



Lo stato dell'arte sulle terapie digitali

Gli approcci terapeutici in cui il “principio attivo” è un software sono ormai una realtà per il trattamento di disturbi psichiatrici e di malattie croniche. L'Italia è però in ritardo rispetto a molti altri Paesi

Un mercato in crescita impetuosa, con aspettative di raggiungere i 13,80 miliardi di dollari nel 2027, a partire dai 2,88 miliardi di dollari del 2019 (+379%, pari a un tasso di crescita del 20,5% Cagr, dati Allied Market Research, *Digital Therapeutics Market by Application: Global Opportunity Analysis and Industry Forecast, 2020-2027*, settembre 2020). Basterebbero queste poche cifre a indicare il grande interesse riposto nel segmento emergente delle terapie digitali, in cui il “principio attivo” non è una sostanza chimica ma piuttosto un software. Cosa s'intende esattamente, però, con il termine “terapie digitali”? Lo spiega l'espressione stessa: non si tratta di semplici algoritmi volti a supportare la condizione di benessere della persona, come ad esempio le molte App dedicate al fitness, ma piuttosto di veri e propri “programmi di cura”, che intendono intervenire direttamente sul decorso di una certa patologia per migliorarne gli esiti per il paziente. Come per tutti i farmaci, anche le

terapie digitali (a differenza delle applicazioni in ambito *wellness*) devono sottostare a un rigoroso percorso di progettazione, sviluppo e sperimentazione clinica, fino a giungere all'approvazione indispensabile per poter essere commercializzate. Il punto sullo stato di sviluppo e le prospettive delle terapie digitali è stato fatto nel corso del webinar *Terapie digitali: nuove frontiere per la cura*. Il seminario online, organizzato dal Dipartimento farmaceutico dell'Associazione italiana sviluppo marketing (Aism), ha visto la partecipazione dell'amministratore delegato di daVinci Digital Therapeutics e vicepresidente della Fondazione Smith Kline, **Giuseppe Recchia**, e di **Eugenio Santoro**, responsabile del laboratorio di informatica medica dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri della città di Milano.

Cosa sono le terapie digitali

In un mondo fatto d'interazioni sempre più "virtuali" anche nel campo della gestione della sanità e della salute, l'offerta di cura può assumere nuove forme e passare attraverso applicazioni associate all'uso di dispositivi intelligenti, quali cellulari o tablet. «Manca ancora una definizione condivisa su cosa siano esattamente le terapie digitali, che costituiscono un campo distinto rispetto alla salute digitale e alla medicina digitale, seppure ne rappresentino una parte. Per giungere a definirle meglio, si può distinguere tra ciò che misura una certa condizione di salute (come ad esempio i sensori per diagnosi e monitoraggio dei parametri fisiologici) e ciò che invece interviene nel trattare una malattia», spiega Giuseppe Recchia. L'approccio digitalizzato alla cura, senza più presenza di una sostanza attiva o di un'intervento umano, rappresenta il passaggio finale e forse più estremo di una visione che nel corso degli ultimi anni ha visto per esempio lo sviluppo di pillole contenenti microchip per monitorare direttamente *in loco* l'assunzione del farmaco, o quello di dispositivi sottocutanei connessi (ad esempio, per la somministrazione di terapie antidiabetiche), o di software per la riabilitazione fisica da remoto. «Come per ogni intervento terapeutico, anche per ciò che riguarda le terapie digitali è necessario identificare con precisione la malattia target e l'esito in termini di salute atteso come conseguenza del trattamento. Anche in questo settore esistono degli "eccipienti", rappresentati, ad esempio, dai software aggiuntivi privi d'intento terapeutico (come quelli di *gamification*), che hanno l'obiettivo di mantenere il paziente aderente alla terapia».

I possibili campi di applicazione

Anche se il numero di studi clinici confermativi dell'efficacia delle terapie digitali rimane per il momento ancora limitato, ha sottolineato Eugenio Santoro, iniziano a comparire in letteratura le prime metanalisi soprattutto per quanto riguarda il trattamento dell'obesità e la cessazione da fumo. «L'efficacia delle terapie digitali è stata valutata per il momento in aree terapeutiche dove risulta importante modificare gli stili di vita, e in cui è presente una rilevante componente cognitivo-comportamentale. Insieme al settore della salute mentale, che ha visto finora il maggior numero di approvazioni, le terapie digitali possono trovare applicazione anche nel trattamento delle malattie metaboliche o delle dipendenze».

Secondo questa visione, lo smartphone potrebbe quindi in futuro sostituire le visite dallo psicologo per aiutare il paziente ad allontanarsi dai *loop* di pensieri negativi che spesso caratterizzano molti disturbi comportamentali. «Proprio come lo psicoterapeuta, anche il software di terapia digitale assegna dei compiti da svolgere a casa - spiega Giuseppe Recchia. - La durata media di un ciclo di terapia è di circa sei/nove settimane, e comprende anche l'erogazione di informazioni complementari su alimentazione e attività fisica. Nel caso dell'insonnia, ad esempio, già dopo nove settimane si è osservato un importante recupero, mentre per una completa riabilitazione sono necessari tempi più lunghi, fino a dodici settimane di trattamento».

