

Primo DTx Monitoring Report



*Il primo DTx Monitoring Report è il frutto
del lavoro del **Digital Health Policy Lab**.*

Si ringraziano:

***Paolo Bonaretti
Jacopo Guercini
Francesca Ieva
Elena Paola Lanati
Barbara Meini
Paola Minghetti
Valentina Pagella
Vincenzo Salvatore
Edoardo Sanna
Eugenio Santoro
Martina Villa***

*Il report è aggiornato al 20 ottobre 2023.
Si prega di segnalare eventuali aggiornamenti
all'email: info@indicon-innovation.tech*



AGENDA

1. Obiettivi del lavoro	5
2. Introduzione	7
3. Definizione di digital therapeutics (DTx)	9
4. Horizon scanning delle DTx	13
5. Lo stato delle DTx in Europa	25
6. Le start up lifescience, digital health e DTx in Italia	35
6.1 Le start up innovative in lifescience	35
6.2 Il finanziamento della digital health in Italia	42
6.3 Analisi delle DTx in sviluppo in Italia	55
7. Lo stato dell'arte delle DTx in Italia	67
7.1 Aspetti regolatori	67
7.2 Il valore del dato	70
7.3 Digital therapeutics e farmacologia: esiste un ruolo per la farmacologia clinica?	80
7.4 Criteri di valutazione di efficacia clinica	82
7.5 Il canale di distribuzione	85
7.6 Attori ed iniziative in Italia	89
8. Proposte operative	95
9. Acronimi	105





1. OBIETTIVI DEL LAVORO

È stato dimostrato l'importanza della digitalizzazione della sanità e il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) ha dato una grande spinta per investire in questo settore. Le terapie digitali o digital therapeutics (DTx) rappresentano una nuova opportunità nell'ambito della digital health, in quanto mirano a dimostrare un'efficacia terapeutica con o senza un farmaco in associazione, ma sono anche una grande opportunità di crescita industriale se si considera che il valore del mercato a livello globale è stato di 6.5 miliardi di dollari nel 2022.

Il progetto Digital Health Policy Forum è nato nel 2021 con l'obiettivo di fotografare la crescente realtà della digital health, per capire come le tecnologie digitali impattino sulla vita del paziente e sul nostro SSN. Nei primi anni, il comitato scientifico, composto da diverse personalità espressione delle categorie coinvolte nelle decisioni di impiego della digital health, ha deciso di concentrarsi sul fenomeno delle digital therapeutics. In particolare, lo scopo del Primo DTx Monitoring Report è quello di:

- fotografare la situazione del Paese nel suo complesso, dalle start up innovative impegnate in lifescience, e nelle DTx in particolare, alla situazione normativa e regolatoria,
- contribuire ad aumentare la conoscenza sul tema, nonché
- dare spunti interessanti perché queste DTx siano sviluppate, impiegate e rimborsate velocemente nel nostro Paese.



2. INTRODUZIONE

In qualità di Presidente dell'Intergruppo Parlamentare Sanità digitale e Terapie Digitali, sono onorata di presentare il primo DTx Monitoring Report in Italia, un progetto di grande valore nato dal prezioso lavoro di analisi e studio svolto da Indicon Società Benefit. Il report presenta un'analisi delle esperienze relative alle DTx in termini di utilizzo, diffusione, regolamentazione e rimborsabilità. Le terapie digitali sono infatti già disponibili in alcuni Stati, ma non ancora in Italia.

Sono, però, fermamente convinta che le DTx rappresentino una grande opportunità per il nostro eccellente Sistema Sanitario Nazionale e al contempo una sfida per la politica e le Istituzioni.

Da un lato, queste nuove tecnologie hanno effetti migliorativi sulle condizioni cliniche dei pazienti, consentono un migliore monitoraggio dei progressi da parte del medico e sono anche utili ai fini di ricerca, in quanto permettono una raccolta dei dati dei pazienti con un tempo di latenza molto basso, quasi in tempo reale. Senza dimenticare che possono rappresentare anche una riduzione dei costi per il SSN, oltre che contribuire ad accelerarne la digitalizzazione, sia in termini di efficienza del sistema sia per ciò che riguarda le competenze digitali dei pazienti stessi.

Dall'altro la loro introduzione nel nostro Paese rappresenta una sfida per la politica, che si trova di fronte a strumenti innovativi, per i quali è necessario pensare ad una strada per la regolamentazione dal carattere altrettanto innovatore. Il lavoro del DTx Monitoring Report sarà di grande aiuto in questa sfida, perché metterà in luce le buone pratiche rispetto a questi strumenti che hanno funzionato già in altri Paesi.

L'Intergruppo Parlamentare Sanità Digitale e Terapie Digitali ha deciso di affrontare con entusiasmo questa sfida, inaugurando un percorso che ha già coinvolto diversi esperti del settore, clinici, e rappresentanti delle Istituzioni per lavorare a un obiettivo comune: l'introduzione delle terapie digitali (DTx) nel sistema italiano. Lo scopo è quello di rendere disponibile quanto prima a tutti i pazienti target questa grande innovazione in medicina, che offre nuove opportunità in diverse aree terapeutiche, come malattie cardio-metaboliche, endocrinologia e diabetologia, neuroscienze e salute mentale, malattie respiratorie, aree riabilitative e oncologia.

Con l'obiettivo, dunque, di accelerare l'introduzione delle DTx nel nostro Paese recuperando il ritardo rispetto agli altri Paesi, ho depositato quest'anno la prima proposta di legge che mira a regolamentare le terapie digitali. Con il lavoro dell'Intergruppo e una strenua volontà politica sono sicura che riusciremo a raggiungere il risultato quanto prima.

La scienza e la ricerca ci mettono a disposizione soluzioni innovative: la politica e le Istituzioni devono essere in grado di renderle disponibili al più ampio numero di pazienti in bisogno, attraverso una regolamentazione che stia al passo con il nostro tempo.

On. Simona Loizzo

*Presidente Intergruppo Parlamentare Sanità Digitale e Terapie Digitali
XII Commissione Affari Sociali, Camera dei deputati*

3. DEFINIZIONE DI DIGITAL THERAPEUTICS (DTx)

Per comprendere la definizione di DTx riportiamo quanto esposto da Wang C. et al. nell'articolo "Digital Therapeutics from bench to bedside" di "npj Digital Medicine" pubblicato da Nature (marzo 2023)¹: Essendo una nuova tecnica terapeutica basata sulla tecnologia digitale, la commercializzazione e l'applicazione clinica delle digital therapeutics (DTx) sono in aumento e la richiesta di espansione a nuovi campi clinici è notevolmente elevata. Tuttavia, l'uso delle DTx come componente di medicina generale è ancora ambiguo, e questa ambiguità può essere dovuta alla mancanza di consenso su una definizione, oltre che alle insufficienze nella ricerca e sviluppo, negli studi clinici, nella standardizzazione dei quadri normativi e nella maturità tecnologica. [...] Il termine DTx è simile a Software as a Medical Device (SaMD) in quanto entrambi rappresentano software utilizzati per fini medici.

