Anno 4 • Numero 1

PHARMASTAR Digital Medicine

MAGAZINE

Nuova classificazione Digital Health Technologies

Aspetti giuridici della sanità digitale

Sosteniamo il percorso della Proposta di Legge c1208 "Disposizioni in Materia di Terapie Digitali"

Avv. Silvia Stefanelli
Studio Legale Stefanelli&Stefanelli

Sommario

04 Il punto

07 Editoriale

09 Aspetti giuridici della sanità digitale: qualche riflessione operativa

12 Sosteniamo il percorso della Proposta di Legge c1208 Disposizioni in Materia di Terapie Digitali

18 FOCUS SU DIGITAL HEALTH TECHNOLOGIES

32 Intelligenza artificiale in medicina: nuove riviste mediche all'orizzonte

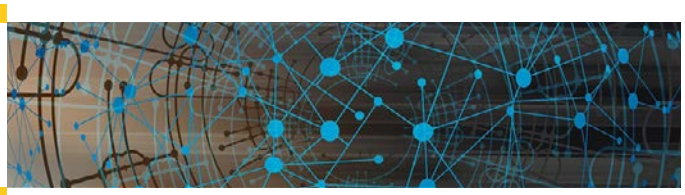
34 L'enigma deprexis

37 Digital for Clinical Day 2023

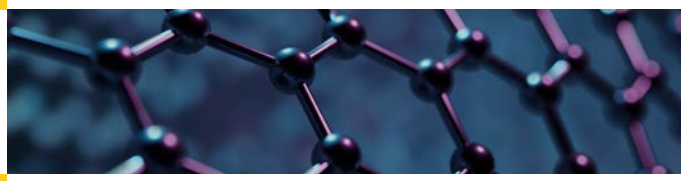
39 Presentato il primo DTx Monitoring Report

Sommario

41 Quali modelli di business per i Digital Therapeutics in Italia?



45 Una Fondazione per la ricerca e la formazione nella Digital Medicine: RIDE2Med



48 Proposta di sviluppo clinico e di percorso regolatorio

53 Dall'Occhio al Computer: La Rivoluzione Digitale in Anatomia Patologica

57 Innovare la terapia medica delle malattie croniche

59 Farmacista Ospedaliero, Telemedicina e Medicina Digitale

62 Tecnologie Sanitarie per la Salute Glossario per il Paziente Esperto

Il punto.

Si chiude il cerchio?

"*… e la Digital Medicine rappresenta il sotto-insieme della Digital Health che comprende i dispositivi software con un effetto sulla salute dei pazienti, documentato da evidenze. I Digital Therapeutics sono un sotto-insieme della Digital Medicine rappresentati da software che eroga un intervento terapeutico per migliorare gli esiti clinici della malattia*".

Questo è quanto abbiamo appreso nel 2019 con la classificazione proposta da Digital Therapeutics Alliance, Digital Medicine Society ed altri su queste nuove tecnologie digitali per la salute e che è stata sicuramente molto utile per farle conoscere ad un pubblico sempre più ampio.

Ma… tutto il resto della Digital Medicine che non è Digital Therapeutics?

Abbiamo atteso quattro anni per la risposta, arrivata a metà 2023 con la pubblicazione della *Guidance To Industry*.

Nel frattempo si è generata non poca confusione. Con la crescente popolarità delle Digital Therapeutics, si è iniziato a chiamare con questo termine tutte le altre tecnologie digitali, in parte per sfruttare questa popolarità, in parte perché mancavano – oggettivamente - le categorie dove inserirle (come ad esempio i dispositivi digitali che non erogano interventi terapeutici ma che aiutano il paziente ad auto-gestire la propria malattia, che ora possiamo definire *Care Supports*).

Oggi queste categorie sono disponibili ed alla *Guidance To Industry* dedichiamo il Focus di questo numero, presentando le otto categorie nelle quali sono state suddivise le Digital Health Technologies. Le diverse categorie, a loro volta. sono raggruppate in 3 domini sulla base di chi "*accende e tiene in mano il dispositivo*": le aziende (comprese le aziende sanitarie), il medico e soprattutto il paziente, utente di ben cinque delle otto categorie. A conferma che è proprio il paziente ad essere il vero attore protagonista della rivoluzione digitale della salute e della sanità.

Non solo il Focus. Fedeli alla nostra missione di accompagnare la trasformazione digitale della medicina in Italia - raccontando, presentando ed approfondendo fatti, eventi e tecnologie - in questo numero vogliamo fare il punto su altri due importanti temi: la proposta di legge "In materia di terapie digitali", che intendiamo seguire nel suo percorso ed il caso *deprexis*, la prima, vera terapia digitale introdotta in commercio in Italia a ottobre 2023 e scomparsa a gennaio 2024.

Il punto.

Altri approfondimenti di questo numero riguardano i temi legali con l'intervista all'avvocato Stefanelli sugli aspetti giuridici della sanità digitale, la sintesi degli eventi più significativi della seconda parte del 2023, l'approfondimento sui modelli di business delle terapie digitali, la presentazione di una nuova fondazione dedicata allo sviluppo clinico delle tecnologie digitali per la salute, nonché una proposta di sviluppo clinico e di percorso regolatorio per i Care Supports e le Digital Therapeutics del nostro partner daVi DigitalMedicine.

Completano il numero due articoli su temi di grande attualità, rispettivamente sul ruolo del farmacista ospedaliero nella telemedicina e nella medicina digitale e sul modello di ricerca e sviluppo bio-digitale per innovare la terapia delle malattie croniche.

Con questo numero siamo così arrivati al quarto anno del nostro percorso, un anno importante, forse centrale per lo sviluppo della Digital Medicine in Italia. Noi saremo presenti nel raccontarvelo, su tutti i nostri canali.

Buona lettura!

Danilo Magliano
danilo.magliano@medicalstar.it

PHARMASTAR Digital Medicine

M A G A Z I N E

NUMERO 5 100 PAGINE

NUMERO 6 99 PAGINE

NUMERO 3 84 PAGINE

NUMERO 4 100 PAGINE

NUMERO 1 50 PAGINE

NUMERO 2 90 PAGINE

Editoriale

Entrata. Uscita. Nessuno se ne è accorto...

Giuseppe Recchia - *daVi DigitalMedicine srl, Verona e Fondazione Smith Kline, Verona*

Forse non tutti se ne sono accorti, ma per l'Italia i *Digital Therapeutics* non rappresentano più una innovazione del futuro. Sono già diventati un primo ricordo del passato.

Deprexis, prima Digital Therapeutic in Italia

deprexis, certificata come dispositivo medico e qualificata come *Digital Therapeutic*, con una solida base di prove di efficacia, è stata commercializzata in Italia ad ottobre 2023. Da gennaio 2024 non risulta più accessibile in Italia (e negli altri paesi interessati), come non più in attività risulta la azienda che la commercializzava, Ethypharm Digital Therapy.

Questo evento ha segnato un momento storico per il nostro paese, ovvero l'arrivo della prima terapia digitale. Con un tale, imprevisto epilogo, ne vedremo una seconda?

La seconda terapia digitale commercializzata in Italia dovrà imparare dall'esperienza della prima. Non ad ambire un rimborso, quanto a creare le condizioni per la sua prescrizione da parte del medico (e di altri professionisti?) e per il suo utilizzo da parte del paziente. Il rimborso sarà la conseguenza della sua adozione da parte della medicina, piuttosto che la sua premessa.

I limiti della proposta terapeutica

Non sappiamo quali siano state in Italia e negli altri paesi interessati le vendite di *deprexis*, commercializzata con un modello B2C (*Business to Consumer*) attraverso un sito web, al prezzo di 300€ per 9 settimane di terapia. Certamente tale commercializzazione presentava non pochi limiti, primo tra tutti l'assenza della prescrizione medica, che ha finito per confondere una terapia efficace e di valore terapeutico con le decine di proposte che affollano il Play Store e l'Apple Store. Anche la classe di rischio (classe 1) come dispositivo medico risulta inappropriata, seppure questo possa rappresentare un dettaglio per esperti del settore e per istituzioni piuttosto che per gli utenti. La formazione degli operatori infine è risultata pressoché assente e probabilmente l'informazione scientifica è stata della stessa entità.

Con queste premesse, era inevitabile che l'esito fosse quello osservato, anche se il tempo di commercializzazione è stato troppo breve per trarre conclusioni certe. Evidentemente sono stati altri i fattori – a noi non noti, ma che qualcuno potrebbe conoscere e illustrare – che hanno portato alla decisione di interrompere sia la commercializzazione della terapia digitale che l'attività della società che la commercializzava in tutti i paesi nei quali era presente.

Godot è arrivato...

Comunque sia andata, è stato un successo. In Italia le terapie digitali non sono più Godot, non dobbiamo più attenderne l'arrivo, perché sono arrivate ed addirittura già andate.

Editoriale

Che cosa sarebbe ora utile fare, affinché la seconda, la terza, la quarta e più abbiano migliore destino della prima Digital Therapeutic?

Consigli per la seconda Digital Therapeutic...

Innanzitutto, promuovere la formazione sulle *Digital Health Technologies*, ampliando sia gli ambiti degli operatori e dei professionisti sanitari che le prospettive delle tecnologie digitali di interesse. Non esiste la terapia digitale del medico, esistono diverse tecnologie digitali per diversi professionisti, a seconda della loro finalità e destinazione d'uso. Farmacisti, infermieri, psicoterapeuti, fisioterapisti debbono essere coinvolti ed interessati nella discussione, nella formazione e nell'utilizzo di queste tecnologie.

La *Guidance To Industry* del giugno 2023 deve rappresentare il documento di riferimento e la base di ogni programma formativo e informativo. Il valore di questo documento sta nell'aver coperto – descrivendo le diverse tecnologie digitali – il buco tra *Digital Medicine* e *Digital Therapeutics* della precedente classificazione del 2019. Poiché non erano ben note le atre tecnologie digitali della classe *Digital Medicine* oltre alle *Digital Therapeutics*, tutti o quasi hanno definito "*Digital Therapeutics*" ogni tecnologia digitale proposta per i pazienti, anche quando si trattava di misurazioni, invece che di erogazione di interventi. La confusione creata si può notare ancora oggi in alcuni elenchi nei quali viene attribuita la qualifica di di terapie digitali a software senza alcuna corrispondenza con la definizione ISO 2023.

Care Supports, l'evoluzione della specie

Nel palcoscenico delle tecnologie digitali per la salute, a nostro giudizio saranno probabilmente i *Care Supports*, piuttosto che le *Digital Therapeutics* ad occupare il ruolo centrale. Sono i prodotti digitali per la autogestione della malattia che maggiormente rispondono ai bisogni del paziente con patologie croniche: necessità di monitorare la progressione delle malattie e delle terapie, di ricevere formazione ed informazione, di essere una parte attiva del percorso di cura, di interagire con caregiver, operatori e professionisti sanitari. Tra questi ultimi probabilmente sarà l'infermiere il primo testimone dei *Care Supports*, sia per raccomandare che per condividere l'uso.

La formazione deve essere accompagnata dal progressivo inserimento delle *Digital Health Technologies* di provata utilità nei percorsi di assistenza e cura delle diverse malattie, accanto ad interventi – farmacologici, fisici ed altri – oggi già presenti nelle linee guida diagnostiche e terapeutiche ed a livello operativo, nei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali. Conseguire questo fine richiede una stretta collaborazione da parte di imprese e pazienti con le associazioni scientifiche e professionali degli operatori sanitari.

Sosteniamo (con le modifiche necessarie) il DDL c1208

Infine, è necessario seguire da vicino e con continuità la discussione parlamentare sul Progetto di Legge c 1208 "*Disposizioni in materia di terapie digitali*". Si tratta di un buon punto di partenza, non certo di un punto di arrivo. La mancanza della necessità di prescrizione medica e di certificazione da parte di Organismi Notificati (non autocertificazione) sono aspetti che non riteniamo compatibili con gli obiettivi di qualità (ed uso delle risorse) della sanità pubblica (e personalmente, nemmeno di quella privata) e che pertanto dovranno essere rivisti. A questo proposito, potrebbe essere utile attivare un confronto più stretto e mirato con parti esperte e prevenire il rischio di creare novelli carri di Tespi che poco posso aggiungere alla discussione.

Il 2023 è stato un anno fondamentale per le tecnologie digitali per salute in Italia, segnato dal disegno di legge sulle terapie digitali, dalla *Guidance To Industry*, dalla prima *Digital Therapeutic*.

Il 2024 potrà rappresentare l'anno della riflessione, della valutazione, della messa a terra, della formazione e dell'adozione. Senza queste attività nessuna tecnologia, per quanto efficace appaia in laboratorio, potrà mai avere un impatto sulla salute.

Aspetti giuridici della sanità digitale: qualche riflessione operativa

La sanità digitale, con velocità differenti a seconda degli ambiti considerati e nelle varie zone del nostro Paese, sta andando incontro a uno sviluppo che negli anni a venire non potrà che crescere ulteriormente. Ma quali sono gli aspetti giuridici da considerare? Quali le avvertenze da prendere in considerazione?

Ne abbiamo parlato con una vera esperta, l'Avvocato Silvia Stefanelli co-titolare dell'omonimo studio legale, con cui abbiamo parlato di tanti elementi concreti che possono costituire interessanti spunti di riflessione per chi, medico paziente, aziende sviluppatrici o aziende farmaceutiche o aziende sanitarie, stia approcciando questi temi.

Stiamo assistendo a un grande sviluppo della sanità digitale: quali sono le principali casistiche che vengono poste all'attenzione del vostro studio legale?

In effetti il lavoro in questo settore sta decisamente aumentando. In particolare noi seguiamo lo sviluppo di nuovi prodotti e nuovi processi digitali in sanità: ciò che comunemente viene chiamato "innovazione in sanità".

Più esattamente si tratta di situazioni in cui si modificano i processi in sanità – di natura organizzativa o di erogazione di prestazioni - introducendo sistemi digitali nella relazione tra medico e paziente, o in altri casi nel rapporto tra medico/ medico o medico/operatore sanitario

I casi più diffusi oggi sono i sistemi che consentono la telemedicina oppure il telemonitoraggio attraverso piattaforme collegate ad app o a device che possono essere controllate dai medici a distanza: questi sistemi permettono al medico di erogare la prestazione o monitorare il paziente a distanza, o comunque lo supportano nella decisione terapeutica.

Ci sono poi anche le c.d. digital therapeutics che svolgono una diretta azione di cura sul paziente oppure anche solo app che supportano l'attività organizzativa del medico (c.d. digital support).

Tali nuovi modelli vengono oggi introdotti sia in ambito pubblico (spesso con la collaborazione di privati) che in ambito privato puro o assicurativo.

Come si approccia un progetto innovativo in sanità?

Quasi tutti partano da una idea, per lo più collegata a un software o ad un sistema, e chiamano in studio per avere la documentazione (i contratti, le condizioni di servizio del sito, i documenti privacy...).

In realtà questo approccio non funziona quasi mai e molti progetti si arenano a metà per mancanza di chiarezza sul percorso: è come se volessi costruire i muri perimetrali di una casa, senza aver fatto il progetto e le scavato le fondamenta.

La strada corretta invece è quella di disegnare il nuovo processo e poi redigere uno studio di fattibilità, che vada ad analizzare tutte le possibili soluzioni giuridiche (spesso ce ne è più di una), nonché i relativi profili di natura economica e di rimborsabilità del servizio ed altresì i profili di natura fiscale.

Tutti questi elementi vanno analizzati insieme, non separati.

Facciamo un esempio.

Immaginiamo di voler offrire un servizio attraverso una piattaforma che raccoglie dati di monitoraggio di pazienti tramite un device e che tali dati possono poi essere analizzati dal medico tramite un applicativo sul suo computer.

In primo luogo occorrerà capire se tale nuovo servizio opererà nell'ambito del servizio pubblico od

sul mercato privato e/o assicurativo: ovviamente nei tre casi cambieranno i profili giuridici ed economici della rimborsabilità.

Immaginiamo allora – per semplificare – che il sistema operi su un mercato privato puro.

A questo punto occorrerà capire se il soggetto che gestisce la piattaforma si pone come erogatore diretto della prestazione sanitaria digitale (fatturando quindi direttamente al paziente) oppure se invece offre un servizio ai medici che pagano la piattaforma e poi fatturano al paziente.

Si tratta infatti di due modelli di business completamente diversi: nel primo faccio l'imprenditore sanitario, nel secondo offro un servizio a terzi che erogano sanità.

Da tale scelta discendono poi conseguenze giuridiche diverse. Solo a titolo di esempio nel primo caso occorrerà avere una autorizzazione sanitaria (con una serie di nuove problematiche nelle diverse regioni – segnalo che solo l'Emilia Romagna ha disciplinato l'autorizzazione per le piattaforme in sanità) mentre nel secondo caso non ci sono provvedimenti amministrativi specifici da ottenere.

E quali sono gli ulteriori aspetti giuridici da considerare?

Stando sempre all'esempio di prima, sotto il profilo dei requisiti sanitari che la piattaforma dovrà rispettare si potrà fare riferimento al D.M. 22 settembre 2022 sulla telemedicina, emanato per il pubblico ma che può trovare applicazione analogica anche in ambito privato.

Vi è poi tutto il tema della protezione dei dati che dovranno essere trattati nel rispetto del GDPR: sotto questo profilo sarà necessario stabilire con esattezza quali sono le finalità del trattamento (senza dubbio diagnosi e cura, ma ci potrebbero essere altre finalità quali la ricerca o il marketing) e contemporaneamente chi è il titolare dei dati, che risponde giuridicamente della sicurezza dei dati.

Poi occorrerò redigere i contratti con i medici, che potranno essere diversi a seconda del modello di business scelto.

Vi è poi un tema da sempre sottovalutato: quello delle condizioni generali collegate al servizio digitale che si offre. Tale profilo ha invece ampia rilevanza: tali condizioni infatti sono il contratto tra il fornitore e il medico oppure tra il fornitore e il paziente: ad esempio le condizioni di servizio di una app usata dal paziente dovrà rispettare anche il Codice del Consumo.

Tutti questi software che vengono oggi utilizzati come sono disciplinati?

Questo è un tema molto complesso.

I software utilizzati in sanità dovranno essere qualificati come dispositivi medici, se svolgono una funzione di elaborazione dei dati e se la finalità di tale elaborazione ha un obiettivo di natura sanitaria: in questo caso dovranno rispettare il nuovo reg. Ue 2017/745 sui dm o il Reg. Ue 2027/746 sui diagnostici in vitro.

Se il software non rientra invece nella nozione di dispositivo medico allora dovrà rispettare la disciplina sulla sicurezza generale dei prodotti: oggi la dir. 2001/95/CEE che serà però interamente sostituita dal Reg.Ue 2023/988 a dicembre 2024.

Vi sono poi nuove norme all'orizzonte: il regolamento sulla Intelligenza Artificiale che dovrà essere applicato a tutti moduli software che rientrano nella nozione di AI secondo l'art. 6 della proposta di regolamento, nonché il futuro regolamento sull'Health Data Space.

Quest'ultimo poi non solo amplierà il secondary use dei dati, ma stabilirà una disciplina molto dettagliata per le cartelle cliniche, finalizzata a garantire l'interoperabilità dei dati.

Ultimo tema, molto sentito: la responsabilità sanitaria

Si, so che è il profilo che tutti temono di più. In realtà il quadro giuridico non cambia: anche alla sanità digitale si applica la legge 24/2017 che disciplina nel nostro ordinamento la responsabilità sanitaria.

Occorre però tenere in considerazione che si tratta di una legge basata sull'analisi del rischio sanitario e sulle misure poste in essere per gestire questo rischio: ne deriva che nell'ambito della sanità digitale quello che potrà cambiare sono le tipologie di rischi, che dovranno tenere conto degli aspetti digitali nell'erogazione della prestazione.

Ci può fare degli esempi di errori che possono essere commessi in ambito di sanità digitale?

Facendo degli esempi pratici, si potrebbe immaginare l'ipotesi in cui il medico sceglie di erogare una prestazione in telemedicina quando la situazione clinica del paziente richiederebbe invece una visita in presenza, oppure il caso in cui clinicamente la prestazione possa essere sì erogata tramite strumenti digitali ma il paziente non sia in grado di

utilizzare correttamente tali strumenti, inficiando quindi l'esito del processo clinico.

Sotto questo ultimo profilo è importante sottolineare che qui emerge un elemento nuovo: la c.d. eleggibilità del paziente; in altre parole il medico che ha in carico il paziente e che decide di erogare la prestazione con strumenti digitali deve assicurarsi il paziente o il caregiver siano in grado di utilizzare correttamente gli strumenti digitali stessi.

Sotto questo profilo senza occorrerà valorizzare anche nuovi profili di "formazione" del paziente.

In generale poi i profilli di responsabilità sono strettamente collegati a chi ha posto in essere l'atto che ha causato il danno: quindi se un medico chiede a un soggetto di utilizzare uno strumento digitale ed il paziente non è in grado di utilizzarlo, la responsabilità sarà in capo al medico; se al contrario il paziente è in grado di utilizzare lo strumento digitale ed è stato altresì correttamente formato, ma l'utilizzo che fa dello strumento è negligente la responsabilità potrebbe ricadere in capo al paziente stesso.

Infine se il danno deriva da un difetto del software allora la responsabilità è in capo al fabbricante del software stesso.

Sosteniamo il percorso della Proposta di Legge c1208

Disposizioni in Materia di Terapie Digitali

Per iniziativa dell'**On Simona Loizzo** e di altri parlamentari, lo scorso maggio si è costituito l'Intergruppo Parlamentare "Sanità Digitale e Terapie Digitali", con l'obiettivo di promuovere e sostenere lo sviluppo e la trasformazione digitale della sanità italiana.

Una delle prime iniziative dell'Itergruppo è stata la elaborazione e la presentazione alla Camera della proposta di Legge C1208 su "Disposizioni in materia di terapie digitali", di iniziativa dei deputati Loizzo, Molinari, Andreuzza, Davide Bergamini, Cavandoli, Pierro, Zinzi.

Si tratta della prima proposta legislativa in Italia che si propone di regolamentare questo settore emergente della medicina.

Il testo della proposta di compone di 4 articoli

- Art. 1 - Definizione di terapie digitali
- Art. 2 - Comitato di valutazione delle terapie digitali
- Art. 3 - Osservatorio permanente sulle terapie digitali
- Art. 4 - Inserimento nei LEA

In **Box 1** e **2** pubblichiamo rispettivamente la presentazione e il testo della proposta di legge.

L'obiettivo della legge è definire i principi per consentire – analogamente a quanto avviene già in altri paesi dell'Unione Europea quali Germania, Francia e Belgio – il rimborso delle Terapie Digitali, attraverso il loro inserimento nei Livelli Essenziali di Assistenza.

La proposta è stata Assegnata alla XII Commissione Affari sociali in sede Referente il 22 settembre 2023 ed è in attesa del parere delle Commissioni I Affari Costituzionali, V Bilancio e Tesoro, IX Trasporti, X Attività produttive, XIV Politiche UE e della Commissione parlamentare per le questioni regionali.

Dalla struttura del testo si evince che si tratti di proposta di legge delega, attraverso la quale stabili-

Sono estremamente felice che la nostra proposta di Legge stia destando così tanto interesse. Sono anche fiduciosa che possa essere propulsiva sia di una nuova generazione di ricerca e sviluppo che di una più ampia adozione della medicina digitale, cosa di cui il nostro Paese ha grande bisogno per aumentare l'efficienza del sistema e la vicinanza ai pazienti.

On. Simona Loizzo

re una cornice di principi e criteri ai quali attenersi per disciplinare la specifica materia delle terapie digitali in termini procedurali.

Nel corso della discussione nelle varie sedi parlamentari, la proposta di legge potrà essere oggetto di modifiche, integrazioni ed altre proposte di variazione, che alcuni soggetti hanno già offerto ai firmatari della proposta di legge.

Pharmastar Digital Medicine intende seguire il percorso parlamentare della proposta di legge C1208 "Disposizioni in materia di terapie digitali", sia attraverso incontri periodici con i firmatari, con interviste ad esperti ed ospitando i commenti e le proposte dei vari enti, pubblici e privati, che intendono contribuire a rendere la proposta di legge il riferimento normativo ottimale per la sanità del nostro paese.

In questo numero pubblichiamo le proposte di revisione sottoscritte da

- Fondazione Tendenze Salute e Sanità
  daVi DigitalMedicine srl
  Fondazione ReS
  Fondazione RIDE2Med.

Proposte di Fondazione Tendenze Salute e Sanità, daVi DigitalMedicine srl, Fondazione ReS, Fondazione RIDE2Med

I proponenti intendono offrire ai firmatari della proposta di legge suggerimenti e proposte basati su esperienza di ricerca e sviluppo, su formazione di operatori sanitari, studenti e pazienti esperti e su informazione a cittadini e pazienti.

Condividono l'approccio seguito per la stesura della Proposta di Legge (PdL), ritenuto efficace e pragmatico e pertanto i suggerimenti sono riferiti esclusivamente alla cornice definita dal PdL, senza entrare nel merito degli aspetti procedurali e dei criteri valutativi, che saranno oggetto di successive norme.

