

VOL 16 / ANNO 2021 / PAG 49-66

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Il contributo delle terapie digitali nella gestione delle malattie croniche: ambiti di applicazione e potenzialità





ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

Associate Editors

Davide Croce
Luca Degli Esposti
Francesco S. Mennini

Project Assistant

M. Chiara Valentino

Editorial Board

Patrizia Berto	Sergio Di Matteo
Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Giorgio W. Canonica	Martino Recchia
Mauro Caruggi	Edgardo Somigliana
Stefano Carugo	Enrico Torre
Davide Croce	Pierluigi Viale
Mauro De Rosa	

Progetto grafico e impaginazione: newattitude comunicazione

Stampa: Starprint Srl



www.makinglife.it

© MakingLife S.r.l. 2021

Volume n. 16 / 2021 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da MakingLife S.r.l. Piazza della Repubblica 10, 20121 Milano, Italia.

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di MakingLife S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Il contributo delle terapie digitali nella gestione delle malattie croniche: ambiti di applicazione e potenzialità

G.L. Colombo¹ | S. Zocchi² | G.M. Bruno¹

¹CEFAT - Centro di Economia e valutazione del Farmaco e delle Tecnologie sanitarie, Dip.to di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

²Intern. presso CEFAT

Corresponding author: giorgio.colombo@unipv.it

ABSTRACT

BACKGROUND

Digital therapies have been defined as technologies that deliver high-quality software-driven therapeutic interventions, based on scientific evidence obtained through methodologically rigorous and confirmatory clinical trials, to prevent, manage or treat a broad spectrum of physical, mental and behavioral conditions. This definition therefore emphasizes the plurality of therapeutic areas to which these therapies can be addressed and also the fact that the interventions are based on designing high quality software. These tools have the characteristic of offering not only a standardized treatment, but also a tailored one. Their diffusion process is led by the United States, but some European countries (such as, for example, Germany) provide for them the possibility of an access to the market and a reimbursement, with different reference frameworks from legislative, regulatory, and technology assessment process (HTA) point of view. The exponential growth of the digital therapies market is based on the need to control health costs related to the management of chronicity, costs that are often increased by poor adherence to prescribed treatments and patients' failure to conduct correct and healthy lifestyles. Digital therapies have the fundamental objective of helping people to change their behavior and lifestyle, while actively involving them in the treatment process.

MATERIALS AND METHODS

The work intends to offer a synthesis of the most recent scientific literature related to some areas of application of digital therapies, highlighting the rationale, the data supporting their effectiveness, and their ability to impact on health care costs. The analysis was focused specifically on the contribution of digital therapies and their develop-

ABSTRACT

BACKGROUND

Le terapie digitali sono state definite come tecnologie che offrono interventi terapeutici guidati da software di alta qualità, basati su evidenza scientifica ottenuta attraverso sperimentazione clinica metodologicamente rigorosa e confirmatoria, per prevenire, gestire o trattare un ampio spettro di condizioni fisiche, mentali e comportamentali. Questa definizione pone quindi l'accento sulla pluralità di aree terapeutiche a cui si possono rivolgere queste terapie e anche sul fatto che gli interventi si basano sulla progettazione di software di alta qualità. Questi strumenti presentano la duplice caratteristica di offrire un trattamento standardizzato, ma anche *tailored*. Il loro processo di diffusione è guidato dagli Stati Uniti, tuttavia alcuni Paesi d'Europa (come, ad esempio, la Germania) ne prevedono la possibilità di accesso al mercato e la rimborsabilità, con diversi quadri di riferimento dal punto di vista legislativo, regolatorio e del processo di valutazione tecnologica (HTA). La crescita esponenziale del mercato delle terapie digitali si basa sulla necessità di controllare i costi sanitari correlati alla gestione della cronicità, spesso incrementati dalla cattiva aderenza alle cure prescritte e alla mancata adesione dei pazienti a stili di vita corretti e salutari. Le terapie digitali si pongono l'obiettivo fondamentale di aiutare le persone a modificare il proprio il comportamento e stile di vita, coinvolgendole attivamente nel percorso di cura.

MATERIALI E METODI

Il lavoro intende offrire una sintesi della più recente letteratura scientifica relativa ad alcuni ambiti di applicazione delle terapie digitali, evidenziandone il razionale, i dati a supporto della loro efficacia e della loro capacità di impatto sulla spesa sanitaria. In particolare, è stato analizzato

ment potential in the field of chronic disease management and improvement of therapeutic adherence. To narrow the field, the study considered the evidence relating to the application of these tools to the treatment of insomnia and diabetes. For this purpose were consulted scientific search engines, such as Google Scholar and PubMed, and citation databases, such as Scopus, which made it possible to analyze various papers published in peer reviewed scientific journals, among which some review studies including meta-analysis.

RESULTS

Digital therapies applied to chronic insomnia have proven to be safe and effective on all clinically relevant outcomes, and their large-scale application leads to actual savings in primary care costs. In the context of diabetes, these therapies are associated with a significant reduction in glycosylated hemoglobin levels, an improvement in adherence to therapies and glycemic control. Many digital tools have also been developed in order to improve the therapeutic adherence of the chronically ill, which is a priority of health systems around the world, with encouraging results. However, digital therapies have not yet entered mainstream healthcare also due to some cultural obstacles, such as the lack of widespread digital literacy in the population and the poor knowledge of these tools even by professionals. In general, the strategies that appear to improve adherence to therapies include self-monitoring and self-management programs, but also simplified dosing regimens and direct involvement of pharmacists. Encouraging signals come from the pharmacy system, consisting of project proposals aimed at taking charge of the compliance of its customers-patients.

CONCLUSIONS

Given the data discussed, digital therapies could represent an important opportunity to improve the clinical management of serious diseases and to reduce their health and social costs also in our country. In Europe, and specifically in Italy, it is believed that the increase in the use of these tools and the consequent growth of their market will be conditioned by the development of models capable of allowing widespread access and reimbursement by public health services, but also to ensure adequate knowledge by patients and health professionals.

il contributo delle terapie digitali e il loro potenziale di sviluppo nell'ambito della gestione delle malattie croniche e del miglioramento dell'aderenza terapeutica. Volendo restringere il campo ad alcune aree, sono state analizzate le evidenze relative all'applicazione di questi strumenti al trattamento dell'insonnia e del diabete. A tale scopo, sono stati consultati motori di ricerca scientifica come Google Scholar e PubMed e banche dati citazionali come Scopus, che hanno consentito di analizzare diversi paper pubblicati su riviste scientifiche *peer reviewed*, tra cui alcuni studi di revisione comprensivi di meta-analisi.

RISULTATI

Le terapie digitali applicate all'insonnia cronica hanno dimostrato di essere sicure ed efficaci su tutti gli *outcome* clinicamente rilevanti, e la loro applicazione su larga scala determina un risparmio effettivo nei costi delle cure primarie. Nell'ambito del diabete, queste terapie si associano a una significativa riduzione dei livelli di emoglobina glicata, nonché a un miglioramento dell'aderenza alle terapie e del controllo glicemico. Moltissimi strumenti digitali sono stati inoltre sviluppati ai fini di migliorare l'aderenza terapeutica dei malati cronici, che rappresenta una priorità dei sistemi sanitari di tutto il mondo, con risultati incoraggianti. Tuttavia, le terapie digitali non sono ancora entrate nel *mainstream healthcare* anche a causa di alcuni ostacoli di ordine culturale, quali la mancanza di una alfabetizzazione digitale diffusa nella popolazione e la scarsa conoscenza di questi strumenti anche da parte degli addetti ai lavori. In generale, le strategie che sembrano migliorare l'aderenza alle terapie comprendono i programmi di auto-monitoraggio e di auto-gestione, ma anche i regimi semplificati di dosaggio e il coinvolgimento diretto dei farmacisti. Proprio dal sistema farmacia provengono dei segnali incoraggianti, che consistono in proposte progettuali mirate alla presa in carico della compliance dei propri clienti-pazienti.

CONCLUSIONI

Alla luce dei dati discussi, le terapie digitali potrebbero rappresentare un'occasione importante per migliorare la gestione clinica di importanti patologie e di ridurre i loro costi sanitari e sociali anche nel nostro Paese. In Europa, e in particolare in Italia, si ritiene che l'incremento nell'utilizzo di questi strumenti e la conseguente crescita del loro mercato sarà condizionata dallo sviluppo di modelli in grado di consentire accesso diffuso e rimborso da parte dei servizi sanitari pubblici, ma anche di garantire un'adeguata conoscenza delle terapie digitali da parte dei malati e dei professionisti della salute.

INTRODUZIONE

Le terapie digitali si collocano nel contesto della *digital health*, che l'Enciclopedia Treccani ha inserito nelle nuove parole del ventunesimo secolo, definendola come "l'insieme delle tecnologie dell'informazione e della comunicazione che contribuiscono a gestire le malattie e i rischi per la salute, nonché a promuovere la salute e il benessere".¹

Secondo la *Food and Drug Administration* (FDA), l'espressione *digital health* include diversi concetti quali la *mobile health* (mHealth), la *health information technology* (IT), l'*Intelligenza Artificiale* e il *Machine Learning* applicate ai processi sanitari, i cosiddetti *wearable devices* (dispositivi indossabili come *smartwatch* e braccialetti, ma anche visori di realtà aumentata), la tele-medicina e la medicina personalizzata.²

In particolare, l'OMS definisce la *mobile health* come una branca della *digital health* in forte espansione, che prevede l'adozione di tecnologie di tele-comunicazione *mobile* e multimediali integrate in sistemi di erogazione di assistenza sanitaria che divengono sempre più mobili e dipendenti dalle tecnologie *wireless*.³ Le applicazioni della *mobile health* includono l'utilizzo di dispositivi mobili nella raccolta di dati sanitari e clinici, il monitoraggio delle condizioni del paziente in tempo reale e la fornitura di assistenza tramite telemedicina.