Mentre SaMD è un termine generico per il software destinato a essere utilizzato per uno o più scopi medici, il termine DTx è limitato al software che interviene con un trattamento basato sull'evidenza clinica per il trattamento, la gestione o la prevenzione di malattie o disturbi. Pertanto, la maggior parte delle autorità pubbliche o di regolamentazione considera il DTx come un sottoinsieme di SaMD, senza una categoria normativa specifica.

Con queste premesse, vogliamo riportare le diverse definizioni ad oggi impiegate nell'ambito delle terapie digitali:

- Software as a Medical Device (SaMD) stabilita dall'International Medical Device Regulators Forum (IMDRF)² nel 2013.
- Digital Health Applications (DiGA)³ stabilita nel 2019 dal Digital Healthcare Act, legge tedesca del 2019.
- Digital Therapeutics (DTx) secondo la ISO/TR 11147 "Health informatics – personalized digital health – digital therapeutics health software system"⁴ istituita nel giugno 2023.

Tabella 3.1 - Definizioni terapie digitali

	Anno	Ente	Descrizione
Software as a Medical Device (SaMD)	2013	IMDRF	Software destinati ad essere utilizzati per uno o più scopi medici in grado di raggiungere tali scopi senza essere parte di un dispositivo medico hardware ² .
Digital Health Applications (DiGA)	2019	Digital Healthcare Act – Germania	Dispositivo medico che presenta caratteristiche specifiche: (I) MD classe I-IIa, (II) la funzione digitale del prodotto è elemento fondamentale per il raggiungimento dell'obiettivo medico, (III) il dispositivo supporta l'identificazione, monitoraggio, trattamento, o contribuisce ad alleviare una patologia, una lesione o una disabilità, (IV) è utilizzato dal paziente o dal paziente e dal medico ³ .
Digital Therapeutics (DTx)	2023	ISO/TR 11147	Software sanitari destinato a trattare o alleviare una malattia, un disturbo, una condizione o una lesione generando e fornendo un intervento medico che ha un impatto terapeutico positivo dimostrabile sulla salute del paziente ⁴ .

Si osserva che la definizione ISO/TR 11147 “Health informatics – personalized digitale health – Digital Therapeutics health software system” è nata dalla collaborazione tra la ISO’s Technical Committee (TC) 215 - Health Informatics e la Digital Therapeutics Alliance (DTA)⁵ con lo scopo di istituire una definizione formale di “Terapia Digitale”.

La Food and Drugs Administration non utilizza la definizione digital therapeutics ma si rifà a quanto definito nella IMDRF sul tema dei SaMD. Per comprendere meglio la classificazione di un dispositivo tecnologico ha istituito il Digital Health Center of Excellence che si pone l’obiettivo di monitorare i progressi in ambito di salute digitale. Il Digital Health Center of Excellence ha implementato all’interno del suo sito una sezione dedicata, definita Digital Health Policy Navigator⁶, che aiuta a determinare quale percorso normativo deve seguire un determinato prodotto e identificare le leggi, le linee guida o le politiche più rilevanti da considerare per ciascuna delle funzioni software di un dispositivo.



Bibliografia:

1. Wang, C., Lee, C., & Shin, H. (2023). Digital therapeutics from bench to bedside. *Npj Digital Medicine*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41746-023-00777-z>
2. Center for Devices and Radiological Health. (2018). Software as a Medical Device (SAMd). U.S. Food And Drug Administration. <https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/software-medical-device-samd>
3. The Fast-Track Process for Digital Health Applications (DiGA) according to Section 139e SGB V A Guide for Manufacturers, Service Providers and Users. (n.d.). www.BfArM.DE/DiGA_en. https://www.bfarm.de/EN/Medical-devices/Tasks/DiGA-and-DiPA/Digital-Health-Applications/_node.html
4. ISO/TR 11147:2023. (n.d.). ISO. <https://www.iso.org/standard/83767.html>
5. adoption & interpretation of ISO's DTx definition. (2023, June). Digital Therapeutics Allinace (DTA). https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2023/06/DTA_FS_New-DTx-Definition.pdf
6. Center for Devices and Radiological Health. (2022). Digital Health Policy Navigator. U.S. Food And Drug Administration. <https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/digital-health-policy-navigator>



4. HORIZON SCANNING DELLE DTx

Per avere la prospettiva dello stato della ricerca nell'ambito delle terapie digitali, si è proceduto ad uno studio di Horizon Scanning con lo scopo di comprendere l'evoluzione di questo settore negli ultimi due anni. Il progetto è frutto della collaborazione tra INDICON SB e l'Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche.

L'obiettivo della ricerca è effettuare una mappatura a livello globale degli studi clinici che prendono in analisi terapie digitali (DTx) identificando le tipologie di dispositivi, le aree terapeutiche trattate e le nazioni leader nel campo. Il risultato del lavoro è confluito in un database che verrà aggiornato ogni tre mesi.

Criteri di selezione

Ai fini dell'analisi è stata utilizzata la definizione di terapia digitale stabilita dalla norma ISO istituita nel giugno 2023¹. Conformemente a tale documento, per selezione dei dispositivi sono stati applicati i seguenti criteri:

1. Il software può essere integrato con componenti ausiliarie con lo scopo di formare un sistema (combinazione di elementi interagenti organizzati per il raggiungimento di uno o più scopi dichiarati) attraverso dispositivi hardware (smartphone, tablet, computer, orologi, cuffie), strumenti di input/output (wearable, sensori) o terapie farmacologiche generando in questo modo un intervento medico.
2. Il software può operare in maniera autonoma o in combinazione ad altri interventi (altre digital health technology, interventi medici).
3. Il software può effettuare prevenzione secondaria o terziaria (non sono quindi stati presi in considerazione dispositivi che effettuano prevenzione primaria).

Solamente i dispositivi che rispettano tali requisiti sono stati presi in considerazione nel corso della presente analisi.

Metodologia e analisi delle fonti

L'Horizon Scanning ha utilizzato come punto di partenza il database online clinicaltrials.gov (ctg)², curato dalla National Library of Medicine, che dispone di oltre 400.000 studi clinici condotti a livello globale. Nel campo "Intervention/Treatment" sono state inserite le parole chiave "digital therapeutics", "digital therapeutic", "digital therapies" e "digital therapy", generando un totale di **1.224 risultati**.

Tali studi sono stati trasferiti in un foglio Excel. In questa fase iniziale, si sono presi in considerazione solo gli studi registrati come: interventistici, randomizzati e "not applicable" (NA). È stato tenuto conto, inoltre, degli studi pilota. I non randomizzati e quelli indicati come "terminated" o "withdrawn", ovvero studi interrotti prima del previsto o prima dell'inizio della sperimentazione, sono invece stati esclusi.

