

App, videogiochi,
wearable: la nuova
frontiera delle
Terapie Digitali



Longform
OpenInnovation

Il 2020 è stato l'anno delle Terapie Digitali. Il loro mercato globale nel 2019 ammontava già a 1,7 miliardi di dollari e alcuni studi stimano possa raggiungere la cifra di 9,4 miliardi entro il 2028. Sono tecnologie che "offrono interventi terapeutici guidati da software di alta qualità, basati su evidenza scientifica, per prevenire, gestire o trattare un ampio spettro di condizioni fisiche, mentali e comportamentali". La loro efficacia si basa su modifiche del comportamento o degli stili di vita e sull'applicazione, in digitale, di interventi cognitivo-comportamentali.

1 Cosa sono le Terapie Digitali (e qualche esempio)

2 Come si sviluppano e come si studiano le Terapie Digitali

3 Le Terapie Digitali in Italia

4 Le iniziative innovative in Italia



A cura del professor Eugenio Santoro, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Il professor Eugenio Santoro è Responsabile del laboratorio di informatica medica e del Dipartimento di Salute Pubblica dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS. Esperto di Digital Health, nuove tecnologie, epidemiologia e sperimentazione cliniche, dal 2006 si occupa di social media, app, wearable e Terapie Digitali e del loro impatto sulla pratica clinica, sulla cura e sulla comunicazione della salute. Autore di 250 articoli scientifici, ha pubblicato i volumi "Web 2.0 e social media in medicina", "Facebook, Twitter e la medicina", "Guida alla medicina in rete" e "Internet in medicina". Nel 2020 ha inoltre pubblicato come co-autore l'e-book "Terapie Digitali dalla A alla Z" e nel 2021 curato la voce "Digital Health" per la X Appendice dell'enciclopedia Treccani dedicata alle parole del XXI secolo. Dal 2016 è docente a contratto di Health Informatics all'Università degli Studi di Milano e dal 2017 insegna al Master Comunicazione della Scienza e dell'Innovazione Sostenibile (MaCSIS) dell'Università Milano Bicocca.



Cosa sono le Terapie Digitali (e qualche esempio)

Il 2020 è stato l'anno delle Terapie Digitali. Oltre 150 sono gli articoli scientifici censiti, a oggi, su Medline su questi temi, 80 dei quali solo nell'ultimo anno. Non pochi, per una disciplina nata poco più di due anni fa e riservata allora a un pubblico di nicchia interessato alle nuove tecnologie. Articoli sulle Terapie Digitali sono apparsi sulle riviste più prestigiose: da Lancet Digital Health a Nature Digital Medicine, passando per British Medical Journal, Canadian Journal of Cardiology e Journal of Medical Internet Research. Certo, alla loro diffusione hanno contribuito gli interessi economici. Il mercato globale delle Terapie Digitali nel 2019 ammontava già a 1,7 miliardi di dollari e alcuni studi stimano possa raggiungere la cifra di 9,4 miliardi entro il 2028 (qualcuno ipotizza addirittura nel 2024).

.....

Note anche con il nome di "**Digital Therapeutics**" (o "DTx" nella contrazione in inglese), sono quelle tecnologie che "offrono interventi terapeutici che sono guidati da programmi software di alta qualità, basati su evidenza scientifica ottenuta attraverso sperimentazione clinica metodologicamente rigorosa e confermatrice, per prevenire, gestire o trattare un ampio spettro di condizioni fisiche, mentali e comportamentali".

Il trattamento delle Terapie Digitali (perché si tratta di un vero e proprio intervento curativo) si basa su modifiche del comportamento o degli stili di vita e sulla applicazione (digitale) di interventi di cognitivo-comportamentali attraverso l'implementazione di

linee guida e programmi. Non si tratta di semplici App che riguardano la salute (anche se alcune di loro possono assumere questa forma) come ce ne sono molte. Non sono nemmeno interventi di telemonitoraggio o sistemi diagnostici. E non si tratta dei Patient Support Program (cioè i sistemi in voga tra le aziende farmaceutiche, che aiutano i pazienti nella gestione delle loro patologie a cominciare dalla adesione al trattamento farmacologico) o di semplici App informative.