I proponenti sottolineano che è fondamentale definire con chiarezza e precisione i riferimenti concettuali per le successive norme e per tale motivo ritengono necessario:

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. descrivere le caratteristiche degli studi clinici relative sia al disegno (almeno uno randomizzato e controllato a finalità confirmatoria) che al contesto della esecuzione (Italia, salvo casi specifici, in analogia a quanto richiesto dalla normativa tedesca).

Il testo complessivo del contributo è riportato di seguito

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: *Health informatics—Personalized digital health—Digital therapeutics health software systems.*
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.	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.	I commi 1 - 3 riguardano tutte le terapie digitali, i successivi 3bis – 4 riguardano la sottocategoria delle terapie digitali di interesse per il Servizio Sanitario Nazionale, oggetto della proposta di legge.
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.	**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**	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
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 nella 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 cardio-metaboliche; **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 cardio-metaboliche; **b.** endocrinologia e diabetologia; **c.** neuroscienze e salute mentale; **d.** malattie respiratorie; **e.** aree riabilitative; **f.** oncologia.	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 perm anente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano; **b)** tre, dall'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS); **c)** uno, dal Ministero della salute; **d)** uno, dall'Agenzia italiana del farmaco.	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; **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**	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, anche se non necessariamente rappresentanti di specifiche categorie.

2. Il Comitato di valutazione di cui al comma 1 è presieduto da uno dei membri nominati dall'AGENAS.		
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).	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).	Le indicazioni dovrebbero essere direttive e vincolanti
ART. 3 (Osservatorio permanente sulle terapie digitali)	**Proposta di revisione**	**Razionale**
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.		
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.	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.	
2bis	**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;**	Il Registro delle Terapie Digitali in Italia interessa (q) 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
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.	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 uno realizzato con disegno randomizzato e controllato a finalità confirmatoria ed uno condotto nel contesto della vita reale**.	
3 bis	**Gli studi per la produzione delle evidenze di beneficio devono essere di norma condotti in Italia. In casi specifici possono essere accettati studi condotti interamente o in parte in altri Paesi, a condizione che la situazione sanitaria e la popolazione studiata siano corrispondenti allo scenario dell'Italia.**	Tale necessità, identica 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.

Proposte di E. Santoro, esperto di digital health

La proposta di legge (C. 1208) "**Disposizioni in materia di terapie digitali**" definisce le terapie digitali (o digital therapeutics) come "tecnologie che offrono interventi terapeutici guidati da programmi software di alta qualità". Ricordando che dal punto di vista regolatorio le terapie digitali sono classificate a livello europeo come dispositivi medici (ai sensi del regolamento UE 2017/745) la proposta di legge prende spunto dai modelli e regolamenti già attivati in diversi Paesi Europei come Germania e più di recente Francia.

Quelle che seguono sono alcune considerazioni e proposte di modifica.

1) Criteri di valutazione dell'efficacia clinica delle terapie digitali (art. 4, punto 3)

Il punto più debole sono i criteri di valutazione dell'efficacia clinica delle terapie digitali su cui sarà basata la decisione da parte del Sistema Sanitario Nazionale o di rimborsarne o meno i costi. Sebbene alcuni punti siano tecnici (e forse più appropriati all'interno dei documenti che seguiranno per disciplinare meglio la materia), possono forse trovare spazio già nella proposta di legge corrente. I criteri di valutazione dell'efficacia clinica delle terapie digitali dovrebbero prendere in considerazioni i seguenti aspetti:

- Disponibilità di prove di efficacia provenienti da studio clinico randomizzato di superiorità che confronta l'intervento digitale rispetto a un placebo/controllo digitale (standard of care)
- Disponibilità di prove di efficacia provenienti da studio clinico randomizzato di non inferiorità che confronta l'intervento digitale rispetto a un placebo/controllo digitale (standard of care)
- Assenza di effetti collaterali ed eventi avversi importanti associati alla terapia digitale
- **La disponibilità esclusivamente dei risultati degli studi clinici pilota (che misurano la safety e non la efficacy) non dovrebbe essere considerata sufficiente per la validazione di una terapia digitale né tantomeno della sua rimborsabilità.**

2) Numero di studi clinici necessari per la rimborsabilità e loro caratteristica (art. 4, punto 3)

Una ulteriore questione riguarda il numero di studi clinici necessari per la rimborsabilità delle terapie digitali. Nella proposta di legge 128 si fa riferimento alla conduzione di "2 studi clinici ai fini del suo inserimento nei LEA, con evidenze di alta qualità". Nella proposta di legge 128 non è specificata però la natura degli studi clinici (randomizzati? non randomizzati? Di superiorità, di non inferiorità?) e nemmeno cosa si intende per evidenze di alta qualità. E nemmeno si chiarisce perché siano necessari 2 studi clinici.

Il suggerimento è di specificare nella proposta di legge che si tratta di studi clinici randomizzati eventualmente di non inferiorità (che ne riducono tempi e complessità). E che per evidenze di alta qualità si faccia riferimento a risultati di studi clinici randomizzati che dimostrino un impatto statisticamente significativo su outcome (esiti di salute) clinici importanti (la riduzione della mortalità o quella di riduzione di eventi clinici/ospedalizzazioni lo sono sicuramente, ma non altrettanto, forse, quelli che migliorano la qualità della vita).

3) Scelta degli ambiti in cui le terapie digitali possono trovare applicazione (art. 1, punto 4)

Una ulteriore criticità riguarda la scelta delle aree mediche all'interno delle quali rendere possibili la rimborsabilità delle terapie digitali (malattie cardio-metaboliche; endocrinologia e diabetologia; neuroscienze e salute mentale; malattie respiratorie; aree riabilitative; oncologia). Tale scelta dovrebbe essere basate su prove di efficacia disponibili oggi. Che però non ci sono. **Più utile sarebbe la proposta di condurre revisioni sistematiche e metanalisi della letteratura scientifica** per individuare (oggi) per quali aree mediche e patologie esistono prove di efficacia solide. Solo per quelle patologie per le quali esistono prove di efficacia solide si potrebbe pensare a un eventuale percorso di rimborsabilità. La proposta di condurre revisioni sistematiche e metanalisi per individuare gli ambito di rimborsabilità delle terapie digitali dovrebbe trovare spazio nella proposta di legge.

4) Percorso per la valutazione rapida HTA-fast track per l'inserimento nei livelli essenziali di assistenza (LEA) (art. 2)

Buona l'idea di affidarsi a un percorso di valutazione rapida HTA-fast track per l'inserimento nei livelli essenziali di assistenza (LEA). Più difficile il percorso pensato dal Programma Nazionale HTA - Dispositivi Medici (PNHTA 2023-2025) al quale

sembra affidarsi il processo di rimborsabilità. Il rischio però è quello che a decidere sulle terapie digitali saranno le Regioni con possibili disparità.

5) Gestione e rimborsabilità delle terapie digitali approvate all'estero

Occorre pensare a come gestire le terapie digitali che arriveranno presto dai Paese in cui sono già disponibili (anche all'interno della stessa UE). Una terapia digitale approvata in Francia o in Germania, potrà essere rimborsata in Italia? E se si a quali condizioni? La proposta di legge dovrebbe esprimersi su questo punto. **E' necessario che studi clinici siano condotti anche in Italia su pazienti italiani**, come prevede la legge tedesca che regola il mercato dei DIGA.

FOCUS SU

DIGITAL HEALTH TECHNOLOGIES

19 Tecnologie Digitali per la Salute, una nuova classificazione

21 Patient-Facing, le tecnologie digitali rivolte al Paziente

23 Health & Wellness

25 Patient Monitoring

27 Care Supports

29 Digital Diagnostics

Tecnologie Digitali per la Salute, una nuova classificazione

Nel 2015, l'avvento delle terapie digitali (Digital Therapeutics) segnò un punto di svolta nella medicina, introducendo nuove opzioni terapeutiche menzionate per la prima volta nella letteratura medica. Questo evento ha catalizzato l'interesse verso un approccio innovativo nel trattamento di varie condizioni mediche.

La costituzione di daVinci Digital Therapeutics nel 2019, come prima startup italiana dedicata esclusivamente alla ricerca e allo sviluppo delle terapie digitali, insieme al lancio del progetto "Digital Therapeutics, un'opportunità per l'Italia" promosso dalla Fondazione Smith Kline, ha avviato una discussione nazionale e un'attività di sensibilizzazione riguardo all'importanza e agli sviluppi nel campo delle terapie digitali.

Questo dibattito ha portato alla presentazione nel giugno 2023 della proposta di legge C1208 "Disposizioni in materia di terapie digitali" da parte dell'Intergruppo Parlamentare "Sanità Digitale e Terapie Digitali", segnando un passo significativo verso la regolamentazione e l'integrazione delle terapie digitali nel contesto sanitario italiano.

In mancanza di indicazioni regolatorie specifiche, l'evoluzione delle terapie digitali in Italia e nel mondo si è allineata alle direttive e alle classificazioni delle Tecnologie Digitali per la Salute proposte da organizzazioni internazionali come la Digital Therapeutics Alliance e la Digital Medicine Society.

Le Tecnologie Digitali per la Salute comprendono una vasta gamma di prodotti e servizi, che vanno dalle applicazioni per il benessere personale ai programmi basati sull'intelligenza artificiale per il supporto medico. Una proposta di classificazione del 2019 suddivide queste tecnologie in tre categorie: Salute Digitale, Medicina Digitale e Terapie Digitali, ognuna con requisiti specifici di prove cliniche e supervisione regolatoria.

La Salute Digitale abbraccia tecnologie e sistemi che coinvolgono i consumatori per il benessere e la gestione della salute, senza richiedere prove cliniche o supervisione normativa. La Medicina Digitale comprende prodotti basati sulle prove di efficacia, con requisiti variabili di supervisione normativa a seconda dell'uso previsto. Le Terapie Digitali forniscono interventi terapeutici basati sull'evidenza per prevenire, gestire o trattare disturbi medici, richiedendo prove cliniche e autorizzazioni regolatorie specifiche per il loro utilizzo.

Nuova proposta di categorie delle Tecnologie Digitali per la Salute

Nel 2023 la *Digital Therapeutics Alliance* ha pubblicato il documento *Guidance to Industry - Classification of Digital Health Technologies*, nel quale - affermando che categorie come "Salute digitale", "Medicina digitale", "Terapie digitali" sono di livello troppo elevato per essere utilizzabili per finalità operative dagli stakeholder - propone nuove categorie per le tecnologie digitali per la salute.

I proponenti dichiarano che come primo passo per definire queste nuove categorie è necessario sviluppare dei criteri di differenziazione che le rendano sufficientemente ampie da includere la grande varietà di prodotti presenti sul mercato e sufficientemente descrittive da consentire il loro utilizzo operativo, ad esempio per orientare le politiche di rimborso o le modalità di supervisione regolatoria.

Tali criteri sono 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 da quelle destinati 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 (siano esse cliniche o non cliniche) 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 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 della loro valutazione, approvazione all'uso, utilizzo da parte del paziente ed un maggiore controllo regolatorio.

n.	Categoria	Descrizione	Utenza
1	Software non sanitario / Soluzioni Digital Health *[Non-Health System Software/DH Solutions]*	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 *[Health System Operational Software]*	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 *[Health System Clinical Software]*	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 *[Health & Wellness]*	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 *[Patient Monitoring]*	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 *[Care Support]*	Soluzioni destinate a supportare l'autogestione da parte del paziente di una specifica condizione medica diagnosticata, attraverso formazione, raccomandazioni e promemoria	
7	Diagnostici digitali [*Digital Diagnostics]*	Strumenti digitali validati per rilevare e caratterizzare una malattia, misurare lo stato di malattia, la progressione o la recidiva	
8	Terapie Digitali *[Digital Therapeutics]*	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	

Tabella 1 – *Categorie delle tecnologie digitali per la salute*

Patient-Facing, le tecnologie digitali rivolte al Paziente

Dispositivi in mano del paziente

La nuova classificazione ha identificato cinque tecnologie digitali per la salute destinate al paziente, ovvero per le quali è il paziente che "tiene in mano" ed utilizza il dispositivo digitale. Queste cinque categorie si differenziano tra loro per alcuni aspetti chiave:

I. **Indicazioni dell'etichetta**
L'uso previsto del prodotto e i benefici dichiarati, compreso ciò che il prodotto può o non può fare.

II. **Intervento erogato**
Le modalità con cui un prodotto corrisponde alle indicazioni contenute nell'etichetta, attraverso diagnosi o intervento medico diretto o impatto su altri interventi.

III. **Requisiti di prova**
Il rigore e il tipo di prova di cui un prodotto ha bisogno per l'approvazione o l'autorizzazione regolatoria.

IV. **Implicazioni regolatorie**
La misura in cui il prodotto è soggetto a supervisione regolatoria.

La **Figura 1** descrive le nuove caratteristiche da considerare per i DHT rivolti al paziente:

Le differenze tra le diverse DHT rivolte al paziente riguardano primariamente 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 rispettare per poter formulare legalmente tali affermazioni.

Tra i diversi DHT destinati ai pazienti, vi sono tre tipologie di indicazioni:

1. **DHT con dichiarazioni cliniche**
sono destinate all'utilizzo nel contesto della cura del paziente e sottoposte al maggior livello di valutazioni regolatorie; hanno maggiori probabilità di ottenere il rimborso da parte di enti assicurativi o di servizi sanitari a motivo del valore che offrono al paziente. I benefici clinici descritti dalle indicazioni del prodotto sono attribuibili in modo diretto alla DHT stessa. Per poter affermare che una DHT è direttamente responsabili di un esito clinico, i produttori devono fornire prove basate su studi clinici randomizzati e controllati (RCT), studi clinici pragmatici randomizzati (PCT), prove nel contesto di vita reale (RWE) o una combinazione di questi.

   Le DHT che rappresentano interventi medici sono in grado di migliorare in modo diretto gli esiti clinici del paziente, attraverso l'efficacia dell'intervento erogato. Le terapie digitali sono l'unica categoria che eroga un intervento medico direttamente attraverso un software o un prodotto.

   Le DHT che gestiscono interventi medici sono un sottoinsieme delle Terapie Digitali che ha un impatto diretto e che gestisce un intervento medico (un esempio riguarda un prodotto per il monitoraggio della glicemia nel diabete in tempo reale in grado di determinare la quantità ed i tempi di somministrazione dell'insulina).

2. **DHT con dichiarazioni non cliniche**
possono essere utilizzate nel contesto di cura del paziente e rimborsate da servizi sanitari o da enti assicurativi, in quanto talora queste indicazioni possono fornire un elevato valore (ad es, migliorare l'aderenza ai farmaci o consentire il monitoraggio di parametri di salute fondamen-

tali come la pressione arteriosa). Dal momento che questi prodotti non fanno affermazioni esplicite di miglioramento clinico, qualsiasi esito clinico che possa essere associato al loro uso deve essere inteso come ottenuto in modo indiretto e non attribuibile al DHT.

Le DHT che hanno un impatto indiretto sugli interventi medici possono essere utilizzate nel contesto dell'assistenza sanitaria per monitorare i pazienti o per fornire raccomandazioni per seguire le cure standard, ma l'eventuale miglioramento degli esiti clinici è ottenuto in modo indiretto e dipende dalla loro integrazione con l'intervento clinico di un operatore sanitario e/o con l'adozione da parte del paziente di misure per migliorare la gestione della propria cura.

3. **DHT senza dichiarazioni**
si tratta nella gran parte dei casi di prodotti destinati ai consumatori. Sebbene questi prodotti possano promuovere il benessere generale o l'esperienza del paziente, ogni eventuale esito clinico non può essere attribuibile alla DHT stessa.

Le DHT che non hanno un impatto sugli interventi medici sono per lo più utilizzate in un contesto di consumo e non mirano a produrre esiti sulla salute, ma intendono piuttosto fornire ai pazienti informazioni sulla loro salute e benessere in generale per promuovere uno stile di vita più sano.

Il modo con cui le DHT intervengono sull'assistenza o sulla sua erogazione per generare valore è direttamente collegato con le dichiarazioni (*claims*).

Solo due categorie di DHT erogano interventi medici: i *Digital Therapeutics* e i *Digital Diagnostics*, che generano rispettivamente interventi e diagnosi in modo diretto attraverso il loro software.

I *Care Supports*, quali strumenti di supporto alla cura, possono erogare raccomandazioni cliniche, ma non rappresentano degli interventi.

Allo stesso modo, anche se i Patient Monitoring e gli Health & Wellness (DHT rispettivamente per il monitoraggio dei pazienti e per la salute e il benessere) possono fornire ai pazienti e/o agli operatori sanitari informazioni che possono migliorare in modo indiretto la salute e il benessere, questi prodotti non forniscono né diagnosi nè interventi medici.

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

Categoria DHT	Health & Wellness	Patient Monitoring	Care Support	Digital Diagnostics	Digital Therapeutics
Descrizione	Soluzioni di salute digitale indipendenti da una malattia che in genere acquisiscono e memorizzano dati generali sulla salute e promuovono uno stile di vita sano	Soluzioni digitali destinate a monitorare specifici parametri di salute, i dati dei quali possono essere interpretati dal medico per la gestione clinica	Soluzioni digitali destinate ad aiutare i pazienti a gestire meglio la cura di una specifica malattia o condizione medica	Strumenti digitali e software convalidati per fornire una diagnosi o una prognosi su una specifica malattia o condizione medica	Software destinato a curare o alleviare una specifica malattia o condizione medica, generando ed erogando un intervento medico.
Dichiarazioni	Nessuna dichiarazione relativa a trattamento, miglioramento o diagnosi di una condizione medica	Possono fare dichiarazioni non cliniche di valutazione dei dati del paziente	Possono fare dichiarazioni non cliniche di miglioramento di parametri correlati alla salute (ad es, l'aderenza)	Possono fare dichiarazioni cliniche di diagnosi o valutazioni su una specifica malattia o condizione medica	Possono fare dichiarazioni cliniche di trattamento o alleviamento di una specifica malattia o condizione medica
Erogazione dell'intervento	Non erogano un intervento medico	Raccolgono dati sulla salute per informare le decisioni del personale sanitario in merito ad interventi medici	Possono fornire raccomandazioni ai pazienti per migliorare la gestione delle cure o informare gli operatori sanitari, ma non possono fornire interventi medici.	Il software guida l'intervento medico mediante una diagnosi o una valutazione formale	Il software stesso genera ed eroga un intervento medico
Prove a supporto	Non sono richieste	Le dichiarazioni non cliniche relative alla valutazione di dati dei pazienti devono essere convalidate e soddisfare i requisiti di qualità delle agenzia regolatorie	Qualsiasi dichiarazione non clinica (ad esempio, l'aderenza) deve essere convalidata e soddisfare i requisiti di qualità delle agenzia regolatorie	L'accuratezza diagnostica deve essere convalidata e soddisfare i requisiti di qualità delle agenzia regolatorie	Le dichiarazioni di efficacia devono soddisfare i requisiti di qualità delle agenzia regolatorie
Implicazioni regolatorie	Nessuna supervisione regolatoria	Possono richiedere approvazione regolatoria ed etichettatura	Possono richiedere approvazione regolatoria ed etichettatura	Soluzioni regolamentate con etichetta per indicazioni, uso, prove, avvertenze, ecc.	Soluzione regolamentata con etichetta per indicazioni, uso, prove, avvertenze, ecc.

Figura 1: *Caratteristiche delle Tecnologie Digitali per la Salute rivolte al paziente*

Health & Wellness
App per la salute e il benessere

I prodotti della categoria "Health & Wellness", rappresentati da centinaia di migliaia di applicazioni (App) che possono essere liberamente scaricabili – gratuitamente od a pagamento – dai negozi 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 upervisione regolatoria

Definizione

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.

La trasmissione dei dati deve avvenire per scopi non medici (ad esempio, social media).

Queste indicazioni non sono destinate al trattamento di una condizione medica, ma alla promozione di uno stile di vita sano in generale.

Descrizione

Questi strumenti digitali, sebbene non forniscano informazioni mediche specifiche o cartelle cliniche, raccolgono, memorizzano e trasmettono dati personali, come informazioni sulla salute e l'attività fisica degli utenti. Le aziende devono assicurarsi che tali tecnologie siano conformi al Regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR) per garantire la sicurezza dei dati personali degli utenti.

L'assenza di una regolamentazione specifica ha permesso a questi strumenti di raggiungere rapidamente il mercato, spesso offerti come prodotti gratuiti o a basso costo, e ciò ha facilitato un'ampia adozione. Prodotti come Calm, MyFitnessPal, Samsung Health e Apple Health hanno ottenuto un'ampia base di utenti.

Questi strumenti solitamente offrono orientamento, educazione e feedback agli utenti attraverso diverse funzionalità:

Materiale educativo: Articoli, audio o video con consigli sulla salute, ricette salutari, e suggerimenti per migliorare il sonno o controllare la pressione sanguigna.

Diari della salute: Consentono agli utenti di registrare informazioni sulla loro forma fisica, umore, dieta e abitudini del sonno. Ad esempio, MyFitnessPal permette di tenere traccia dell'attività fisica e dell'alimentazione.

Tracker di attività ed eventi: Raccolgono passivamente dati sull'attività quotidiana, come il conteggio dei passi o il tempo trascorso in piedi, attraverso sensori indossabili o smartphone. App come Apple Health e Samsung Health offrono questa funzionalità.

Strumenti motivazionali: Inviano promemoria e notifiche per incoraggiare l'uso dell'applicazione, come l'aggiornamento del diario della salute o la consultazione del materiale educativo.

Coaching della salute: Forniscono feedback interattivo agli utenti, guidando i loro comportamenti di salute e benessere attraverso sessioni personalizzate.

Comunità e social network: Consentono agli utenti di comunicare tra loro per creare una comunità di supporto, condividendo i progressi verso gli obiettivi di salute e l'attività fisica attraverso i social media.

Con quali altre categorie può essere confusa?

I prodotti di Health & Wellness comprendono funzioni sia di misurazione che di erogazione e sono utilizzabili anche dai pazienti, sebbene non siano legati a specifiche malattie. Tuttavia, questa categoria può essere facilmente confusa con altre Digital Health Technologies (DHT) destinate al paziente.

Care Supports forniscono supporto per la gestione di specifiche malattie, mentre i prodotti per la salute e il benessere non sono legati a condizioni mediche diagnostiche e devono essere indipendenti da esse. Anche se alcuni prodotti per il benessere possono allinearsi indirettamente a varie condizioni patologiche, non fanno dichiarazioni mediche esplicite riguardo al trattamento di tali condizioni. Se utilizzati da un paziente, eventuali benefici su una specifica condizione medica devono essere considerati indiretti.

Gli strumenti di monitoraggio del paziente raccolgono dati biometrici validati per specifiche condizioni patologiche, mentre i prodotti per il benessere possono raccogliere dati biometrici non convalidati, come la frequenza cardiaca o il numero di passi, che non sono destinati alla gestione delle malattie.

Requisiti delle prove

I DHT per la salute e il benessere non hanno obblighi di fornire prove cliniche di efficacia, in quanto non fanno specifiche dichiarazioni (claims) mediche. Alcuni produttori possono decidere di generare prove a supporto per evidenziare potenziali benefici per la salute del proprio prodotto, ma questo non è un requisito e raramente tali studi hanno il rigore formale degli studi clinici randomizzati.

Percorso regolatorio

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. Secondo la FDA, ad esempio, 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.

My Fitness Pal

My Fitness Pal è un'app di salute e fitness completa, progettata per monitorare e migliorare la salute complessiva degli utenti. La sua vasta libreria di alimenti permette di registrare accuratamente l'assunzione giornaliera di cibo, consentendo di impostare e raggiungere obiettivi nutrizionali specifici. Una delle sue caratteristiche principali è la possibilità di scannerizzare i codici a barre degli alimenti, semplificando notevolmente l'inserimento dei dati. Inoltre, calcola automaticamente l'apporto calorico e la distribuzione dei macronutrienti.

L'app permette di impostare obiettivi personalizzati per il peso e il fitness, tenendo traccia dei progressi attraverso grafici e statistiche dettagliate. La funzione di diario consente di annotare gli allenamenti e monitorare l'attività fisica giornaliera, offrendo una panoramica completa dell'attività fisica. My Fitness Pal si integra anche con dispositivi come smartwatch e tracker fitness, sincronizzando i dati per fornire una visione olistica delle attività e dei progressi.

Oltre al monitoraggio dell'alimentazione e dell'esercizio, l'app fornisce suggerimenti personalizzati e consigli sulla salute, sulla base delle informazioni inserite dagli utenti. La sua interfaccia intuitiva e user-friendly la rende accessibile a tutti, facilitando la gestione della salute e del benessere quotidiano. Inoltre, offre la possibilità di connettersi con una community attiva di utenti che condividono consigli, motivazione e supporto reciproco nell'ambito della salute e del fitness.

Patient Monitoring
Dispositivi per il 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 un componente importante delle DHT, in quanto aprono una finestra sulla salute del paziente tra una visita sanitaria formale e l'altra.