Le terapie digitali si distinguono però dalle diverse declinazioni della *mobile health* – e in generale dalle migliaia di App sviluppate per aiutare le persone a promuovere la propria salute – perché hanno la peculiarità di essere state sottoposte all'approvazione delle autorità regolatorie e di essere soggette alla valutazione HTA (*Health Technology Assessment*), nonché di essere prescrittibili.

Secondo la *Digital Therapeutics Alliance*, che rappresenta la più autorevole associazione globale no profit del settore, le terapie digitali possono essere definite come tecnologie che "offrono interventi terapeutici guidati da software di alta qualità, basati su evidenza scientifica ottenuta attraverso sperimentazione clinica metodologicamente rigorosa e confirmatoria, per prevenire, gestire o

trattare un ampio spettro di condizioni fisiche, mentali e comportamentali".⁴ Questa definizione pone quindi l'accento sulla pluralità di aree terapeutiche a cui si possono rivolgere queste terapie e anche sul fatto che gli interventi si basano sulla progettazione di *software* di alta qualità.

Le terapie digitali rappresentano oggi un'innovativa e promettente opzione terapeutica che si sta dimostrando capace di migliorare gli esiti di una vasta gamma di malattie e di condizioni croniche, ma anche di disturbi mentali, neoplasie e dipendenze. La prima terapia digitale approvata dalla FDA, nel 2017, è reSET, un'App che eroga un programma di dodici settimane per trattare la dipendenza da sostanze psicotrope quali cannabis, cocaina, alcool e oppioidi, a cui hanno fatto seguito molti altri prodotti, per un totale di oltre venti terapie approvate, Tabella 1.

Molte startup biotecnologiche sono diventate partner di grosse aziende farmaceutiche investendo insieme a loro nello sviluppo, nella licenza e nella commercializzazione dei loro prodotti digitali. Nel 2019, il mercato globale delle terapie digitali ammontava a 1,7 miliardi di dollari, con stime pari a 9,4 miliardi di dollari entro il 2028 e un tasso annuo di crescita composto (CAGR) del 22,1% tra il 2020-2028. Altre fonti stimano addirittura che la soglia dei 9 miliardi di dollari possa realizzarsi nel 2025 e che l'adozione delle terapie digitali da parte dei pazienti cresca di oltre dieci volte entro il 2023,⁵ Figura 1.

Un'analisi delle sperimentazioni inerenti alle terapie digitali, condotta attraverso *ClinicalTrials.gov*, mostra che le terapie digitali si basano prevalentemente sullo sviluppo di App (42%), di piattaforme accessibili sul *web* (26%), di videogiochi (circa 9%), ma anche di esperienze di realtà virtuale (4%). Per quanto riguarda le patologie trattate, le più rappresentate riguardano l'area della salute mentale (34,56%), le patologie croniche come diabete, asma, BPCO e dolore cronico (19%), ma anche le dipendenze (12,5%), i disturbi del sonno (8,8%) e le patologie cardiovascolari (7,35%).⁷

La crescita esponenziale del mercato delle terapie di-

TABELLA 1

Tabella DTx aggiornata a marzo 2021. Osservatorio terapie avanzate

Nome	Azienda	Indicazione	Autorizzazione
BlueStar®	Welldoc	Diabete di tipo 1 e 2	USA, UK, Canada e Australia
CA Smoking Cassation	CureApp	Disassuefazione dal fumo	Giappone
Deprexis®	GAIA AG	Depressione	USA
EndeavorRx™	Akili Laboratories	Adhd nei bambini	USA
Elevida®	GAIA AG	Fatigue in sclerosi multipla	Germania
Freespira®	Freespira	Attacchi di panico e PTSD	USA
linsulia®	Voluntis	Diabete di tipo 2	USA, EU e Canada
Invirto	Sympatient GmbH	Disturbo d'ansia	Germania
Kaia Health™	Kaia Health	Dolore alla schiena	EU e USA
Kalmeda	CMOCRO / Mynoise GmbH	Acufene	Germania
Moovcare®	Sivan	Sintomi associati al cancro ai polmoni	Francia
M-sense	Newsenselab GmbH	Emicrania	Germania
Oleena™	Voluntis Mahana	Sintomi associati a neoplasia	USA
Propeller®	Propeller	Asma e COPD	USA e Canada
Rehappy	Rehappy GmbH	Salute post-ictus	Germania
reSET®	Pear Therapeutics	Dipendenza da sostanze	USA
reSET-0®	Pear Therapeutics	Dipendenza da oppiacei	USA
Selfapys Online	Selfapy GmbH	Depressione	Germania
Sleepio™	Big Health	Insonnia	UK
somnio	mementor DE GmbH	Disturbi del sonno	Germania
Somryst™	Pear Therapeutics	Insonnia cronica	USA
velibra®	GAIA AG	Disturbo d'ansia e panico	Germania
ViViRA	vira Health Lab GmbH	Dolore non specifico	Germania
Zanadio	aidhere GmbH	Obesità	Germania

gitali si basa sulla necessità di controllare i costi sanitari correlati alla gestione della cronicità, spesso incrementati dalla cattiva aderenza alle cure prescritte e alla mancata adesione dei pazienti a stili di vita corretti e salutari. Le terapie digitali si pongono l'obiettivo fondamentale di aiutare le persone a modificare il proprio il comportamento e stile di vita, coinvolgendole attivamente nel percorso di cura. La digitalizzazione del settore sanitario consente infatti ai pazienti di essere più *empowered* e di partecipare attivamente alla presa in carico della propria salute.⁸

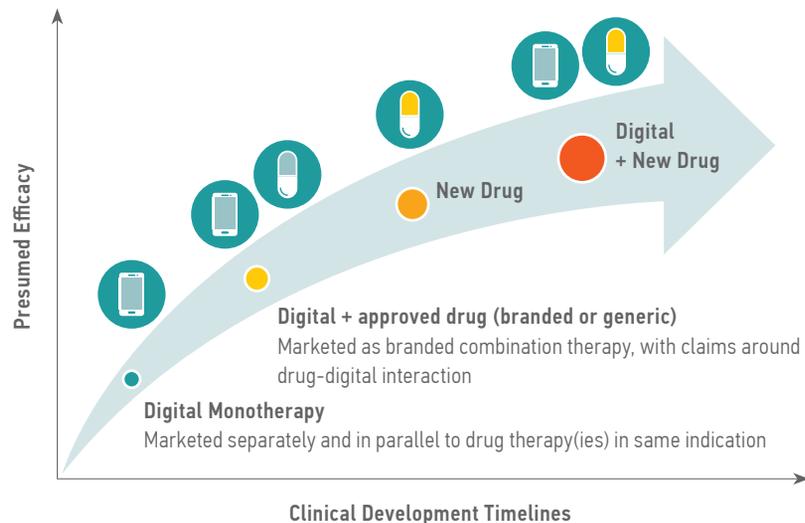
Spesso nel definire le terapie digitali si utilizza l'analogia con il farmaco e si afferma che anche la terapia digitale sarebbe dotata di un principio attivo – un software – responsabile del suo effetto terapeutico e degli effetti indesiderati. Rispetto alla scelta del principio attivo digi-

tale, questo può essere già disponibile nella letteratura scientifica (ad esempio, terapia cognitiva comportamentale), o venire creato *ex novo*, per esempio integrando diversi approcci (ad esempio, terapia cognitiva comportamentale, colloquio motivazionale, psico-educazione).⁹

Le terapie digitali rispettano un principio di equità perché tendono a superare le barriere geografiche e logistiche legate all'effettiva presenza e disponibilità su larga scala di trattamenti sicuri e di comprovata efficacia, consentendovi l'accesso a un'ampia fascia della popolazione. Inoltre, queste terapie hanno l'importante caratteristica di essere standardizzate, ma anche *tailored*, ovvero personalizzate in base al comportamento del paziente, che interagisce attivamente con il sistema, il quale a sua volta acquisisce i dati relativi alle condizioni di salute in *real time*.

FIGURA 1

Diverse combinazioni "farmaco-digitale" potrebbero essere introducibili nel mercato con diversi costi, tempi di sviluppo e valore terapeutico.⁶



Il processo di diffusione delle terapie digitali è guidato dagli Stati Uniti, ma alcuni Paesi d'Europa ne prevedono la possibilità di accesso al mercato e la rimborsabilità, con diversi quadri di riferimento dal punto di vista legislativo, regolatorio e del processo di valutazione tecnologica (HTA). Negli Stati Uniti esiste un quadro regolatorio per i *software-as-a-medical-device* (SaMD): come i farmaci tradizionali, le terapie digitali devono produrre la documentazione relativa ai *trial* clinici randomizzati prima di essere sottoposte al processo di approvazione *pre-market* per dimostrare efficacia e sicurezza. Tuttavia, diversamente dai farmaci, le terapie digitali possono necessitare di frequenti aggiornamenti durante il processo di autorizzazione. In merito a questa loro importante peculiarità, nel 2017 la FDA ha annunciato il *Software Pre-certification Pilot Program*, che ha come obiettivo lo sviluppo di un modello regolatorio che valuta la sicurezza e l'efficacia delle *software technologies* senza inibirvi l'accesso da parte dei pazienti.