Sono dei veri e propri interventi curativi, capaci cioè di agire su esiti clinici migliorandoli, al pari di un trattamento farmacologico. **Possono assumere la forma di App, videogiochi, sistemi web-based, wearable.** Dal punto di vista regolatorio rientrano tra i dispositivi medici (a oggi normati dal Regolamento dei Dispositivi Medici del 2017 - MDR 2017/745 - che entrerà in vigore a maggio 2021), sebbene alcune caratteristiche li differenzino da questi. **Una delle caratteristiche fondamentali** delle Terapie Digitali **è la capacità di coinvolgere il paziente**, spesso usando quelle componenti ludiche (la definizione degli obiettivi, il percorso per raggiungerli, la condivisione con i propri 'pari', magari sui social media, del loro raggiungimento) che i farmaci tradizionali non hanno.

Oltre ad avere effetti curativi, **le Terapie Digitali offrono altri vantaggi.** Per esempio, consentono ai medici di **raccolgere da remoto i dati dei pazienti in tempo reale**, rendendo più efficienti le successive visite ambulatoriali. Inoltre, **i progressi** del



paziente e l'aderenza al trattamento (farmacologico) **possono essere misurati in modo più accurato** rispetto ai farmaci.

L'elenco delle aree mediche in cui, all'estero, sono disponibili Terapie Digitali è lunga e comprende le malattie croniche (come il **diabete** e l'**ipertensione**), le malattie mentali (come l'**ansia** e la **depressione**), la **riabilitazione**, la **qualità del sonno** e le **dipendenze** (da fumo o da altre sostanze).

La prima terapia digitale risale al 2009 ed è stata sperimentata nel campo del trattamento della depressione. **Deprexis** (questo il suo nome) **è una piattaforma digitale** che offre un intervento cognitivo-comportamentale che si è dimostrato efficace nel trattamento di questa condizione. Oggi è usato negli ospedali in Germania, paese nel quale è stato sviluppato, e in Svizzera, dove è rimborsato dalle assicurazioni.

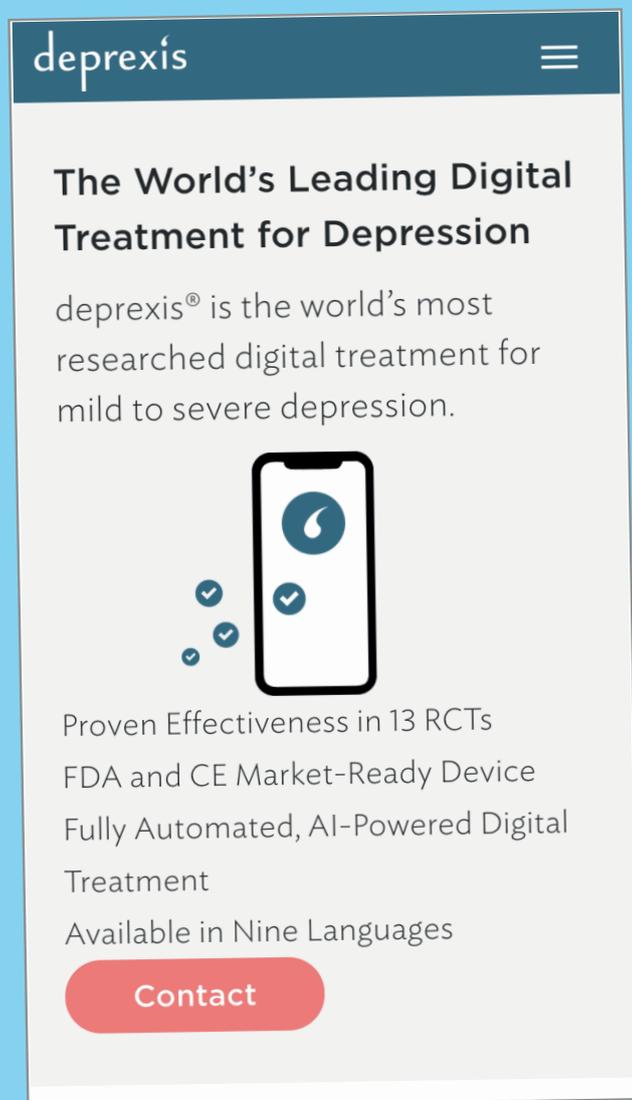
La Food and Drug Administration (FDA) ha poi approvato ReSET (una App che offre una terapia cognitivo-comportamentale per curare chi soffre di **problemi di dipendenza e abuso di oppiacei**), l'App BlueStar Diabetes per la **gestione dei pazienti diabetici** (agendo su esercizio fisico e alimentazione i pazienti 'trattati' vedono ridursi l'emoglobina glicata in maniera significativa rispetto ai corrispondenti controlli 'non trattati'), programmi online come quelli di Omada Health per aiutare a perdere peso diminuendo il rischio cardiaco, e di recente Endeavor, il **primo videogioco a scopo terapeutico, ideato per bambini affetti da sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)**.