In seguito a questa selezione, sono risultati **992 studi clinici**. Le schede tecniche di tali sperimentazioni cliniche sono state attentamente esaminate e ulteriormente filtrate secondo i criteri di selezione precedentemente definiti. Nel caso in cui le informazioni non fossero state sufficienti a qualificare il dispositivo come terapia digitale, si è condotta un'indagine più approfondita attraverso la consultazione del sito del produttore. In questo modo, si sono individuati **163 studi clinici** che soddisfano i criteri di selezione.

Per validare la ricerca, si è provveduto a controllare se le DTx già presenti e rimborsate in altri Paesi europei avessero studi clinici pubblicati su clinicaltrials.gov. Per questo motivo la ricerca primaria è stata integrata con ulteriori analisi a livello nazionale sui siti governativi degli enti preposti considerando i seguenti stati: Germania, Regno Unito, Francia, Belgio e Stati Uniti. È infatti emerso che gli studi di alcune terapie digitali riconosciute, certificate e attualmente prescrivibili in questi Paesi, non fossero incluse nel database globale, ma solo in quello locale.

Di seguito le 3 banche dati in cui sono stati ritrovati studi clinici, in aggiunta a clinicaltrials.gov:

- **DRKS** (Deutsches Register Klinischer Studien; registro tedesco degli studi clinici)³: utilizzato per recuperare studi clinici pubblicati in Germania.
- **ISRCTN registry** (Registro degli studi clinici riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS)⁴: consultato per ampliare il database con studi pertinenti.
- **PubMed**: questa risorsa, gestita dal National Center for Biotechnology Information (NCBI)⁵, ha fornito ulteriori riferimenti per arricchire il dataset.

Si sono adottate molteplici metodologie di ricerca e analisi a seconda della nazione considerata.

In Germania, si è fatto riferimento alla DiGA Directory, un elenco ufficiale delle Digital Health Technologies pubblicato e aggiornato regolarmente dal BfArM (Federal Institute for Drugs and Medical Devices)⁶. Gli studi clinici corrispondenti ai dispositivi elencati sono stati identificati attraverso la lettura delle singole schede tecniche. Complessivamente, sono stati inclusi nel database primario 39 trials, di cui 26 ritrovati sul registro degli studi clinici tedesco DRKS, e 13 presenti sul sito clinicaltrials.gov. Le parole chiave utilizzate nella prima ricerca non erano presenti nelle descrizioni di questi studi clinici.

Nel Regno Unito, l'analisi è stata condotta consultando il sito del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁷. In questo Paese, le potenziali terapie digitali vengono valutate attraverso l'approccio EVA (Early Value Assessment) e descritte nei documenti HTE (Health Technologies Evaluations). Poiché i documenti non fornivano identificativi specifici degli studi clinici, è stata avviata una ricerca iniziale su clinicaltrials.gov, utilizzando il nome del prodotto o del produttore come parola chiave. Nel caso in cui questa metodologia di ricerca non avesse prodotto risultati, è stata esaminata la pagina web del produttore oppure si sono effettuate ricerche online più ampie. Questa procedura ha portato all'aggiunta di 11 studi clinici al database.



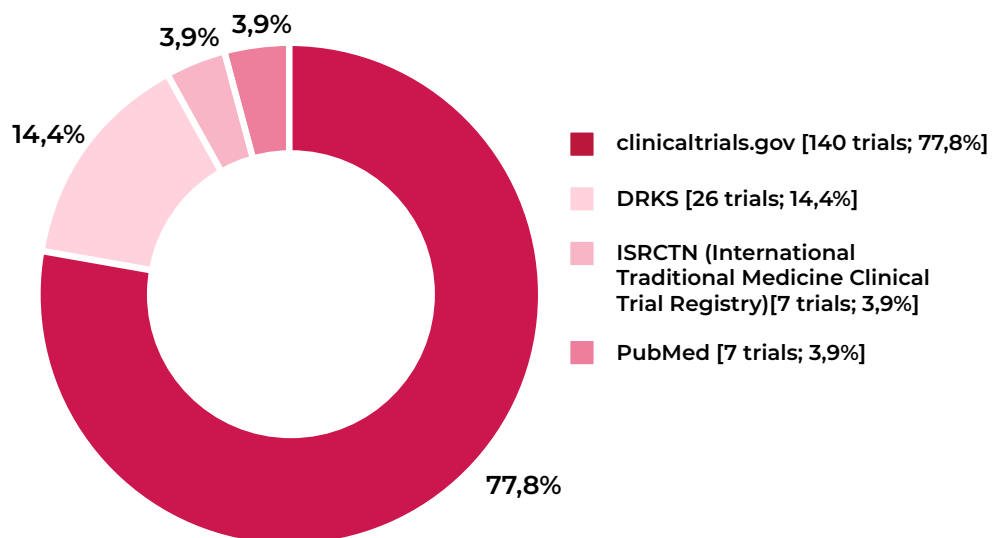
In Belgio, è stato consultato il sito mHealthBelgium⁸. Qui è emerso che solo un dispositivo rispettava i requisiti della nostra analisi per essere classificato come terapia digitale. Pertanto, lo studio clinico associato a questo prodotto è stato incluso nel database.

In Francia, al contrario, non è stato possibile individuare elenchi ufficiali di terapie digitali sul sito dell'autorità sanitaria nazionale⁹ e solo attraverso molteplici ricerche on line si sono identificati altri 4 prodotti; gli studi clinici corrispondenti sono stati ritrovati su clinicaltrials.gov.

Si sottolinea che sono presenti altri dispositivi riconosciuti come terapie digitali in determinati Paesi europei; tuttavia, non presentando ancora studi clinici pubblicati, questi non sono stati inclusi nell'analisi e non figurano nel nostro database.

La ricerca è stata estesa oltre i confini europei, includendo gli Stati Uniti. Tuttavia, neanche in questo caso si è trovato un elenco ufficiale di terapie digitali approvate dalla FDA. Sono state quindi analizzate diverse pubblicazioni scientifiche^{10,11} attraverso le quali sono state identificate 6 nuove terapie digitali. I rispettivi studi clinici sono stati quindi aggiunti al database. Alcuni dispositivi menzionati nelle pubblicazioni non sono stati inclusi in quanto non rispondevano ai criteri di selezione di questa ricerca (es. i dispositivi che si limitano al monitoraggio o a facilitare la comunicazione medico e paziente).