Dal punto di vista regolatorio, in Europa le terapie digitali vengono classificate tra i dispositivi medici, ma il nuovo Regolamento MDR 2017/745 (Tabella 2), scritto e approvato prima che il concetto di Terapia Digitale emergesse nella discussione internazionale, non vi fa esplicitamente riferimento.

Attualmente in diversi Paesi del mondo come USA, Regno Unito, Francia e Germania, alcune terapie digitali

vengono rimborsate dal sistema pubblico o da soggetti privati. Negli Stati Uniti non esiste un sistema sanitario esteso e il pagamento delle cure digitali è a carico dei pazienti o, in alcuni casi, i costi sono coperti da altri soggetti. Per esempio, le assicurazioni sanitarie e le aziende ospedaliere stanno sviluppando e concedendo delle terapie digitali e anche alcune aziende statunitensi ne coprono i costi, offrendole ai propri dipendenti come forma di *welfare*.

Nel Regno Unito il *National Health System* (NHS) ha sviluppato un ampio catalogo di approcci digitali alla salute certificati e accessibili attraverso la *NHS App Library*. Tali approcci si basano su accordi con sviluppatori di App di sanità digitale ai fini di renderle disponibili gratuitamente agli assistiti. Devono essere però conformi a una serie di standard, compresa l'evidenza di *outcome* clinici, la sicurezza, la stabilità tecnica e la protezione dei dati.

Per quanto riguarda la Francia, esiste un esempio importante di modello di rimborso per una piattaforma digitale per la cura del diabete che si chiama *Diabeo*. È un dispositivo medico digitale per il dosaggio dell'insulina, per la quale la *Haute Autorité de Santé* (HAS) ha approvato il rimborso nei casi sia stata prescritta in un consulto di telemedicina, prassi approvata e riconosciuta dal 2019, che prevede un compenso ai medici.

L'approccio della Germania risulta particolarmente in-

TABELLA 2

Classificazione dei dispositivi medici, Regolamento MDR 2017/745

Classe I	Classe IIa	Classe IIb	Classe III
Dispositivi non invasivi	Dispositivi invasivi in relazione con gli orifizi del corpo diversi dai dispositivi a uso chirurgico non destinati a essere collegati a un dispositivo attivo o destinati a essere collegati a un dispositivo attivo della Classe I	Dispositivi non invasivi tesi a modificare la composizione biologica o chimica di cellule, tessuti umani, sangue, altri liquidi corporei o destinati a impianto o somministrazione nel corpo	Dispositivi invasivi utilizzati a diretto contatto con il cuore, il sistema circolatorio o il sistema nervoso centrale
Dispositivi invasivi a uso temporaneo	Dispositivi invasivi di tipo chirurgico per uso temporaneo	Tutti i dispositivi invasivi in relazione con gli orifizi del corpo diversi dai dispositivi invasivi di tipo chirurgico, non destinati a essere collegati a un dispositivo attivo o destinati a essere collegati a un dispositivo attivo della Classe I a lungo termine	Dispositivi attivi terapeutici che integrano o incorporano una funzione diagnostica che determina in modo significativo la gestione del paziente da parte del dispositivo
Tutti i dispositivi invasivi in relazione con gli orifizi del corpo diversi dai dispositivi invasivi di tipo chirurgico, non destinati a essere collegati a un dispositivo attivo	<ul style="list-style-type: none"> Dispositivi attivi terapeutici destinati a fornire o scambiare energia Software destinato a fornire informazioni di supporto a decisioni terapeutiche e diagnostiche Tutti i dispositivi attivi destinati a somministrare medicinali. Dispositivi per registrare immagini diagnostiche ottenute mediante raggi X Dispositivi che contengono nanomateriale con potenziale trascurabile di esposizione interna. 	<ul style="list-style-type: none"> Dispositivi impiantabili e invasivi a lungo termine Dispositivi che contengono nanomateriale con potenziale basso di esposizione interna 	Dispositivi che contengono nanomateriale con potenziale medio o alto di esposizione interna

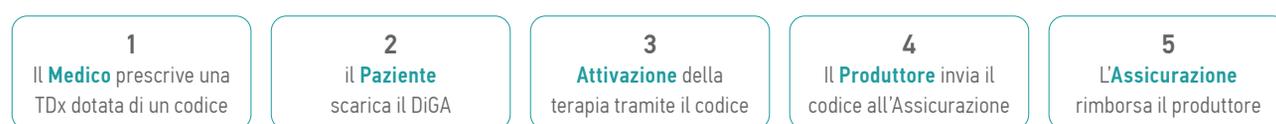
teressante, grazie alla recente approvazione del *Digital Healthcare Act*, un documento che sancisce la possibilità di un accesso rapido al mercato da parte delle terapie digitali. La normativa prevede la creazione di un percorso di approvazione rapida per i prodotti digitali. Dal maggio 2020 i fornitori di App mediche possono presentare istanza di *fast-track* all'agenzia regolatoria tedesca *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* (BfArM), fornendo una documentazione che supporti l'approccio scientifico alla soluzione sviluppata e le informazioni tecniche sulla sicurezza dei dati, sui test di funzionalità e sui risultati offerti dell'App, Figura 2.

Il modello della Germania è considerato un possibile ri-

ferimento anche per il nostro Paese, dove, al momento, non esiste alcuna terapia digitale prescrivibile e rimborsabile dal nostro Servizio Sanitario Nazionale. A questo proposito, il progetto di Fondazione Smith Kline "*Terapie Digitali per l'Italia*" – realizzato tra luglio 2019 e dicembre 2020 – si è posto l'obiettivo di analizzare le condizioni necessarie per consentire un accesso diffuso alle terapie digitali anche in Italia. Consiste in un volume programmatico rivolto alla diffusione di conoscenze aggiornate sul tema delle terapie digitali, che intende offrire uno stimolo alla discussione per le Istituzioni e per le realtà scientifiche e sociali. Gli autori di questo documento hanno messo in luce alcuni punti critici relativi allo svi-

FIGURA 2

Prescrizione e procedure di rimborso per applicazioni di salute digitale in Germania



Elaborazione da https://hih-2025.de/wp-content/uploads/2020/03/2020-03-06-hih_FastTrack_english-magazin-version.pdf

luppo delle terapie digitali, come i problemi in materia di tutela della riservatezza dei dati del paziente (*privacy*) e di minacce informatiche (*security*), la mancanza di chiarezza sulle regole delle sperimentazioni cliniche e sulle competenze del Ministero della Salute e di AIFA, ma anche gli ostacoli culturali legati alla scarsa conoscenza di queste nuove opzioni terapeutiche, nonché la limitata competenza digitale della popolazione.¹⁰

MATERIALI E METODI

Il presente lavoro intende offrire una sintesi della più recente letteratura scientifica relativa ad alcuni ambiti di applicazione delle terapie digitali, evidenziandone il razionale, i dati a supporto della loro efficacia e della loro capacità di impatto sulla spesa sanitaria. In particolare, è stato analizzato il contributo delle terapie digitali e il loro potenziale di sviluppo nell'ambito della gestione delle malattie croniche e del miglioramento dell'aderenza terapeutica. A tale scopo, sono stati consultati dei motori di ricerca scientifica come *Google Scholar* e *PubMed* e banche dati citazionali come *Scopus*, che hanno consentito di analizzare diversi *paper* pubblicati su riviste scientifiche *peer reviewed*, tra cui alcune rilevanti *review* comprensive di meta-analisi. Per quanto riguarda i dati epidemiologici relativi al contesto italiano e al profilo di aderenza della popolazione, sono stati consultati il *Rapporto Osmed* e dati resi pubblici da Federfarma.

RISULTATI

L'IMPATTO DELLE TERAPIE DIGITALI SULLA SPESA SANITARIA: IL CASO DI SLEEPPIO

L'insonnia cronica è un disturbo caratterizzato da un'alterazione importante della qualità e della durata del sonno, che può manifestarsi come la persistente difficoltà ad addormentarsi o come la tendenza a svegliarsi ripetutamente durante la notte. Questo disturbo si associa a difficoltà significative nel funzionamento della persona durante il giorno, a livello di rapporti interpersonali, ma anche di capacità lavorative, andando a intaccare il piano comportamentale e il tono dell'umore

e, più in generale, compromettendo la qualità della vita. L'insonnia interferisce pesantemente con il benessere psico-fisico delle persone e rappresenta un fattore di rischio per una serie di disordini mentali e di disturbi organici quali ansia, depressione, abuso di alcol e disturbi cardio-vascolari. Sul piano economico, la spesa sanitaria correlata al trattamento dell'insonnia cronica, negli Stati Uniti, è pari a 30-70 miliardi di dollari.¹¹

Nel Regno Unito, circa il 38% degli individui presenterebbero sintomi di insonnia, con una prevalenza di insonnia diagnosticata pari al 5,8%. Perciò, il trattamento dell'insonnia si configura come una priorità per la sanità pubblica, con costi associati alla sua gestione che si aggirano intorno ai 40 miliardi di sterline, adducibili al calo di produttività e all'aumento delle spese sanitarie legate alla cura delle patologie co-occorrenti. In genere, l'insonnia è gestita dai professionisti sanitari attraverso indicazioni verbali ai loro pazienti e un'educazione sulla cosiddetta "igiene del sonno", oltre che con la prescrizione di farmaci ipno-inducenti.¹²

Un esempio di terapia digitale indicata per l'insonnia che ha una prassi d'uso consolidata è *Sleepio*. Nel Regno Unito, grazie a una *partnership* con il NHS, questa terapia è liberamente accessibile in diverse regioni: otto milioni di utenti ne beneficiano nell'area metropolitana di Londra e oltre due milioni nella *Thames Valley*. Negli USA, invece, grazie ad aziende che hanno inserito questa terapia nei piani di *benefit* per i propri dipendenti, oltre dodici milioni di persone possono avere un accesso gratuito a questo trattamento, che si basa su tecniche *evidence-based* di terapia cognitivo-comportamentale applicata all'insonnia (CBT-I) ed è clinicamente validato da oltre trenta pubblicazioni scientifiche *peer-reviewed*, inclusi otto studi clinici randomizzati.