Definizione

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, dati genomici o di imaging medico)

Il monitoraggio può essere continuo (ad es., monitor continuo del glucosio) o registrato in modo intermittente a discrezione del paziente.

Comprende 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.

Descrizione

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'autogestione del paziente e il processo di decisione clinica dell'operatore sanitario. Inoltre, i prodotti di monitoraggio del paziente non forniscono alcuna raccomandazione al paziente, all'assistente o al professionista sanitario in merito alla gestione della malattia o della condizione medica.

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

Con quali altre categorie può essere confusa?

Health & Wellness
Sebbene le applicazioni per la salute e il benessere possano raccogliere dati sulla salute, in genere i dati non sono specifici per la malattia e questi strumenti non sono stati convalidati per informare la gestione clinica come i prodotti per il monitoraggio dei pazienti.

Care Supports
I Care Supports possono misurare dati biometrici e PRO, ma forniscono contenuti educativi e supporti per la autogestione di una malattia da parte del paziente. I dati raccolti dai Care Supports servono prin-

cipalmente per personalizzare l'intervento erogato, secondo una modalità a ciclo chiuso (close loop).

Digital Diagnostics
Uno strumento di diagnosi digitale è convalidato per rilevare la malattia e/o caratterizzare lo stato della malattia, la risposta, la progressione o la recidiva sulla base dei dati biometrici immessi. Uno strumento di monitoraggio del paziente, invece, non offre alcuna interpretazione: i dati devono essere trasmessi a un operatore sanitario per l'analisi e le eventuali diagnosi.

Requisiti delle prove

I requisiti delle prove per i prodotti di monitoraggio del paziente si concentrano sull'accuratezza e sulla precisione dei dati raccolti. Per i prodotti che rilevano gli esiti riferiti dai pazienti, la convalida si concentra sulla validazione del software, mentre per quelli basati su sensori biometrici si applica un quadro più complesso di verifica, validazione analitica e validazione clinica.

La verifica riguarda la capacità del prodotto di acquisire dati con accuratezza, precisione e coerenza. La convalida analitica stabilisce se gli algoritmi misurano accuratamente il biomarcatore nella popolazione clinica. La convalida clinica determina se i dati biometrici raccolti sono clinicamente significativi in una specifica popolazione e contesto.

Percorso regolatorio

I prodotti di monitoraggio del paziente che forniscono informazioni mediche per diagnosticare, monitorare o trattare condizioni mediche sono considerati dispositivi medici e sono soggetti a regolamentazione. L'IMDRF ha stabilito un quadro per classificarli in base al rischio, che varia dalla categoria I alla III a seconda della gravità della condizione e dell'uso del prodotto per la gestione clinica, con una maggiore regolamentazione per le categorie più rischiose.

FreeStyle Libre

Il FreeStyle Libre rappresenta un sistema innovativo per il monitoraggio dei livelli di glucosio basato su un sensore che monitora in modo continuo i livelli di glucosio nei fluidi interstiziali. Utilizzando il lettore FreeStyle Libre, è possibile eseguire il test della glicemia tramite il sangue capillare e valutare la chetonemia utilizzando esclusivamente le strisce FreeStyle Optium.

Il sistema è composto da un sensore e un'opzione per leggere i valori del glucosio. Per tale scopo, è possibile scegliere tra l'app FreeStyle LibreLink, disponibile gratuitamente per il proprio smartphone, o un lettore FreeStyle Libre. È importante notare che solo il lettore FreeStyle Libre 2 è dotato della funzione di allarme, mentre il modello per FreeStyle Libre 1 non dispone di questa opzione.

Il lettore viene impiegato per eseguire la scansione NFC (comunicazione in prossimità) del sensore e ottenere i valori del glucosio nei fluidi interstiziali. Questo dispositivo include anche un misuratore integrato per la glicemia e i chetoni. Il lettore può memorizzare un registro storico di 90 giorni e annotazioni relative ad attività come l'assunzione di insulina, il consumo di cibo, l'esercizio fisico e l'assunzione di farmaci. Queste informazioni sono fondamentali per comprendere in dettaglio l'impatto di tali attività sui livelli di glucosio.

Il sensore, dotato di un filamento sterile (larghezza 0,4 mm, inserito sottocute per circa 5 mm) fissato a un piccolo disco (35 mm x 5 mm, simile alle dimensioni di una moneta da due euro), viene applicato sul retro della parte superiore del braccio. Questo sensore registra ininterrottamente i dati per un massimo di 14 giorni, raccogliendo automaticamente i valori del glucosio durante il giorno e la notte.

Le letture del sensore vengono aggiornate ogni minuto e i dati vengono memorizzati ogni 15 minuti. Il sistema FreeStyle Libre offre un'esperienza di test del glucosio indolore e priva di fastidio. Fornisce inoltre informazioni dettagliate sugli andamenti, la variabilità e i profili glicemici nell'arco di 24 ore. Attraverso una rapida scansione del lettore sul sensore, i pazienti possono visualizzare la lettura attuale del glucosio, la storia di 8 ore e una freccia indicante la direzione e la frequenza delle variazioni dei livelli di glucosio.

Il dispositivo FreeStyle Libre 2 include la funzione di allarme per segnalare situazioni di ipoglicemia o iperglicemia.

Care Supports
Dispositivi per l'autogestione della malattia

I *Care Supports* 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.

Definizione

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.

Descrizione

I Care Supports rappresentano una delle categorie più differenziate di DHT per caratteristiche, livelli di complessità e funzionalità. Possono comprendere diverse funzionalità, quali l'educazione alla malattia, il coordinamento delle cure e le strategie per l'autogestione dei sintomi da parte del paziente. A differenza dei prodotti per la salute e il benessere, i Care Supports 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.

Funzionalità

Il sostegno per l'autogestione della malattia, coinvolgendo paziente, medico e altri professionisti sanitari, richiede diverse funzionalità. Queste includono educazione sulla malattia e le terapie, informazioni sulla gestione della malattia, strumenti per il monitoraggio e la registrazione dei sintomi, e supporto per la comunicazione tra paziente e professionisti sanitari. Le funzioni di Digital Therapeutic e Care Support possono sovrapporsi, ma la differenza sta nella documentazione: i Care Supports si basano su letteratura scientifica o dati clinici sull'effetto sui processi di gestione della malattia, mentre i Digital Therapeutics si basano su prove cliniche randomizzate per gli effetti clinici. Le funzioni di supporto possono essere statiche o dinamiche, a seconda delle informazioni utilizzate per le raccomandazioni del DHT.

Supporto statico e dinamico

Il supporto statico all'assistenza fornisce al paziente risorse educative e raccomandazioni basate sulle procedure standard di cura per una specifica malat-

tia, senza personalizzazione basata sui dati del paziente. Al contrario, il supporto dinamico analizza i dati del paziente per personalizzare le risorse e le raccomandazioni, consentendo una gestione più attiva della malattia. Questi dati possono includere informazioni fisiologiche, esiti riferiti dal paziente e dati sull'uso dei farmaci. Il supporto dinamico può anche includere un'assistenza virtuale guidata da algoritmi o da professionisti sanitari. Questi strumenti hanno un impatto maggiore sull'assistenza e sull'autogestione della malattia e spesso dichiarano di migliorare gli esiti non clinici.

Con quali altre categorie può essere confusa?

Digital Therapeutics
A differenza dei Digital Therapeutics, i Care Support non dichiarano di trattare o alleviare in modo diretto una malattia o una condizione patologica. Possono dichiarare di migliorare aspetti importanti del processo di gestione di una malattia (ad esempio, di migliore l'aderenza alla terapia farmacologica o di aumentare il tempo di attività fisica), ma qualsiasi beneficio sugli esiti della malattia deve considerarsi indiretto.

Patient Monitoring
I *Patient Monitoring* misurano dati del paziente relativi a una condizione medica diagnosticata, che possono essere trasmessi ad un medico per informare le sue decisioni cliniche. Non erogano risorse educative, raccomandazioni o supporti per la autogestione della malattia, che sono invece alla base degli strumenti di supporto della cura.
Sebbene i Care Support possano misurare dati del paziente, queste misurazioni servono per personalizzare le raccomandazioni fornite al paziente o per documentare i progressi del trattamento, a differenza del monitoraggio del paziente, che si limita invece a presentare dati agli utenti.

Requisiti delle prove

I Care Support influenzano i processi di cura, ma non gli esiti del trattamento. Le risorse educative o le tecniche di autogestione presentate devono essere supportate da letteratura scientifica peer-reviewed. Se un Care Support rivendica di migliorare l'aderenza ai farmaci o a un programma di riabilitazione, deve fornire dati che dimostrino tale miglioramento. Tuttavia, se si limita a fornire supporto per favorire l'aderenza alla terapia, non è richiesta tale dimostrazione. Se un supporto per l'assistenza vuole fare affermazioni specifiche sul trattamento della malattia, rientra nella categoria dei Digital Therapeutics e deve produrre prove cliniche sperimentali di efficacia per essere classificato come tale.

Percorso regolatorio

La regolamentazione dei prodotti di supporto all'assistenza varia a seconda del loro ruolo nel percorso di cura del paziente. I Care Supports che influenzano direttamente le decisioni di autogestione e cura, come un dispositivo che monitora sintomi e li trasmette a un operatore sanitario, sono considerati dispositivi medici e regolamentati di conseguenza dalle autorità locali, seguendo il modello IMDRF. A seconda della gravità della condizione e del ruolo del software nell'assistenza clinica, essi sono classificati in categorie da I a III, con una maggiore regolamentazione per quelli di livello più alto.

Gaia

"Ciao, sono Giada. La prima App per tutte le persone coinvolte nel percorso di cura della depressione: paziente, familiare, caregiver e medico."

Pubblicata a dicembre 2019 su Apple Store, Giada è una applicazione con finalità di Care Support per il supporto del paziente con depressione nel suo percorso di cura.

Sebbene preveda 3 tipologie di utente (paziente, medico, *caregiver*), la sua destinazione primaria è il paziente, che utilizza la applicazione per la propria gestione della malattia.

Gaia si rivolge direttamente al paziente "*per supportarti nel tuo percorso di cura assieme al tuo medico e ai tuoi cari*".

- *Ti ricordo quando prendere la tua terapia*
- *Puoi descrivermi come ti senti ogni giorno*
- *Ti supporto quotidianamente con informazioni utili sulla depressione*
- *Ti aiuto a registrare gli obiettivi stabiliti con il tuo medico e a controllarne l'andamento*

L'applicazione intende essere uno strumento utile e scientifico per aiutare tutte le persone che soffrono di depressione e a chi è accanto a loro ogni giorno: familiari caregiver e medici.

Le parole chiave di questa applicazione sono pertanto supporto e aiuto.

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. .

Definizione

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.

Descrizione

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 sono 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 (**Figura 1**).

Diagnosi o screening

I Digital Diagnostics per la diagnosi o lo screening identificano segnali specifici della malattia per fare una diagnosi e sono utili soprattutto nel ridurre l'impegno di identificare i pazienti da trattare. Per tale motivo, lo sviluppo di questi strumenti si è finora concentrato su indicazioni importanti che si presentano nell'ambito delle cure primarie.

Monitoraggio o risposta farmacologica

I Digital Diagnostics per il monitoraggio o la risposta farmacologica di monitoraggio o di risposta farmacologica sono in grado di monitorare lo stato della malattia del paziente e possono essere utilizzati per indicare se la malattia del paziente è controllata o richiede un ulteriore intervento, o se una terapia è efficace e dovrebbe essere proseguita. Molti di questi strumenti sono destinati a pazienti con malattie

	Applicazioni diagnostiche digitali		
	Screening/Diagnosi	**Monitoraggio / Risposta Farmacologica**	**Prognosi**
Dichiarazioni	Determina la natura di una malattia o di un disturbo e la differenzia da altre possibili condizioni in individui sintomatici.	Valuta lo stato di malattia di un individuo, come la risposta alla terapia o il peggioramento della malattia	Prevede il decorso futuro della malattia di una persona (ad esempio, il rischio di recidiva o la risposta alla terapia)
Esempi	LumineticsCore, software di intelligenza artificiale per la diagnosi autonoma della retinopatia diabetica sulla base di immagini del fundus	Un ipotetico algoritmo che offra una misura della gravità della malattia di Alzheimer sulla base delle registrazioni dell'eloquio di un paziente	Un ipotetico algoritmo che preveda la risposta ad un nuovo antidepressivo sulla base del segnale EEG del paziente e dei risultati dei test cognitivi
Prove	Studi prospettici che convalidano la capacità del software di distinguere tra controlli sani e pazienti con malattia	Studi longitudinali prospettici che convalidano la capacità del software di correlazione con le variazioni di altre misure della malattia generalmente accettate	Studi prospettici longitudinali che convalidano la capacità del software di prevedere il decorso futuro della malattia, sulla base delle misure di parametri di malattia generalmente accettate

Figura 1: *Applicazioni di diagnostica digitale*

croniche che possono aggravarsi o progredire, come ad esempio il braccialetto Embrace2 di Empatica per il monitoraggio delle crisi epilettiche.

Prognosi

I Digital Diagnostics e forniscono indicazioni sul futuro decorso della malattia del paziente, sia che si tratti della risposta alla terapia o del tasso di progressione. Sono maggiormente utili per malattie ad elevata eterogeneità e sono tra i più difficili da convalidare, per la necessità di disporre di dati sugli esiti sanitari a lungo termine. Esempi ancora ipotetici potrebbero essere un Digital Diagnostic per prevedere la gravità del disturbo depressivo maggiore in risposta a un regime antidepressivo o uno che preveda il tasso di progressione della disabilità nei pazienti affetti da SLA.

Con quali altre categorie può essere confusa?

I Digital Diagnostics differiscono dai Patient Monitoring perché forniscono una conclusione autonoma sullo stato di salute del paziente senza richiedere l'interpretazione da parte di un operatore sanitario. Mentre i Patient Monitoring possono solo informare le decisioni cliniche, i Digital Diagnostics possono guidare attivamente tali decisioni formulando una diagnosi con chiare soglie di sensibilità e specificità. Di conseguenza, i requisiti normativi e di prova per i Digital Diagnostics sono più rigorosi e richiedono una convalida clinica e un'approvazione regolatoria. Rispetto ai Digital Therapeutics, i Digital Diagnostics non erogano interventi terapeutici in risposta ai risultati presentati, ma possono operare in un sistema "a circuito chiuso" dove valutano la prognosi del paziente e personalizzano l'intervento in base al risultato, senza necessità di intervento diretto da parte di un operatore sanitario.

Requisiti delle prove

I Digital Diagnostics devono fornire prove cliniche robuste prima di essere commercializzati, simili ai requisiti imposti per i Patient Monitoring. Questi dispositivi devono superare una convalida completa, nota come quadro "V3", che include la verifica, la convalida analitica e la convalida clinica. Il processo sperimentale per la convalida clinica varia a seconda delle specifiche dichiarazioni fatte dal prodotto, e la sua valutazione avviene caso per caso. Negli Stati Uniti, l'Agency for Healthcare Research and Quality richiede ulteriori prove riguardanti il rischio di distorsione, la coerenza, l'immediatezza e la precisione. Questi requisiti aggiuntivi rappresentano sfide significative per l'introduzione

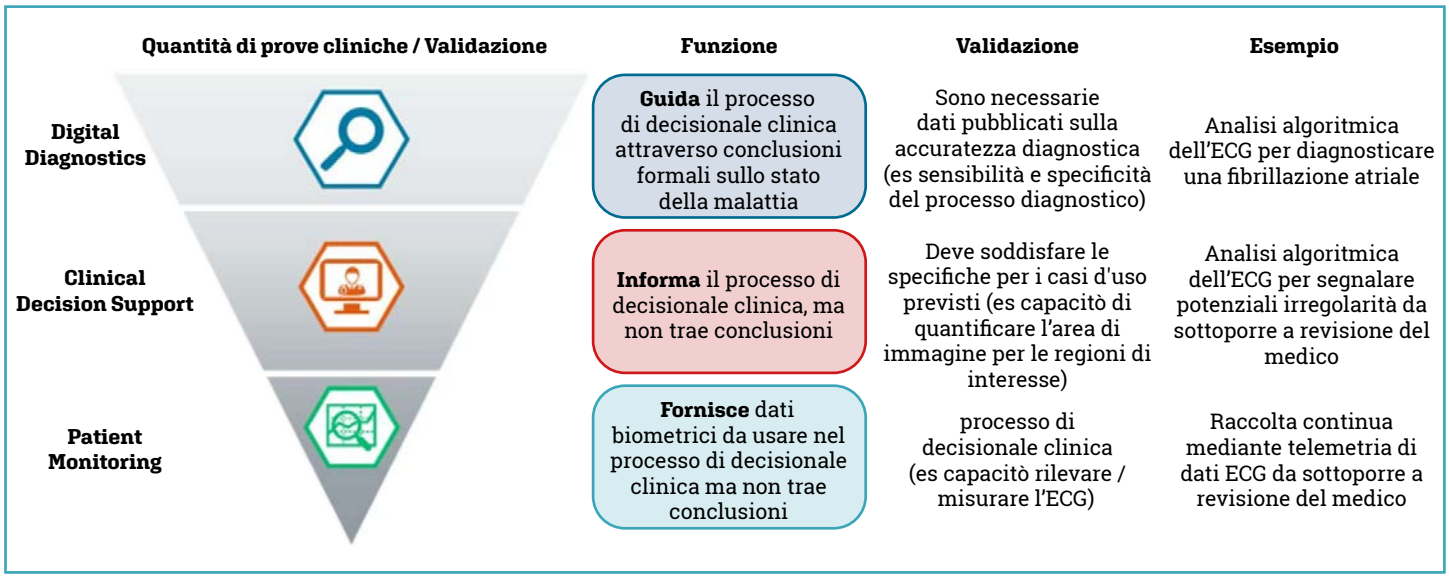


Figura 2: *Prove per la diagnostica digitale, il supporto alle decisioni cliniche e il monitoraggio del paziente*

dei Digital Diagnostics sul mercato, e molti di questi prodotti finora hanno dichiarato di non essere destinati all'uso come base per decisioni mediche o per l'autonomo monitoraggio della salute.

Percorso regolatorio

Come la diagnostica in vitro tradizionale, i Digital Diagnostics sono classificati come dispositivi medici, in quanto il loro scopo è quello di essere utilizzati per la gestione clinica dei pazienti e sono utilizzati per guidare il processo decisionale.

Il grado di controllo normativo è guidato 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.

Luminetics Core

LumineticsCore di Digital Diagnostics è un Digital Diagnostic basato sull'intelligenza artificiale, progettato per l'identificazione autonoma di pazienti affetti da retinopatia diabetica, compreso l'edema maculare.

Questo dispositivo è caratterizzato dalle seguenti funzioni:

- Diagnosi Autonoma: LumineticsCore opera autonomamente nella diagnosi della retinopatia diabetica, fornendo risultati direttamente presso il punto di cura senza la necessità di una supervisione specialistica o di richiami tramite telemedicina.
- Interfaccia Utente Semplice: Il sistema offre un'interfaccia utente intuitiva, facilitando l'utilizzo anche da parte di operatori non specialistici. Ciò contribuisce a una maggiore accessibilità nella gestione delle immagini e dei risultati.
- Integrazione Personalizzata nel Workflow: LumineticsCore supporta soluzioni di integrazione personalizzate nei flussi di lavoro esistenti, consentendo un adattamento fluido all'ambiente operativo specifico.
- Procedura di Acquisizione Immagini Semplificata: Utilizzando una fotocamera del fondo dell'occhio, gli operatori addestrati catturano due immagini per occhio, inviando successivamente le immagini a LumineticsCore per l'analisi.
- Risultati Diagnostici Veloci: LumineticsCore analizza rapidamente le immagini alla ricerca di segni di retinopatia diabetica, fornendo risultati in meno di un minuto dal momento della submission delle immagini.
- Guida alle Azioni Successive: In base ai risultati, se non viene rilevata alcuna retinopatia diabetica, si consiglia un re-test dopo 12 mesi. In caso di rilevamento di retinopatia diabetica, si suggerisce di fare riferimento a un professionista dell'occhio per ulteriori valutazioni.

LumineticsCore è progettato seguendo l'approccio "AI the Right Way™", basato su fondamenta etiche. L'IA diagnostica è costruita per prendere decisioni in base agli stessi rilevatori clinici che utilizzerebbero gli specialisti dell'occhio.

In sintesi, LumineticsCore di Digital Diagnostics offre una soluzione avanzata, rapida ed eticamente guidata per la diagnosi autonoma della retinopatia diabetica, migliorando l'efficienza e l'accessibilità delle procedure diagnostiche oftalmologiche.

Intelligenza artificiale in medicina: nuove riviste mediche all'orizzonte

L'intelligenza artificiale è entrata prepotentemente nel dibattito scientifico. Non che non lo fosse già. Già da diversi anni le più importanti riviste di medicina ospitano articoli dedicati all'applicazione dell'intelligenza artificiale e del machine learning all'ambito medico scientifico. Gli stessi argomenti sono affrontati in maniera più approfondita su riviste di settore (come per esempio il Journal of Medical Internet Research), spesso rivolte agli utenti più avvezzi alle nuove tecnologie. Già tre anni fa gli argomenti di sanità digitale e di medicina digitale sono stati "sdoganati" dalle riviste mediche più blasonate con il lancio delle riviste Nature Digital medicine e Lancet Digital health, a cui hanno fatto seguito quello dell'European Heart Journal Digital health. Tuttavia, la mole di articoli scientifici sull'intelligenza artificiale, l'interesse verso la ricerca clinica in questo settore, e, soprattutto, l'interesse nel corso di questo ultimo anno nei confronti dell'Intelligenza artificiale generativa e dei Large Language Models (a cui ChatGPT afferisce), ha portato editori a prendere importanti decisioni e a lanciare riviste mediche interamente dedicata a questi temi. E' questo che deve avere pensato il New England Journal of Medicine, quando all'inizio del 2024 ha lanciato la nuova rivista NEJM AI. Non si tratta della prima volta da parte del New England Journal of Medicine. Già nel corso del 2023 la stessa rivista aveva dedicato una intera sezione di ciascun volume pubblicato (su carta e online) ad argomenti legati all'intelligenza artificiale e al machine learning, prontamente imitata da altre riviste mediche come il Journal of the American Medical Association (JAMA). Risale invece a fine 2022 il lancio del *NEJM AI Grand Rounds* podcast, un podcast mensile che ha dato voce (e continua a farlo) ai protagonisti internazionali dell'intelligenza artificiale applicata alla medicina.

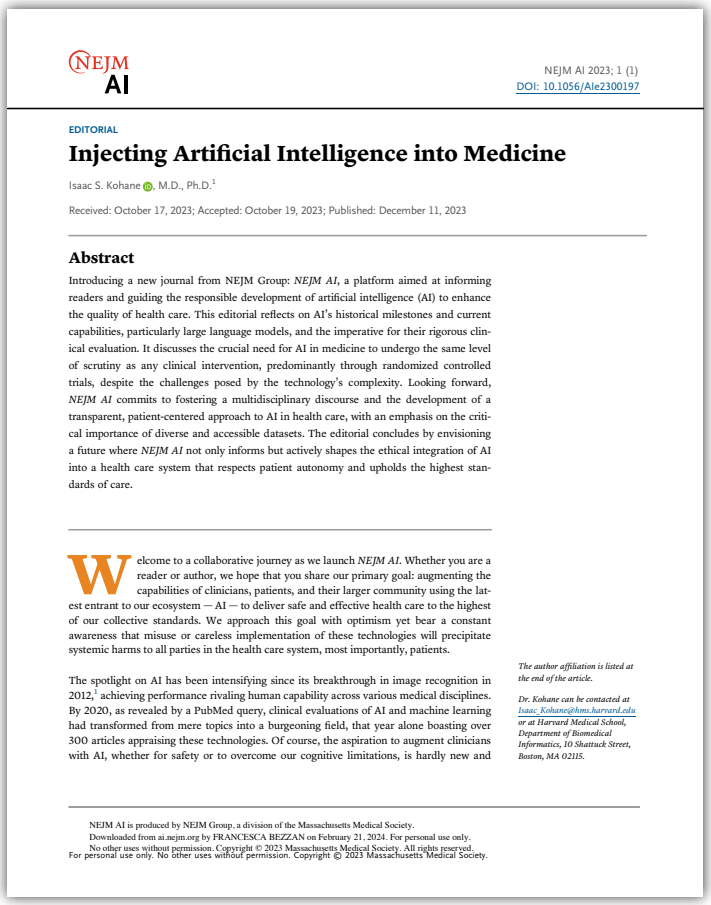
Eugenio Santoro

Con una uscita (per ora) mensile, lo spazio dedicato a questi temi si è ora concentrato sulla nuova rivista (https://ai.nejm.org/doi/full/10.1056/AIe2300197).

Ma di cosa si occuperà NEJM AI?