Figura 4.1 - Analisi delle fonti



Risultati

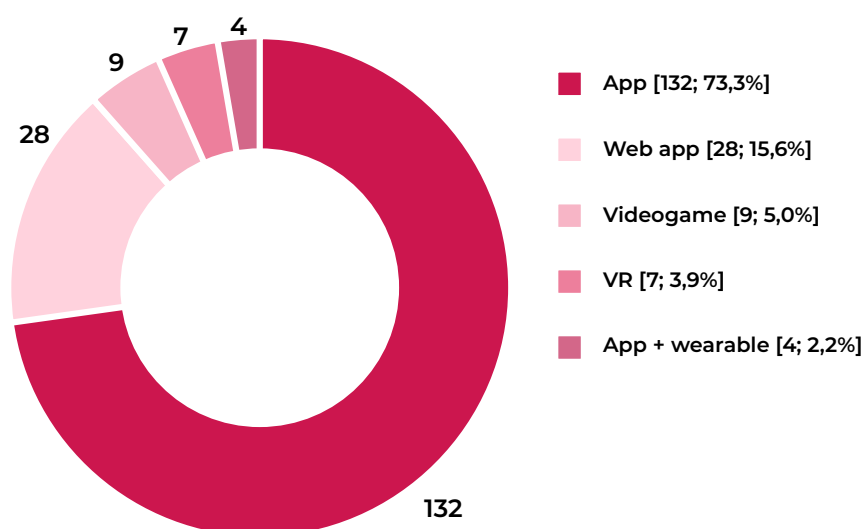
Applicando tale metodologia, è stato rilevato un totale di **224 studi clinici** relativi a terapie digitali; in media vengono effettuati 1,3 studi per dispositivo (con range variabile da 1 fino a 5 studi clinici). Per condurre le elaborazioni dei dati effettuate in seguito, si è scelto di considerare solo una sperimentazione clinica per dispositivo. Il numero di dispositivi, presi in considerazione, e quindi di studi clinici considerati, è risultato pari a **180**.

A. Analisi delle tipologie di dispositivi

I dispositivi tecnologici identificati come terapie digitali possono essere impiegati come “stand alone”, ovvero software che effettuano la terapia autonomamente senza necessità di ricorrere al supporto di una apparecchiatura esterna, oppure possono lavorare in associazione a dispositivi hardware come sensori, magliette e orologi in grado di rilevare parametri vitali o movimenti del soggetto.

I 180 dispositivi evidenziati dall'analisi degli studi clinici sono stati classificati in base alla tipologia di software utilizzato in 5 categorie: app, web app, videogiochi, virtual reality (VR) e app usate in associazione a wearable.

Figura 4.2 - Analisi dei dispositivi



Lo screening di queste tecnologie ha evidenziato una notevole prevalenza dello sviluppo di applicazioni da scaricare su dispositivi mobili (comunemente definite app), le quali costituiscono il 73,3% (n=132) delle tecnologie utilizzate (le app accessibili sia dal web che scaricabili su dispositivi mobili sono state catalogate in questa classe). Questo dato è comprensibile se si considera che si tratta di piattaforme digitali facilmente utilizzabili e fruibili dagli utenti. Inoltre, il risultato mostra di un significativo incremento del numero di studi se confrontato con uno studio simile¹² condotto nel 2021 in cui viene riportata una percentuale pari al 41,9 % (n=65).



Figura 4.3 - Analisi anno 2023

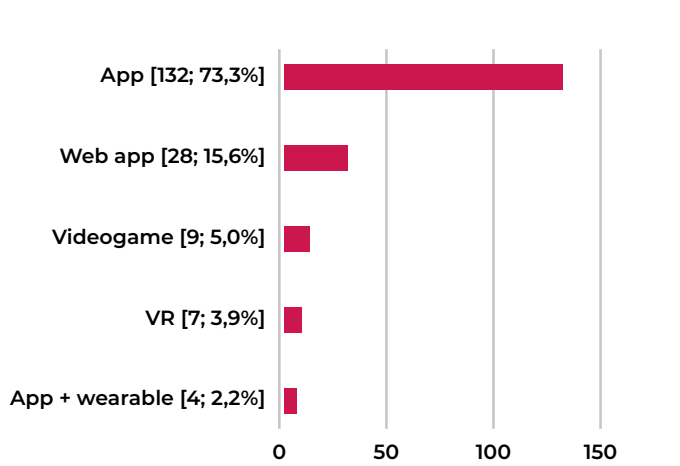
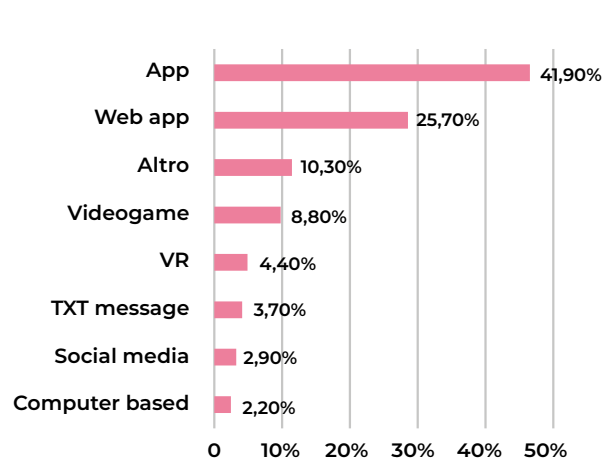


Figura 4.4 - Analisi anno 2021



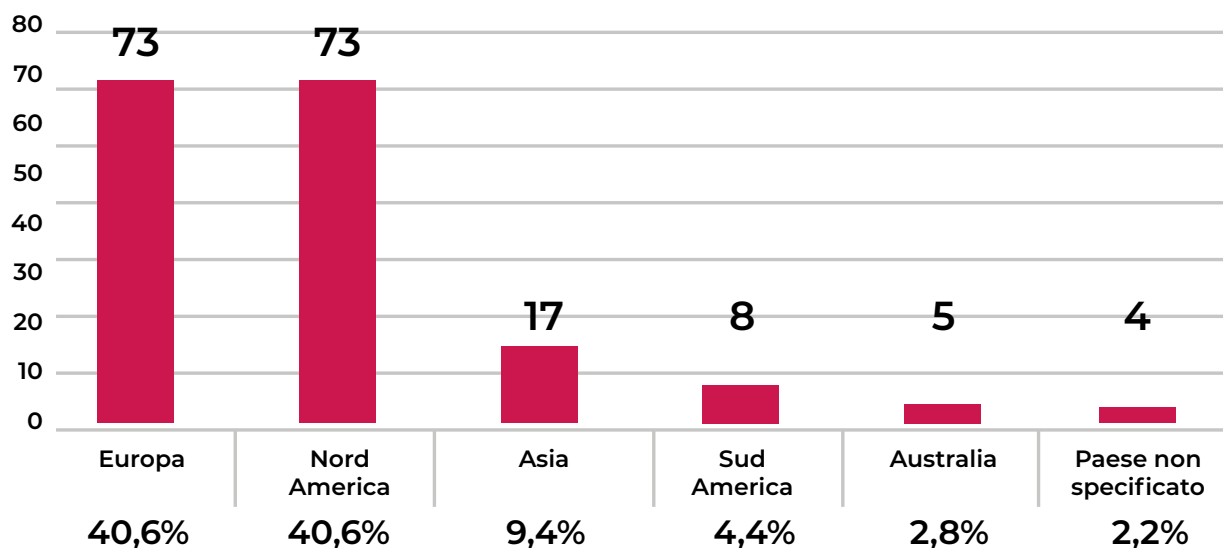
Le web application (web app) costituiscono il 15,6% (n=28), seguite dai videogame per il 5% (n=9) principalmente utilizzati per il trattamento di disturbi dell'attenzione e dell'apprendimento in pazienti pediatrici. Infine, sono utilizzati in percentuali inferiori i software che effettuano terapia mediante realtà virtuale (VR) per il 3,9% (n=7) e le app associate a dispositivi indossabili o sensori per il 2,2% (n=4).