La terapia cognitivo-comportamentale è infatti considerata il trattamento di prima linea per l'insonnia cronica secondo le linee guida più recenti (*American Academy of Sleep Medicine* e *American College of Physicians*), è ritenuta efficace anche a lungo termine e presenta un profilo rischio-beneficio vantaggioso rispetto alle opzioni farmacologiche.

Tuttavia, il numero limitato di terapisti certificati e la loro presenza non omogenea non garantisce a tutti i pazienti la disponibilità di questo trattamento. La difficoltà di accesso alle cure si è intensificata a causa delle restrizioni imposte dalla pandemia da Covid-19, che ha limitato anche le interazioni faccia-a-faccia tra professionisti della salute mentale e i pazienti. Altri aspetti che limitano l'accesso alla CBT sono la difficoltà purtroppo ancora associata alla ricerca di una cura psicologica, spesso vissuta come stigmatizzante, e i costi delle terapie.¹¹

Sleepio è una terapia digitale basata su un programma standardizzato e automatizzato che include l'intero range delle tecniche cognitivo-comportamentali utilizzate per l'insonnia. È stata progettata per gli adulti che desiderano migliorare il loro sonno ed è disponibile attraverso un sito web e un'App iOS. Il corpo di ricerca a supporto della sua efficacia è ampio e la sua fruizione è stata correlata a diversi *outcome* clinici quali il tempo di addormentamento e il numero di risvegli notturni,¹³ alla diminuzione di sintomi ansioso-depressivi, ma anche a un aumento nella produttività sul lavoro.¹⁴

L'utilizzo di *Sleepio* risulta associato a una riduzione nell'utilizzo dei farmaci secondo i *self-report* dei pazienti.¹⁵ Inoltre, l'impatto economico del pubblico accesso a *Sleepio* sul NHS in termini di costi connessi alle cure primarie e alle prescrizioni mediche è stato analizzato utilizzando dei *real-world data*. È stato preso in considerazione il caso della regione della *Thames Valley*, dove l'accesso a questa terapia è libero, tra l'ottobre 2018 e il gennaio 2020. Il database si avvale di un set di dati raccolti grazie alla collaborazione di nove medici

di medicina generale e include una popolazione di oltre diecimila pazienti. Il risparmio totale nelle 65 settimane di follow-up si è rivelato pari a £71.027, che corrispondono a £6,64 per persona e circa £70,44 per gli utilizzatori di *Sleepio*. I risparmi nella spesa sanitaria connessa alle cure primarie consegue principalmente alla riduzione nel numero di prescrizioni: l'adozione di *Sleepio* a livello nazionale è considerata in grado di ridurre la spesa sanitaria di 20 milioni di sterline nel primo anno di utilizzo,¹² Tabella 3.

La terapia digitale approvata dalla FDA e indicata per l'insonnia cronica si chiama invece *Somryst* e viene erogata tramite un *software* installato su un dispositivo mobile, che si basa proprio sulle tre componenti terapeutiche primarie della CBT-I *evidence-based*: restrizione del sonno personalizzata, controllo degli stimoli e ristrutturazione cognitiva. Il programma si avvale di sei moduli interattivi che rispecchiano la struttura di una tradizionale CBT-I, basata sulla frequenza settimanale del trattamento per un periodo da sei a otto settimane consecutive, che arriva a nove settimane se di considerano la baseline e le valutazioni post-trattamento. L'intervento si basa su testi, feedback grafici, animazioni e illustrazioni, quiz, test, video-vignette e video con interventi di esperti, e sull'invio di notifiche per promuovere l'aderenza al trattamento. Inoltre, *Somryst* si avvale di un diario quotidiano del sonno in cui i pazienti si auto-monitorano e registrano parametri quali l'orario in cui vanno a letto e quello in cui si addormentano e i loro *self-reports* sulla gravità dell'insonnia percepita. I dati vengono successivamente elaborati da un algoritmo

TABELLA 3

Proiezione della riduzione nel costo delle cure primarie associate al lancio di *Sleepio*

	1 anno	65 settimane	2 anni	3 anni
Per person (95% CI)	£4,66 (£3,20 – £6,13)	£6,64 (£4,60 – £8,67)	£13,00 (£9,15 – £16,84)	£ 21,48 (£ 15,22 – £ 27,75)
Per <i>Sleepio</i> user	£ 49,52	£ 70,44	£ 138,00	£ 228,07
Nine practices	£ 49.930	£ 71.027	£ 139.144	£ 229.967
Buckinghamshire	£ 207.640	£ 295.374	£ 578.648	£ 956.347
Thames Valley	£ 884.298	£ 1.257.936	£ 2.464.343	£ 4.072.885
England	£ 21.523.042	£ 30.617.071	£ 59.979.956	£ 99.130.468

che personalizza la *sleep restriction therapy* a intervalli regolari nelle nove settimane. Inoltre, un aspetto molto interessante è che *Somryst* include un *clinician dashboard* che sintetizza i dati sull'uso della terapia da parte del paziente consentendo al curante di monitorare in tempo reale i suoi progressi. È importante sottolineare che attualmente questa terapia digitale è considerata un trattamento non farmacologico e non invasivo per il trattamento dell'insonnia cronica che pone pochi rischi per la sicurezza, ma dovrebbe essere usato solo sotto la supervisione di un professionista della salute mentale e non intende sostituirsi ad alcun trattamento farmacologico. Le restrizioni sul sonno imposte dal programma possono esacerbare la sonnolenza nelle prime fasi della terapia, perciò non deve essere usato in alcune tipologie di pazienti.

IL CONTRIBUTO DELLE TERAPIE DIGITALI ALLA GESTIONE DEL DIABETE

Nel 2017 una quota pari al 26,6% del mercato delle terapie digitali era detenuta dall'area terapeutica del diabete e ci si aspetta che il *trend* sia in aumento costante nell'epoca post-Covid, tanto che viene stimata una crescita del 22,0% tra il 2018 e il 2025.¹⁶

Il diabete rappresenta la settima causa di morte negli Stati Uniti e affligge il 9,5% della popolazione, che corrisponde a 29,1 milioni di Americani; oltre il 95% dei pazienti sono affetti da diabete di tipo 2, che risulta fortemente associato a fattori di rischio comportamentali quali seguire una dieta ipercalorica e non praticare sufficiente attività fisica. Per quanto riguarda l'impatto sulla spesa sanitaria, i costi connessi alla cura di questa patologia sono pari a 245 miliardi di dollari annui. In Italia si stimano quattro milioni di pazienti diabetici, di cui oltre tre milioni e mezzo affetti da diabete di tipo 2. A questi andrebbero aggiunti i pazienti non diagnosticati, per un numero complessivo che potrebbe superare complessivamente i cinque milioni.¹⁷

La gestione clinica del diabete prevede di garantire un'educazione sanitaria ai pazienti, basata sulla divulgazione di linee guida riguardanti la corretta alimenta-

zione, i livelli di attività fisica necessari a mantenersi in salute, l'interruzione del fumo di sigaretta, ma anche l'importanza di assumere correttamente i farmaci antidiabetici a uso orale o, eventualmente, di rispettare la terapia con insulina. Per gestire il diabete con successo, i pazienti dovrebbero inoltre adottare una serie di altri comportamenti come il monitoraggio frequente dei livelli di zucchero nel sangue, ma solo il 16% dei malati riferisce una piena adesione a tutte queste prescrizioni.¹⁸

Il diabete è una malattia cronica caratterizzata da livelli elevati di glucosio nel sangue che possono causare danni importanti al cuore, ai vasi sanguigni, alla vista, ai reni. Rispetto ad altre patologie, la sua corretta gestione rende necessario l'utilizzo di molti dispositivi medici quali siringhe, penne e pompe per insulina, ma anche di dispositivi di monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue. Alla luce dell'impegno quotidiano che è richiesto al paziente per l'auto-gestione, il diabete è forse la patologia cronica che meglio si presta all'utilizzo di dispositivi mobili elettronici: i pazienti possono sentirsi notevolmente supportati e rassicurati da un sistema che consente di condividere i dati inerenti al proprio stato di salute con il medico e che motiva ad assumere comportamenti positivi per la propria salute.