L'obiettivo principale è di dare spazio a quegli studi clinici prospettici e pre-registrati che valutino rigorosamente l'Intelligenza artificiale in contesti clinici (https://ai.nejm.org/doi/full/10.1056/AIe2300304). La ragione di preferire gli studi prospettici a quelli retrospettivi è data dal fatto che questi ultimi sono meno rigorosi dal punto di vista metodologico/statistico e poco estendibili alla popolazione generale. Tra gli studi prospettici, poi, NEJM AI preferisce dare spazio agli studi randomizzati, la cui limitata disponibilità in questo settore è stata osservata anche in uno dei pochi report istituzionali italiani (https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp). Il fatto che devono essere pre-registrati in un registro internazionale (come per esempio ClinicalTrials..gov) è una condizione necessaria richiesta da New Englad Journal of Medicine e dalle principali riviste mediche internazionali per poter pubblicare i risultati di qualunque studio clinico.

A detta dell'editor della rivista, troveranno spazio anche articoli che introducono progressi tecnologici per consentire nuove applicazioni cliniche dell'Intelligenza artificiale, casi di studio che documentano l'esperienza diretta nell'implementazione dell'intelligenza artificiale nei sistemi sa-



NEJM AI

NEJM AI 2023; 1 (1)
DOI: 10.1056/AIe2300197

EDITORIAL

Injecting Artificial Intelligence into Medicine

Isaac S. Kohane, M.D., Ph.D.[1]

Received: October 17, 2023; Accepted: October 19, 2023; Published: December 11, 2023

Abstract

Introducing a new journal from NEJM Group: *NEJM AI*, a platform aimed at informing readers and guiding the responsible development of artificial intelligence (AI) to enhance the quality of health care. This editorial reflects on AI's historical milestones and current capabilities, particularly large language models, and the imperative for their rigorous clinical evaluation. It discusses the crucial need for AI in medicine to undergo the same level of scrutiny as any clinical intervention, predominantly through randomized controlled trials, despite the challenges posed by the technology's complexity. Looking forward, *NEJM AI* commits to fostering a multidisciplinary discourse and the development of a transparent, patient-centered approach to AI in health care, with an emphasis on the critical importance of diverse and accessible datasets. The editorial concludes by envisioning a future where *NEJM AI* not only informs but actively shapes the ethical integration of AI into a health care system that respects patient autonomy and upholds the highest standards of care.

Welcome to a collaborative journey as we launch *NEJM AI*. Whether you are a reader or author, we hope that you share our primary goal: augmenting the capabilities of clinicians, patients, and their larger community using the latest entrant to our ecosystem — AI — to deliver safe and effective health care to the highest of our collective standards. We approach this goal with optimism yet bear a constant awareness that misuse or careless implementation of these technologies will precipitate systemic harms to all parties in the health care system, most importantly, patients.

The spotlight on AI has been intensifying since its breakthrough in image recognition in 2012,[1] achieving performance rivaling human capability across various medical disciplines. By 2020, as revealed by a PubMed query, clinical evaluations of AI and machine learning had transformed from mere topics into a burgeoning field, that year alone boasting over 300 articles appraising these technologies. Of course, the aspiration to augment clinicians with AI, whether for safety or to overcome our cognitive limitations, is hardly new and

The author affiliation is listed at the end of the article.

Dr. Kohane can be contacted at Isaac_Kohane@hms.harvard.edu or at Harvard Medical School, Department of Biomedical Informatics, 10 Shattuck Street, Boston, MA 02115.

NEJM AI is produced by NEJM Group, a division of the Massachusetts Medical Society.
Downloaded from ai.nejm.org by FRANCESCA BEZZAN on February 21, 2024. For personal use only.
No other uses without permission. Copyright © 2023 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 2023 Massachusetts Medical Society.

nitari, articoli che indicano modalità per superare i limiti dell'impiego dell'intelligenza artificiale (a cominciare dai bias di selezione dei dati usati per fornire le conoscenze ai sistemi di machine learning), e articoli che chiariscano le considerazioni legali, etiche, normative e finanziarie che potranno guidare l'adozione dell'Intelligenza Artificiale in medicina.

D'altra parte esistono in letteratura esperienze (e in certi casi anche evidenza scientifiche) di uso dell'Intelligenza Artificiale nell'ambito diagnostico e predittivo, nel campo dello sviluppo di sistemi per il supporto alle decisioni del medico (per esempio per identificare il trattamento più appropriato per un dato paziente), nel campo preventivo (individuando i pazienti più a rischio di incorrere in una data patologia), nell'ambito della ricerca clinica (dal drug discovery al reclutamento dei pazienti in una sperimentazione clinica), nell'uso di sistemi di Natural Language Processing per estrapolare informazioni da contenuti testuali (si pensi per esempio ai campi note delle cartelle cliniche elettroniche). In tutti i casi si tratta di esperienze e studi in genere ben condotti che hanno bisogno di una adeguata "vetrina" per essere diffusi prima al pubblico dei ricercatori e successivamente al grande pubblico.

Gli articoli sottoposti al NEJM AI possono essere scritti con il contributo dei Large Language Models (come ChatGPT) a patto che gli autori si assumano la completa responsabilità del contenuto e riconoscano adeguatamente l'uso di tali sistemi, senza tuttavia elencarli tra i co-autori (https://ai.nejm.org/doi/full/10.1056/AIe2300128). Una scelta, questa, diversa da quella di altre riviste mediche che vietano esplicitamente il loro impiego. Al New England Journal of Medicine ritengono che l'uso di questi strumenti possa aiutare i ricercatori a migliorare la qualità del loro lavoro scientifico e a democratizzare sia la creazione che il consumo della conoscenza scientifica, contribuendo alla produzione di risultati scientifici solidi e nuovi e alla loro diffusione.

Insomma un riconoscimento dell'importanza di sistemi come ChatGPT, in attesa che la descrizione di un loro impiego per lo sviluppo di sistemi intelligenti per la cura e l'assistenza dei pazienti possa trovare spazio sulle pagine della rivista.

Eugenio Santoro
Responsabile dell'Unità di ricerca
in sanità digitale e terapie digitali
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

deprexis

Lo strano caso della prima Digital Therapeutic commercializzata in Italia

Il 5 ottobre 2023 veniva pubblicato nell'elenco dei dispositivi medici del Ministero della Sanità un nuovo dispositivo medico software dell'azienda francese Ethypharm Digital Therapy, nome commerciale deprexis[1].

Veniva inoltre pubblicato il sito italiano per fornire informazioni sul prodotto agli operatori sanitarie e la descrizione delle modalità di acquisto ai pazienti[2].

Al 1 gennaio 2024 il sito italiano del prodotto ed il sito della società Ethypharm Digital Therapy non risultavano non più accessibili e la società aveva interrotto la propria attività.

La prima terapia digitale in Italia è rimasta a disposizione dei pazienti per meno di 3 mesi.

Che cosa è successo?

Ethypharm Digital Therapy

Fondata in Francia nel 2019 come spinoff della compagnia farmaceutica Ethypharm, specializzata nelle aree terapeutiche sistema nervoso centrale e terapia intensiva, Ethypharm Digital Therapy è divenuta operativa nel maggio 2021 con la costituzione di un proprio team dedicato, presentandosi come "la prima azienda europea dedicata alla distribuzione di terapie digitali clinicamente provate, prescritte e personalizzate, per i disturbi del sistema nervoso centrale. La nostra missione è migliorare la salute mentale con queste nuove opzioni terapeutiche, offrendo agli operatori sanitari soluzioni immediate per le loro strategie di trattamento e per i percorsi di cura dei pazienti, a partire dalla prima terapia digitale, deprexis®, per il trattamento della depressione. Fornendo l'accesso alla terapia digitale sia ai servizi di cure primarie che a quelli di psicoterapia, Ethypharm Digital Therapy sta già facendo la differenza con l'implementazione di progetti pilota nei Primary Care Networks per dimostrare i benefici di deprexis® per i pazienti e per il sistema[2]".

Ethypharm Digital Therapy annunciava il 6 aprile 2021 di aver acquisito i diritti esclusivi per due terapie digitali con marchio CE, deprexis e vorvida sviluppate da GAIA AG azienda tedesca di terapie digitali. Con queste terapie digitali clinicamente comprovate, Ethypharm dichiarava di voler rafforzare la propria offerta di prodotti a supporto dei pazienti e degli operatori sanitari nella propria area di riferimento relativa al sistema nervoso centrale, nella quale esistono importanti bisogni insoddisfatti[3].

Nel 2022 Ethypharm Digital Therapy dichiarava di essere già presente in Francia e nel Regno Unito con unità operative che commercializzavano deprexis ed anticipava il proprio ingresso in Spagna e in Italia per offrire le proprie terapie digitali a pazienti e operatori sanitari.

Nel 2023 la società stabiliva una propria presenza commerciale in Italia ed apriva un sito web dedicato per l'Italia.

deprexis

In un documento pubblicato a marzo 2023 nell'ambito dell'iniziativa "*Digitally EnhancEd Pathway Program (DEEP): Integrating Digital Therapeutics in the Depression Care Pathway in Italy*" realizzata da Healthware Group con il supporto non condizionante di Ethypharm Digital Therapy, un panel di esperti di estrazione clinica e scientifica identificava *deprexis* quale terapia digitale - già prescritta e rimborsata in alcuni paesi europei - al momento più supportata da evidenze scientifiche per il trattamento della depressione unipolare o dell'umore depressivo[4].

Si riporta di seguito un estratto integrale del documento "*Le terapie digitali a potenziamento dei percorsi di cura per la depressione nel Servizio Sanitario Nazionale: proposte per l'Italia*"[5] al quale si rimanda sia per la icongrafia e per labibliografia relative al testo estratto per descrivere deprexis che per gli altri contenuti forniti dal documento.

LEGGI IL DOCUMENTO

Riteniamo che queste valutazioni siano molto ben presentate e pienamente condivisibili e che deprexis® rappresenti una terapia digitale ampiamente documentata per quanto riguarda efficacia e tollerabilità, tale da renderla uno dei riferimenti primari della categoria dei Digital Therapeutics.

Introduzione di deprexis® in Italia

La commercializzazione di deprexis in Italia veniva avviata nell'ottobre 2023 attraverso il sito https://it.deprexis.com/ (**figura 1**).

Non abbiamo informazioni in merito alla promozione del prodotto, se avvenuta solamente attraverso il canale web oppure anche con il concorso della rete di informazione scientifica dell'azienda madre o di altri canali.

Il sito presentava il documento di istruzioni per l'uso del prodotto, dal quale sono estratti e presentati i contenuti relativi alla destinazione d'uso ed al funzionamento di deprexis.

CONSULTA LE ISTRUZIONI PER L'USO

Diversamente da quanto affermato nella propria presentazione, la vendita di deprexis® al paziente attraverso il sito dedicato non richiedeva prescrizione medica. Il prodotto è stato classificato come dispositivo medico in classe 1.

Il sito web differenziava l'accesso tra paziente ed operatore sanitario. Non era tuttavia prevista alcuna verifica sull'effettiva qualifica dell'operatore sanitario.

Per quanto riguarda il paziente, il sito forniva le istruzioni per l'acquisto di un codice di accesso, al prezzo di 300€ tasse incluse, per la durata di 90 giorni.

Che cosa insegna il caso deprexis?

Non conosciamo le ragioni della interruzione dell'attività commerciale di Ethypharm Digital Therapy e della interruzione della commercializzazione di deprexis non solo in Italia, ma anche in Spagna, Francia e Regno Unito. Potrebbero essere dovute a diverse strategie aziendali ed a decisioni che poco hanno a che fare con la situazione di deprexis in Italia.

Oggi il sito https://it.deprexis.com/ rimanda al sito corporate deprexis di GAIA AG, la società che ha sviluppato deprexis e che lo sta tuttora commercializzando in Germania, Stati Uniti e Svizzera, mentre il sito https://www.ethypharm-digital-therapy.com/ risulta "impossibile raggiungere".

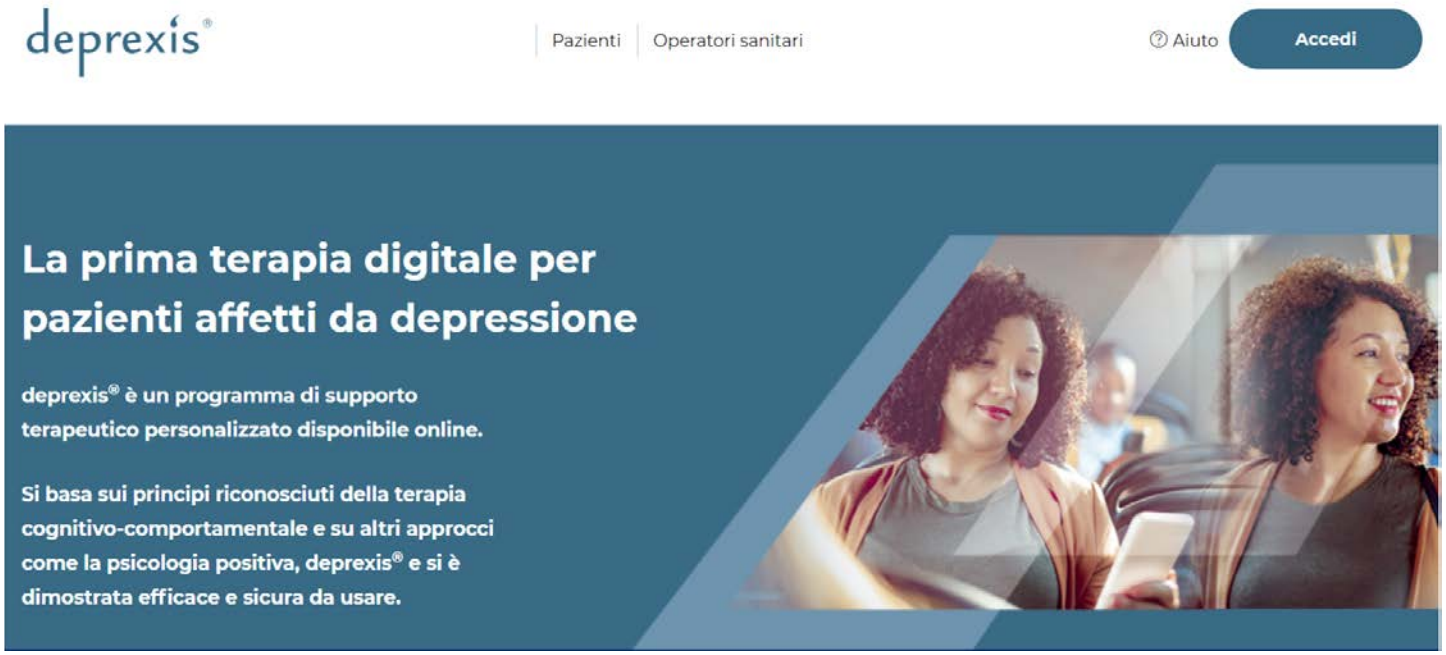


Figura 1 – *Sito italiano di deprexis®*

Né Ethypharm Digital Therapy né la società madre Ethypharm, a livello corporate o nazionale, hanno dato alcuna informazione di supporto a medici e pazienti in merito alla interruzione delle attività di commercializzazione di deprexis, contravvenendo in modo palese a quanto dichiarato nella propria missione.

Non crediamo che l'assenza di una normativa che permetta il rimborso delle Digital Therapeutics a livello nazionale sia stato l'elemento primario nel determinare la inattesa fine di questa esperienza. L'interruzione della commercializzazione è avvenuta anche in altri paesi nei quali il rimborso è possibile ed in Italia un dispositivo medico certificato, qualificato come terapia digitale, potrebbe essere rimborsato a livello regionale - almeno a livello teorico - come già avviene per altri dispositivi medici digitali.

L'elemento critico della decisione riguarda molto più probabilmente l'adozione di questa terapia digitale da parte della medicina, della sanità e dei pazienti, che deprexis è stata in Italia pressoché nulla.

Nessuno si era accorto dell'entrata di deprexis nella pratica medica italiana, nessuno si è accordo della sua uscita. Eppure si tratta di una terapia di documentata efficacia e di valore terapeutico ampiamente riconosciuto.

A questo valore terapeutico non corrispondono tuttavia la classificazione come dispositivo medico (attualmente classe 1) e la modalità di accesso, che non richiede prescrizione medica e prevede la più classica (e spesso fallimentare) modalità Business 2 Consumer (B2C).

Per quanti aspirano a commercializzare nei prossimi 12 -24 mesi nuove terapie digitali in Italia (iscrivendo nell'elenco dei dispositivi medici del Ministero della Sanità ad esempio prodotti già certificati nell'unione europea come dispositivi medici, analogamente a quanto avvenuto per deprexis) riproponiamo come stimolo quanto scritto alcuni mesi da un esperto del settore:

"*l'importanza del rimborso è secondaria rispetto alla necessità che i medici adottino queste nuove opzioni terapeutiche con urgenza. Il rimborso ha infatti un impatto limitato, se non nullo o persino controproducente, se non preceduto dall'adozione da parte della comunità medica e sanitaria. Ciò richiede conoscenza, approfondimento e l'inserimento di queste nuove terapie nelle linee guida diagnostiche e terapeutiche. Da parte dei medici, significa promuovere una trasformazione culturale in tempi rapidi e aggiornare le loro opzioni terapeutiche, per poi formare i pazienti nell'uso di queste nuove terapie. Per attuare questa trasformazione sono necessarie due condizioni fondamentali: la diffusione delle nuove opzioni terapeutiche digitali tra i medici e la fiducia del medico nella terapia che prescriverà. Le aziende farmaceutiche possono soddisfare entrambe queste condizioni tramite la loro rete di informazioni scientifiche per la prima e combinando la nuova terapia digitale con un farmaco di comprovata efficacia per la seconda. Questo permetterà al medico di mantenere fiducia nei risultati della terapia, di osservarne l'effetto clinico incrementale rispetto alle esperienze precedenti e di accumulare gradualmente la conoscenza, l'esperienza e la fiducia necessarie per adottare la terapia digitale anche in modo esclusivo.*[6]"

Ovviamente l'impresa farmaceutica alla quale viene fatto riferimento deve essere preparata ad affrontare questa situazione, sia per la visione di chi la dirige che per la preparazione e la formazione di tutti i propri collaboratori.

Auguriamoci che non si debba attendere a lungo per la contro prova.

Riferimenti bibliografici

1. Ministero della Salute - Banca dati dei dispositivi medici https://www.salute.gov.it/interrogazioneDispositivi/RicercaDispositiviServlet?action=ACTION_RICERCA
2. Ethypharm Digital Therapy: https://rcgpac.org.uk/ethypharm-digital-therapy/
3. PR Newswire https://www.prnewswire.com/it/comunicati-stampa/ethypharm-amplia-la-sua-offerta-con-terapie-digitali-all-avanguardia-in-depressione-e-dipendenze-862969014.html
4. Spreafico A., Starace F. et. al. Expert Opinion "Le terapie digitali a potenziamento dei percorsi di cura per la depressione nel Servizio Sanitario Nazionale: proposte per l'Italia". Marzo 2023. Milano: Healthware Group
5. NICE recommends online therapies to treat depression and anxiety in adults. BMJ 2023;380:p495
6. A. Bracci: Innovare la terapia medica delle malattie croniche. Il modello bio-digitale Polifarma. In: Viaggio alla scoperta della medicina digitale, Pharmastar Digital Medicine Magazine Dossier Anno 3, 2023

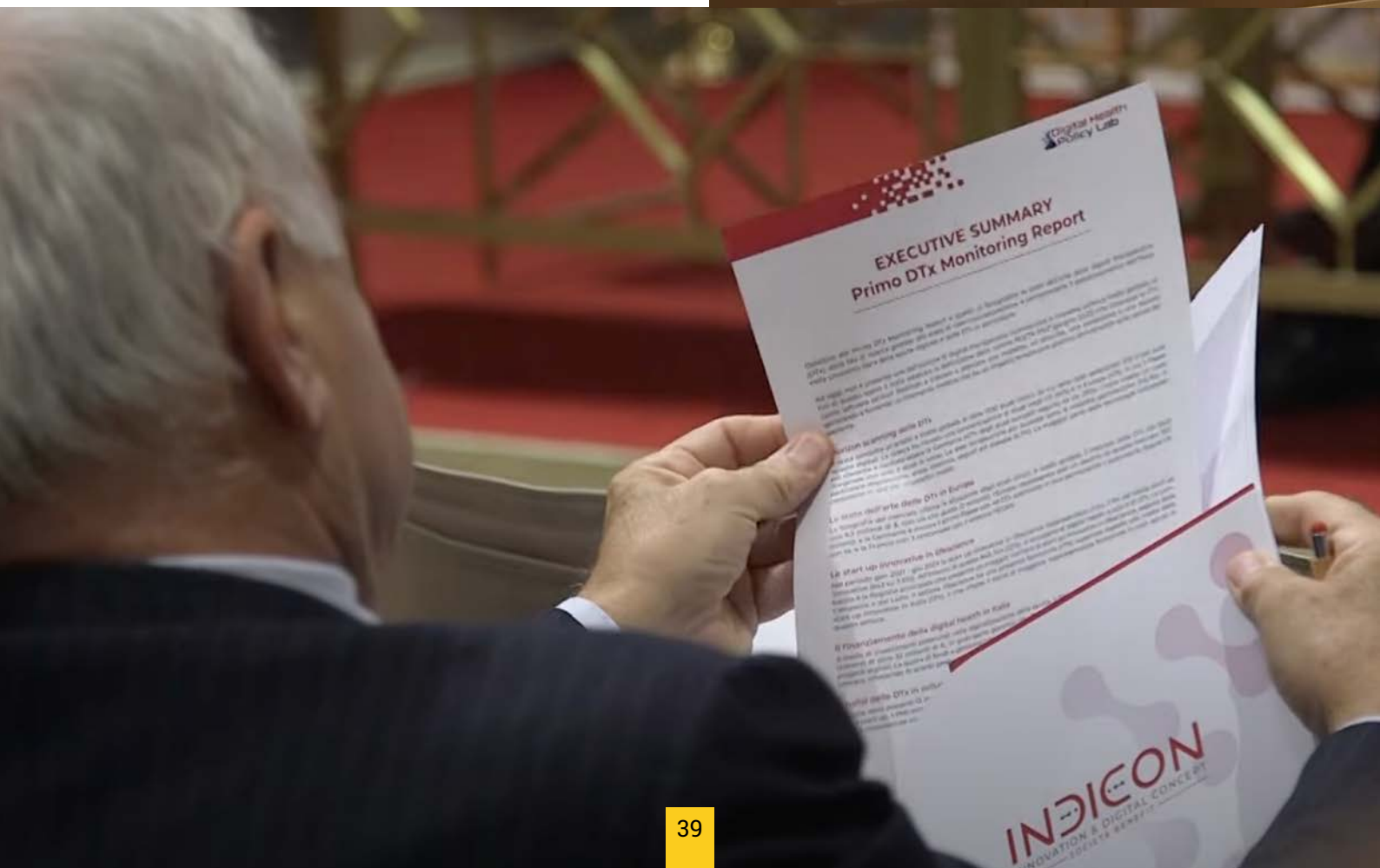
Digital for Clinical Day 2023

Il **Digital for Clinical Day** è l'appuntamento con l'analisi e il confronto sui temi della Digital Medicine e delle Digital Therapeutics: dall'importanza dello sviluppo della medicina digitale per il sistema Paese alla centralità ormai assunta dai Real World Data in ambito di ricerca. La corretta catalogazione del dato, lo studio delle evidenze scientifiche, gli sviluppi favoriti dalla collaborazione tra pubblico e privato caratterizzano i diversi campi su cui ricercatori ed esperti, hanno rinnovato un confronto avviato da anni con la sesta edizione del "Digital for Clinical Day 2023", l'evento organizzato da Advice Pharma Group, in collaborazione con **Biorep**, **Sapio Group** e **IQVIA**, e con il patrocinio di **Politecnico di Milano**, **AFI – Associazione Farmaceutici Industria** e **MIND**. L'evento, che si è concentrato sul tema "Accelerate clinical development with digital strategies", si è svolto il 17 ottobre 2023 presso l'Aula Carlo de Carli, Politecnico di Milano. Una giornata intera di lavoro, suddivisa in due sessioni con l'obiettivo di avviare una discussione di alto livello, insieme a esponenti di spicco del settore pubblico, privato e associativo.

GUARDA
TUTTI
I VIDEO

Presentato il primo DTx Monitoring Report

Sono 643 le imprese innovative di nuova costituzione in Italia che si dedicano alle lifescience: rappresentano l'8,8%, punta molto avanzata delle 7.310 startup entrate nel Registroimprese.it da gennaio 2021 a giugno 2023. 140 di esse sono focalizzate sulla digital health, e solo 6 sono impegnate nella ricerca e produzione di terapie digitali. Sono alcuni dei numeri presentati dal primo **DTx Monitoring Report**, reso noto il 24 ottobre 2023 presso la Sala Zuccari del Senato in un incontro promosso dalla presidente dell'intergruppo parlamentare per la Sanità Digitale, onorevole **Simona Loizzo**, e organizzato da Indicon Società Benefit, con il supporto di **Ladiesfirst**.



GUARDA
TUTTI
I VIDEO

Quali modelli di business per i Digital Therapeutics in Italia?