B. Analisi geografica

Dall'analisi emergono interessanti considerazioni in merito al coinvolgimento dei diversi Stati riguardo allo sviluppo di terapie digitali.

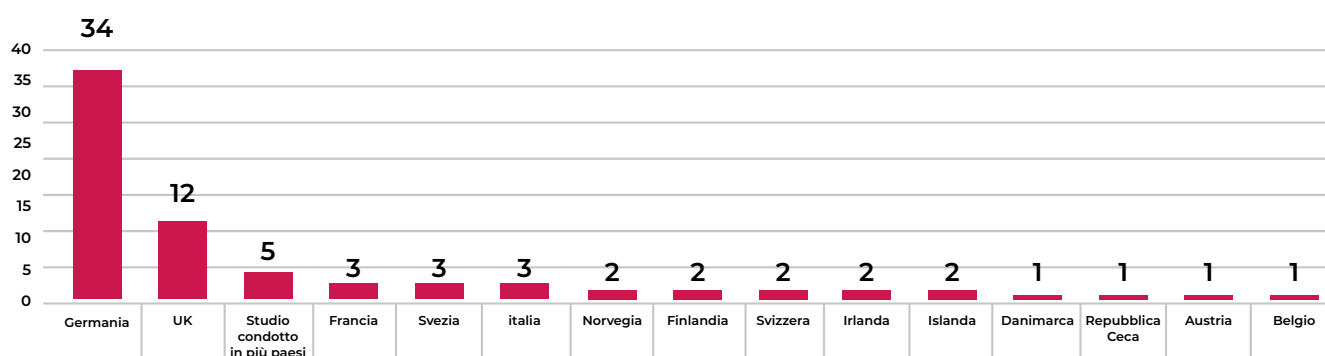
Nord America e Europa hanno condotto la maggior parte degli studi clinici raggiungendo una percentuale pari al 40,6% (n=73) ciascuno, seguiti dall'Asia che con 17 studi costituisce una percentuale pari al 9,4%. Le sperimentazioni cliniche sono state condotte anche in Sud America con 5 studi e in Australia con 4 raggiungendo percentuali rispettivamente pari a 2,8% e 2,2%. I Paesi che presentano un framework normativo più maturo per l'adozione di tali terapie sono anche coloro che hanno condotto un maggior numero di studi clinici.

Figura 4.5 - Analisi degli studi per area geografica



In Europa, la Germania è il primo Paese europeo per studi clinici condotti, con il 46,6% degli studi totali. Questo si spiega considerando che nel 2020 la Germania ha introdotto un framework normativo per regolare l'immissione in commercio delle Digital Health Applications (DiGA) ed una regolamentazione circa la possibilità di prescrizione e di rimborso di questi dispositivi, aumentandone significativamente la fruibilità da parte dei pazienti. Anche il Regno Unito presenta una struttura amministrativa specifica per la valutazione e la regolamentazione delle Digital Health Technologies, ed è il secondo Paese europeo con un totale di 12 trials pari al 16,4% degli studi totali.

Figura 4.6 - Analisi degli studi per Paese europeo



In questo panorama l'Italia si classifica tra gli ultimi Paesi, con solo tre studi clinici in corso:

1. "KidneYou APP" per il trattamento della CKD (Chronic Kidney Disease), studio condotto presso l'Ospedale Policlinico di Bari. La sperimentazione ha avuto inizio a luglio 2022 e prevede di terminare a gennaio 2024.
2. "DTxO APP" per l'obesità, studio condotto presso l'Istituto Auxologico di Milano con inizio ad agosto 2022 e termine a novembre 2023.
3. "Remo": dispositivo utilizzato per la riabilitazione dell'abilità motoria della mano nei pazienti che hanno subito un infarto. Lo studio clinico è condotto a Venezia presso l'Ospedale San Camillo, iniziato nel 2022 con termine previsto nel 2024.

Va segnalato che in Italia sono presenti diverse tecnologie già registrate come dispositivi medici, o in fase di certificazione, che rispettano i requisiti per essere definiti terapie digitali. Questa analisi verrà ripresa successivamente nel capitolo 6.3.

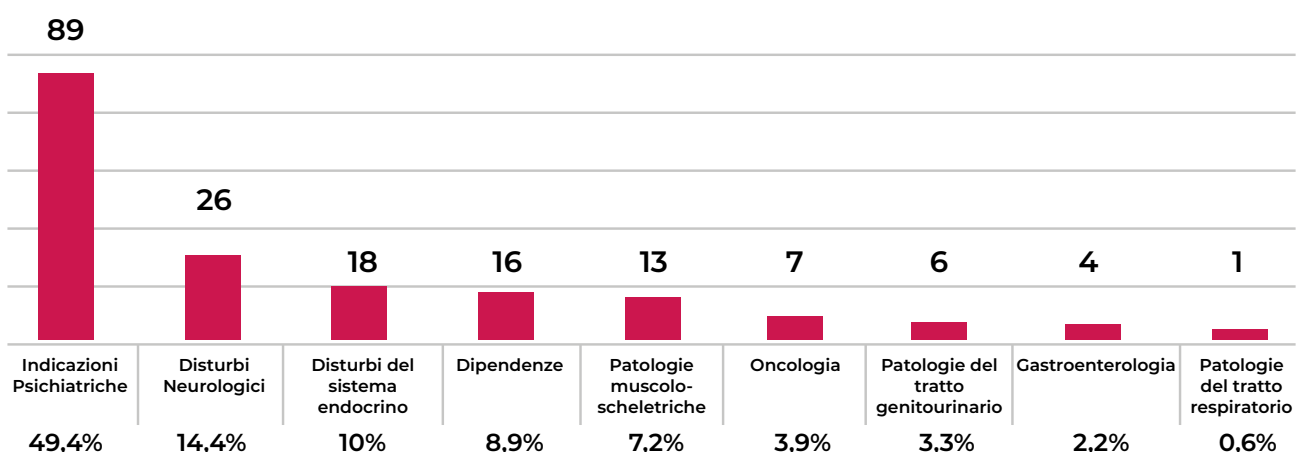


C. Analisi delle aree terapeutiche

I 180 dispositivi identificati dall'analisi precedente fanno riferimento a 49 aree terapeutiche. Al fine di semplificare l'esposizione dei risultati, queste sono state raggruppate in nove macroaree terapeutiche: indicazioni psichiatriche, disturbi neurologici, disturbi del sistema endocrino, dipendenze (nicotina, oppioidi, alcol, sostanze d'abuso), patologie muscolo-scheletriche, oncologia, patologie del tratto genitourinario, gastroenterologia, patologie del tratto respiratorio.