Anche la farmacia dei servizi potrebbe giocare un ruolo importante per l'erogazione di questo tipo di intervento terapeutico, ad esempio avvalendosi del supporto di infermieri professionali che somministrano la terapia digitale prescritta dal medico, proprio come già avviene per molti altri farmaci. «La "forma digitale" della terapia va vista come l'equivalente della forma farmaceutica di un medicinale tradizionale. Può assumere vesti diverse a seconda dell'utilizzatore, ad esempio un videogioco per un bambino o una App per un adulto», aggiunge Recchia.

I *caregiver*, inoltre, potrebbero giocare un ruolo attivo nella somministrazione agli anziani, che solitamente hanno maggiore difficoltà nell'utilizzo degli strumenti digitali.

Il percorso di sviluppo e approvazione

Lo sviluppo di una terapia digitale segue il percorso dei dispositivi medici, caratterizzato da una scansione diversa rispetto alle fasi cliniche tipiche di un farmaco tradizionale. «L'App digitale deve essere maneggevole e facilmente

utilizzabile dal paziente, altrimenti non è efficace. È indispensabile condurre una fase di sperimentazione pilota, per vedere se da questo punto di vista si è sulla strada giusta», spiega il Ceo di daVinci Digital Health. Anche i tempi per giungere ad allestire il dossier autorizzativo sono in confronto molto più brevi, e l'impatto economico molto più ridotto rispetto allo sviluppo di un nuovo farmaco chimico o biologico.

STATI UNITI, LEADER NELLE TERAPIE DIGITALI

L'approvazione, già nel 2017, di linee guida specifiche per lo sviluppo delle terapie digitali da parte della Food and Drug Administration (Fda) ha fatto sì che gli Stati Uniti rappresentino, ad oggi, il principale mercato per le aziende di questo settore. Lo sviluppo delle terapie digitali ha subito un forte impulso anche grazie alla nuova linea guida pubblicata ad aprile 2020, mirata allo sviluppo di terapie digitali per il trattamento di problemi psichiatrici all'interno del contesto dell'emergenza Covid-19. La prima azienda a vedere approvata da Fda una terapia digitale su prescrizione è stata Pear Therapeutics.

ReSET® è un software per il trattamento dei disordini da dipendenza da sostanze, che si è poi ulteriormente evoluto in reSET-O®, la prima terapia digitale a ricevere una breakthrough designation, autorizzata a dicembre 2018 da Fda per ridurre la dipendenza da oppioidi. Somryst, autorizzato a marzo 2020, è invece un altro software sviluppato da Pear per il trattamento dell'insonnia cronica nei pazienti anziani, e rappresenta il primo esempio di autorizzazione secondo un percorso classico 510(k) con parallela valutazione all'interno del programma pilota di Fda

per la Software Precertification. A giugno 2020 l'agenzia regolatoria americana ha approvato anche il primo videogioco appartenente alla categoria dei prescription digital therapeutics (PDT). EndeavorRx punta a migliorare l'attenzione dei bambini di 8-12 anni d'età affetti da sindrome Adhd (Attention deficit hyperactivity disorder). Il videogioco è stato sviluppato da Akili Interactive, si basa su un test di attenzione mediato dal computer e va utilizzato all'interno di schemi più complessi di trattamento, comprensivi anche di terapia psicologica e/o farmacologica. Fonti: Fda, Pear Therapeutics

«Per una terapia digitale possono essere sufficienti quattro anni o poco più, che scendono a due e mezzo per le terapie antidepressive. I costi si aggirano attorno ai quattro milioni di dollari, rispetto ai due miliardi necessari per un farmaco classico», aggiunge Recchia. La voce del paziente, inoltre, andrebbe sempre considerata fin dall'inizio al fine di ottimizzare l'interfaccia utente e migliorare l'aderenza al trattamento. Un passaggio che per Eugenio Santoro potrebbe passare attraverso il coinvolgimento delle associazioni di pazienti o dei pazienti esperti: «È importante assicurare l'engagement, la risposta del paziente al messaggio motivazionale a proseguire nell'utilizzo dell'applicazione. Il paziente deve essere consapevole del proprio ruolo, ad esempio rispetto alla possibilità d'incorrere in meno effetti collaterali usando la terapia digitale, o per la raccolta di dati utilizzabili per controllare meglio la malattia. In questo modo il paziente è posto al centro della gestione della patologia». Le sperimentazioni cliniche possono essere condotte completamente da remoto, e hanno l'obiettivo ultimo di misurare esiti terapeutici ed effetti collaterali, che per questo tipo di strumento possono assumere la forma di mal di testa, nausea o dipendenza. Come per i farmaci, inoltre, la farmacovigilanza va proseguita anche dopo il termine dello studio, in un contesto *real world*. «Per il momento i trial in questo campo sono per lo più studi monocentrici di durata relativamente breve. Sarebbe necessario un maggior numero di studi multicentrici di durata più lunga», spiega Eugenio Santoro.