Le centinaia di App sviluppate negli ultimi anni con l'obiettivo di supportare il paziente diabetico nel controllo della sua malattia, nonché il pancreas artificiale, rappresentano alcuni dei recenti strumenti digitali applicati al diabete.¹⁹ A supporto della crescente prassi di sfruttare le possibilità aperte dalla tecnologia per facilitare il *self-management* del diabete, esistono una serie di recenti *review* sistematiche e di meta-analisi comprensive di *trials* clinici, che evidenziano effetti significativi degli interventi di *digital health* nel controllo glicemico soprattutto nel diabete di tipo 2. La maggior parte dei lavori selezionati ha evidenziato infatti un decremento significativo nei livelli di emoglobina glicata come *outcome* dei trattamenti. Gli interventi più efficaci includono la connessione del paziente al proprio *health care team* attraverso una comunicazione bidirezionale, l'analisi dei dati di salute generati dal paziente, un per-

corso educativo e feedback personalizzati. Purtroppo, l'adozione degli strumenti digitali da parte dei pazienti diabetici è ancora poco diffusa probabilmente a causa di una carenza di alfabetizzazione digitale e di interoperabilità dei dati: avere una singola visione dei dati rilevati in formato condivisibile per i professionisti della salute è ancora un obiettivo da raggiungere pienamente e ciò comporta un maggior carico di lavoro e la marginalizzazione di chi non possiede le competenze minime, ma anche tempo sufficiente o una mentalità adatta a superare gli ostacoli. Di conseguenza, solo una minoranza di professionisti sanitari e di pazienti scaricano abitualmente i dati dal loro dispositivo, citando una serie di ragioni che includono difficoltà tecniche ed esaurimento cognitivo. Ovviamente, il fatto di visionare i dati retrospettivamente e infrequentemente fa perdere valore e potenzialità a questo tipo di strumenti.^{20,21}

Blue Star è la prima terapia digitale indicata per il diabete di tipo 2, approvata dalla FDA nel 2014 come Dispositivo di Classe II e rimborsata in alcuni casi da piani privati di assicurazione negli Stati Uniti, dove è prescrivibile e distribuita nelle farmacie. È disponibile anche in Canada, nel Regno Unito e in Australia.²² I dati della *Digital Therapeutics Alliance* riferiscono una diminuzione media dei livelli di emoglobina glicata di rilevante impatto clinico (1,7-2 punti di media) nei primi 3-6 mesi di utilizzo, oltre a un miglioramento dell'aderenza terapeutica e a un miglior controllo glicemico. Questi *outcome* clinici sono stati dimostrati da più di quaranta pubblicazioni scientifiche *peer-reviewed*.

La terapia si avvale di una App per smartphone o, in alternativa, di una versione web attiva on-line ma anche off-line, perché la FDA impone il requisito *always-on* (ossia di completa accessibilità anche in assenza di rete). In ogni caso, vi è un collegamento con dispositivi quali bilance, misuratori di pressione e di glicemia o smart watch. Il trattamento fornisce linee guida quotidiane ai pazienti attraverso una serie di messaggi automatizzati che vengono personalizzati in base ai dati raccolti dal programma, grazie a un sistema di intelligenza artificiale: le indicazioni date al paziente si basa-

no su parametri effettivamente rilevati quali glicemia, peso, pressione. Inoltre, il medico curante può visionare in tempo reale le rilevazioni sul paziente, possibilità che gli consente un costante monitoraggio delle sue condizioni.

Questa terapia digitale assume un approccio educativo e motivazionale al paziente diabetico, orientandolo a una gestione attiva della patologia, e fornisce un coaching in tempo reale nonché un tempestivo supporto individualizzato. Invece di seguire il tipico protocollo per cui il paziente testa i suoi parametri sanguigni a intervalli regolari durante il giorno, *BlueStar* guida il paziente ad apprendere il momento ottimale per testare il livello di zucchero nel sangue fornendo un quadro più accurato delle fluttuazioni quotidiane in risposta a stimoli ambientali. La rilevanza di questo approccio è evidente se si considera che solo il 55% delle persone con diabete di tipo 2 riferisce di aver ricevuto un'educazione sulla malattia e, successivamente alla loro diagnosi iniziale, gli incontri con il medico sono tipicamente limitati a uno scambio di 15 minuti alcune volte all'anno. In altre parole, i pazienti diabetici sono lasciati spesso soli a gestire la loro complessa condizione e la maggior parte degli interventi importanti per la gestione della propria malattia vengono eseguiti direttamente dal paziente, in genere da solo nella propria casa.

Inoltre, gli interventi di *mobile health* sono considerati potenzialmente efficaci nel diminuire i livelli di *distress* e di depressione negli adulti con diabete, con ripercussioni positive sulla gestione della malattia. La depressione maggiore rappresenta infatti una comorbilità importante nei pazienti diabetici, con una prevalenza stimata del 15-20% rispetto al 2-9% della popolazione generale. Nei pazienti con diabete di tipo 2, la depressione maggiore è associata a un aumento della mortalità pari a 2-3 volte, mentre la depressione subclinica a un incremento di 1,7 volte; la depressione aumenta anche il rischio di crisi iper-glicemiche e di complicanze. La deflessione del tono dell'umore e dei livelli di energia tipici di questa condizione possono comportare una diminuita capacità di prendersi cura di sé, intesa come motivazione a

perseguire uno stile alimentare corretto, a fare il giusto esercizio fisico, ad aderire alle terapie farmacologiche e a mettere in atto i monitoraggi necessari.²³

IL POTENZIALE DELLE TERAPIE DIGITALI NEL MIGLIORARE L'ADERENZA TERAPEUTICA

Secondo un'indagine condotta dall'Istituto Mario Negri, che ha coinvolto i referenti di circa 250 associazioni di pazienti, le applicazioni maggiormente utilizzate tra gli iscritti sarebbero quelle destinate a migliorare l'aderenza terapeutica, che sono considerate anche le tipologie di prodotto a cui auspicabilmente clinici, istituzioni e sviluppatori dovrebbero lavorare, subito dopo i servizi di tele-medicina.¹

Secondo l'OMS, l'aderenza alle terapie sarebbe descrivibile come "il comportamento di ogni individuo in relazione all'assunzione di farmaci (dosi, tempi e frequenza) per l'intera durata della terapia in relazione alle indicazioni del medico curante o di chiunque abbia prescritto il farmaco". Nel 2001 questa definizione è stata ampliata, includendo nel concetto di aderenza terapeutica "la misura in cui la persona è in grado di mantenere un comportamento corrispondente a quanto raccomandato dai professionisti sanitari sia nell'assumere i farmaci prescritti, sia nel seguire una dieta corretta e nell'attuare dei cambiamenti nello stile di vita, ma anche nell'utilizzare correttamente dispositivi medici e apparecchiature sanitarie e nel presentarsi alle visite di controllo programmate".²⁴

I dati sull'aderenza terapeutica provenienti da diversi Paesi d'Europa, inclusa l'Italia, mostrano livelli di aderenza preoccupanti per alcune patologie come asma e BPCO, insufficienza cardiaca e diabete di tipo 2. In generale, per tutti questi pazienti, la caduta dei tassi di aderenza sarebbe massima tra i sei e i dodici mesi dall'inizio della terapia.

La mancata adesione rappresenta un fattore di rischio per eventi acuti avversi, con costi umani e sanitari molto elevati. In Paesi come l'Italia, la Francia e il Regno Unito, le patologie da abbandono delle terapie possono portare a 8.000-12.000 decessi ogni anno, con costi sa-

nitari compresi tra i 7 e i 10 miliardi di euro. Nel 2013 in Italia si sono registrati dodicimila ricoveri di pazienti diabetici per ipoglicemia acuta, con una spesa sanitaria pari a 48 milioni di euro.²⁵

L'Istat ha stimato che in Italia la prevalenza del diabete è fortemente correlata con l'età e supera il 20% negli over 75. Il costante aumento del numero di persone diabetiche è legato all'invecchiamento della popolazione, variabile cui si aggiungono il miglioramento delle terapie e l'aumento dei tassi di sopravvivenza, l'anticipazione delle diagnosi e la prevalenza dei principali fattori di rischio, quali il sovrappeso e l'inattività fisica.²⁶ Nel caso del diabete, infatti, la scarsa aderenza terapeutica è una ragione comune, prevenibile, ma difficile da affrontare del fallimento delle cure, con peggioramento dello stato glicemico e relative complicazioni, che si associa a maggior morbilità e mortalità e un aumento della spesa sanitaria.²⁷

Attualmente, esistono oltre 400 applicazioni per *smartphone* che si pongono l'obiettivo di migliorare l'aderenza terapeutica. Per fare un esempio concreto si può citare *Digimeds*, una piattaforma di telemedicina con un sensore ingeribile, un patch indossabile e un'App per monitorare i dati sanitari. *KYT Adhere*, invece, è una vera e propria terapia digitale basata su un sistema di intelligenza artificiale che ha dimostrato di essere capace di migliorare l'aderenza terapeutica del 22,9%; il suo costante utilizzo per tre mesi è correlato alla diminuzione dei livelli di emoglobina glicata dell'1,2%. Questa terapia si basa fondamentalmente sull'utilizzo di *reminders* e di premi: prima di essere assunta, la pillola deve essere mostrata alla videocamera, che ne registra l'assunzione. Inoltre, i pazienti che aderiscono alle terapie vengono ricompensati con dei *Kyt Points* che vengono convertiti in denaro e non in altri sistemi quali i voucher o i coupons.²⁷