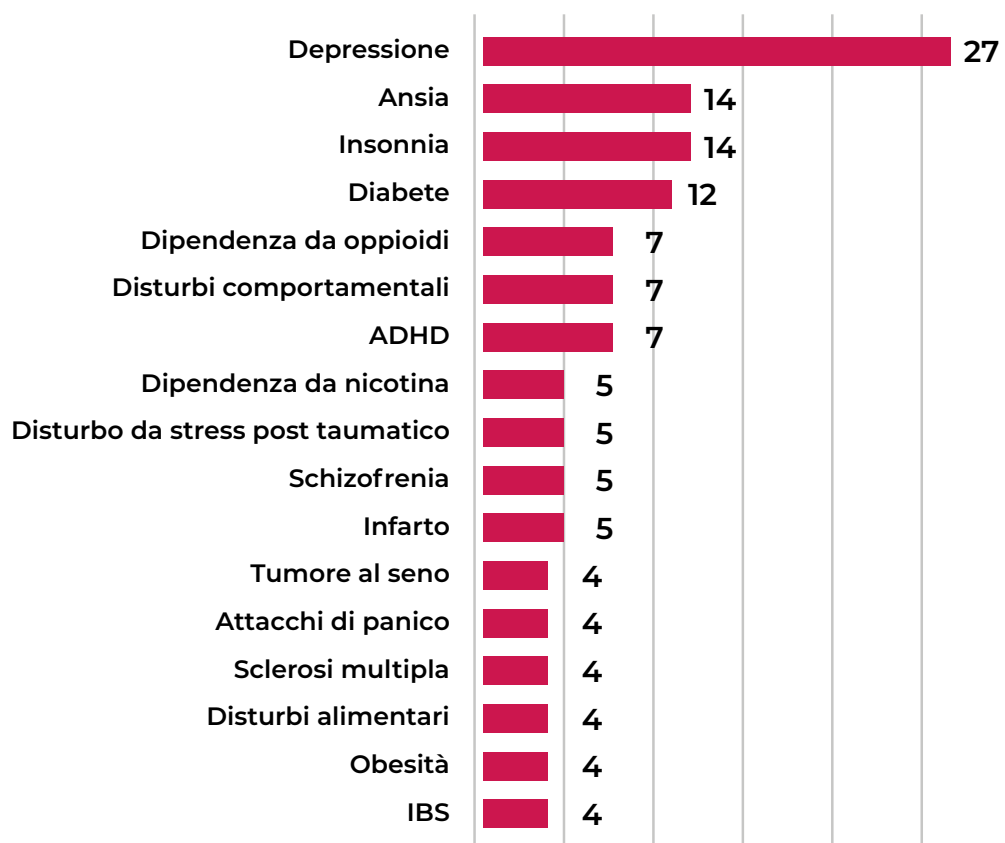
Le indicazioni psichiatriche costituiscono la percentuale più significativa, ricoprendo circa il 50% (n=89) degli studi clinici presenti nel database. La maggior parte di questi software agisce effettuando una terapia cognitivo comportamentale, comunemente definita CBT (Cognitive Behavioural Therapy). Il restante 50% si distribuisce tra dispositivi che trattano disturbi neurologici per il 14,4% (n=26) e disturbi del sistema endocrino per il 10,0% (n=18) i quali possono contribuire ad esempio a migliorare la gestione del diabete e ridurre l'obesità. Seguono dispositivi dedicati ai pazienti che soffrono di dipendenze (es: nicotina, alcol, oppioidi e sostanze d'abuso) raggiungendo una percentuale pari a 8,9% (n=16). Le terapie digitali aprono una nuova possibilità di trattamento anche in ambito di patologie muscolo-scheletriche costituendo il 7,2% (n=13) del totale ed evidenziando il loro ruolo nella gestione del dolore e nella riabilitazione motoria. L'oncologia, seppur con un contributo inferiore, risulta coinvolta al 3,9% (n=7), aprendo prospettive interessanti nell'ambito delle terapie di supporto. In percentuali minori si presentano invece dispositivi per il trattamento di patologie del tratto genitourinario con il 3,3% (n=6) e software utilizzati in gastroenterologia il cui apporto si concretizza in un 2,2% (n=4). Infine, le patologie del tratto respiratorio si attestano allo 0,6% (n=1), sottolineando un ambito meno esplorato ma comunque presente.

Figura 4.7 - Analisi per macroaree terapeutiche



Un'analisi più specifica mirata ad analizzare i 49 sottogruppi terapeutici considerati singolarmente, evidenzia che le patologie più frequentemente trattate sono depressione 15% (n=27), seguita da ansia e insonnia che raggiungono entrambe un valore pari a 7,8% (n=14), il diabete 6,7% (n=12), e la dipendenza da oppioidi al 3,9% (n=7).

Figura 4.8 - Analisi per aree terapeutiche



Correlazioni tra diversi parametri

La prevalenza delle app già identificata dall'analisi per tecnologia si riflette coerentemente anche andando ad analizzare l'utilizzo delle tecnologie per singola macroarea terapeutica, le app sono quindi le tecnologie maggiormente utilizzate in qualsiasi gruppo terapeutico. Interessante è la concentrazione dell'utilizzo di videogames in sole due macroaree relative alle patologie psichiatriche e neurologiche, e non nelle altre.

L'analisi degli studi clinici che correla i Paesi alle aree terapeutiche consente invece di rilevare che, nonostante Europa e Stati Uniti abbiano lo stesso numero totale di studi clinici (n=73), esistono significative differenze in merito alle sottoclassi terapeutiche oggetto di analisi.



Negli Stati Uniti emerge una forte concentrazione nel trattamento delle dipendenze (12 studi verso 2 in Europa), mentre in Europa si rileva una prevalenza di studi relativi all'endocrinologia (12 in Europa verso solo 3 negli Stati Uniti). Il numero di studi relativi alle patologie psichiatriche assume invece simile rilevanza nei 2 continenti con 36 studi negli Stati Uniti contro i 32 studi in Europa. Infine, le patologie del tratto gastrointestinale sono di interesse esclusivo per gli Stati Uniti (4 studi).