È lungo l'elenco, fino ad arrivare alle due App recentemente approvate dall'Ente Regolatorio tedesco riguardanti la **gestione dell'acufene** e la **cura dei disturbi d'ansia**.

La prima, *Kalmeda*, tratta l'acufene attraverso una terapia cognitivo-comportamentale personalizzata costruita sulla base dei disturbi segnalati dal paziente.

tamentale implementata dal sistema. Diverse sono poi le Terapie Digitali per **smettere di fumare**, le quali, implementando programmi nazionali e internazionali

LE TERAPIE DIGITALI CONSENTONO DI RACCOGLIERE DA REMOTO I DATI DEI PAZIENTI IN TEMPO REALE



La seconda, *Velibra*, indicata per pazienti maggiorenni con sintomi di **disturbo d'ansia generalizzato**, disturbo di panico o disturbo d'ansia sociale, genera un dialogo con il paziente sulla base delle risposte che egli fornisce a una serie di domande che sceglie in funzione del suo stato d'animo e sulla base della terapia cognitivo-compor-

per la cessazione da fumo e fornendo stimoli motivazionali e supporto alla pianificazione, si sono dimostrate efficaci e di conseguenza autorizzate al commercio (insieme al programma terapeutico sperimentato) dai principali Enti Regolatori.



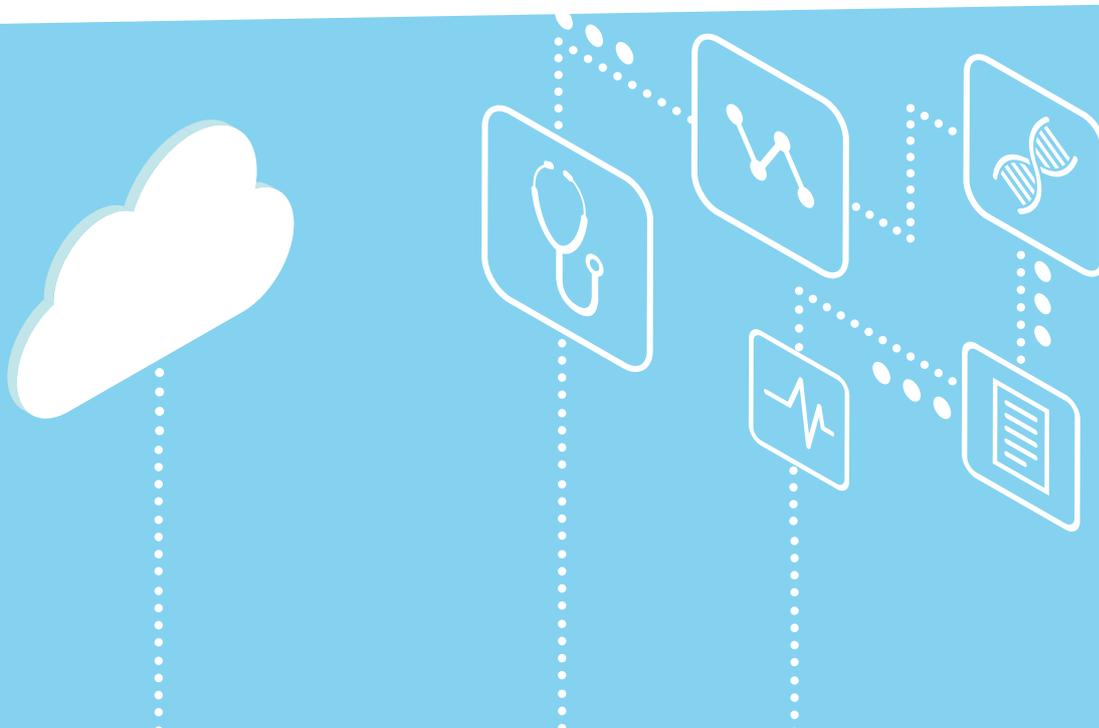
LE DIGITAL THERAPEUTICS SONO VERI E PROPRI INTERVENTI CURATIVI, CAPACI CIOÈ DI AGIRE SU ESITI CLINICI MIGLIORANDOLI, AL PARI DI UN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Come si sviluppano e come si studiano le Terapie Digitali

Le Terapie Digitali, in analogia con quelle farmacologiche, **sono sottoposte a regolamentazione da parte delle autorità competenti** (FDA, Agenzia Europea dei Medicinali - EMA) prima della loro messa in commercio al fine di misurarne il profilo di sicurezza (safety), l'efficacia clinica rispetto al trattamento standard e gli eventuali eventi avversi o collaterali.