I motivi addotti dai pazienti per la mancata aderenza sono la dimenticanza, il disagio dato dagli effetti collaterali, la convinzione di essere guariti, la scarsa fiducia verso i farmaci o il costo delle terapie, eventualità purtroppo possibile in quanto in Italia esiste la non conce-

dibilità di farmaci prescritti al di fuori delle note AIFA o in alcuni casi, la loro presenza in fascia “C”. Altre motivazioni includono la consapevole decisione di saltare una dose, fattori di resistenza emotiva e mancanza di informazioni adeguate.^{28,29}

Anche i medici possono avere delle responsabilità nella scarsa aderenza: spesso non forniscono al paziente informazioni chiare sulla terapia prescritta in termini di posologia, intervallo tra le dosi, particolari avvertenze da seguire, possibile insorgenza di eventi avversi, nonché sui benefici attesi dalla corretta assunzione del farmaco e sull'importanza di una *compliance* adeguata. Raggiungere l'obiettivo di un'aderenza ottimale è particolarmente complesso nel caso di malati cronici che devono assumere farmaci per lunghi periodi di tempo. Per molte terapie (anti-ipertensiva, ipoglicemizzante, ipolipemizzante) è indispensabile la continuità della cura, anche per molti anni. Inoltre, i pazienti con patologie croniche, e in particolare quelli più anziani, possono essere gravati da comorbidità e sottoposti a regimi di politerapia, fattori che rendono l'aderenza al trattamento ancora più complessa.³⁰

Una panoramica di revisioni sistematiche, condotta dai ricercatori del *Cochrane Collaboration*,³¹ studia gli effetti degli interventi attuati nella pratica clinica per migliorare l'efficacia delle terapie farmacologiche e riassume i dati di 75 revisioni sistematiche pubblicate fino al 2012. Complessivamente, le strategie che sembrano migliorare davvero l'aderenza comprendono i programmi di auto-monitoraggio e auto-gestione, ma anche i regimi semplificati di dosaggio e il coinvolgimento diretto dei farmacisti.³² La meta-analisi di Simpson e colleghi³³ – che prende in considerazione i risultati di ventuno studi che hanno coinvolto oltre quarantamila pazienti affetti da diversi tipi di patologie croniche – ha messo in evidenza una robusta correlazione tra l'aderenza alla terapia farmacologica e i tassi di mortalità: per i pazienti con una buona *compliance* il rischio di mortalità era circa la metà rispetto ai soggetti con una scarsa aderenza terapeutica.¹² Figura 3.

Attualmente nel nostro Paese esistono segnali im-

portanti da parte del sistema farmacia che si propone come parte attiva per prevenire i costi umani ed economici connessi alla mancata aderenza alle terapie. A questo proposito, la *Pharmaceutical Care* è definita proprio come “il contributo del farmacista a garantire la salute dei pazienti in modo tale da ottimizzare le terapie e favorire il raggiungimento degli obiettivi terapeutici”.³⁴ Molti studi hanno dimostrato come il far-

FIGURA 3

Associazione tra aderenza alle terapie e mortalità.³³

Study

Harmful drug therapy

Cardiac arrhythmia suppression trial 1996^{w4}

University Group Diabetes Project 1970^{w22} 1971^{w18}

Total (95% CI)

Total events: 49 (good adherence), 4 (poor adherence)

Test for heterogeneity: $\chi^2=0.43$, $df=1$, $P=0.51$, $I^2=0\%$

Test for overall effect: $z=2.03$, $P=0.04$

Beneficial drug therapy

Coronary Drug Project Research Group 1980^{w1}

Wei et al 2002^{w5}

Cotter et al 2004^{w6}

β blocker heart attack trial (men) 1990^{w2}

β blocker heart attack trial (women) 1993^{w3}

Wei et al 2004^{w7}

Canadian amiodarone myocardial infarction arrhythmia trial 1999^{w8}

San Andres Rebollo et al 2004^{w9}

Cohn et al 2002^{w10}

Garcia de Olalla et al 2002^{w11}

Grimwade et al 2005^{w12}

Hogg et al 2002^{w13}

Paterson et al 2000^{w14}

Wood et al 2003^{w15}

Physicians health study 1994^{w16}

West of Scotland prevention study 1997^{w17}

Howell et al 2004^{w19}

Miura et al 2001^{w20}

Dobbels et al 2004^{w21}

Total (95% CI)

Total events: 832 (good adherence), 898 (poor adherence)

Test for heterogeneity: $\chi^2=14.34$, $df=18$, $P=0.71$, $I^2=0\%$

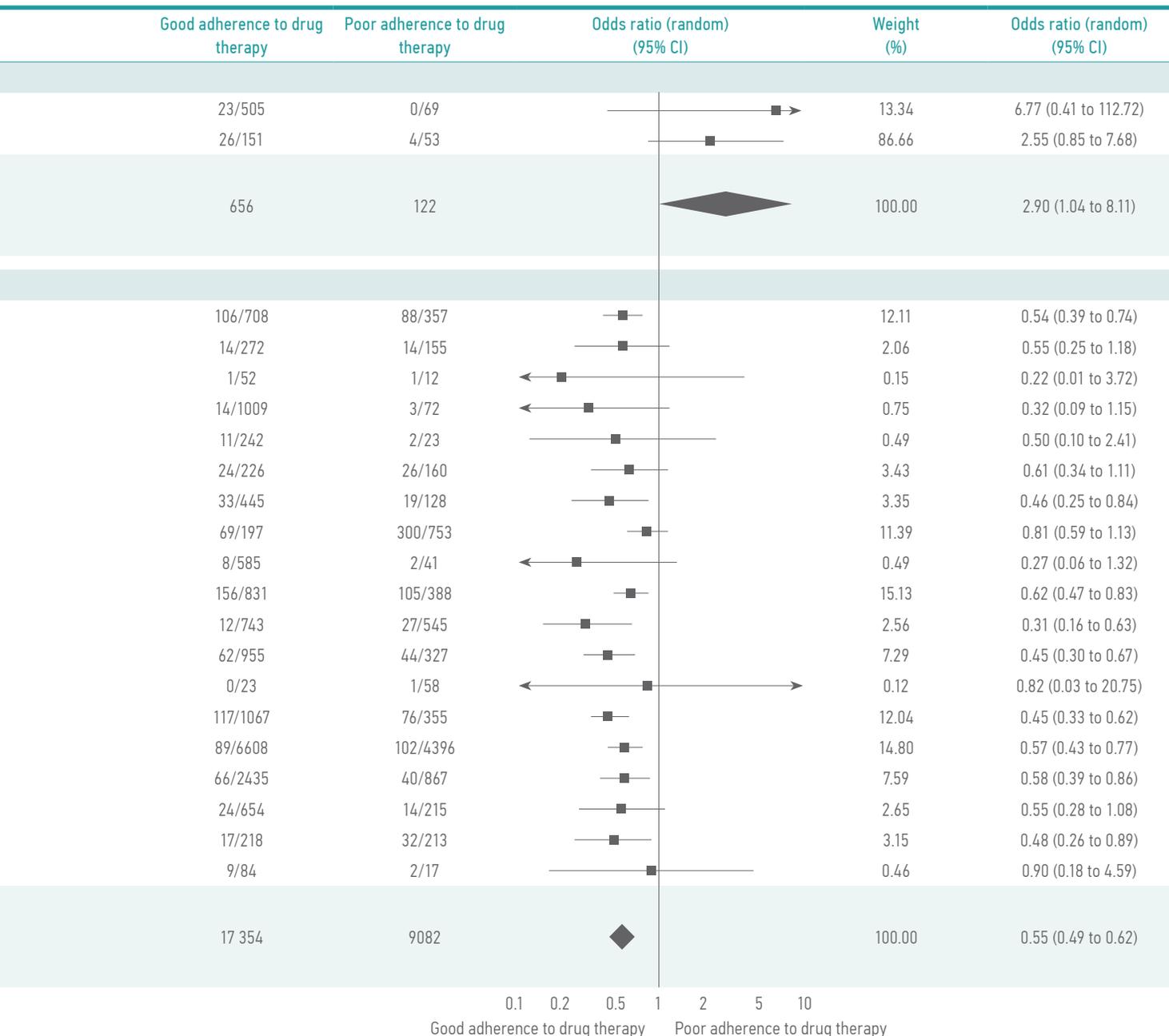
Test for overall effect: $z=10.54$, $P<0.0001$

Simpson et al, 2006

macista, fornendo servizi di *Pharmaceutical Care*, può concretamente migliorare gli *outcome* clinici delle terapie, lavorando in team con gli altri operatori sanitari, ma soprattutto con il paziente stesso.

