponibili le terapie digitali, ma identifica gli ambiti che il Servizio Sanitario Nazionale ritiene prioritari

ART. 2 (Comitato di valutazione delle terapie digitali)	Proposta di revisione	Razionale
1. Entro un mese dalla data di entrata in vigore della presente legge, con decreto del Ministro della salute è istituito il Comitato di valutazione delle terapie digitali composto da dieci membri nominati: a) cinque, dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano;	Entro un mese dalla data di entrata in vigore della presente legge, con decreto del Ministro della salute è istituito il Comitato di valutazione delle terapie digitali composto da dieci membri, di provata competenza ed esperienza nel settore , nominati: a) cinque, dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano;	Data la finalità valutativa della Commissione, i membri dovrebbero essere intesi come esperti, nominati da istituzioni pubbliche ed identificati tra quanti hanno competenze ed esperienze documentate dal proprio curriculum professionale. Una quota significativa della Commissione dovrebbe essere costituita da pazienti esperti in tecnologie digitali per la salute,

<p>b) tre, dall’Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS); c) uno, dal Ministero della salute; d) uno, dall’Agenzia italiana del farmaco.</p>	<p>b) tre, dall’Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS); c) uno, dal Ministero della salute; d) uno, dall’Agenzia italiana del farmaco. Almeno due dei dieci membri devono essere pazienti esperti in tecnologie digitali per la salute</p>	<p>anche se non necessariamente rappresentanti di specifiche categorie.</p>
<p>2. Il Comitato di valutazione di cui al comma 1 è presieduto da uno dei membri nominati dall’AGENAS.</p>		
<p>3. Il Comitato di valutazione di cui al comma 1 fornisce indicazioni preliminari e orientative sulle terapie digitali, al fine della loro immissione nel percorso di valutazione rapida per l’inserimento nei livelli essenziali di assistenza (LEA)</p>	<p>Il Comitato di valutazione di cui al comma 1 fornisce indicazioni sulle terapie digitali certificate secondo le indicazioni dell’art.1 comma 3, al fine della loro immissione nel percorso di valutazione rapida per l’inserimento nei livelli essenziali di assistenza (LEA)</p>	<p>Le indicazioni dovrebbero essere direttive e vincolanti</p>

<p>ART. 3 (Osservatorio permanente sulle terapie digitali)</p>	<p>Proposta di revisione</p>	<p>Razionale</p>
<p>1. Entro un mese dalla data di entrata in vigore della presente legge, l’AGENAS istituisce un osservatorio permanente sulle terapie digitali, al fine di monitorare tempestivamente gli sviluppi scientifici e tecnologici delle medesime terapie.</p>		
<p>2. L’Osservatorio di cui al comma 1 presenta alle Camere un rapporto annuale sull’evoluzione delle terapie digitali e sulla disponibilità di nuove tecnologie negli ambiti di cui all’articolo 1, comma 4.</p>		

2 bis	<p>L'Osservatorio di cui al comma 1 attiva e gestisce il Registro delle terapie digitali disponibili o in sviluppo clinico in Italia, nel quale sono inserite, a richiesta del produttore: a) le terapie digitali con marcatura CE certificate da un Organismo Notificato come dispositivi medici con destinazione d'uso terapeutica a base di software e pubblicate nell'elenco dei dispositivi medici del Ministero della Salute b) le candidate terapie digitali in fase di sperimentazione clinica in Italia, come dichiarate dai produttori e confermate dai Comitati Etici di riferimento</p>	<p>Il Registro delle Terapie Digitali in Italia interessa (a) i prodotti certificati secondo le indicazioni dell'articolo 1 comma 3 quater e pertanto utilizzabili nella assistenza sanitaria in Italia (b) i prodotti in fase di sviluppo clinico in Italia, destinati pertanto ad essere utilizzati anche in Italia. Il protocollo di sperimentazione deve identificare il software oggetto della sperimentazione clinica come "candidata terapia digitale" ed il Comitato Etico deve avere approvato il protocollo e lo specifico utilizzo sperimentale di tale software</p>
-------	--	---