Tabella 4.1 - Analisi sottogruppi terapeutici in relazione alle macroaree

Paese/Macroarea Terapeutica	Dipendenze	Disturbi del sistema endocrino	Gastroenterologia	Patologie del tratto genitourinario	Patologie muscolo-scheletriche	Indicazioni neurologiche	Oncologia	Indicazioni psichiatriche	Patologie del tratto respiratorio	Totale complessivo
Europa	2	12		5	6	12	3	32	1	73
Nord America	12	3	4	1	6	7	4	36		73
Asia	2	3			1	4		7		17
Sud America						2		6		8
Australia								5		5
Paese Non Specificato						1		3		4
Totale Complessivo	16	18	4	6	13	26	7	89	1	180

Analizzando la distribuzione dei sottogruppi terapeutici in relazione ai Paesi emergono osservazioni interessanti:

- in Europa non sono presenti studi per il trattamento dell'ADHD, quasi la totalità degli studi inerenti a tale disturbo vengono svolti negli Stati Uniti;
- l'unico studio condotto riguardo alle patologie del tratto respiratorio, in particolare per la COPD, e la totalità degli studi sul tema dell'obesità (n=4) sono stati condotti esclusivamente in Europa;
- negli Stati Uniti sono prevalenti, rispetto alle altre aree geografiche, studi inerenti all'Opioid Use Disorder (OUD) e al disturbo da stress post traumatico (PTSD). In particolare, quest'ultima classe terapeutica si rivolge ai veterani di guerra;
- non sono presenti negli Stati Uniti studi riguardanti la riabilitazione post infarto;
- trials che trattano la depressione si mostrano invece omogeneamente distribuiti tra Europa e Stati Uniti.

Inoltre, sono stati oggetto di indagine anche gli "sponsor" e i "collaborators" di ciascuno studio clinico. Dall'analisi è emerso che più del 30% (n=72) degli studi sono stati condotti da enti privati, il 19,2% (n=43) da università e il 17,9% (n=40) dalla collaborazione tra privati ed università. Sono presenti inoltre 10 studi clinici, equivalenti al 4,5%, avviati da ospedali e

8 studi (3,6%) da enti pubblici e privati in cooperazione. Il restante 22,8 % delle sperimentazioni cliniche è stato organizzato da collaborazioni tra vari enti: pubblici, privati, università, ospedali, fondazioni, centri di ricerca e centri medici.

Tabella 4.2 - Analisi Sponsor per studio clinico

Sponsor/Collaboratore	Numero di Studi Clinici	%
Privato	72	32,1
Università	43	19,2
Privato + Università	40	17,9
Ospedale	10	4,5
Pubblico + privato	8	3,6



Bibliografia:

1. ISO/TR 11147:2023. (n.d.). ISO. <https://www.iso.org/standard/83767.html>
2. labs - NCBI. (n.d.). <https://clinicaltrials.gov/>
3. German clinical trials register. (n.d.). <https://drks.de/search/en>
4. ISRCTN Registry. (n.d.). <https://www.isrctn.com/>
5. PubMed. (n.d.). PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
6. BfArM - About us. (n.d.). BFARMWEB. https://www.bfarm.de/EN/BfArM/_node.html
7. NICE. (n.d.). Early Value Assessment (EVA) for medtech. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/eva-for-medtech>
8. All apps - mHealthBELGIUM. (n.d.). <https://mhealthbelgium.be/apps>
9. Early access to reimbursement for digital devices (PECAN). (2022, September 30). G_NIUS. <https://gni.us.esante.gouv.fr/en/financing/reimbursement-profiles/early-access-reimbursement-digital-devices-pecan>
10. Watson, Anthony, et al. "FDA regulations and prescription digital therapeutics: Evolving with the technologies they regulate." *Frontiers in Digital Health* 5 (2023): 1086219
11. Phan P, Mitragotri S, Zhao Z. Digital therapeutics in the clinic. *Bioeng Transl Med.* 2023;8(4):e10536. doi:10.1002/btm2.10536
12. Santoro, E., Boscherini, L., & Lugo, A. (2021). *Terapie digitali: una revisione degli studi clinici.* *Ric&Pra*, 37, 112-6.



5. LO STATO DELLE DTx IN EUROPA

Il mercato globale

A livello globale, secondo il report Binariks¹, il mercato delle terapie digitali (DTx), ha avuto un valore di 6,5 miliardi di dollari nel 2022, con un CAGR del 31,5% nel periodo tra il 2023 e il 2032. Il mercato delle DTx negli USA¹ rappresenta circa un terzo di quello globale, con un valore di 2 miliardi di dollari e una crescita media prevista del 24,8%.

In Europa¹ il mercato delle DTx è meno di un decimo di quello globale, con un valore stimato di 612 milioni di dollari e una crescita media prevista del 23,4% nel periodo dal 2020 al 2030. La Germania è il Paese europeo con il maggior numero di DTx, una proiezione di circa 60 milioni di euro di fatturato nel 2022 e una crescita annua del 177%².

Tabella 5.1 - Il Mercato Globale delle DTx

	Anno	Valore - milioni\$	CAGR
Globale ¹	2022	6.500	31,5% (2023-2032)
USA ¹	2022	2.050	24,8% (2020-2030)
Europa ¹	2022	612	23,4% (2020-2028)
Germania ²	2022	60	177% crescita

Il contesto europeo

A. Modelli di rimborso

In Europa, nel 2018, il Belgio è stato il primo paese a intraprendere riforme nel campo delle terapie digitali attraverso l'iniziativa mHealthBelgium. Questo ha portato all'implementazione di un sistema piramidale, volto a garantire standard di sicurezza e costo-efficacia, fino ad avere un'integrazione delle app, approvate come dispositivi medici, nel sistema sanitario nazionale.

Successivamente, nel 2019, Regno Unito e Germania hanno sviluppato le proprie normative per le terapie digitali, emergendo come i Paesi in cui queste terapie sono più ampiamente adottate.

Infine, la Francia ha ufficialmente riconosciuto i dispositivi medici digitali come un sottogruppo dei dispositivi medici a partire dal 2023, distinguendo quelli a fini terapeutici dal telemonitoraggio. Le DTx seguono il percorso PECAN.

Per un'analisi più dettagliata si rimanda al report "DTx Policy Pathways: the evolving scenario in Europe; Landscape Analysis & Converging Trends"³.

Di seguito sono schematizzati i sistemi di rimborso dei maggiori 5 Paesi.