La metodologia impiegata per sviluppare e studiare una terapia digitale è del tutto sovrapponibile a quella usata per i farmaci e include la conduzione di sperimentazioni cliniche controllate randomizzate per misurare la loro efficacia (rispetto al trattamento standard) su esiti di salute misurabili, e l'uso della Evidence Based Medicine e della Health Technology Assessment. Analogamente al ciclo di vita di un farmaco si possono identificare **quattro fasi** per il **ciclo di vita di una terapia digitale**:

1. La *prima fase* prevede lo sviluppo della terapia digitale. Prevede competenze cliniche e ingegneristiche in grado di sviluppare l'intervento digitale in modo tale da coinvolgere e responsabilizzare i pazienti nella gestione della loro patologia. Non è un caso che nello sviluppo di una terapia digitale siano coinvolte associazioni di pazienti o pazienti esperti in grado di aiutare i tecnici a migliorare la sua usabilità, con l'obiettivo di limitare al massimo il numero di abbandoni. Questa fase comprende anche l'implementazione di procedure che garantiscano che i dati siano trattati nel rispetto delle vigenti normative riguardanti la privacy.
2. La *seconda fase* misura la sicurezza della terapia digitale. In questa fase l'obiettivo è verificare che il software funzioni in modo corretto, che i valori eventualmente raccolti dallo strumen-





to siano affidabili e che i suggerimenti forniti dall'algoritmo siano veritieri.

3. La *terza fase* riguarda il disegno e la conduzione di una sperimentazione clinica randomizzata in grado di misurare i benefici della terapia digitale su esiti clinici ben definiti rispetto a un gruppo di controllo che impiega la terapia tradizionale o nessuna terapia. La collaborazione con centri di ricerca clinica e università è fondamentale in questa fase per disegnare studi in grado di supportare scientificamente le Terapie Digitali.
4. La *quarta fase* prevede l'inserimento della terapia digitale nella pratica clinica, in base alle indicazioni terapeutiche per le quali la terapia digitale è stata sviluppata.

Al termine dello sviluppo e dello studio di una terapia digitale, spesso l'obiettivo è la richiesta di una registrazione presso l'ente

preposto a rilasciare una certificazione e ad autorizzarne la messa in commercio. Trattandosi di un intervento curativo, la terapia digitale è accompagnata da un "foglietto illustrativo" che, al pari di quelli che accompagnano i farmaci, illustrano le modalità di impiego.

Per esempio, il "bugiardino" che accompagna Endeavor (il videogioco per la gestione di ADHD nei bambini) riporta lo schema di trattamento (25 minuti al giorno cinque giorni alla settimana per quattro settimane) validato dalle sperimentazioni cliniche randomizzate che ne hanno supportato la registrazione presso la FDA.

Le Terapie Digitali in Italia

In Italia, purtroppo, le cose non procedono come nel resto del mondo. Sarà per la scarsa cultura da parte dei medici della Penisola in relazione alle nuove tecnologie, sarà per l'insufficiente conoscenza da parte di startup e sviluppatori verso il metodo scientifico che porta alla validazione clinica e alla dimostrazione della efficacia (clinica) degli strumenti che realizzano, sarà per la carenza di una regolamentazione del fenomeno delle Terapie Digitali (chi deve occuparsene? Il Ministero della Salute? L'AIFA?), ma le Terapie Digitali non sono così conosciute e sviluppate.

L'aspetto regolatorio è forse quello più deficitario. Per dire, la questione è regolamentata dal Regolamento dei Dispositivi Medici del 2017 (MDR 2017/745), ma in questo documento non c'è alcuna traccia di Terapie Digitali. A quali condizioni potrebbe essere autorizzata una terapia digitale? A **quali aggiornamenti** (e di che tipo) andrebbe sottoposta l'autorizzazione alla messa in commercio **se il software che sta alla**

base della terapia viene modificato? Quali aspetti relativi alla sicurezza e alla privacy devono essere considerati? Come confrontare (e se è lecito farlo) l'efficacia della terapia digitale rispetto a quella di un farmaco? Esistono aspetti etici nello sviluppo, studio, somministrazione delle Terapie Digitali?