ART. 4 (Inserimento nei LEA)	Proposta di revisione	Razionale
1. L'AGENAS provvede a svolgere gli adempimenti di sua competenza ai fini dell'individuazione delle terapie digitali da inserire nei LEA, nell'ambito di un percorso dedicato e accelerato per le medesime terapie digitali		
2. Le terapie digitali individuate ai sensi del comma 1 sono inserite nel percorso di aggiornamento dei LEA, da effettuare ai sensi della disciplina vigente		
3. Ai fini del suo inserimento nei LEA, è necessario che una terapia digitale sia stata oggetto di almeno due studi clinici con evidenze di alta qualità	<p>Ai fini del suo inserimento nei LEA, è necessario che una terapia digitale sia stata oggetto di almeno due studi clinici con evidenze di alta qualità, dei quali almeno</p>	

	a finalità confirmatoria (il gold standard è il disegno randomizzato e controllato) ed uno condotto nel contesto della vita reale	
3 bis	Laddove il risultato delle indagini cliniche di una terapia digitale possa essere dipendente dal contesto sanitario e sociale nel quale l'intervento viene condotto, almeno uno degli studi per la produzione delle evidenze di beneficio e qualificanti per l'inserimento nei LEA deve essere di norma condotto in Italia, ovvero per le terapie digitali che dispongono di studi condotti solo all'estero, il fabbricante dovrà produrre la propria valutazione sulla appropriatezza del contesto di sviluppo, che l'Autorità competente valuterà caso per caso	Tale necessità, simile a quella riportata nella Digitale-Versorgung-Gesetz in Germania, deriva dalla consapevolezza che una parte rilevante delle terapie digitali interessa malattie mentali ed in particolare la sfera cognitiva - comportamentale. In tali casi, l'esito clinico dell'intervento può risentire in modo primario del contesto sanitario e sociale nel quale l'intervento viene condotto.

Elenco degli Autori del Volume “Terapie digitali, una necessità per l’Italia”

- Roberto Ascione - *President, Health Innovation, EVERSANA e CEO, Future Health Ventures*
- Giuseppe Banfi - *Direttore Scientifico IRCCS Galeazzi-Sant’Ambrogio*
- Renza Barbon Galluppi - *Paziente esperto in tecnologia digitale per la salute, Unitelma-FSK-ADPEE; Presidente onorario UNIAMO, Rete Malattie Rare odv*
- Maurizio Battistini - *Farmacista Territoriale e Past Vice-President European Affairs e Treasurer dell’European Industrial Pharmacists Group*
- Elio Borgonovi - *Presidente, Fondazione Tendenze Salute e Sanità (TESSA)*
- Silvia Calabria - *Referente Area Editoriale, Fondazione ReS (Ricerca e Salute)*
- Alessandro Carrera - *Ricercatore, Osservatorio Life Science Innovation del Politecnico di Milano*
- Gerry Chillè - *Chief Strategy Officer Newel Health Srl*
- Andrea Ciaccia - *Dirigente Farmacista ASL Foggia e Coordinatore Area Scientifica “Continuità delle cure e delle relazioni tra i setting assistenziali” della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici (SIFO)*
- Oriana Ciani - *Professore Associato di Pratica, SDA Bocconi School of Management, Centro di Ricerche sulla Gestione dell’Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS)*
- Luca Cinquepalmi - *Direttore Dipartimento Futuro e Innovazione, Fondazione ENPAM e Founder Tech2Doc*
- Lucio Da Ros - *Segretario Generale, Fondazione Tendenze Salute e Sanità (TESSA)*
- Giancarlo De Leo - *Paziente esperto in tecnologie digitali per la salute, Unitelma-FSK-ADPEE*
- Francesco Dentali - *Presidente, Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) - Direttore Dipartimento Area Medica, ASST Sette Laghi, Varese*
- Sebastiano Filetti - *Professore Emerito di Medicina Interna, Università Sapienza di Roma - Vicepresidente del Comitato Etico Territoriale Lazio Area 3-Policlinico Gemelli*
- Stefania Frasson - *Direttore Scientifico, Fondazione RIDE2Med*