L'emergere delle Digital Therapeutics (DTx) quali opzioni per la salute per il paziente sta aprendo nuove opportunità di impresa e sviluppo economico[1]. Gli approcci innovativi per la monetizzazione e la sostenibilità economica dell'impresa non sono tuttavia evoluti in parallelo con le attività di ricerca e sviluppo.

Diverse applicazioni software sono già state certificate come Dispositivo Medico e qualificate come DTx in alcuni paesi europei[2]. Queste DTx potrebbero essere utilizzate anche in Italia, secondo le norme e le regole correnti, ma solo una di queste (Deprexis) è stata finora commercializzata nel nostro paese e solo per alcuni mesi del 2023. Perché?

Il motivo è da ricondurre alla mancanza (non solo nel nostro paese) di un modello di business che consenta ai produttori (in gran parte startup, con limitate risorse finanziarie e capacità promozionali) di recuperare l'investimento e di trarre il giusto profitto dal valore terapeutico offerto. Il recente fallimento di Pear Therapeutics, società di riferimento a livello globale tra le aziende di DTx, rappresenta un avvertimento ed un monito sulla necessità di definire questo tema[3].

Il progetto di R2Guidance[4] domanda "*Quali sono i modelli di business che consentono di guadagnare con le tecnologie digitali per la salute?*" intende analizzare con i diversi stakeholder le modalità in grado di consentire la migliore sostenibilità alle imprese di DTx, approfondendo temi quali:

- Quali sono i migliori clienti target per le soluzioni di salute digitale?
- Quali sono i migliori modelli di business nel settore della salute digitale?
- Quali sono i migliori canali di distribuzione?
- Quali sono i Paesi che offrono le migliori opportunità di rimborso?
- Qual è il prezzo ottimale?

È necessario considerare che non esiste "il modello di business" delle DTx. Esistono modelli diversi, che rispondono a esigenze diverse, spesso correlate a indicazioni terapeutiche specifiche.

Di seguito sono descritti alcuni dei possibili modelli, secondo la prospettiva della startup di DTx, evidenziando quelli maggiormente adatti allo specifico contesto sanitario ed economico italiano. In tale contesto, la qualifica di "*Digital Therapeutic*" commercializzati dovrebbe essere riservata a dispositivi medici digitali certificati da Organismi Notificati, di prescrizione medica, registrati nell'elenco dei dispositivi medici del Ministero della Salute e pertanto candidabili alla valutazione di enti od osservatori del Servizio Sanitario Nazionale, di società assicurative o di altri organismi (in assenza dei precedenti) di provata competenza.

1. Rimborso del Servizio Sanitario Nazionale - B2A

Si tratta del modello più adatto al contesto sociale del nostro Paese, servito da un Servizio Sanitario Nazionale (SSN) universalistico nel quale l'equità di accesso è garantita dalla offerta a tutti i cittadini, indipendentemente dalla disponibilità economica e dalla regione di appartenenza, di interventi essenziali e classificati nei LEA – Livelli Essenziali di Assistenza.

In modo analogo al rimborso del farmaco di classe A, con questo modello (B2A - Administration o B2G - Government), le DTx si integrano con il sistema sanitario pubblico, diventando parte integrante delle cure fornite ai pazienti. Il modello richiede l'istituzione di fondi di finanziamento dedicati alle DTx, la disponibilità di percorsi di valutazione per qualificare il DTx di interesse per il servizio sanitario nazionale, la prescrizione del medico, modalità di dispensazione controllate dal servizio sanitario (ad es attraverso il Fascicolo Sanitario Elettronico)

ed un ruolo potenzialmente attivo del farmacista.

Il modello richiede inoltre una stretta collaborazione tra autorità e aziende sanitarie e startup di DTx, per garantire l'integrazione, l'accessibilità e la remunerazione dei servizi digitali.

La presentazione alla Camera della proposta di Legge C1208 su "Disposizioni in materia di terapie digitali", di iniziativa dei deputati Loizzo, Molinari, Andreuzza, Davide Bergamini, Cavandoli, Pierro, Zinzi comprende l'articolo 4 "Inserimento nei LEA" articolato nei 3 comma seguenti:

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.*

2. Aziende farmaceutiche – B2B

Si tratta di un modello che può integrarsi a valle con altri modelli basati su rimborso del SSN o di assicurazioni, nel quale la startup vende all'impresa del farmaco oppure co-sviluppa con essa la DTx, ottenendo nel secondo caso una quota di fatturato proporzionale al contributo fornito.

In questo modello le aziende di DTx possono stabilire partnership strategiche con aziende farmaceutiche per associare o combinare le proprie DTx con terapie farmacologiche con la medesima indicazione terapeutica. Nel caso di combinazione, si tratta di realizzare uno sviluppo che esita in un nuovo prodotto (in genere di proprietà dell'impresa farmaceutica), mentre nel caso della associazione ciascuna parte può rimanere proprietaria del proprio prodotto. Queste modalità permettono alle aziende farmaceutiche sia di ampliare la propria offerta terapeutica che di aumentare il beneficio clinico di tale offerta, attraverso l'azione concomitante dei 2 interventi. Allo stesso tempo, le startup di DTx possono beneficiare di risorse finanziarie e dell'accesso a reti di distribuzione consolidate.

Le aziende farmaceutiche possono a loro volta vendere le DTx con diversa modalità (rimborso B2B2A, assicurazione B2B2B etc) oppure offrirle gratuitamente ai pazienti che - dopo prescrizione del medico e ritiro in farmacia – utilizzano il loro farmaco, monetizzando il valore della DTx attraverso il maggior fatturato che il farmaco potrà acquisire.

3. Assicurazione – B2B

Questo modello si basa sull'acquisto da parte del paziente di un piano assicurativo che preveda il rimborso - parziale (B2B2C) o totale - delle DTx prescritte dal medico (del SSN, libero professionista o convenzionato con l'ente assicurativo a seconda) oppure la fornitura gratuita delle DTx inserite in un prontuario, su prescrizione di un medico convenzionato.

L'ente assicurativo può rimborsare o rendere disponibili anche DTx non rimborsate dal SSN (ad es, per il loro prezzo elevato rispetto ad altre o perché non inserite nei LEA).

4. Acquisto da parte del paziente – B2C

Questo modello di business prevede il pagamento delle DTx da parte del paziente, senza rimborso di assicurazioni o enti sanitari.

Poiché non si ipotizza in Italia la disponibilità di DTx senza prescrizione medica (OTC) come di recente avvenuto negli Stati Uniti[5], tale modello prevede la prescrizione del medico e la dispensazione – come negli altri casi che non coinvolgono il SSN – attraverso "farmacie virtuali" private, come ad es. Truepill[6] negli Stati Uniti.

5. Abbonamento – B2C

Si tratta di un altro modello, basato sul pagamento da parte del paziente, che prevede l'offerta di DTx attraverso un piano di abbonamento mensile o annuale. Con questo modello i pazienti possono accedere a una serie di servizi e programmi aggiuntivi e personalizzati, attraverso un'app o una piattaforma online, pagando una tariffa regolare. Come nel caso precedente, la dispensazione può avvenire attraverso "farmacie virtuali" private.

Questo modello fornisce una fonte di entrate ricorrenti per le startup di DTx, consente di fidelizzare i pazienti e di stabilire – nell'ambito di quanto previsto dalla attuale normativa – un rapporto di fiducia tra le parti.

Poiché si auspica che le DTx commercializzate in Italia – almeno nella fase iniziale di introduzione nella pratica medica - siano fornite al paziente esclusivamente attraverso prescrizione medica, in ciascuno dei modelli sopra esposti le startup di DTx debbono interagire strettamente con il medico per promuovere i loro prodotti, attraverso attività di informazione scientifica analoghe a quelle da decenni realizzata sul farmaco e più recentemente sugli integratori alimentari.

La scelta del modello di business più appropriato dipende da vari fattori, come il contesto regolatorio del momento, la partnership con le istituzioni sanitarie e la domanda di mercato ed è condizionato dallo specifico prodotto e dalla specifica indicazione terapeutica. La stessa startup pertanto potrebbe ricorrere a modelli di business diversi per DTx diverse del proprio listino aziendale.

Il ruolo delle imprese farmaceutiche

In riferimento a questi modelli di business, le imprese farmaceutiche hanno un ruolo importante, che può essere declinato attraverso i diversi obiettivi che tali imprese intendono perseguire attraverso la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di DTx:

1. Miglioramento dell'esito clinico

Le imprese farmaceutiche possono stabilire partnership e collaborazioni con le startup di DTx per associare terapie digitali con i propri trattamenti farmacologici ed offrire esiti terapeutici complessivi migliori, personalizzando inoltre la terapia (anche farmacologica) attraverso i dati ottenuti da dispositivi digitali.

2. Ampliamento della offerta terapeutica

Le imprese farmaceutiche possono ampliare il proprio listino includendo sia farmaci che terapie digitali per il trattamento delle malattie di interesse. Questo può consentire alle imprese farmaceutiche di offrire un approccio più completo alla gestione delle malattie, fornendo ai pazienti la possibilità di associare terapie farmacologiche e digitali oppure può di trattare nuove patologie per le quali non ha o non sono disponibili opzioni farmacologiche.

3. Sviluppo di nuovi prodotti

A differenza della associazione, la combinazione tra un farmaco ed una DTx rappresenta lo sviluppo di un nuovo prodotto, per il quale si deve dimostrare la superiorità rispetto al solo farmaco.

Un uso elettivo è rappresentato dalla combinazione di farmaci a brevetto scaduto con una DTx, per offrire al paziente una migliore opzioni di salute e per prolungare il ciclo di vita del prodotto farmaceutico.

4. Investimenti e acquisizioni

Le imprese farmaceutiche possono effettuare investimenti o acquisizioni di aziende di Digital Therapeutics al fine di espandere le proprie competenze e portafoglio prodotti nel settore digitale. Questo può favorire la accelerazione dell'innovazione, lo sviluppo di nuove soluzioni digitali e l'accesso a tecnologie nell'ambito dei trattamenti digitali.

Questa collaborazione tra imprese farmaceutiche e startup digitali può offrire importanti opportuni-

Box 1 - R2G's Annual Global Digital Health Business Outlook Survey – 2024

Il "R2G's Annual Global Digital Health Business Outlook Survey – 2024" propone alla valutazione degli esperti selezionati per il sondaggio una serie di fonti di ricavo per le tecnologie digitali per la salute:

- ☐ Pubblicità in-app
- ☐ Vendite di pacchetti (ad esempio, dispositivo più app, servizi di coaching e farmaci)
- ☐ Vendite di dispositivi connessi
- ☐ Vendite di dati sanitari
- ☐ Acquisti in-app (ad es. accesso ad articoli, ricette)
- ☐ Servizi sanitari digitali (ad esempio, coaching, teleassistenza)
- ☐ Download a pagamento
- ☐ Strumenti e servizi per il monitoraggio remoto dei pazienti
- ☐ Canoni di licenza tecnologica
- ☐ Servizi relativi a progetti (ad es. progetti congiunti con aziende farmaceutiche)
- ☐ Rimborsi

tà di sviluppo alle imprese farmaceutiche, qualora riesca a superare alcune criticità, descritte in altri articoli della rivista.

Modello PharmaWare o Bio-Digitale

Concludiamo questa analisi segnalando il modello di business delle DTx in Italia definito *PharmaWare* o *Bio-Digitale* in occasione di un recente evento[7].

La riflessione posta dal fallimento di Pear Therapeutics evidenzia non tanto la necessità del rimborso, sicuramente importante, quanto l'urgenza della adozione di queste nuove opzioni terapeutiche da parte del medico. Il rimborso ha un effetto limitato, se non nullo o addirittura controproducente, se non è preceduto dalla adozione da parte della medicina e della sanità, che implica la conoscenza, l'approfondimento, l'inserimento nelle linee guida e nei percorsi assistenziali diagnostici e terapeutici. Da parte del medico, significa operare una trasformazione culturale, in tempi rapidi ed aggiornare le proprie opzioni terapeutiche, per poi a sua volta formare il proprio paziente (ovvero "colui/colei che tiene in mano e usa il dispositivo medico digitale") all'utilizzo di queste nuove terapie.

Per operare questa trasformazione servono 2 condizioni fondamentali: la capacità di informare a livello capillare il medico sulle nuove opzioni terapeutiche digitali e la fiducia del medico nella terapia che dovrà prescrivere.

L'impresa farmaceutica è in grado di soddisfare entrambe queste condizioni, attraverso la propria rete di informazione scientifica per la prima, associando o combinando la nuova terapia digitale con un farmaco di provata efficacia (con il fine di offrire un effetto potenzialmente superiore a quello del solo farmaco) per la seconda. Questa ultima modalità potrà consentire al medico di mantenere la propria fiducia nel risultato della terapia, di osservarne l'effetto clinico incrementale rispetto alla precedente esperienza e di maturare progressivamente la conoscenza, l'esperienza e la fiducia che consentiranno di procedere con la terapia digitale anche in modalità *standalone*.

I primi esempi di questo modello, rappresentati tra gli altri dai progetti Nyx Digital e QK Digital, sono già in sviluppo nel nostro paese.

Raffaele Volpe

Analyst, Deloitte, Milano

Raffaele Volpe

Laurea magistrale in Economia e Management presso l'Università Commerciale Luigi Bocconi (Milano).

Strategy and Marketing Analyst presso il team Growth in Deloitte Italy (Milano).

Dal 2024 collabora con Fondazione Tendenze Salute e Sanità ETS nel settore Innovazione sui temi Digital Medicine e Farmaco.

Riferimenti

1. G. Recchia, P. Barbanti, L. Cottini, A. Ferrari, E. Lettieri. Terapie digitali, necessità per lo sviluppo dell'ecosistema tecnologico ed economico dell'Italia. In Terapie Digitali, una opportunità per l'Italia. Editor Gualberto Gussoni. Tendenze Nuove numero speciale 1/2021
2. Dealroom. Digital therapeutics enable a direct and personalised medical intervention "beyond the pill" https://app.dealroom.co/lists/20489
3. Forbes. Pear Therapeutics Files For Bankruptcy As CEO Blames Shortfalls On Insurers. https://www.forbes.com/sites/katiejennings/2023/04/07/pear-therapeutics-files-for-bankruptcy-as-ceo-blames-shortfalls-on-insurers/?sh=69dbaad52bd6
4. R2G "How to make money with digital health solutions?" https://research2guidance.com/r2g-launches-the-new-global-survey-how-to-make-money-with-digital-health-solutions/
5. Akili Interactive Lab inc . Akili Releases EndeavorOTCTM Video Game Treatment to Improve Attention in Adults with ADHD. https://investors.akiliinteractive.com/news/news-details/2023/Akili-Releases-EndeavorOTCTM-Video-Game-Treatment-to-Improve-Attention-in-Adults-with-ADHD/default.aspx
6. Truepill https://truepill.com/
7. A Bracci. Innovare la terapia medica delle malattie croniche. Il modello bio-digitale Polifarma in "Viaggio alla scoperta della medicina digitale", Pharmastar 2023

Una Fondazione per la ricerca e la formazione nella Digital Medicine: RIDE2Med

Dire che questi anni sono e saranno caratterizzati da molteplici, significative e in qualche caso "disruptive" innovazioni di prodotto e di processo nell'ambito della medicina e della ricerca biomedica, è sfiorare la banalità.

Gran parte di queste innovazioni sono direttamente o indirettamente legate alla digitalizzazione, con la sua enorme potenzialità propositiva ma anche le criticità e le sfide che ne accompagnano la diffusione e l'affermazione nell'ambito biomedico.

La ricerca e la medicina moderne hanno l'obiettivo di raggiungere significativi miglioramenti degli esiti di salute, ma anche ulteriori benefici per i pazienti, i loro famigliari e caregiver e il personale sanitario, favorendo una gestione domiciliare di numerose patologie e una maggiore continuità dell'assistenza.

Contribuire a cogliere queste opportunità e le contestuali sfide è il pensiero alla base della creazione di una nuova realtà, la Fondazione no profit **RIDE2Med** (*Research, Innovation and Digital Empowerment towards Medicine* – www.ride2med.org), recentemente costituita da 4 professionisti (Erminio Bonizzoni, Gualberto Gussoni, Paolo Primiero e Sergio Scaccabarozzi) che da tempo operano nella promozione e nella conduzione di progetti di ricerca clinica, e nella formazione per i professionisti sanitari.

Abbiamo incontrato i Fondatori di RIDE2Med per meglio comprendere le caratteristiche generali e l'originalità di questa iniziativa.

"Il ragionamento che sta alla base della creazione di RIDE2Med – ci dice il Presidente Gualberto Gussoni – è che prodotti e processi innovativi (in particolare se digitali) vengano validati in maniera metodologicamente rigorosa, e contestualmente vengano implementate iniziative di formazione-informazione-comunicazione rivolte ai diversi attori del sistema (cittadini/pazienti – professionisti sanitari – Istituzioni) per favorire quella *awareness* necessaria all'adozione e all'utilizzo corretti dell'innovazione in ambito sanitario. Questo approccio circolare ricerca-formazione – prosegue Gussoni – rappresenta la *mission* generale della Fondazione e la premessa per il perseguimento di quegli obiettivi di equità di accesso all'innovazione e di effettivo miglioramento degli esiti di salute che fanno parte del ruolo sociale che la Fondazione intende perseguire".

Ma da cosa deriva questa vostra convinzione?

G. GUSSONI Se per esempio facciamo riferimento a una delle tecnologie digitali per la salute che sta riscuotendo maggiore interesse, e cioè le cosiddette terapie digitali, l'esperienza dei Paesi che più rapidamente si sono attivati per la loro adozione ci dice che, da un lato i livelli di sperimentazione clinica alla quale questi prodotti sono sottoposti sono molto eterogenei e non sempre particolarmente rigorosi, e ciò genera perplessità e diffidenza a livello del-

Gualberto Gussoni

le istituzioni regolatorie e dei professionisti sanitari. Dall'altro anche terapie digitali con una documentazione clinica adeguata fanno fatica ad aver successo perché i professionisti sanitari non ne conoscono le potenzialità e talvolta neanche l'esistenza, e così pure i cittadini/pazienti. RIDE2Med, con l'esperienza dei propri Fondatori e collaboratori, si propone come una *brain- and work-station* in grado di affiancare chi intende sviluppare tecnologie innovative per la salute, sia per trovare le modalità di ricerca metodologicamente e operativamente più corrette ed efficienti, che per delineare i contenuti e i format dei programmi educazionali che idealmente dovrebbero realizzarsi in parallelo allo sviluppo clinico.

Obiettivo certamente ambizioso, ma come pensate concretamente di realizzarlo?

S. SCACCABAROZZI La nostra parola d'ordine è "Qualità". Se parliamo di ricerca clinica, RIDE2Med si qualificherà anche come Contract Research Organization secondo le indicazioni regolatorie nazionali, e con risorse interne o tramite collaborazioni strutturate potrà garantire tutte le attività richieste per la validazione clinica di un prodotto, o per condurre raccolte dati osservazionali che sempre più rappresentano una risorsa fondamentale per il miglioramento delle conoscenze. Ma il nostro valore aggiunto è rappresentato dalla grande esperienza del nostro Team, fatto da professionisti che complessivamente hanno gestito in prima persona centinaia di studi clinici anche di notevole complessità, e hanno maturato una notevole esperienza soprattutto nella pianificazione strategica dello sviluppo di prodotti e progetti. Altrettanto, i Fondatori di RIDE2Med hanno lavorato come medici, come responsabili delle Direzioni medico-scientifiche di Società Scientifiche, Aziende Farmaceutiche e Aziende ospedaliere, come docenti universitari, e hanno nel loro curriculum centinaia di interventi come relatori anche in congressi di rilevante importanza nazionale e internazionale. Con questa esperienza pensiamo di essere in grado di offrire un valore aggiunto anche sotto il profilo dei contenuti educazionali. Senza contare la notevole rete di contatti di RIDE2Med con i vari stakeholders, ciò che può favorire una più rapida ed efficiente declinazione dei progetti. E, *last but not least*, la possibilità di avvalerci di un nutrito panel di autorevoli esperti, riuniti nel nostro Comitato Scientifico, scelti per autorevolezza, competenza e attitudine al pragmatismo e provenienti dal mondo istituzionale, clinico, accademico e dell'associazionismo dei pazienti.

Sergio Scaccabarozzi

Già questo appare un programma ricco e sfidante, ma ci sono altre attività che RIDE2Med intenderebbe sviluppare?

P. PRIMIERO Muoversi nel campo dell'innovazione e della digitalizzazione per la salute significa automaticamente confrontarsi con una sterminata offerta di prodotti e di servizi che spesso, provenendo da piccole start-up con limitate risorse ed esperienza in ambito sanitario, faticano ad uscire da una dimensione artigianale e talvolta anche ad esprimere le loro potenzialità in termini di indicazioni per l'utilizzo. Il valore esperienzale del nostro Team può far sì che RIDE2Med possa diventare, e già lo sta facendo in alcuni casi, un partner in grado di catalizzare opportunità di sviluppo per queste tecnologie.

Oggi, dovunque, si parla di Intelligenza Artificiale. Come si pone RIDE2Med rispetto a questo tema?

E. BONIZZONI Proporsi, come RIDE2Med vuole fare, per interpretare le dimensioni della ricerca clinica, della formazione e dell'offerta di servizi e prodotti digitali in maniera moderna, efficiente e qualitativa, porta oramai automaticamente a confrontarsi con le opportunità e le problematiche correlate all'applicazione dell'Intelligenza Artificiale. La nostra ambizione, seppur non nel breve termine, è quella di diventare non solo fruitori e valorizzatori di prodotti che la utilizzano, ma anche promotori di soluzioni originali e innovative che abbiano nell'Intelligenza Artificiale la loro metodologia costitutiva.

Perchè la scelta di essere una Fondazione no profit?

G. GUSSONI Che piaccia o no, che sia giusto o no, essere una Fondazione no profit può facilitare alcune relazioni e collaborazioni istituzionali che spereremmo di poter implementare (per esempio RIDE2Med è già compresa nell'elenco degli stakeholders a cui fa riferimento la European Medicines Agency – EMA). Oltre a ciò, volevamo proporci in maniera sostanzialmente originale rispetto alle altre realtà, generalmente for profit, che operano con un profilo di attività affine al nostro. Di certo non è stata una decisione ideologica, né tantomeno basata su una presunzione di "superiorità morale" del no profit, ma il frutto di una precisa volontà di sottolineare la priorità del valore sanitario e sociale di ciò che intendiamo realizzare (ma le risorse economiche ci serviranno eccome, per fare, e fare bene!).

La sede di RIDE2Med è collocata presso MIND – Milano Innovation District, perché questa scelta?

G. GUSSONI Ci è sembrato quasi naturale pensare che una Fondazione orientata verso il presente-futuro potesse collocarsi presso quello che dovrebbe diventare un polo di eccellenza, non solo nazionale, per l'innovazione. Lo abbiamo fatto in un momento nel quale MIND ha ancora grandi margini di sviluppo, ma la ricchezza di opportunità che un ecosistema come quello previsto dal masterplan di MIND dovrebbe offrire, con un grande Ospedale-IRCCS e un importante centro di ricerca come Human Technopole già attivi, il previsto arrivo del campus delle facoltà biologiche dell'Università Statale di Milano, e le numerose realtà imprenditoriali già presenti e che raggiungeranno il distretto, ci ha fatto pensare che quello potesse essere il contesto culturale e infrastrutturale giusto per ciò che RIDE2Med vuole diventare e realizzare.

Paolo Primiero

Erminio Bonizzoni

Proposta di sviluppo clinico e di percorso regolatorio

Ricercare e sviluppare una Digital Therapeutic (DTx) per una malattia cronica rappresenta un obiettivo impegnativo, in quanto – nonostante siano trascorsi quasi 7 anni dalla prima approvazione negli USA di una DTx - la confusione sul percorso da seguire, sulle definizioni da adottare e sulle regole da utilizzare è ancora grande.

Digital Therapeutics

Nel disegnare la strategia di sviluppo, coloro che sviluppano una DTx devono considerare (in Italia e non solo) diversi riferimenti:

1. Regolamento (UE) 2017/745

È certo che le DTx debbano essere certificate come dispositivi medici e quindi che si debbano seguire le regole del Regolamento 2017/745[1].

Tale regolamento, approvato nel 2017, è stato concepito agli inizi degli anni '10, quando il concetto di DTx ancora non esisteva od era solo in embrione. Pertanto non si troverà alcun riferimento specifico di questo termine. Essendo oggi è disponibile la definizione ISO delle DTx quali "*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*"[2], quale riferimento possiamo trovare?

Per rispondere alla domanda è necessario verificare la corrispondenza tra la destinazione di uso del software da sviluppare ed il contenuto dell'articolo 2, comma 1 del Regolamento [**Box 1**], dal quale si evince che qualunque software destinato dal fabbricante a essere impiegato sull'uomo per una delle destinazioni d'uso mediche specifiche quali trattamento di malattie o di una disabilità, è un dispositivo medico.