A partire da questo scenario, che pone enfasi sulla potenzialità della figura del farmacista, si può evidenziare un progetto di Federfarma Lombardia rivolto proprio al miglioramento dell'aderenza terapeutica, e pensato soprattutto per i pazienti cronici in politerapia. L'iniziativa,

per ora in fase progettuale, va nella direzione di porre il farmacista come protagonista di un importante servizio a miglioramento dell'aderenza terapeutica, che si iscrive nella tradizione dei pillolieri, ma ne rappresenta un'evoluzione e si rivolge prevalentemente a pazienti over 75, ai plurimedicati che assumono almeno cinque farmaci e ai pazienti che assumono farmaci complessi nel loro utilizzo. Il progetto prevede la messa in campo di uno studio pilota su qualche centinaio di farmacie,



che si basa sull'assegnazione di alcuni pillolieri *elettronici* a ogni farmacia, programmabili da un apposito gestionale. I pillolieri vengono preparati dal farmacista settimanalmente o mensilmente in base alla prescrizione medica, grazie a un database dei pazienti presi in carico, con costi molto contenuti. Il sistema prevede un allarme ottico-acustico per ricordare l'assunzione del farmaco al paziente o al *caregiver*. Un aspetto interessante di questo sistema è che la mancata assunzione o anche l'errore nell'assunzione del farmaco è segnalata acusticamente e comporta l'invio di un messaggio informativo al *caregiver* o al medico. Qualora le forme farmaceutiche non fossero compatibili con la dimensione delle celle o si trattasse di forme liquide, viene inserito un *reminder*. Questo progetto si colloca nell'ambito dei servizi offerti dalle farmacie per la gestione del malato cronico, ovvero: il monitoraggio dell'aderenza terapeutica e dell'appropriatezza prescrittiva, la distribuzione di farmaci e la stampa dei promemoria in farmacia, i servizi di screening e di auto-analisi, la telemedicina (Holter e ECG) e il monitoraggio di parametri fisiologici quali la pressione arteriosa, la saturazione, ecc.

Le iniziative delle farmacie a favore del miglioramento dell'aderenza alle terapie per i malati cronici sono considerate uno strumento importante per migliorare lo stato di salute e ridurre i costi per il nostro SSN, che possono sfruttare la capillarità della farmacia sul territorio e il rapporto fiduciario dei clienti-pazienti con la figura del farmacista. Considerando che le principali patologie croniche comportano dei costi correlati agli eventi acuti valutabili in 5-7 miliardi di euro annui per nazione, anche solo la riduzione del 10% porterebbe un risparmio economico di 600 milioni di euro annui in Lombardia.²⁵

DISCUSSIONE

Le terapie digitali offrono l'indiscusso vantaggio di garantire un accesso costante (24/7) ai trattamenti, abbattendo le barriere geografiche e logistiche che limitano l'accesso a cure di qualità e consentendo una fruizione delle terapie in un contesto privato, variabile particolarmente importante per chi si trova in con-

dizioni vissute come stigmatizzanti quali le patologie mentali. Inoltre, le terapie digitali hanno il vantaggio di essere state sottoposte a valutazione HTA e di aver dimostrato di essere sicure ed efficaci grazie alla loro sperimentazione attraverso trial clinici. Infine, si tratta di trattamenti standardizzati, ma contemporaneamente personalizzati; il rationale alla base del loro sviluppo si fonda sull'idea che il paziente possa diventare protagonista attivo del proprio processo di cambiamento.

Un ulteriore punto di forza di questi sistemi risiede proprio nella personalizzazione della terapia, che si basa sulle risposte e sui progressi dei pazienti o su altri indicatori, ma anche nella possibilità di offrire un monitoraggio clinico in tempo reale dei progressi del paziente che consente l'adattamento dei trattamenti al bisogno.¹¹

Le terapie digitali applicate all'insonnia hanno dimostrato di essere efficaci su tutti gli *outcome* clinicamente rilevanti, quali il tempo di addormentamento, la durata del sonno, la quantità di risvegli e la diminuzione dei disturbi correlati alla carenza di sonno. Una di queste terapie, *Sleepio*, di pubblico accesso in alcune zone del Regno Unito e ampiamente diffusa negli Stati Uniti, è stata supportata non solo da *trial* clinici, ma anche da studi economici, e si è rivelata capace di produrre un risparmio sui costi delle cure primarie, tanto che la sua adozione a livello nazionale potrebbe ridurre la spesa sanitaria di 20 milioni di sterline solo nel primo anno di utilizzo. Inoltre, si tratta di una terapia sicura, che si distingue dalle molte App finalizzate al miglioramento del sonno, non prescrivibili, che si rivolgono direttamente al consumatore, ma che mancano completamente di validazione clinica, con rischi imponderabili sulla sicurezza e la *privacy*.

Per quanto riguarda l'applicazione delle terapie digitali all'ambito del diabete, quest'area terapeutica rappresenta il principale segmento di mercato di tali strumenti, a causa della loro impressionante diffusione, legata a fattori quali l'invecchiamento della popolazione, il miglioramento delle capacità diagnostiche e la diffusa scorrettezza degli stili di vita, connessi a ingenti costi umani ed economici.

In quest'ambito, le terapie digitali si sono dimostrate capaci di ridurre significativamente i livelli di emoglobina glicata (1,7-2 punti di media), il che rappresenta l'*outcome* fondamentale, con un rilevante impatto clinico nei primi 3-6 mesi di utilizzo, nonché di migliorare l'aderenza terapeutica e il controllo glicemico, come dimostrato da oltre quaranta pubblicazioni scientifiche. Tuttavia, le terapie digitali non sono ancora entrate nel *mainstream healthcare*, forse a causa di alcuni ostacoli: i pazienti devono necessariamente essere dotati di un device. Nonostante l'apparente universalità di smartphone e tablet, non è certo scontato che tutti abbiano accesso a un dispositivo in grado di supportare i sistemi operativi utilizzati dalle terapie digitali.

Un'indagine del 2019 condotta dal *Pew Research Center* ha messo in luce che l'81% degli adulti negli Stati Uniti possiede uno *smartphone*, ma le terapie digitali sono compatibili solo con i più comuni sistemi operativi usati dai device (Apple iOS e Android). I pazienti che usano dispositivi meno popolari potrebbero quindi non riuscire ad accedere alle terapie. Un'altra barriera potrebbe essere di tipo culturale e risiede nella difficoltà a distinguere questi prodotti dalle più generiche applicazioni offerte dal mercato digitale della salute. Per le persone comuni, ma anche per i professionisti sanitari, può essere complesso distinguere applicazioni di scarso valore e prive di evidenze sperimentali da quelle con comprovato valore terapeutico. Inoltre, i soggetti paganti preferiscono rimborsare le terapie solo dopo aver acquisito prove solide di *outcome* clinici in una cornice temporale. Alcune critiche all'adozione delle terapie digitali provengono anche della comunità scientifica. Per esempio, il lavoro di Evans e colleghi³⁵ su EndeavorRXTM si è focalizzato sul fatto che questo videogioco indicato per la terapia di ADHD nei bambini manchi in effetti di robuste evidenze a supporto della sua efficacia. Soprattutto, viene evidenziato che il *training cognitivo* su cui si basa sarebbe poco efficace dal punto di vista ecologico, ovvero nel migliorare i veri problemi comportamentali che affliggono i bambini con ADHD. Gli autori sostengono che esistano molti trattamenti psicosociali o comunque non farmacologici che hanno dimostrato una maggiore efficacia e

che, proprio in virtù di tale limite, questa terapia digitale non venga raccomandata dalle Società scientifiche e professionali di riferimento.

Inoltre, nell'ambito delle malattie croniche che tipicamente affliggono i soggetti anziani, gli strumenti che dovrebbero aiutare a sopportare il peso dell'autogestione possono creare – paradossalmente – un carico di *distress* ancora maggiore. Pertanto, è stata evidenziata l'importanza di sviluppare proposte che risultino compatibili con le possibilità di gestione di questi soggetti, considerata, per esempio, la maggior propensione dei pazienti diabetici a sviluppare sintomi depressivi anche di rilevanza clinica. I dati sull'età media delle persone che dovrebbero usufruire e beneficiare di una terapia digitale inducono a una riflessione sulla necessità di individuare, come discusso sopra, strumenti che siano realmente accessibili e che siano percepiti e vissuti come parte delle proprie possibilità d'azione.

La mancanza di competenze digitali adeguate e di interoperabilità dei dati sono state individuate come ulteriori possibili barriere. Purtroppo, l'Italia si colloca al quartultimo posto in Europa secondo l'indice di digitalizzazione, pur avendo visto un'importante accelerazione in fase pandemica. La strategia nazionale, entro il 2026, è il raggiungimento del traguardo del 70% di competenze digitali acquisite nella popolazione.³⁶

Uno degli *outcome* importanti delle terapie digitali applicate al miglioramento delle patologie croniche è certamente il miglioramento dell'aderenza alle terapie, che passa attraverso una corretta assunzione di quanto prescritto dal curante, ma anche da una modificazione dello stile di vita del malato o dei suoi *caregiver*, che assumono un atteggiamento più consapevole.

La letteratura di settore indica che il farmacista è un soggetto che riveste un grande potenziale nella presa in carico dell'aderenza terapeutica, nel suo ruolo di educatore sanitario e di presenza accessibile e costante sul territorio. Pertanto, la messa in campo di iniziative concrete a favore della promozione dell'aderenza terapeutica attraverso il sistema farmacia potrebbe esercitare un grande impatto anche a livello di *mediazione cultu-*

rale, oltre che di risparmio economico per il sistema sanitario, e magari fare da apripista per un movimento di apertura verso opzioni terapeutiche più sofisticate, come le terapie digitali.