-
- Michele Girone - *Paziente esperto in tecnologie digitali per la salute*
 - Sabrina Grigolo - *Dottoranda Università degli Studi di Torino - Paziente esperta EUPATI, Accademia del paziente esperto EUPATI aps*
 - Gualberto Gussoni - *Presidente, Fondazione RIDE2Med*
 - Tiziana Pia Latiano - *Oncologia IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo (FG) e Consigliere Nazionale Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)*
 - Emanuele Lettieri - *Professore Ordinario di Value-Based Innovation in Health Care, e Responsabile Scientifico degli Osservatori Sanità Digitale e Life Science Innovation, Politecnico di Milano*
 - Carlo Malgieri - *Associate Partner, Laife Reply*
 - Alberto Malva - *Medico di Medicina Generale e Responsabile Digital Health Società Italiana Interdisciplinare Cure Primarie (SIICP)*
 - Riccardo Mariani - *Vice President Global R&D Project & Portfolio Management, Chiesi Farmaceutici Spa*
 - Nello Martini - *Presidente Fondazione ReS (Ricerca e Salute)*
 - Stefano Mazzariol - *Paziente esperto, Accademia del Paziente Esperto EUPATI, Parent Project aps*
 - Paola Minghetti - *Direttore Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano - Presidente Società Italiana di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche (S.I.T.E.L.F.)*
 - Pietro Minuz - *Professore Ordinario di Medicina Interna, Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina Generale C, Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona*
 - Carlo Nicora - *Direttore Generale Fondazione IRCSS Istituto Nazionale Tumori, Milano - Vicepresidente Federazione Italiana Aziende Sanitarie Ospedaliere (FIASO), Delegato per l'Area Ricerca*
 - Valentina Pagella - *Dottoranda Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano - Start up Consultant, Indicon Società Benefit*
 - Laura Patrucco - *Presidente Associazione Scientifica Sanità Digitale (ASSD)*
 - Giulia Personeni - *Dipartimento Futuro e Innovazione, Fondazione ENPAM e Desmoid Foundation Onlus*
 - Francesco Petracca - *Ricercatore, SDA Bocconi School of Management, Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS)*

-
- Paolo Petralia - *Direttore Generale ASL 4 Liguria - Vicepresidente Vicario Federazione Italiana Aziende Sanitarie Ospedaliere (FIASO), Delegato per l'area digitalizzazione e innovazione*
 - Carlo Piccinni - *Referente Area Ricerca, Fondazione ReS (Ricerca e Salute)*
 - Fulvio Pomerio - *Direttore Dipartimento Ricerca Fondazione FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) - Direttore Medicina Interna ASL CN 2, Ospedale "Michele e Pietro Ferrero", Verduno (CN)*
 - Giuseppe Recchia - *Vice-Presidente Fondazione Tendenze Salute e Sanità (TESSA) - CEO e co-Founder daVi Digital Medicine*
 - Paolo Rocco - *Assegnista di Ricerca, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano*
 - Eugenio Santoro - *Responsabile dell'Unità di Ricerca in sanità digitale e terapie digitali, Laboratorio di Metodologia della Ricerca Clinica, Dipartimento di Oncologia Clinica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS*
 - Roberto Sassi - *Pediatra, Coordinatore Comitato Scientifico Nazionale della Società Italiana Medici Pediatri (SIMPE)*
 - Sonia Selletti - *Studio Legale Astolfi e Associati*
 - Chiara Sgarbossa - *Direttrice, Osservatori Sanità Digitale e Life Science Innovation, Politecnico di Milano*
 - Alberta Spreafico - *Senior Vice-President, Health Innovation, EVERSANA - Professore a Contratto, Policy & Economics, Università degli Studi di Pavia*
 - Emanuele Urbani - *Medico di Medicina Generale, Responsabile scientifico PagineMediche.it*
 - Sergio Vai - *Pediatra di Famiglia, ASL Città di Torino, Responsabile Coordinatore Area Telemedicina Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)*
 - Umberto Volpe - *Direttore Clinica Psichiatrica, Dipartimento di Neuroscienze cliniche / DiMSC Facoltà di Medicina e Chirurgia Università Politecnica delle Marche, Ancona - Chair, Section on Digital Psychiatry, European Psychiatric Association*



Tendenze Salute e Sanità

Fondazione Tendenze Salute e Sanità, già *Fondazione Smith Kline*, è iscritta al Registro Unico Nazionale del Terzo Settore dall'agosto 2023. Nella sua veste di aggregatore di competenze, esperienze e conoscenze, la Fondazione da sempre si pone come punto di riferimento e incubatore di progettualità per Operatori sanitari, Pazienti e Istituzioni, allo scopo di offrire contributi originali nel complesso panorama della sanità. Dall'inizio degli anni Duemila ha avviato le iniziative nell'area della Prevenzione, riconosciuta essere un imprescindibile pilastro del "sistema salute" italiano. La Fondazione ha più recentemente intrapreso ulteriori nuovi progetti per stimolare la ricerca e la sanità del nostro Paese lungo un percorso di trasformazione digitale, destinato a rappresentare un profondo cambiamento organizzativo, tecnologico e culturale con importanti implicazioni etiche e sociali.