Più confusa risulta ancora la classe di appartenenza dei dispositivo medico qualificabili come DTx. Secondo il Regolamento citato, "*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*"[2], con un rimando allegato VIII per gli aspetti operativi. L'allegato riporta che "*il software destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici rientra nella classe IIa*". Sembrerebbe 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 – almeno in modo esplicito – non sembrerebbe contemplata.

Ciò ha condotto la maggior parte dei fabbricanti a classificare le proprie DTx (reali come Deprexis[3] o presunte, come molte altre) in classe 1, ovvero nella classe a minor rischio, per la quale le procedure di marcatura CE coinvolgono solo il fabbricante.

Potrebbe equivalere al caso – per la corrispondente terapia farmacologica – di un farmaco per il quale la Autorizzazione alla Immissione in Commercio viene fornita direttamente dalla impresa farmaceutica.

Una terapia è una terapia e pertanto le modalità di valutazione di un prodotto ai fini del suo utilizzo terapeutico dovrebbero essere le medesime, indipendentemente dalla tecnologia che la supporto (chimica, biologica o digitale).

Riteniamo pertanto che per tutti i prodotti con finalità terapeutica per una malattia umana, il livello di attenzione, verifica ed approvazione al suo utilizzo debba essere massimo, pur nella consapevolezza del diverso grado di rischio tra sostanze chimiche o biologiche che interagiscono con l'organismo rispetto al software. Con queste considerazioni, la classe 2a (e la conseguente necessità di rilascio del certificato CE da un Organismo Notificato) dovrebbe essere il livello minimo di classificazione per una terapia digitale.

Di conseguenza, il **primo obiettivo** nello sviluppo di una DTx è definire le modalità e la generazione di prove sufficienti ad ottenere la certificazione da parte di un Organismo Notificato del software quale dispositivo medico di classe 2° o superiore destinato al trattamento di una malattia (ad esempio, l'ipertensione arteriosa o l'insonnia cronica come nei casi rispettivamente di QKD e NyxDigital) o di una disabilità, ad esempio motoria (come nel caso di AuReha).

2. Guidance to Industry, 2023[4]

Il termine "*Digital Therapeutics*", come pure "**Care Supports**", non trova corrispondenza in documenti regolatori. È un termine nato nella letteratura scientifica e ripreso dalla *Digital Therapeutics Association* nel 2017. Solo nel 2023 ha trovato una sua declinazione istituzionale nel documento ISO/TR 11147[2].

A differenza del dispositivo medico (che può essere certificato), non esiste un soggetto che possa qualificare un software come DTx. Fino ad oggi la qualifica di DTx viene fornita ad un software dal consenso della comunità scientifica, che valuta le sperimentazioni cliniche condotte per documentare l'efficacia e la tollerabilità e nei paesi in cui esista una procedura di rimborso, dalla selezione e valutazione dei dispositivi medici con finalità di trattamento di una malattia o di una disabilità da parte di commissioni istituzionali.

La *Digital Therapeutics Association* ha prodotto un documento che guida il valutatore nell'identificare – tra a moltitudine di proposte – il software che può essere qualificato come DTx[5].

Tale identificazione si basa sulla dimostrazione di un effetto diretto (non mediato dal medico o da un farmaco i quali grazie ad un software possono migliorare la propria prestazione) del software sull'esito clinico e sulle caratteristiche e modalità del loro sviluppo (ad esempio, la partecipazione dei pazienti nelle decisioni sullo sviluppo o la pubblicazione dei dati su riviste *peer-reviewed*).

Molti software definiti "*Digital Therapeutics*" sono in realtà "*Care Supports*", prodotti che erogano contenuti educativi e supporti per supportare il paziente ad auto-gestire la propria malattia e migliorare il processo di cura. In taluni casi potrebbero migliorare gli esiti della malattia: se questo miglioramento fosse dimostrato sperimentalmente (e non dedotto ipoteticamente), potrebbero essere qualificati come Digital Therapeutics.

Box 1 - Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici

Articolo 2

Definizioni

Ai fini del presente regolamento si applicano le seguenti definizioni:

1. «dispositivo medico»: 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.

Si considerano dispositivi medici anche i seguenti prodotti:
- dispositivi per il controllo del concepimento o il supporto al concepimento,
- i prodotti specificamente destinati alla pulizia, disinfezione o sterilizzazione dei dispositivi di cui all'articolo 1, paragrafo 4, e di quelli di cui al primo comma del presente punto;

La dimostrazione dell'impatto terapeutico positivo sulla salute del paziente (come recita la definizione ISO) di una terapia digitale può a nostro giudizio essere ottenuta – come avviene per la terapia farmacologica – solo attraverso sperimentazione clinica randomizzata e controllata a carattere confirmatorio (pertanto con studi "*pivotal*" e non "*pilot*"), realizzata possibilmente con 2 studi, dei quali uno possibilmente condotto in condizioni di vita reale.

Pertanto il **secondo obiettivo** nello sviluppo di una DTx 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.

3. DDL 1208 "Disposizioni in materia di terapie digitali", 2013

Sebbene si tratti di un testo che ancora nelle prime fasi del proprio iter legislativo, la proposta di legge c1208 fornisce alcune indicazioni utili per la programmazione della ricerca clinica e del percorso regolatorio nel nostro paese.

Tale proposta interessa le modalità con cui il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) identifica e valuta il software certificato come dispositivo medico e corrispondente alle caratteristiche di DTx descritte in vari articoli del testo.

La proposta indica le patologie di interesse per il SSN, le caratteristiche della commissione di valutazione, l'opportunità di istituzione di un Osservatorio, la possibilità di inserimento nei LEA.

Trattandosi di una proposta di legge delega, gli aspetti procedurali saranno definiti dalle successive norme, mentre vengono approfonditi i principi ed i criteri ai quali tali norme dovranno attenersi.

Si tratta di un buon punto di partenza, che potrà colmare alcuni limiti recependo i contributi che esperti e società civile hanno già iniziato a fornire ai firmatari (ad esempio, sulla necessitò di prescrizione medica, di certificazione da parte di un Organismo Notificato, sulla presenza dei pazienti nel Comitato di Valutazione, sul disegno e sul contesto geografico di esecuzione degli studi clinici ed altri).

Pertanto il **terzo obiettivo** nello sviluppo di una DTx è definire le modalità e la generazione di prove sufficienti a consentire al Comitato di valutazione di cui all'art 3 di valutare positivamente le caratteristiche del dispositivo medico per il trattamento di malattie o disabilità, affinché AGENAS possa qualificare come DTx tale terapia e procedere con l'eventuale istruttoria ai fini dell'inserimento nei LEA.

Sviluppo unico o sviluppo multifase?

Ci sono diversi percorsi per arrivare ad una meta. In alcuni casi, lo sviluppo di una DTx può essere il punto di arrivo di un percorso multifase, che preveda una tappa intermedia rappresentato dalla certificazione del software con una destinazione d'uso diversa dal trattamento e con la qualifica di *Care Support*.

Il termine ed il concetto di *Care Supports* deriva dalla *Guidance To Industry*, dove sono definiti "*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*".

Si tratta di software sviluppato per aiutare i pazienti a gestire meglio le proprie cure. Possono comprendere diverse funzionalità, quali l'educazione alla malattia, il coordinamento delle cure e le strategie per l'autogestione dei sintomi da parte del paziente. I *Care Supports* spesso combinano elementi di monitoraggio dei pazienti e di analisi con la erogazione di indicazioni specifiche per la malattia.

Le funzionalità necessarie per consentire al paziente l'auto-gestione della malattia, nell'ambito di un percorso di cura che vede la partecipazione del me-

dico, di eventuali altri professionisti sanitari (infermiere, fisioterapisti etc) e 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.

1. Care Supports - Certificazione secondo Regolamento

I *Care Supports* sono strumenti che aiutano il paziente a migliorare la propria gestione della malattia ed hanno un ruolo importante per il conseguimento del migliore stato di salute. Dovrebbero essere raccomandati dal medico o proposti dall'Infermiere di famiglia come complemento dell'attività sanitaria.

Poiché intervengono sul percorso di cura del paziente, a nostro avviso rappresentano dispositivi medici, quale software destinato dal fabbricante a essere impiegato sull'uomo per una delle destinazioni d'uso indicate dall'articolo 2. In molti casi tale destinazione è rappresentata dal monitoraggio di una malattia o di una disabilità.

La classe di rischio è inferiore a quella delle DTx e può rientrare in modo appropriato nella classe 1.

2. Care Supports - Qualifica secondo Guidance to Industry

A differenza delle DTx, che intervengono sugli esiti della malattia, i *Care Supports* intervengono sul processo della assistenza. Un esempio di questa differenza, tratto dallo sviluppo di QK Digital, è riportato in **tabella 1**.

L'eventuale miglioramento degli esiti attraverso il miglioramento delle cure avviene pertanto in modo indiretto e non diretto come nelle DTx.

Proposta di sviluppo clinico e percorso regolatorio

Sulla base delle considerazioni sopra espresse, abbiamo elaborato un piano di sviluppo clinico ed un percorso regolatorio multifase da applicare ad alcuni dei maggiori progetti di ricerca e sviluppo di tecnologie digitali per la salute in Italia (**tabella 2**).

Riteniamo che tale modalità permetta di ottenere benefici significativi innanzitutto per il paziente e quindi per l'ente di sviluppo.

Permette al paziente di accedere ad un dispositivo medico certificato e qualificato "*Care Support*" che consente una migliore gestione della propria malattia o disabilità. Tale dispositivo potrà o meno evolvere come Digital Therapeutics in anni successivi, nel quale caso il paziente potrà accedere ad ulteriori benefici documentati sugli esiti della propria malattia.

Per l'ente di sviluppo lo sviluppo multifase consente di anticipare l'utilizzo nella pratica medica di un dispositivo che potrà evolvere verso la nuova categoria delle Digital Therapeutics. Tale sviluppo successivo potrà essere corretto, orientato e guidato dalla esperienza d'uso maturato con l'utilizzo del Care Support. Nel caso di startup e di progetti con difficoltà di reperimento delle risorse per lo sviluppo di DTx, la commercializzazione del Care Support potrebbe fornire sia supporto economico che maturare esperienza per la commercializzazione dell'eventuale DTx.

Il piano di sviluppo clinico ed il percorso regolatorio multifase è descritto in figura 1 ed è aperto alla discussione, alla critica ed al contributo di quanti sono impegnati a sostenere o realizzare nuove categorie di prodotti per migliorare la gestione ed il trattamento delle malattie croniche, prima e mag-

Care Support – Effetto sui processi	Digital Therapeutics – Effetto sugli esiti
↑ consapevolezza della patologia ↑ frequenza misurazione della pressione ↑ tempo di attività fisica ↑ aderenza alla terapia farmacologica	Riduzione della Pressione Arteriosa Diastolica dopo 3 mesi di trattamento

Tabella 1

Candidato	Ente di sviluppo	Partner R&D	Indicazione Terapeutica
AuReha	Digital Rehab	Università di Verona	Riabilitazione motoria
Nyx Digital	Università di Verona	daVi DigitalMedicine srl	Insonnia Cronica
QK Digital	Polifarma spa	daVi DigitalMedicine srl	Ipertensione Arteriosa

Tabella 2

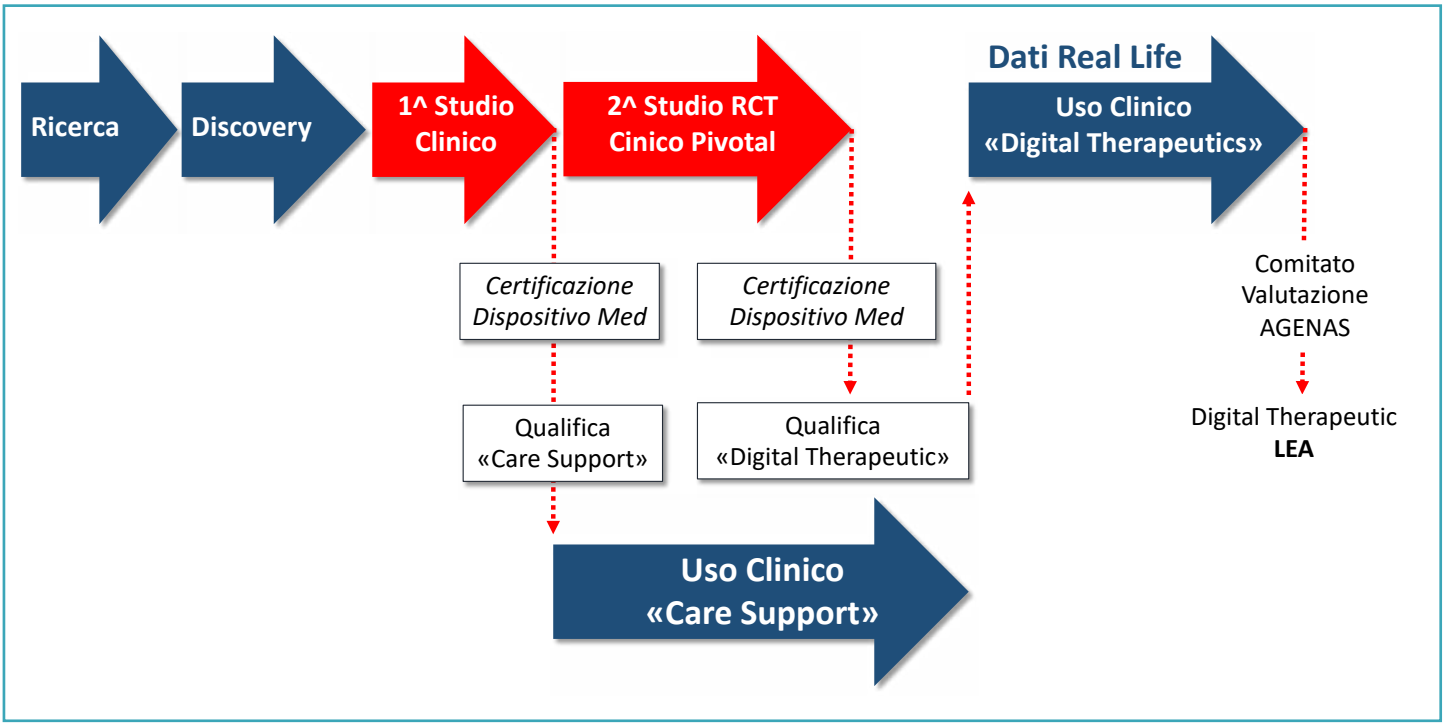


Figura 1

gior causa di sofferenza e disabilità per il paziente in Italia e non solo.

Giuseppe Recchia
daVi DigitalMedicine srl, Verona

Bibliografia

1. 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
2. ISO/TR 11147:2023 Health informatics Personalized digital health Digital therapeutics health software systems https://www.iso.org/standard/83767.html
3. GAIA AG: deprexis https://deprexis.com
4. Guidance to industry – Classification of Digital Health Technologies https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2023/06/Guidance-to-Industry-Classification-of-Digital-Health-Technologies-2023Jun05.pdf
5. Quale percorso decisionale per identificare un Digital Therapeutic? Pharmastar Digital Medicine Magazine 3(1) : 26-27, 2023

Dall'Occhio al Computer: La Rivoluzione Digitale in Anatomia Patologica

Nei reparti di anatomia patologica, l'attività diagnostica è incentrata sul vetrino istologico che reca sezione di tessuto biologico trattata per l'osservazione al microscopio e da cui il patologo deduce la natura della malattia in base alle alterazioni rilevate rispetto alla condizione di normalità. Il microscopio ottico convenzionale rappresenta a tutt'oggi una pietra miliare per la diagnosi e la cura dei pazienti. La diagnosi istologica, infatti, è presente nel percorso di cura di molti pazienti e nei casi di tumore include la stadiazione e la valutazione di fattori prognostici e predittivi indispensabili per la terapia.

Cos'è la Digital pathology?

La patologia digitale, che è parte integrante della rivoluzione digitale in ambito sanitario, comprende l'acquisizione, la gestione, la condivisione e l'interpretazione delle informazioni patologiche, incluse le immagini e i dati, in un ambiente digitale. Le immagini digitali ad alta risoluzione dell'intero vetrino o WSI (Whole Slide Imaging), acquisite mediante scanner con obiettivi da microscopia di alta qualità, possono essere visualizzate da computer o su dispositivo mobile.

Come cambia l'immagine patologica e il suo utilizzo?

Oggi, gli scanner WSI sono in grado di produrre automaticamente immagini ad altissima risoluzione che replicano i vetrini istologici tradizionali aprendo la strada all'uso della patologia digitale come risorsa per applicazioni cliniche, didattico-formative e di ricerca. I dati possono viaggiare in rete ed essere condivisi con un consulente esperto per un secondo parere, mentre i vetrini istologici tradizionali devono essere inviati fisicamente al patologo consulente. Le immagini trasformate in dati possono essere interfacciate con altri dati (per esempio con i dati clinici del paziente, con i dati radiologici e con i dati omici etc.). D'altra parte, il rapido progresso della tecnologia di imaging WSI insieme agli avanzamenti nelle applicazioni software, all'interfacciamento con sistemi informativi di laboratorio (LIS / LIMS) e alle reti ad alta velocità, ha reso possibile integrare completamente la patologia digitale nei flussi di lavoro della anatomia patologia.

Quali sono oggi le aree di applicazione della digital pathology?

La patologia digitale offre molteplici opportunità per migliorare l'efficienza del laboratorio diagnostico, promuovere la sicurezza del paziente e migliorare la qualità l'assistenza e l'efficienza della terapia. Tra le aree di applicazione riconosciamo:

Teleconsulto: rappresenta un'opportunità straordinaria che consente ad un patologo con minore esperienza in una particolare patologia di consultare in rete un collega esperto di quel sottosettore. In alcuni casi si tratta di tumori inusuali che il patologo refertante vede di rado e parte della interpretazione morfologica o anche solo della descrizione delle caratteristiche microscopiche o molecolari potrebbe essere sicuramente migliorata da una seconda opinione da parte di un Centro di riferimento. Si consente alle anatomie patologie periferiche attraverso questi consulti di acquisire più confidenza con patologie rare o di bassa frequenza. Si evitano, in questo modo, le peregrinazioni/migrazioni di pazienti che portano vetrini in altri centri o le spedizioni dei vetrini via corriere/posta.

Archiviazione: L'archiviazione dei vetrini è sempre stato un problema rilevante per le amministrazioni nosocomiali. Le immagini digitali possono rappresentare un sistema di archiviazione sicuro e duraturo, eliminando la necessità di conservare i vetrini di vetro. La legislazione già nel maggio del 2015 aveva previsto nelle linee guida sulla Tracciabilità, Raccolta, Trasporto, Conservazione e Archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche

di Anatomia Patologica che per quanto riguarda "i vetrini, lo stesso possa essere archiviato anche in forma digitale, mediante tecniche che consentano di mantenere inalterate le caratteristiche del materiale e le esigenze diagnostiche e medico legali, cui è sottesa la relativa archiviazione." Per i vetrini, pertanto, la conservazione in forma digitale o materiale può essere intesa come una modalità alternativa, rimessa alla discrezionalità della struttura. Le stesse linee guida auspicano che per i vetrini che vanno conservati per 10 anni, decorrenti dalla data della validazione del referto diagnostico la modalità di conservazione del materiale deve essere attuata con garanzia della tracciabilità, suggerendo la possibilità di inserire sistemi di conservazione digitale: (https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2369_allegato.pdf). Ovviamente, questo implica una profonda trasformazione dell'organizzazione che investe la necessità che ogni vetrino sia codificato, e che sia disponibile una gestione via PACS (formato DICOM) con un'infrastruttura dedicata con una capienza di archiviazione adeguata al volume di lavoro della struttura. Questo sistema offre, naturalmente la possibilità di identificazione e di recupero delle immagini morfologiche in tempi molto rapidi. Ovviamente particolare attenzione deve garantire la sicurezza nonché la preservazione e l'accesso controllato all"archivio digitale.

Analisi avanzata: L'utilizzo di software specifici permette di eseguire analisi quantitative e computazionali dei dati, fornendo informazioni determinanti per diagnosi e prognosi.

Oggi la domanda di servizi di patologia è in aumento, la diagnostica è diventata sempre più complessa per i dati aggiuntivi richiesti nel referto, il numero di persone che sviluppano un tumore è in aumento, mentre il numero di patologi è in progressiva riduzione. Solo assimilando nuove informazioni e tecnologie nella anatomia patologica possiamo continuare a migliorare la cura dei pazienti. L'analisi con supporto informatico delle immagini istologiche digitali è fondamentale per ridurre l'impiego di tempo del patologo nelle valutazioni quantitative come la conta di fattori prognostici o marcatori predittivi. In questo modo anche strumenti di intelligenza artificiale (AI) stanno cominciando ad assistere il patologo nell'attività diagnostica, potendo integrare capacità di ragionamento e velocità di esecuzione a supporto delle decisioni umane.

La trasformazione attuale nel settore della salute sta parallelamente generando un notevole aumento dei dati correlati alle diagnosi e raccolti in ampi database (es Registri Tumori) che costituiscono la base per analisi statistiche e, soprattutto, bioinformatiche, volte a comprendere eziologia dei tumori, fattori che determinano il comportamento clinico e opportunità emergenti di prevenzione e terapia. Affinché l'analisi statistica sia accurata e affidabile, è essenziale garantire un linguaggio uniforme nelle informazioni inserite nel sistema utilizzando una comune e condivisa reportistica diagnostica. I dati clinici e di laboratorio sono complessi e diversificati, e la gestione delle informazioni non strutturate rappresenta una delle sfide principali.

Nell'ambito delle diagnosi anatomo-patologiche si sta attuando la standardizzazione dei report diagnostici attraverso l'uso di linee guida per la refertazione con check list strutturate per evitare omissioni di informazioni o descrizioni non omogenee di dettagli morfologici. Per fare un esempio, un fattore di valore prognostico sfavorevole nella valutazione istologica di un tumore è la presenza di invasione dei vasi sanguigni da parte delle cellule neoplastiche. Questa informazione è talora mancante o riportata in modo variabile come "angioinvasione, invasione di vasi ematici, invasione vascolare, etc."; l'utilizzo delle check-list permette il riconoscimento univoco dell'informazione an-

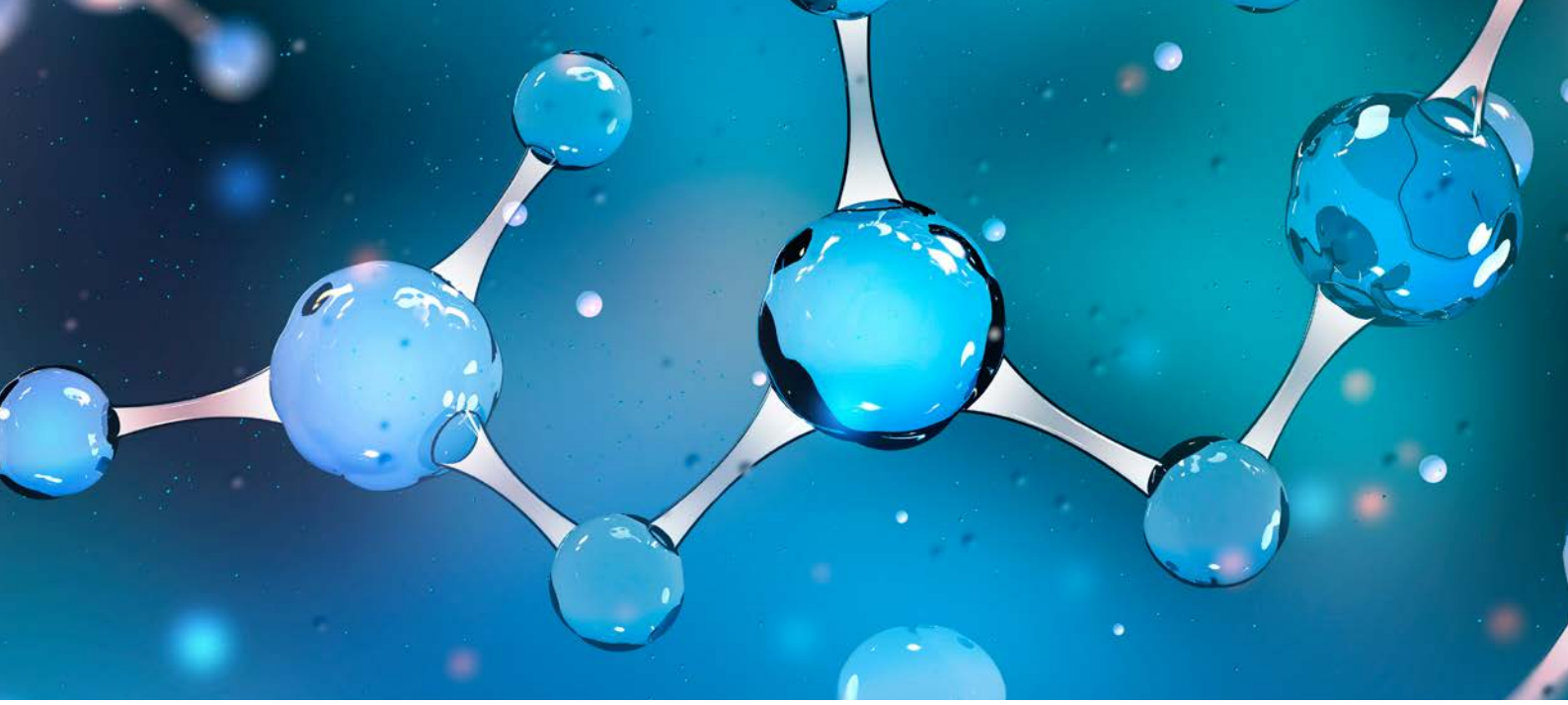
che da parte di lettori automatici di referti istologici e di conseguenza l'inserimento organizzato nei database. A questo si aggiunga che spesso, come è caratteristico dell'evoluzione della scienza medica, alcune caratteristiche del tumore assumono nel tempo significato clinico diverso e sono soggette a cambi di classi di stadiazione prognostica. Ne è un esempio la limitata invasione extra capsulare da parte del carcinoma tiroideo che fino al 2017 era considerata come fattore prognostico impattante sulla sopravvivenza (pT3) e che dalla nuova edizione del sistema di stadiazione internazionale TNM è stata retrocessa a fattore importante solo ai fini delle recidive (pT1). Queste revisioni impongono la rivalutazione dei casi istologici per riallineare i database, ma questo si scontra sulla difficoltà a reperire il materiale istologico degli anni passati e sul suo stato di conservazione.