È interessante quindi notare come la revisione delle sperimentazioni cliniche delle terapie digitali metta in luce come molti sistemi definiti in questo modo in realtà non lo siano, probabilmente a causa di una conoscenza ancora superficiale anche da parte degli addetti ai lavori, forse per mancanza di una formazione adeguata che impedisce di coglierne le potenzialità.⁷

CONCLUSIONI

Il mercato europeo delle terapie digitali è stato valutato intorno ai 503,48 milioni di dollari nel 2018 e si stima che raggiungerà i 2,3 miliardi di dollari entro il 2026, con un tasso annuo di crescita composto del 20,6%. In Europa, e in particolare in Italia, si ritiene che l'incremento nell'utilizzo di questi strumenti e la conseguente crescita del loro mercato sarà condizionata dallo sviluppo di modelli in grado di consentire accesso diffuso e il rimborso da parte dei servizi sanitari pubblici, ma anche di garantire un'adeguata conoscenza da parte dei malati e dei professionisti della salute.

In particolare, risulta di interesse per le terapie digitali il riferimento, nell'ambito e come parte integrante del Piano Nazionale della Cronicità, alla telemedicina e a "web e salute". Le cinque condizioni croniche per cui è stato stabilito il PDTA nell'ambito del Piano Nazionale della Cronicità (PNC) e che potrebbero fungere da settori sperimentali in cui valutare le terapie digitali sono il diabete, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), lo scompenso cardiaco, il tumore della mammella e il tumore del colon-retto. Pertanto, le terapie digitali di comprovata efficacia, selezionate sulla base di un processo di HTA, potrebbero essere inserite idealmente all'interno della sequenza dei PDTA, identificando il valore terapeutico della terapia digitale oggetto di valutazione, confrontando i PDTA con terapia digitale con quelli che ne sono privi attraverso indicatori di processo e di esito. Una volta definito il rationale secondo il quale le terapie digitali possono essere inserite nei PDTA (specifici indicatori, biomarcatori digitali, raccolta dati) si potrebbe realizzare una fase operativa, in collaborazione con le ASL, volta ad acquisire le evidenze sufficienti a supportare il valore terapeutico di tali tecnologie digitali, attraverso l'analisi di impatto sull'aderenza alla terapia, indicata dalla frequenza di accessi in Pronto Soccorso e di ricoveri legati a eventi avversi acuti.²²

BIBLIOGRAFIA

1. Santoro E. Il contributo della digital health al miglioramento dell'aderenza individuale e di popolazione. *Recenti Progressi in Medicina*. 2021;112(9):570-573. doi: 10.1701/3658.36419.
2. *What is Digital Health?* U.S. Food & Drug Administration. <https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/what-digital-health> Ultimo accesso: novembre 2021.
3. *mHealth. Use of appropriate digital technologies for public health*. World Health Organization. Seventy-first World Health Assembly. Provisional Agenda item 12.4. A71/20. 26 March 2018. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_20-en.pdf Ultimo accesso: novembre 2021.
4. *Digital Therapeutics Definition and Core Principles*. Digital Therapeutics Alliance. https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2021/01/DTA_DTx-Definition-and-Core-Principles.pdf Ultimo accesso: novembre 2021.
5. Recchia G, Barbanti P, Cottini L, Ferrari A, Ciani O, Lettieri E. (2021). *Terapie digitali, necessità per lo sviluppo dell'ecosistema tecnologico ed economico dell'Italia. Tendenze nuove*. Milano: Passoni Editore; 2021.
6. Sverdlow O, van Dam J, Hannesdottir K, Thornton-Wells T. Digital Therapeutics: An Integral Component of Digital Innovation in Drug Development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2018. doi: 10.1002/cpt.1036.
7. Boscherini L. *Terapie digitali. Una revisione degli studi clinici*. Tesi di Master in Comunicazione della scienza e dell'Innovazione Sostenibile. Dipartimento di Sociologia e Ricerca sociale. Milano: Università degli Studi di Milano-Bicocca; 2021.
8. Dang A, Dimple A, Rane P. Role of digital therapeutics and the changing future of healthcare. *Journal of Family Medical Primary Care*. (2020) 9(5):2207-2213.

9. Da Ros L, Recchia G, Gussoni G. (2021). Perché un volume sulle Terapie Digitali per l'Italia. *Tendenze nuove*. Milano: Passoni Editore; 2021.
10. Ravot E, Ascione R. Modalità di accesso/rimborsabilità per le terapie digitali già attive in altri sistemi sanitari. *Tendenze nuove*. Milano: Passoni Editore; 2020.
11. Morin CM. Profile of Somryst Prescription Digital Therapeutic for Chronic Insomnia: Overview of Safety and Efficacy. *Expert Review of medical devices*. 2020(17):1239–1248 doi: 10.1080/17434440.2020.1852929.
12. Sampson C, Bell E, Cole A, Miller CB, Rose J. *Digital cognitive behavioural therapy for insomnia and primary care costs in England: an interrupted time series analysis*. 2021. doi: 10.1101/2021.02.15.21249646.
13. Freeman D, Sheaves B, Goodwin GM, et al. The effects of improving sleep on mental health (OASIS): a randomised controlled trial with mediation analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2017;4:749–58. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30328-0.
14. Espie CA, Kyle SD, Williams C, et al (2012). A Randomised, Placebo-Controlled Trial of Online Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia Disorder Delivered via an Automated Media-Rich Web Application. *Sleep*. 2012(35),769–81. doi: 10.5665/sleep.1872.
15. Luijk A, Marsden A, Emsley R, et al. Long-term benefits of digital cognitive behavioural therapy for insomnia: Follow-up report from a randomised clinical trial. *Journal of Sleep Research*. 2020 (29). doi: 10.1111/jsr.13018.
16. Dang A, Dang D, Rane P. The Expanding Role of Digital Therapeutics in the Post-COVID-19. *The open Covid Journal*. 2021.
17. *Valutazione degli indicatori di qualità dell'assistenza al diabete in Italia*. Annali AMD. Annali 2018. <https://aemmedi.it/annali-amd/> Ultimo accesso: novembre 2021.
18. Kvedar J C, Fogel AL, Elenko E, Zohar D. Digital medicine's march on chronic disease. *Nature Biotechnology*. 2016:34.
19. Cafazzo A. *A Digital-First Model of Diabetes Care. Emerging digital health technologies in diabetes*. 2019:21. Supplement 2. doi: 10.1089/dia.2019.0058.
20. Kikuchi S, Kadama K, Sengoku S. Characteristics and Classification of Technology Sector Companies in Digital Health for Diabetes. *Sustainability* 2021;13(9), 4839. doi: 10.3390/su13094839.
21. Kaufman N, Ferrin C, Sugrue D. Using Digital Health Technology to Prevent and Treat Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2019:79-94. doi: 10.1089/dia.2019.2506.
22. Martini N, Calabria S, Recchia G, Gussoni G, Ciani O. Terapie digitali, HTA e rimborso in Italia. *Tendenze nuove*. Milano: Passoni Editore; 2021.
23. Quinn C, Swasey K, Christopher J, Crabbe F, Shardell M, Ter-
rin M, Barr E, Gruber- Baldini A. The impact of a mobile diabetes health intervention on diabetes distress and depression among adults: secondary analysis of a cluster randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017;5(12). doi: 10.2196/mhealth.8910.
24. Sabate E. *WHO Adherence Meeting Report*. Geneva: World Health Organization; 2001.
25. *La spesa farmaceutica nel 2019. Analisi dell'andamento della spesa farmaceutica convenzionata a livello nazionale e regionale*. Federfarma. Giugno 2020. <https://www.federfarma.it/Documenti/spesa/2019/Spesa2019.aspx> Ultimo accesso: novembre 2021.
26. *Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2020*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021.
27. Kamat T. Digital therapeutics can improve medication adherence in diabetes. *Journal of Family Medical Primary Care*. 2020;9(11):5806-5807. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1252_20.
28. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
29. Patel NA, Butte AJ. Characteristics and challenges of the clinical pipeline of digital therapeutics. *NPJ Digital Medicine*;3,159. doi: 10.1038/s41746-020-00370-8.
30. Pizzini A. L'aderenza terapeutica nella pratica clinica. *Clinical Management Issues*. 2008.
31. Nieuwlaat et al. Interventions for enhancing medication adherence (Review). 2014 *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Nov; 20;2014(11):CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub4.
32. Basili S, Raparelli V, Camgemi R, Lenzi A. (2016). L'aderenza alla terapia in medicina Il problema, i modelli, cosa insegnare agli Studenti e quando. *Medicina & Chirurgia*. 2016;70:3173-3175.
33. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333:15-20.
34. Position Paper on the definition of Pharmaceutical Care 2013. *Pharmaceutical Care Network Europe*. 2013. https://www.pcne.org/upload/files/3_PCNE_Definition_Position_Paper_final.pdf Ultimo accesso: novembre 2021.
35. Evans SW, Beauchaine TP, Chronis-Tuscano A, Becker SP, Chacko E, Gallagher R, Hartung CM, Kofler MJ, Schultz BK, Tamm L, Youngstrom EA. The Efficacy of Cognitive Videogame Training for ADHD and What FDA Clearance Means for Clinicians. *Evidence-based practice in child and adolescent mental health*. 2021. Vol. 6.
36. *The Digital Economy and Society Index (DESI) 2020*. Commissione Europea – Agenzia per l'Italia Digitale; PNRR.



makinglife

www.makinglife.it | info@makinglife.it