Il profilo regolatorio

Le terapie digitali si configurano alla stregua di software medicali, soggetti alla normativa che regola i dispositivi medici. Il nuovo regolamento europeo che entrerà in vigore il 26 maggio prossimo (dopo il rinvio di un anno dettato dall'emergenza coronavirus) prevede un ruolo molto più significativo rispetto al passato per gli studi clinici a supporto della sicurezza e dell'efficacia dei dispositivi. Va tuttavia sottolineato che il regolamento non fa aperta menzione dei software per le terapie digitali, un campo d'innovazione non ancora emerso nel 2017, quando la nuova legislazione ha preso effettivamente vita. «C'è stato un cambio di paradigma. Si deve entrare nell'ottica che non sono più sufficienti tecnologie medicali ottimizzate dal punto di vista tecnico, ma si deve piuttosto dimostrare l'*outcome* effettivo per la salute del paziente. I produttori di dispositivi medici non sono ancora abituati

alle sperimentazioni cliniche. Il Ministero della Salute e Aifa dovrebbero supportarli meglio su come impostare un percorso corretto di sviluppo», ha sottolineato l'esperto dell'Istituto Mario Negri. Per Giuseppe Recchia, una più efficiente penetrazione delle terapie digitali sul mercato dovrebbe passare anche attraverso un solo Organismo notificato europeo che ne segua il percorso di approvazione, come pure adottare in Italia un percorso di rimborso.

Anche in questo settore, come per i farmaci tradizionali, l'approccio è infatti ancora molto frammentato tra i diversi Paesi dell'Unione europea. Se in Italia mancano precisi riferimenti legislativi in tema di terapie digitali, ad esempio, in Germania la legge sulla salute digitale, in vigore da gennaio 2020, ne permette la prescrizione da parte dei medici (purché rispondenti a determinati requisiti di efficacia e sicurezza) e il rimborso da parte dell'assicurazione sanitaria obbligatoria, nell'ambito dei servizi previsti. Va sottolineato che i pazienti non possono mai scaricare e attivare da sé tali software, è sempre necessaria la prescrizione del medico curante, attraverso cui è anche possibile accedere al codice di sblocco della terapia.

Italia, fanalino di coda

L'impatto positivo delle terapie digitali passa necessariamente attraverso la disponibilità di adeguate competenze informatiche tra la popolazione chiamata ad utilizzarle. Proprio la mancanza di tali conoscenze rappresenta, secondo il parere di Giuseppe Recchia, una delle barriere più significative che frenano il potenziale applicativo di questi strumenti anche nel nostro Paese. «L'Italia è 25-esima, su un totale di 28 Paesi, per quanto riguarda le competenze informatiche ed è purtroppo ultima in assoluto per il capitale umano digitale.

Gli stessi medici non conoscono ancora questo tipo di terapie. Sarebbe necessaria un'informazione qualificata, e una formazione che tocchi tutti gli attori coinvolti, da noi stessi ai comitati etici e ai pazienti, dalle Asl agli operatori sanitari e alle *software house*, che spesso ancora ignorano l'esistenza di questo tipo di applicazioni.

Questa mancanza di consapevolezza fa sì che l'Italia non sia attualmente in grado di competere con gli altri Paesi in un'area importante per lo sviluppo futuro della salute. Abbiamo ancora al massimo due anni per sistemare le cose, altrimenti rimarremo inevitabilmente indietro rispetto ad altre nazioni, come Germania, Francia o Regno Unito. Sul piccolo, l'Italia sa esprimere potenzialità importanti, basti pensare alla nascita delle terapie avanzate (Atmp), ma è spesso considerata un Paese eccessivamente "complicato". Sarebbe necessaria una maggiore collaborazione con le aziende farmaceutiche finalizzata a combinare approcci diversi. In questo modo, le aziende potrebbero assicurare più salute ai pazienti e più valore alle proprie terapie.

Queste tematiche rappresentano elementi di riflessione importanti, spunti da cui partire per decidere se impegnarsi maggiormente in questo settore o meno», sottolinea l'amministratore delegato di daVinci Digital Therapeutics. Eugenio Santoro sottolinea invece un ulteriore elemento di criticità, ovvero l'attuale impossibilità di utilizzare in Italia le terapie digitali già approvate negli USA dalla Food and Drug Administration (Fda) e tradotte in italiano. «Andrebbero meglio studiati anche i rischi relativi alla cybersicurezza, che rientrano tra gli aspetti di *safety* dei dispositivi approfonditi nelle fasi 1-2 di sviluppo. L'esempio potrebbe essere quello delle tecnologie usate nel sistema bancario», aggiunge infine l'esperto dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Milano.

CONCEZIONI COSTRUTTIVE PERFORMANTI

Laboratori di ricerca, di analisi, di produzione : affidate i vostri spazi ad un esperto. Dagard vi accompagna in ogni tappa del vostro progetto, dalla consulenza alla realizzazione del vostro ambiente a contaminazione controllata.



Costruiamo il vostro ambiente a contaminazione controllata

SOLUZIONI PERSONALIZZATE

Una gamma completa di prodotti (pareti, controsoffitti, porte, vetrate e accessori) e di servizi (preventivazione, progettazione, installazione, post-vendita,...).