La patologia digitale rappresenta, pertanto, un'evoluzione tecnologica che integra il processo di analisi del tessuto contribuendo alla standardizzazione dei report diagnostici, ed alla loro rivalutazione, essenziale per poter utilizzare i dati morfologici in modo proficuo. Questo è oggi l'obiettivo finale del processo di digitalizzazione intrapreso dall'osservatorio nazionale sul tumore della tiroide (Italian Thyroid Cancer Observatory, ITCO) che da anni raccoglie e aggiorna i dati relativi ai pazienti italiani affetti da carcinoma tiroideo, un tumore in aumento in tutto il mondo e che rappresenta la più frequente neoplasia endocrina in entrambi i sessi. In un recente Convegno ITCO tenutosi a Roma, è stato infatti approntato e condiviso un modello standardizzato di refertazione dei tumori della ghiandola tiroidea e sono state gettate le basi per l'integrazione dei vetrini digitali alle diagnosi istologiche. Questo processo è cruciale per arrivare ad una effettiva integrazione dei dati, che rappresenta la chiave per correlare i WSI con informazioni cliniche, immagini radiologiche e risultati di indagini genomiche molecolari. Nell'ambito dei registri e archivi di dati oncologici, pertanto, assume un grande valore prognostico e di ricerca terapeutica l'integrazione di uno o più vetrini digitali per ciascun paziente incluso nel database con i dati clinici di esito, radiologiche, molecolari.

Formazione dei nuovi patologi: Miglioramento dell'apprendimento

Passare da un ambiente fisico a uno digitale per l'educazione in istopatologia offre numerosi vantaggi rispetto ai tradizionali metodi di insegnamento basati sulla microscopia ottica e sui vetrini fisici tradizionali. La patologia digitale consente agli studenti di accedere a un'ampia gamma di immagini digitali da qualsiasi luogo e in qualsiasi momento, favorendo l'apprendimento anche a distanza, una formazione standardizzata, di qualità garantita e accessibile durante tutta la loro carriera. Le immagini digitalizzate possono essere facilmente raccolte in atlanti digitali e condivise con altri studenti, docenti e colleghi, facilitando la collaborazione e la discussione di casi clinici.

L'ambiente digitale permette di visualizzare contemporaneamente più vetrini digitali, allineandoli fianco a fianco per una migliore comparazione tra diverse colorazioni e immunocaratterizzazione, facilitando l'apprendimento delle caratteristiche morfologiche e l'identificazione di anomalie tissutali, per una diagnosi più precisa. Non ultimo, la digital pathology rinnova l'anatomia patologica inserendola attivamente nella trasformazione tecnologica e nelle grandi sfide terapeutiche moderne e contribuendo a rendere attrattiva questa disciplina alle giovani generazioni di medici.



In sintesi,

Vantaggi della patologia digitale:

- **Accessibilità**: I vetrini digitali sono facilmente accessibili da qualsiasi PC connesso in rete all'interno del reparto, favorendo la collaborazione tra patologi.
- **Condivisione**: Le immagini possono essere trasmesse e condivise in tempo reale a livello locale, regionale, nazionale e internazionale, facilitando la teleconservazione e la refertazione a distanza.
- **Archiviazione**: Le immagini digitali offrono un sistema di archiviazione sicuro e duraturo, eliminando la necessità di conservare i vetrini di vetro.
- **Analisi avanzata**: L'utilizzo di software specifici permette di eseguire analisi quantitative e computazionali del tessuto, fornendo informazioni aggiuntive per la diagnosi e la prognosi.

Validità e approvazione

I sistemi WSI sono conformi alle normative europee per l'uso diagnostico primario da molti anni. Nel 2017, la FDA ha approvato la commercializzazione di un dispositivo WSI per la diagnosi primaria negli Stati Uniti. Oggi numerosi scanner sono certificati per la diagnostica.

Studi e ricerche

Diversi studi hanno dimostrato l'accuratezza diagnostica della patologia digitale, evidenziando un'alta concordanza con la microscopia ottica. La qualità delle immagini digitali è stata giudicata sufficiente per la diagnosi primaria di campioni istologici. La curva di apprendimento dei patologi per la patologia digitale si è dimostrata rapida e riproducibile.

Conclusione

La patologia digitale rappresenta una tecnologia promettente con il potenziale di migliorare l'efficienza, la qualità e l'accessibilità dei servizi di anatomia patologica. L'integrazione di questa tecnologia nel flusso di lavoro diagnostico offre nuove opportunità per la cura dei pazienti. Pertanto, la digital pathology rappresenta un passo avanti inevitabile nell'era digitale, migliorando l'efficienza del laboratorio diagnostico e contribuendo alla qualità dell'assistenza. Tuttavia, sono necessari sforzi per superare le sfide economiche, legali e tecniche per garantirne una piena adozione e integrazione nei processi medici.

Sebastiano Filetti
Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università Sapienza, Roma.

Anna Crescenzi
Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomo-Patologiche, Università Sapienza, Roma.

Innovare la terapia medica delle malattie croniche

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha recentemente segnalato che le malattie croniche comportano un "tributo immenso e crescente di vite", principale causa di morte e sofferenza a livello mondiale[1]. In Italia, l'ultimo Rapporto Osservasalute, curato dall'Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, stima in 24 milioni le persone interessate da almeno una patologia cronica, la metà delle quali deve convivere con più di una di queste condizioni contemporaneamente[2]. La gestione della cronicità consuma una significativa quantità di risorse: oltre il 70% delle risorse sanitarie 2 viene destinato a questo scopo sia in Italia e nei paesi ad economia avanzata. Le malattie croniche maggiormente diffuse in Italia sono rappresentate da ipertensione arteriosa, artrosi-artrite, malattie allergiche, osteoporosi, diabete, BPCO-asma[3].

È evidente, quindi, che le malattie croniche costituiscano un'emergenza sanitaria prioritaria sia a livello nazionale, sia globale.

Innovare la terapia delle malattie croniche

Per affrontare questa sfida, è necessario innovare la terapia, con l'obiettivo di sviluppare soluzioni che possano migliorare la salute e la qualità della vita dei pazienti e ridurre gli effetti negativi delle cronicità.

La ricerca di nuovi bersagli biologici per nuovi composti sempre più selettivi è stata per molti anni la modalità utilizzata per lo sviluppo di farmaci verso le malattie croniche. Negli ultimi decenni altre tecnologie in particolare basate su anticorpi monoclonali, si sono progressivamente affiancate e rappresentano oggi una area primaria della ricerca.

L'approccio biologico è fondamentale, ma non riesce ad esaurire tutti i bisogni del paziente. Il trattamento delle malattie croniche accompagna tutta la vita del paziente e richiede un monitoraggio costante della sua evoluzione e della sua terapia, richiede che il paziente sia formato ed informato sulla sua malattia, che abbia un ruolo attivo nella gestione della malattia.

Lo sviluppo Bio-Digitale

Al ruolo primario della ricerca di nuovi farmaci si aggiunge ora la ricerca di nuove opportunità per il trattamento delle malattie croniche, basate sulla tecnologia digitale. La convergenza di queste diverse tecnologie, farmacologica e digitale, rappresenta la base della evoluzione "*biotecnologia digitale*", che integra le applicazioni digitali attualmente in fase di ricerca e sviluppo con le applicazioni biotecnologiche disponibili o in corso di sviluppo.

La Digital Medicine rappresenta un nuovo modello di Medicina, basata su dispositivi digitali sia di misurazione sia di intervento in grado di determinare il miglioramento degli esiti clinici, che trova indicazione soprattutto nella gestione e nel trattamento delle malattie croniche, nelle quali i comportamenti disfunzionali del paziente rappresentano spesso un fattore di malattia.

La associazione tra interventi basati sul farmaco ed interventi basati su dispositivi digitali può oggi consentire lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche, che possono essere definite "*bio-digitali*". La ricerca e sviluppo di terapie bio-digitali, in grado di offrire la maggior qualità e quantità di salute alla persona con la malattia, rappresenta oggi uno degli obiettivi primari di Polifarma, la quale intende dare un contributo innovativo al miglioramento della gestione e del trattamento delle malattie croniche attraverso l'associazione di propri farmaci con applicazioni digitali a finalità di monitoraggio o trattamento delle malattie.

Su queste premesse, nel 2022 Polifarma ha aggiornato e orientato la propria attività di ricerca, con l'obiettivo di ricercare e sviluppare terapie bio-digitali secondo l'approccio della Open Innovation, ovvero attraverso la collaborazione aperta con parti – pubbliche o private – portatrici di specifiche esperienze in grado di completare le competenze aziendali. Ogni progetto di sviluppo è guidato da uno *Steering Committee* con coinvolgimento attivo di Pazienti Esperti, Medici e Operatori Sanitari con i quali sono analizzati i bisogni e definiti i percorsi di sviluppo delle soluzioni. I pazienti, i loro caregivers e gli operatori sanitari restano centrali nel processo di ricerca e sviluppo.

Aggiornare i modelli di collaborazione

La collaborazione tra il settore medico e le aziende farmaceutiche è essenziale per favorire la diffusione di queste nuove terapie e garantire che le innovazioni tecnologiche si traducano effettiva- mente in benefici concreti per la salute delle persone. La trasformazione culturale necessaria richiede impegno, apertura al cambiamento e una visione condivisa per costruire un futuro migliore per la gestione delle malattie croniche. Dunque, è importante in primis che i medici e le loro associazioni adottino le terapie digitali come parte integrante delle loro pratiche mediche.

Per raggiungere questo obiettivo è fondamentale che i medici acquisiscano conoscenze approfondite sulle nuove tecnologie anche per essere in grado di fornire informazioni adeguate ai pazienti sull'utilizzo dei dispositivi medici digitali e creare fiducia nelle terapie che prescrivono. Le aziende farmaceutiche possono svolgere un ruolo cruciale in questo processo contribuendo attraverso la propria rete di informazione scientifica alla diffusione delle informazioni scientifiche sulle terapie digitali e più in generale, sulle tecnologie digitali per la salute.

Nuovi Modelli di Business

In linea con questo approccio, abbiamo proposto un nuovo *Business Model* per promuovere l'adozione delle terapie digitali in Italia.

Il fallimento di Pear Therapeutics[4] ha portato alla luce la riflessione principale: l'importanza del rimborso è secondaria rispetto alla necessità che i medici adottino queste nuove opzioni terapeutiche con urgenza. Il rimborso ha infatti un impatto limitato, se non nullo o persino controproducente, se non preceduto dall'adozione da parte della comunità medica e sanitaria. Ciò richiede conoscenza, approfondimento e l'inserimento di queste nuove terapie nelle linee guida diagnostiche e terapeutiche. Da parte dei medici, significa promuovere una trasformazione culturale in tempi rapidi e aggiornare le loro opzioni terapeutiche, per poi formare i pazienti nell'uso di queste nuove terapie. Per attuare questa trasformazione sono necessarie due condizioni fondamentali: la diffusione delle nuove opzioni terapeutiche digitali tra i medici e la fiducia del medico nella terapia che prescriverà. Le aziende farmaceutiche possono soddisfare entrambe queste condizioni tramite la loro rete di informazioni scientifiche per la prima e combinando la nuova terapia digitale con un farmaco di comprovata efficacia per la seconda. Questo permetterà al medico di mantenere fiducia nei risultati della terapia, di osservarne l'effetto clinico incrementale rispetto alle esperienze precedenti e di accumulare gradualmente la conoscenza, l'esperienza e la fiducia necessarie per adottare la terapia digitale anche in modo esclusivo.

Nel nostro paese sono in corso di sviluppo i primi esempi di questo modello.

Siamo orgogliosi di essere pionieri e protagonisti di questa nuova fase della ricerca e della terapia medica delle malattie croniche.

Andrea Bracci
Amministratore Delegato, Polifarma spa – Roma

Riferimenti Bibliografici

1. https://news.un.org/en/story/2023/05/1136832
2. Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane - Rapporto Osservasalute 2022 https://osservatoriosullasalute.it/rapporto-osservasalute
3. Le malattie croniche più diffuse in Italia https://farma7.it/2022/02/09/le-malattie-croniche-piu-diffuse-in-italia/
4. Pear Therapeutics Files For Bankruptcy As CEO Blames Shortfalls On Insurers https://www.forbes.com/sites/katiejennings/2023/04/07/pear-therapeutics-files-for-bankruptcy-as-ceo-blames-shortfalls-on-insurers/

Farmacista Ospedaliero, Telemedicina e Medicina Digitale

Nuovi percorsi formativi per il Farmacista Ospedaliero

Come in altri settori lavorativi, lo sviluppo delle tecnologie digitali applicate alla salute ed alla assistenza sanitaria è destinato ad avere un impatto significativo, sia in termini di contenuto che di ruolo professionale, su operatori e professionisti sanitari.

Il farmacista ospedaliero è uno degli operatori maggiormente coinvolti in tale evoluzione, come conseguenza trasformazione digitale attualmente in corso nei processi di ricerca, valutazione, gestione e informazione del farmaco.

1. Farmaco e Medicina Digitale

Sono già disponibili alcune tecnologie digitali in grado di migliorare – attraverso la misurazione di parametri o l'erogazione di interventi - gli esiti della terapia farmacologica. Si tratta di prodotti di Medicina Digitale e pertanto richiedono sia *clinical evidence* a supporto del loro utilizzo che supervisione regolatoria, pertanto rientrano tra i dispositivi medici digitali,

a. Digital Pill

La Digital Pill consiste in una compressa od in una capsula tradizionale al cui interno è inserito un sensore il quale – dopo assunzione del farmaco da parte del paziente e della sua dissoluzione nell'ambiente gastrico – viene attivato. Il sensore è quindi in grado di emettere un segnale che, dopo essere stato raccolto da un cerotto digitale posizionato sul braccio del paziente, viene inviato via bluetooth alla app nello smartphone del paziente. Da qui l'informazione può essere trasmessa in cloud al medico, per informarlo sulla effettiva assunzione della compressa da parte del paziente.

La FDA ha autorizzato il primo farmaco con sensore (aripiprazolo) nel 2017. Si tratta pertanto di tecnologie che registrano un eventi, mentre l'intervento terapeutico viene erogato attraverso il farmaco.

Un ruolo concettualmente analogo è svolto dai sensori inseriti o agganciati agli inalatori di farmaco per il trattamento di BPCO o asma, in grado di registrare l'utilizzo del dispositivo e in taluni casi il flusso dell'aria inspirata.

b. Care Support

I Care Support (CS) sono software per la salute che consente al paziente l'autogestione della propria malattia. Tale obiettivo viene ottenuto per mezzo di funzionalità diverse, quali il monitoraggio di parametri digitali, l'erogazione di contenuti educativi ed infirmativi sulla malattia e sul suo trattamento, la fornitura di strumenti digitali in quali diari, promemoria ed altri. Tra gli obiettivi della auto-gestione rientra la aderenza del paziente alla terapia farmacologica ed il software caratterizzato in modo esclusivo questa finalità può tuttora essere definito Digital Drug Support (DDS).

Si tratta pertanto di software che eroga un intervento per ottimizzare l'utilizzo del farmaco attraverso il comportamenti del paziente, attraverso dispositivi digitali prevalentemente in forma di app per smartphone oppure basati su sensori applicati ai blisters, che forniscono al paziente – in modo testuale, audio, visivo oppure attraverso *chatbot* - istruzioni per il miglior utilizzo del farmaco : promemoria per ricordare l'orario di assunzione del farmaco oppure notifiche nel caso di mancata assunzione, istruzioni per l'uso corretto del farmaco, calcoli della dose precisa di insulina da iniettare, indicazioni per gestire uno specifico effetto indesiderato del farmaco, informazioni per evitare di assumere farmaci controindica-

ti oppure cibi o bevande che possono alterare l'assorbimento del farmaci .

La possibilità di utilizzare soluzioni di Intelligenza Artificiale generativa per rendere dinamica l'interazione con il paziente e consentire quindi una maggior personalizzazione dei contenuti educativi e delle raccomandazioni erogare e dei supporti forniti può consentire sia di espandere le opportunità d'uso che la efficacia di questi dispositivi sui processi di assistenza farmacologica.

Il beneficio clinico fornito dai DDS è ottenuto attraverso la modifica dei comportamenti del paziente che utilizza il farmaco. Tale comportamento viene ricondotto il più possibile a quello tenuto nelle condizioni "artificiali" in cui il farmaco è stato sperimentato e nelle quali il farmaco presenta la maggior efficacia, che attraverso l'uso del DDS può essere ottenuta anche nelle condizioni della real life.

I DDS potrebbero pertanto essere considerati quali estensioni digitali del farmaco stesso o "plug-in" digitali, che possono aumentare le prestazioni del farmaco in termini di efficacia e/o tollerabilità.

c. Digital Therapeutics

Le Terapie Digitali o *Digital Therapeutics* (DTx) sono interventi terapeutici nei quali il principio attivo in grado di determinare il beneficio clinico è rappresentato da un software. Tale beneficio è ottenuto in modo diretto, non mediato dall'intervento del medico (come nel caso dei dispositivi di misurazione o controllo) o del farmaco (come per i DDS).

È pertanto il paziente che – attraverso la modifica dei propri comportamenti disfunzionali – determina le condizioni per il miglioramento dell'esito clinico.

Nel caso in cui condivida la medesima indicazione terapeutica di un farmaco, il DTx può sostituire, associarsi o combinarsi con il farmaco. La dimostrazione di questo effetto viene ottenuta con specifici disegni sperimentali.

Poiché nella gran parte dei casi la terapia è destinata al trattamento di malattie croniche, la associazione o la combinazione tra DTx e farmaco rappresenta l'approccio più vantaggioso per il paziente.

2. Farmacista ospedaliero e Medicina Digitale

La ricerca e lo sviluppo di queste nuove tecnologie di Medicina Digitale richiede nuove competenze e conoscenze. Conoscenza dei dispositivi medici, capacità di valutazione critica dei dati sperimentali, esperienza nella HTA, progettazione e valutazione della sperimentazione clinica, informazione al paziente ed al medico sulle nuove terapie sono già oggi patrimonio del farmacista ospedaliero, che per tale ragione può avere un ruolo primario nello sviluppo della Medicina Digitale e svolgere diversi compiti, tra cui:

- Supportare l'implementazione di sistemi e tecnologie digitali per la gestione dei dati relativi ai farmaci, come la prescrizione elettronica e la gestione delle interazioni tra i farmaci.
- Collaborare con i medici e altri professionisti sanitari per valutare l'efficacia e la sicurezza delle tecnologie digitali utilizzate per la somministrazione dei farmaci, come le pompe di infusione programmabili.
- Fornire formazione e supporto ai pazienti per l'utilizzo di applicazioni mobili o di altri strumenti digitali che li aiutino a gestire i loro farmaci e a monitorare la propria salute.
- Partecipare attivamente alla ricerca e alla valutazione delle tecnologie digitali per la somministrazione dei farmaci e collaborare con altri professionisti sanitari per sviluppare e implementare protocolli di utilizzo.
- Elaborare valutazioni tecnologiche (HTA) delle DTx e dei dispositivi medici digitali

In generale, il ruolo del farmacista ospedaliero nella Digital Medicine è quello di sfruttare le tecnologie digitali per migliorare la sicurezza e l'efficacia dei farmaci e migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria fornita ai pazienti.

3. Farmacista ospedaliero e Telemedicina

Il farmacista ospedaliero svolge oggi diverse attività – nei confronti del paziente, del medico, di altri farmacisti, di infermieri ed altri professionisti sanitari – che possono essere realizzate anche nel contesto della telemedicina e da remoto.

Tra queste, come esempio non esaustivo:

- Consulenza farmaceutica a distanza: Il farmacista ospedaliero può fornire consulenza e supporto ai pazienti e ai professionisti sanitari attraverso la telemedicina. Questo può includere la revisione delle terapie farmacologiche, la risposta a domande sui farmaci, la gestione degli effetti collaterali dei farmaci e la valutazione dell'aderenza al trattamento.
- Monitoraggio farmacologico: Utilizzando la medicina digitale, il farmacista ospedaliero può monitorare i pazienti che assumono farmaci a distanza. Ad esempio, possono accedere ai dati degli apparecchi per la misurazione della pressione sanguigna, dei glucometri o di

altri dispositivi di monitoraggio per valutare l'efficacia dei farmaci e apportare eventuali modifiche alle terapie.

- Educazione e informazione: Il farmacista ospedaliero può utilizzare la telemedicina per fornire educazione e informazioni sui farmaci ai pazienti e ai loro caregiver. Possono spiegare l'uso corretto dei farmaci, i potenziali effetti collaterali, le interazioni con altri farmaci e rispondere alle domande riguardanti la terapia farmacologica.
- Collaborazione interprofessionale: Nell'ambito della telemedicina, il farmacista ospedaliero può collaborare con altri professionisti sanitari, come medici, infermieri e specialisti, per discutere dei piani di cura dei pazienti, condividere informazioni sui farmaci e prendere decisioni terapeutiche basate sulle evidenze.
- Sviluppo di linee guida e protocolli: Il farmacista ospedaliero può contribuire allo sviluppo di linee guida e protocolli per l'uso appropriato dei farmaci nella pratica clinica digitale. Possono partecipare a gruppi di lavoro che definiscono le best practice per la terapia farmacologica in un contesto di telemedicina.

Sebbene gli attuali documenti normativi sulla telemedicina in Italia non hanno ancora inserito il farmacista ospedaliero tra gli operatori coinvolti in modo diretto, gli aggiornamenti sul modello italiano di telemedicina attesi nei prossimi mesi potranno colmare questa carenza organizzativa con riferimenti precisi a tali attività.

4. Formazione, premessa per l'adozione e l'evoluzione

La formazione rappresenta il punto di partenza per qualsiasi programma di evoluzione professionale e per garantire le condizioni necessarie alla adozione delle nuove tecnologie.

Il farmacista ospedaliero, come gli altri operatori e professionisti della salute e come gli stessi pazienti, ha necessità di realizzare un percorso formativo basato sia sullo sviluppo delle conoscenze che sulla maturazione di esperienze.

Tra i diversi programmi per preparare il farmacista ospedaliero ai nuovi scenari della telemedicina e della medicina digitale più in generale, Polifarma spa in collaborazione con Pharmastar e con daVi DigitalMedicine ha avviato il "*per-Corso Polifarma Digital Medicine e Farmacista Ospedaliero*", nell'ambito del quale sono state finora tenuti i primi 3 approfondimenti su:

1. Trials Clinici Decentralizzati e Medicina Digitale
2. HTA e Valutazione Tecnologica delle Terapie Digitali
3. Telemedicina, Medicina Digitale e Farmacista Ospedaliero

Altri temi che potranno essere affrontati in futuro in questo o in nuovi percorsi riguardano la classificazione delle Digital Health Technologies, il ruolo del farmacista (al pubblico ed ospedaliero) nella gestione delle Digital Therapeutics, le prospettive della Intelligenza Artificiale per l'attività del farmacista ospedaliero.

L'obiettivo di questi incontri è fornire al farmacista ospedaliero – attraverso esperti del settore – le conoscenze di base per strutturare un proprio percorso di sviluppo, anche attraverso la partecipazione diretta a progetti di Digital Medicine attualmente in corso o progettati per il futuro.

Tecnologie Sanitarie per la Salute Glossario per il Paziente Esperto

Traduzione ed adattamento di
US Food & Drug Administration - Patient-Focused Drug Development Glossary
https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/patient-focused-drug-development-glossary

Alfabetizzazione (Literacy)

La capacità di una persona di leggere, scrivere, parlare, calcolare e risolvere problemi ai livello necessario per: (a) operare sul lavoro e nella società; (b) raggiungere i propri obiettivi; (c) sviluppare le proprie conoscenze e potenzialità.