Nel Regno Unito il NICE lo scorso anno ha pubblicato linee guida volte ad aiutare i produttori a comprendere i tipi di prove che essi dovrebbero fornire per poter accreditare i propri prodotti e renderli prescrivibili. Questo documento è adattabile alla situazione italiana?

Mancano poi i modelli di rimborsabilità, le modalità di prescrizione, la gestione delle 'versioni' della terapia digitale (la modifica/aggiornamento del software sottostante potrebbero in certi casi rendere necessaria una nuova valutazione da parte dell'ente regolatorio). **Le Terapie Digitali possono essere prescritte?** A quali condizioni? Possono essere rimborsate? E da chi?

A QUALI **CONDIZIONI**
POTREBBE ESSERE
AUTORIZZATA UNA
TERAPIA DIGITALE?

Le iniziative innovative in Italia

Per rispondere a queste domande, circa un anno fa ha preso il via un progetto denominato **“Terapie Digitali per l’Italia”**, frutto della collaborazione di un gruppo interdisciplinare con figure provenienti dal mondo della ricerca, della clinica, dell’imprenditoria, delle startup, dell’economia e del regolatorio. Il gruppo, a cui appartiene anche chi scrive, ha appena pubblicato un **documento di oltre 200 pagine** dal titolo: **“Terapie Digitali: un’opportunità per l’Italia”** (nella forma di numero monografico della rivista Tendenze Nuove).

Diverse sono le tematiche affrontate: le valutazioni delle Terapie Digitali dal punto di vista tecnico e clinico, il loro inquadramento dal punto di vista regolatorio, le caratteristiche metodologiche degli studi di validazione, la gestione degli aspetti relativi alla privacy e alla sicurezza dei dati raccolti, le possibili modalità di prescrizione e rimborsabilità (utili a formulare le indicazioni sul ruolo delle Terapie Digitali nel Sistema Sanitario Nazionale) che prendono spunto da modelli attivi nei Paesi dove esse sono già una realtà (in particolare la Germania, dove il Parlamento tedesco ha autorizzato la prescrizione e la rimborsabilità da parte delle assicurazioni di Terapie Digitali e di strumenti digitali supportati da evidenze scientifiche importanti, e gli Stati Uniti, dove la FDA da diversi anni considera le Terapie Digitali come veri e propri

interventi curativi), la proposta di una “governance” che sia in grado di guidare (nel tempo) un vero processo di digitalizzazione omogenea delle strutture sanitarie pubbliche a livello nazionale con il coinvolgimento di tutti gli stakeholder interessati (imprese, mondo accademico, mondo scientifico, associazioni e società scientifiche, pazienti, cittadini, classe politica e istituzioni sanitarie di rilevanza a livello nazionale ed europeo).

L’obiettivo del volume e del gruppo che lo ha scritto è, in definitiva, quello di fare in modo che le Terapie Digitali siano davvero viste in Italia come un’opportunità per il mondo clinico, scientifico, istituzionale e imprenditoriale e per i pazienti.

È avvenuto per gli strumenti di telemedicina e di Digital Health grazie (o a causa) all’emergenza Covid-19. Speriamo accada anche per le Terapie Digitali.



IL MERCATO GLOBALE DELLE TERA-
PIE DIGITALI NEL 2019 AMMONTAVA
GIÀ A 1,7 MILIARDI DI DOLLARI E AL-
CUNI STUDI STIMANO POSSA RAG-
GIUNGERE LA CIFRA DI 9,4 MILIARDI
ENTRO IL 2028 (QUALCUNO IPOTIZ-
ZA ADDIRITTURA NEL 2024)



Riferimenti

1. Santoro E. Una corsia preferenziale per le Terapie Digitali. Forward dicembre 2019. <https://forward.recentiproggressi.it/it/rivista/numero-16-revolution/articoli/una-corsia-preferenziale-per-le-terapie-digitali/>
2. Recchia G., Santoro E., G. Gussoni, et al. Digital Thearapeutics dalla A alla Z. Pharmastar luglio 2020. https://www.pharmastar.it/binary_files/instantbook/PDF_DIGITAL_THERAPEUTICS_FINALE_29462.pdf
3. CAaVv. Terapie Digitali, una opportunità per l'Italia. Tendenze Nuove; 13 gennaio 2021. <https://www.tendenzenuove.it/>