[Fonte: Dipartimento della Sanità e della Salute degli Stati Uniti: Guida rapida all'alfabetizzazione sanitaria del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti].

Alfabetizzazione sanitaria (Health literacy)

Il grado di capacità degli individui di ottenere, elaborare e comprendere le informazioni e i servizi sanitari di base necessari per prendere decisioni appropriate in materia di salute.

[Fonte: U.S. Department of Health and Human Services Quick Guide to Health Literacy].

L'alfabetizzazione sanitaria comprende anche le competenze numeriche - come calcolare i livelli di colesterolo e di zucchero nel sangue, misurare le dosi dei farmaci e comprendere le etichette degli alimenti - e la conoscenza degli argomenti sanitari.

Attributo

Un attributo è una caratteristica di un prodotto medico - come l'efficacia, la sicurezza, le modalità di somministrazione, la durata dell'effetto o la durata d'uso - che può influire sulle considerazioni relative al rapporto beneficio/rischio.

Beneficio

I benefici sono gli effetti favorevoli di un prodotto medico. I tipi di beneficio includono il beneficio clinico (si veda la definizione di seguito). I benefici possono anche comprendere caratteristiche importanti del prodotto medico, come la convenienza (ad esempio, un regime di dosaggio o una via di somministrazione più conveniente) che può portare a una maggiore compliance del paziente, o benefici che riguardano persone diverse dal paziente.

[Fonte: Linee guida della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH) - Efficacia M4E(R2)]

Beneficio clinico

Effetto positivo clinicamente significativo di un intervento, ad esempio un effetto positivo sul modo in cui un individuo si sente, funziona o sopravvive.

[Fonte: Risorsa BEST - Biomarkers, Endpoints and Other Tools]

Biomarcatore

Una caratteristica definita che viene misurata come indicatore di processi biologici normali, di processi patogenetici o di risposte a un'esposizione o a un intervento, compresi gli interventi terapeutici. Le caratteristiche molecolari, istologiche, radiografiche o fisiologiche sono tipi di biomarcatori. Un biomarcatore non è una valutazione di come un individuo si sente, funziona o sopravvive.

[Fonte: Risorsa BEST - Biomarkers, Endpoints and Other Tools]

Bisogno medico insoddisfatto

Condizione il cui trattamento o diagnosi non è adeguatamente soddisfatta dalla terapia disponibile. Un bisogno medico insoddisfatto comprende un bisogno immediato per una popolazione definita (ad esempio, per trattare una condizione grave senza o

con un trattamento limitato) o un bisogno a lungo termine per la società (ad esempio, per affrontare lo sviluppo della resistenza ai farmaci antibatterici).

[Fonte: FDA Guidance on Expedited Programs for Serious Conditions]

Caregiver

Persona che (a) supporta un paziente nelle attività quotidiane, nell'assistenza sanitaria o in qualsiasi altra attività che il paziente non è in grado di svolgere da solo a causa di una malattia o di una disabilità, e che (b) è in grado di comprendere le esigenze del paziente in materia di salute.

Questa persona può avere o meno autorità decisionale per il paziente e non è l'operatore sanitario del paziente.

Carico del trattamento (Treatment burden)

Gli impatti di uno specifico trattamento o regime terapeutico che hanno un effetto negativo sulla salute, sul funzionamento o sul benessere generale del paziente. Il carico del trattamento include (ma non si limita a): effetti collaterali, disagio, incertezza sui risultati del trattamento, dosaggio e via di somministrazione, requisiti e impatti finanziari.

Coinvolgimento dei pazienti (Patient engagement)

Attività che coinvolgono i pazienti interessati a condividere le loro esperienze, prospettive, esigenze e priorità per contribuire ad informare la missione di salute pubblica della FDA. Tali attività possono includere (ma non sono limitate a): testimonianze alle riunioni del Comitato consultivo, invio di documenti al sito regulations.gov; riunioni a cui partecipano pazienti, FDA e altre parti interessate; altra corrispondenza con l'FDA; interazioni attraverso i social media; interazioni con o informazioni da parte di rappresentanti o sostenitori dei pazienti.

Concetto (detto anche concetto di interesse)

In un contesto regolatorio, il concetto è l'aspetto dello stato clinico, biologico, fisico o funzionale di un individuo o dell'esperienza che la valutazione intende catturare (o riflettere).

[Fonte: Risorsa BEST - Biomarkers, Endpoints and Other Tools]

Dati del mondo reale (Real-World Data - RWD)

Dati relativi allo stato di salute del paziente e/o all'erogazione dell'assistenza sanitaria raccolti di routine da una varietà di fonti.

[Fonte: FDA Guidance on Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices]

Dati sull'esperienza del paziente

Definiti nel Titolo III, sezione 3001 del 21st Century Cures Act, come modificato dalla sezione 605 del FDA Reauthorization Act del 2017 (FDARA)1 , comprendono i dati raccolti da qualsiasi persona e destinati a fornire informazioni sulle esperienze dei pazienti con una malattia o una condizione di salute. I dati sull'esperienza del paziente possono essere interpretati come informazioni che catturano le esperienze, le prospettive, le esigenze e le priorità dei pazienti relative a (ma non solo): 1) i sintomi della loro patologia e la sua storia naturale; 2) l'impatto della patologia sul loro funzionamento e sulla qualità della vita; 3) la loro esperienza con i trattamenti; 4) le indicazioni su quali esiti sono importanti per loro; 5) le preferenze dei pazienti per gli esiti e i trattamenti; 6) l'importanza relativa di ogni questione definita dai pazienti.

Effetto del trattamento

L'entità del cambiamento di una malattia/condizione, di un sintomo o di una funzione che deriva da un intervento medico (rispetto a chi non riceve l'intervento o a chi riceve un intervento diverso).

Endpoint

Una variabile definita con precisione che riflette un risultato di interesse e che viene analizzata statisticamente per rispondere a un particolare quesito di ricerca. Una definizione precisa di endpoint specifica di solito il tipo di valutazioni effettuate, la tempistica di tali valutazioni, gli strumenti di valutazione utilizzati ed eventualmente altri dettagli, se applicabili, come il modo in cui devono essere combinate più valutazioni all'interno di un individuo.

[Fonte: Risorsa BEST - Biomarkers, Endpoints and Other Tools]

Endpoint surrogato

Un tipo di endpoint utilizzato negli studi clinici come sostituto di una misura diretta di come un paziente si sente, funziona o sopravvive. Un endpoint surrogato non misura il beneficio clinico di interesse primario in sé e per sé, ma ci si aspetta che predica tale beneficio clinico o danno sulla base di evidenze epidemiologiche, terapeutiche, fisiopatologiche o altre evidenze scientifiche. Dal punto di vista normativo statunitense, gli endpoint surrogati e i potenziali endpoint surrogati possono essere caratterizzati dal livello di convalida clinica: (a) endpoint surrogati

convalidati; (b) endpoint surrogati ragionevolmente probabili; e (c) endpoint surrogati candidati.

[Fonte: Risorsa BEST - Biomarkers, Endpoints and Other Tools]

Esito centrato sul paziente (Patient-centered outcome)

Un esito importante per la sopravvivenza, il funzionamento o le sensazioni dei pazienti, come identificato o affermato dai pazienti stessi, o giudicato nel migliore interesse dei pazienti da parte dagli erogatori di servizi sanitari e/o dei caregivers quando i pazienti non possono riferire per se stessi.

[Fonte: Plenaria ISPOR, Patrick 2013]

Esito clinico

Un risultato che descrive o riflette come un individuo si sente, funziona o sopravvive.

[Fonte: Risorsa BEST - Biomarkers, Endpoints and Other Tools]

Esito del trattamento

I benefici o i danni per un paziente che riceve un intervento; l'impatto sulla salute, sulla funzione o sul benessere di un paziente - o su un suo indicatore clinico - che si presume derivi da un intervento.

[Fonte: Istituto di ricerca sugli esiti incentrati sul paziente - PCORI]

Esito della prestazione (PerfO)

Una misurazione basata su uno o più compiti standardizzati eseguiti da un paziente, somministrati e valutati da una persona adeguatamente formata o completati autonomamente. Le PerfO richiedono la collaborazione e la motivazione del paziente. Tra questi vi sono le misure della velocità di deambulazione (ad esempio, il test del cammino a tempo di 25 piedi), il richiamo della memoria (ad esempio, il test di richiamo delle parole) o altri test cognitivi (ad esempio, il test di sostituzione dei simboli delle cifre).

[Fonte: Risorsa BEST - Biomarkers, Endpoints and Other Tools]

Esito riferito dal clinico (ClinRO)

Una misura basata su un rapporto di un operatore sanitario qualificato, dopo l'osservazione delle condizioni di salute di un paziente. La maggior parte delle misure ClinRO comporta un giudizio clinico o un'interpretazione dei segni osservabili, dei comportamenti o di altre manifestazioni relative a una malattia o a una condizione. Le misure ClinRO non possono valutare direttamente sintomi noti solo al paziente (ad esempio, l'intensità del dolore).

[Fonte: Risorsa BEST - Biomarkers, Endpoints and Other Tools]

Esito riferito dal paziente (Patient-reported outcome - PRO)

Una misurazione basata su quanto viene riferito direttamente dal paziente (ovvero dal soggetto dello studio) sullo stato di salute del paziente stesso, senza interpretazione della risposta del paziente da parte di un medico o di altri. Un PRO può essere misurato mediante un'autovalutazione o un'intervista, a condizione che l'intervistatore registri solo la risposta del paziente. I sintomi o altri aspetti non osservabili e noti solo al paziente (ad esempio, la gravità del dolore o la nausea) possono essere misurati solo con misure PRO. I PRO possono anche valutare il punto di vista del paziente sul funzionamento o su attività che possono essere osservabili anche da altri.

[Fonte: Risorsa BEST - Biomarkers, Endpoints and Other Tools]

Esito riferito dall'osservatore (Observer-reported outcome, ObsRO)

Una misurazione basata sulla segnalazione da parte di una persona diversa dal paziente stesso o da un professionista sanitario che riguarda segni, eventi o comportamenti osservabili relativi alle condizioni di salute di un paziente. In genere, gli ObsRO sono riferiti da un genitore, da un caregiver o da qualcuno che osserva il paziente nella vita quotidiana e sono particolarmente utili per i pazienti che non sono in grado di riferire da soli (ad esempio, i neonati o le persone con disabilità cognitive). Una misura ObsRO non include il giudizio o l'interpretazione medica.

[Fonte: Risorsa BEST - Biomarkers, Endpoints and Other Tools]

Esempi di ObsRO sono il resoconto di un genitore sugli episodi di vomito di un bambino o il resoconto di un trasalimento che si pensa sia il risultato di un dolore in pazienti che non sono in grado di riferire da soli.

Evidenza del mondo reale (Real world evidence - RWE)

Prove cliniche relative all'uso e ai potenziali benefici o rischi di un prodotto medico derivata dall'analisi di dati reali.

[Fonte: FDA Guidance on Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices]

Fit-for-purpose

Conclusione sul fatto che il livello di convalida associato a uno strumento di sviluppo di un prodotto me-

dico è sufficiente a giustificare il suo contesto d'uso.

[Fonte: Risorsa BEST - Biomarkers, Endpoints and Other Tools]

Focalizzato sul paziente (centrato sul paziente)

Garantire che le esperienze, le prospettive, le esigenze e le priorità dei pazienti siano incorporate in modo significativo nelle decisioni e nelle attività relative alla loro salute e al loro benessere.

Generalizzabilità

La misura in cui i risultati dello studio possono essere estesi in modo affidabile alla popolazione target di interesse.

Informazioni sulle preferenze del paziente (IPP)

Valutazioni sulla desiderabilità o accettabilità del paziente nei confronti di alternative specifiche o di una scelta tra esiti o altri attributi che differenziano interventi sanitari alternativi. I metodi per generare le IPP possono essere qualitativi, quantitativi o misti.

[Fonte: FDA Guidance on PPI for medical devices]

Input del paziente

Informazioni che catturano le esperienze, le prospettive, le esigenze e le priorità dei pazienti. Vedere Dati sull'esperienza del paziente.

Input forniti dai pazienti

Dati sull'esperienza del paziente o altre informazioni che provengono direttamente dai pazienti.

Medicina Digitale (Digital Medicine)

Il sottoinsieme della Salute Digitale (Digital Health) comprendente le tecnologie digitali per la salute che determinano un effetto sugli esiti clinici o sul processo terapeutico.

Metodi di ricerca qualitativa

Metodi associati alla raccolta, all'analisi, all'interpretazione e alla presentazione di informazioni narrative (ad esempio, racconti verbali o scritti di esperienze, osservazioni ed eventi). I metodi di ricerca qualitativa possono anche includere osservazioni dirette (ad esempio, comunicazione non verbale e comportamenti).

Metodi di ricerca quantitativi

Metodi associati alla raccolta, all'analisi, all'interpretazione e alla presentazione di informazioni numeriche.

Metodologicamente valido

Garanzia che i metodi e i processi utilizzati per ottenere e analizzare i dati relativi all'esperienza del paziente siano rigorosi, solidi e aderiscano a principi scientificamente consolidati ed alle migliori pratiche per lo sviluppo o l'implementazione dei

metodi. Le prove generate da metodi e processi metodologicamente validi aumentano la fiducia che i risultati possano essere attendibili, interpretati e supportati dagli usi normativi previsti.

Patient advocate

Un individuo o un gruppo di individui, che possono o meno far parte della popolazione target di pazienti, che ha un ruolo nella promozione di un interesse o di una causa per influenzare le politiche relative alla salute o all'assistenza sanitaria dei pazienti.

Paziente

Qualsiasi individuo affetto o a rischio di una specifica condizione di salute, indipendentemente dal fatto che attualmente riceva o meno una terapia per prevenire o trattare tale condizione. I pazienti sono le persone che sperimentano direttamente i benefici e i danni associati ai prodotti medici.

Peso della malattia (Disease burden)

L'impatto, diretto e indiretto, della condizione di salute del paziente che determina un effetto negativo sulla sua salute, sul suo funzionamento e sul suo benessere generale. Il peso della malattia comprende (ma non si limita a): l'impatto fisico e fisiologico della malattia e dei suoi sintomi; le comorbilità; gli effetti emotivi e psicologici della malattia, della sua gestione o della prognosi; l'impatto sociale; gli effetti sulle relazioni; l'impatto sulla capacità del paziente di prendersi cura di sé e degli altri; l'impatto temporale e finanziario della malattia e della sua gestione; le considerazioni sull'impatto sulla famiglia del paziente.

Piano di analisi dei dati

Una scaletta sulle modalità con cui i dati saranno analizzati e valutati e con cui saranno presentati. Si dovrebbe definire un piano di analisi dei dati al momento della progettazione di uno studio di ricerca (cioè prima dell'inizio della raccolta dei dati). Tra le altre cose, il piano di analisi dei dati deve descrivere: (a) i dati da raccogliere; (b) le analisi da condurre per raggiungere gli obiettivi della ricerca, comprese le ipotesi richieste da tali analisi; (c) le procedure di pulizia e gestione dei dati; (d) le trasformazioni dei dati, se applicabili; e (e) il modo in cui i risultati dello studio saranno presentati (ad esempio, grafici, tabelle).

Piano di gestione dei dati (DMP)

Un documento scritto che descrive i dati che si prevede di acquisire o generare nel corso dello studio; come si intende gestire, descrivere, analizzare e archiviare tali dati; e quali meccanismi si utilizzeranno al termine dello studio per conservare e condividere i dati.

[Fonte: Stanford University Libraries n.d]

Partner del paziente

Un singolo paziente, un caregiver o un gruppo di difesa dei pazienti che coinvolge altri stakeholder per garantire che i desideri, le esigenze e le preferenze dei pazienti siano rappresentati nelle attività relative allo sviluppo e alla valutazione dei prodotti medici.

[Fonte: Wilson et al, 2018]

Popolazione target

(definita anche popolazione target di pazienti, popolazione sottostante o popolazione prevista)

Il gruppo di individui (pazienti) su cui si vuole fare un'inferenza.

Preferenza del caregiver

Una dichiarazione sulla desiderabilità o accettabilità relativa per i caregiver di attributi in base ai quali interventi sanitari alternativi possono risultare diversi.

Preferenza del paziente

Una dichiarazione sulla desiderabilità o accettabilità del paziente nei confronti di alternative specifiche o di una scelta tra esiti o altri attributi che differenziano gli interventi sanitari alternativi.

[Fonte: FDA Guidance on PPI for medical devices]

Prospettiva del paziente

Un tipo di dati sull'esperienza del paziente che riguarda specificamente gli atteggiamenti o i punti di vista dei pazienti sulla loro condizione o sulla gestione della stessa. Le prospettive del paziente possono includere (ma non solo): percezioni, obiettivi, priorità, preoccupazioni, opinioni e preferenze.

Protocollo di ricerca

Un documento che descrive il contesto, il razionale, gli obiettivi, il disegno, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione di un progetto di ricerca clinica.

[Fonte: UCSF Clinical Research Resource HUBExternal Link Disclaimer]

Il protocollo di ricerca guida lo studio e la relativa raccolta e analisi dei dati in modo produttivo e standardizzato.

Rappresentante del paziente

Un individuo, che può o meno far parte della popolazione di riferimento, che ha un'esperienza diretta con una malattia o una condizione (ad esempio, un paziente o un caregiver) e può fornire informazioni sull'esperienza del paziente con la malattia o la condizione.

Rappresentatività

Fiducia nel fatto che il campione da cui viene generata una prova sia sufficientemente simile alla popolazione di riferimento. Nel contesto dei dati sull'esperienza del paziente, la rappresentatività comprende la misura in cui le esperienze, le prospettive, i bisogni e le priorità del campione sono sufficientemente simili a quelli della popolazione di pazienti prevista.

Ricerca con metodi misti

Ricerca che utilizza metodi di ricerca qualitativi e quantitativi. Si vedano le definizioni di metodi di ricerca qualitativi e quantitativi.

Rilevanza clinica

La misura in cui un endpoint è in grado di catturare e misurare un aspetto relativo ad un potenziale beneficio clinico (miglioramento delle sensazioni, delle funzioni e/o della sopravvivenza del paziente) importante dal punto di vista clinico e dal punto di vista del paziente.

Rischio

I rischi sono eventi avversi e altri effetti sfavorevoli associati a un prodotto medico. I rischi includono le interazioni farmacologiche, i rischi identificati nei dati non clinici, i rischi per le persone diverse dal paziente (ad esempio, il feto, coloro che preparano e somministrano il prodotto medico) e i rischi basati sulla classe farmacologica o sulla conoscenza attuale del prodotto. Possono essere presi in considerazione anche fattori quali il potenziale uso improprio, l'abuso o la diversione del prodotto.

[Fonte: Linee guida della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH) - Efficacia M4E(R2)]

Salute Digitale (Digital Health)

L'insieme delle tecnologie digitali per la salute rivolte ad imprese, aziende sanitarie, operatori sanitari, consumatori e pazienti.

Scienza del contributo del paziente

Metodi e approcci per ottenere, analizzare e utilizzare sistematicamente le informazioni che catturano le esperienze, le prospettive, le esigenze e le priorità dei pazienti a sostegno dello sviluppo e della valutazione dei prodotti medici.

Segnalatore

Negli studi progettati per raccogliere dati sull'esperienza del paziente, il segnalatore è l'individuo, il gruppo di individui o l'entità che fornisce i dati sull'esperienza del paziente.

I segnalatori possono essere pazienti, genitori, partner, assistenti, medici o altri operatori sanitari. La selezione di un segnalatore appropriato in un determinato studio dipenderà dalla definizione della popolazione target di pazienti di interesse. Se si può ragionevolmente ritenere che un paziente della popolazione target sia in grado di auto-segnalare in modo affidabile, ci si può aspettare che il paziente stesso sia l'informatore in quello studio di ricerca.

Social media

Strumenti basati sul web utilizzati per la comunicazione mediata dal computer. I social media possono includere, ma non solo, i seguenti strumenti (1) blog, (2) microblog, (3) siti di social networking, (4) siti di networking professionale, (5) siti di networking tematico, (6) wiki, (7) mashup, (8) siti di filtraggio collaborativo, (9) siti di condivisione dei media e altri.

[Fonte: Grajales III et al. 2014]

Sottogruppo

Un sottoinsieme della popolazione o del campione di studio definito da specifiche caratteristiche di base. Ad esempio, i sottogruppi demografici sono comunemente definiti in base al sesso, alla razza e all'età dei soggetti.

Sviluppo del farmaco incentrato sul paziente (PFDD) (indicato anche come sviluppo di prodotti medici incentrato sul paziente)

Un approccio sistematico per aiutare a garantire che le esperienze, le prospettive, le esigenze e le priorità dei pazienti siano catturate e incorporate in modo significativo nello sviluppo e nella valutazione dei prodotti medici durante l'intero ciclo di vita del prodotto.

Supporti digitali per l'assistenza (Care Supports)

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.

Tecnologie digitali per la salute (Digital Health Technologies)

Software, sia come file che inserito in dispositivi fisici, destinato ad essere utilizzato per finalità di salute. Nella Guidance to Industry 2023 le tecnologie digitali per la salute sono distribuite in otto categorie, sulla base della loro funzione primaria e raggruppate in 3 domini (aziende, operatori sanitari, consumatori e pazienti) sulla base della loro destinazione primaria.

Tecnologie digitali per la salute non rivolte al paziente (Not Patient-facing Digital Health Technologies)

Dispositivi digitali per la salute destinati ad essere utilizzati dalle aziende farmaceutiche ed assimilate, dalle aziende sanitarie e dal medico. Il paziente può eventualmente accedere a tali tecnologie come utente, ma non le gestisce. Nella Guidance to Industry 2023 comprendono le prime tre delle otto categorie nelle quali sono distribuite tali tecnologie.

Tecnologie digitali per la salute rivolte al paziente (Patient-facing Digital Health Technologies)

Dispositivi digitali per la salute destinati ad essere utilizzati dal paziente. Nella Guidance to Industry 2023 comprendono cinque delle otto categorie nelle quali sono distribuite tali tecnologie: Applicazioni per il Benessere e la Salute, Monitoraggio del Paziente, Supporti Digitali alle Cure, Diagnostici Digitali, Terapie Digitali.

Terapie Digitali (Digital Therapeutics)

Soluzioni digitali 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.

Trade-off

La misura in cui una variazione del livello di uno o più attributi di un prodotto medico è compensata da una variazione di uno o più altri attributi di quel prodotto.

[Fonte: Relazione del progetto Patient Centered Benefit-Risk del Medical Device Innovation Consortium -MDIC]

Valutazione dei benefici e dei rischi

Valutazione dei benefici e dei rischi documentati di un prodotto medico e giudizio sulla superiorità dei benefici attesi rispetto ai rischi potenziali associati all'uso previsto.

Valutazione dell'esito clinico (Clinical Outcome Assessment – COA)

La valutazione di un esito clinico può essere effettuata attraverso il rapporto di un medico, di un paziente, di un osservatore non clinico o attraverso una valutazione basata sulle prestazioni. Esistono quattro tipi di COA: esiti riferiti dal paziente (PRO), esiti riferiti dal clinico (ClinRO), esiti riferiti dall'osservatore (ObsRO) e esiti di prestazione (PerfO).

[Fonte: Risorsa BEST - Biomarkers, Endpoints and Other Tools]

Tolleranza al rischio

Il grado in cui un paziente accetterebbe un aumento della probabilità o della gravità di un danno in cambio di uno specifico beneficio atteso.

[Fonte: Rapporto del progetto Patient Centered Benefit-Risk del Consorzio per l'innovazione dei dispositivi medici (MDIC)]

Hai notizie sulla medicina digitale da segnalare?

Hai un progetto di telemedicina da raccontarci?

Scrivici
info@medicalstar.it

Polifarma
Dal 1919 al vostro fianco

Tramandiamo il futuro da oltre 100 anni.

Polifarma è un'azienda farmaceutica italiana nata nel 1919, da sempre **partner affidabile** nella commercializzazione di farmaci, dispositivi medici, integratori e servizi dedicati ai professionisti sanitari e ai pazienti.

L'**innovazione**, un forte spirito di condivisione di esperienze e la qualità dell'Informazione Scientifica veicolata alla classe medica, sono oggi i punti di forza di Polifarma: un'azienda stimata e riconosciuta dalla totalità dei players di settore.

La chiave strategica per il nostro sviluppo aziendale è il **digitale**. Lo abbiamo sfruttato per rimanere nel tempo i protagonisti del futuro della salute.

www.polifarma.it **www.polifarmanext.it**

PHARMASTAR www.pharmastar.it
Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

Danilo Magliano
Direttore di PharmaStar

Elisa Spelta
Responsabile della sezione Digital Medicine

Francesca Bezzan - www.franbe.it
Progetto e grafica

Progetto editoriale in collaborazione con **daVi Digital Medicine** srl

Editore
MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

Avvertenze per i lettori
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore. L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Seguici su

Iscriviti alla Newsletter

PHARMASTAR Digital Medicine

M A G A Z I N E

www.pharmastar.it/digital-medicine