Tabella 5.2 - EU policy overview

	Germania	UK	Francia	Belgio	Italia
Riferimento Normativo	DiGA Digitale-Versorgung-Gesetz, (DVG) 2019	DHT Evidence Standards Framework, 2019; Digital Technology Assessment Criteria – (DTAC), 2020.	Dispositif Medical Numerique (DMN) 2023	Certified Health Application mHealthBelgium validation pyramid 2018	In divenire. proposta di Legge C1208 su "Disposizioni in materia di terapie digitali" (7/06/23)
Ente riferimento	BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) l'istituto federale per i farmaci e i dispositivi medici.	MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) l'agenzia regolatoria dei farmaci; NHS (National Health Service) il sistema sanitario inglese; NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) Si occupa dell'analisi della letteratura in campo medico e tecnologico biomedico, con particolare interesse per la valutazione del rapporto costo/efficacia.	HAS (Haute Autorité de santé) organo consultivo che fornisce consulenza scientifica indipendente alle autorità pubbliche francesi.	FAHMPH (Federal Agency for Medicines and Health Products) autorità competente per qualità-sicurezza-efficacia dei medicinali e dei dispositivi medici. Responsabile del livello M1; eHealth platform istituzione governativa responsabile del livello M2; NIHDI (National Institute for Health and Disability Insurance) Responsabile del rimborso di medicinali, dispositivi medici quindi del livello M3.	Ministero della Sanità AGENAS
Percorso di Valutazione	Fast-Track	Early Value Assessment (EVA)	Price en Charge Anticipé Numérique (PECAN)	Multilevel Validation Pyramid	Come Dispositivi Medici
Prezzo&Rimborso	Prezzo stabilito dal produttore per il periodo temporaneo, poi negoziato con GKV-SV. Rimborso completo se presente nel DiGA Directory.	Prezzo&Rimborso deciso dalle sub unità nazionali del NHS.	Inserimento per 5 anni (rinnovabile) in liste nazionali di rimborso.	Prezzo negoziato con il NIHDI, che è l'ente responsabile per il livello 3- della Validation Pyramid. Rimborso completo solo per questo livello.	Prezzo libero e definito dal produttore. Non è previsto un rimborso.
Numero DTx rimborsate	49 ⁴ (24 permanenti + 25 provvisorie)	14 ⁵ (Tutte sul mercato provvisoriamente)	3*	0**	0

*Fonte: "DTx Policy Pathways: the evolving scenario in Europe; Landscape Analysis & Converging Trends" 3 – HAS9

**fino a giugno 2023, in seguito dal sito risulta declassato a livello 2, non abbiamo trovato comunicazione ufficiale del declassamento.



B. Analisi DTx rimborsate per paese e anno

In questa sezione abbiamo analizzato le DTx rimborsate nei Paesi in cui è previsto un rimborso specifico.

La Germania è il Paese con il maggior numero di DTx rimborsate (49), 24 in lista permanente e 25 in lista provvisoria⁴. Va ricordato che la Germania ha adottato per queste tecnologie la specifica definizione di DiGA, come già discusso nel capitolo definizioni.

Il Regno Unito è il secondo Paese per numero di DTx rimborsate (14), tutte in modo temporaneo.

In Francia, nell'elenco PECAN risultano 3 DTx rimborsate^{3,9}.

Per quanto riguarda il Belgio, la prima DTx è stata inserita nel livello 3-, quindi temporaneamente rimborsata, nell'aprile 2022. Al momento risulta essere declassata a livello 2⁶.

Tabella 5.3 - Numero DTx rimborsate per Paese

N°DTx rimborsate per paese (Dato cumulativo)	2020	2021	2022	2023 - Q1	2023 - Q2	2023 - Q3
Germania	10	27	37	45	47	49
Regno Unito	0	0	1	5	14	14
Francia						3 ^{3,9}
Belgio	0	0	1	1	1	0*

*fino a giugno 2023, in seguito dal sito risulta declassato a livello 2, non abbiamo trovato comunicazione ufficiale del declassamento.

Analisi comparativa della presenza di DTx in UE

In questa sezione sono state confrontate le singole DTx rimborsate in Germania, Regno Unito, Francia e Belgio.

Si osserva una diffusione differente per ogni Paese, suggerendo quindi uno sviluppo locale e non ancora europeo, ad eccezione di Deprexis, che risulta essere l'unica terapia disponibile in più Paesi (Francia, Regno Unito, Germania).

Nella tabella allegata, sono riportate tutte le DTx trovate già disponibili nei diversi Paesi.

Tabella 5.4 - Analisi comparativa presenza DTx in EU

DTx	GER	UK	FRA	BEL
Beating The Blues		X		
Cara Care for irritable bowel syndrome	X			
Cerina		X		
Companion Patella powered by medi	X			
Deprexis	X	X	X**	
DIABELOOP			X**	
edupression.com	X			
Elevida	X			
elona therapy Depression	X			
Endo-App	X			
HelloBetter diabetes and depression	X			
HelloBetter panic	X			
HelloBetter ratiopharm chronic pain	X			
HelloBetter Sleep	X			
HelloBetter Stress and Burnout	X			
HelloBetter Vaginismus plus	X			
iCT_SAD		X		
iCT-PTSD		X		
Invirto - the therapy against anxiety	X			
Iona Mind		X*		
Kaia back pain - back training at home	X			
Kaia BPCO: My active BPCO therapy	X			
Kalmeda tinnitus app	X			
Kranus Edera	X			
Levidex	X			
Lumi nova		X		
Mawendo	X			
Mebix	X			
Mindable: Panic disorder and agorafobia	X			
Minddistrict		X*		
Moovecare			X**	
MoveUp Coach				X
My Tinnitus App - digital tinnitus counseling	X			
My7steps App	X			
Neolexon Aphasia	X			
NeuroNation MED	X			
Non-smokingHeroes app	X			
Novego: coping with depression	X			
Novego: Overcoming fears	X			
Online Social anxiety Cognitive therapy for Adolescents		X		
Online Support and Intervention for child anxiety		X		
Optimune	X			
Orthopy	X			
Oviva Direct for Obesity	X			
Perspective		X		
Pink! Coach	X			
Priovi - digital support for borderline treatment	X			
ProHerz	X			
Re-flex	X			
Resony		X		
Selfapy's online course at bulimia nervosa	X			
Selfapy's online course for binge eating disorder	X			
Selfapy's online course for chronic pain	X			
Selfapy's online course for depression	X			
Selfapy's online course for generalized anxiety disorder	X			
SilverCloud programmes (adolescenti)		X		
SilverCloud programmes (adulti)		X		
sinCephalea - migraine prophylaxis	X			
Smoke Free - stop Smoking	X			
Somnio	X			
Spring		X		
ThinkNinja CBT Bytesize		X		
Velibra	X			
Vitadio	X			
Vivira	X			
Vorvida	X			
Wysa		X*		
Zanadio	X			

*DTx Solo per ricerca (X UK);

**DTx rimborsate temporaneamente in Francia Fonte: "DTx Policy Pathways: the evolving scenario in Europe; Landscape Analysis & Converging Trends" elaborato da Healthcare e Digital Therapeutics Alliance



A. Germania¹¹

Come già discusso, la Germania è il Paese più evoluto sia per quanto riguarda la presenza sul mercato di DiGA rimborsate, sia per la presenza di un iter regolatorio dedicato, che richiede, tra i diversi requisiti, la presenza di studi clinici effettuati sul territorio nazionale.

DTx in lista provvisoria/permanente e confronto degli ultimi 4 anni

Il numero totale di DiGA sottomesse è 55, rimborsate sono 49, di cui 24 in lista permanente (44% sul totale), 25 in lista provvisoria (45% del totale), mentre 6 sono state annullate (11% del totale).

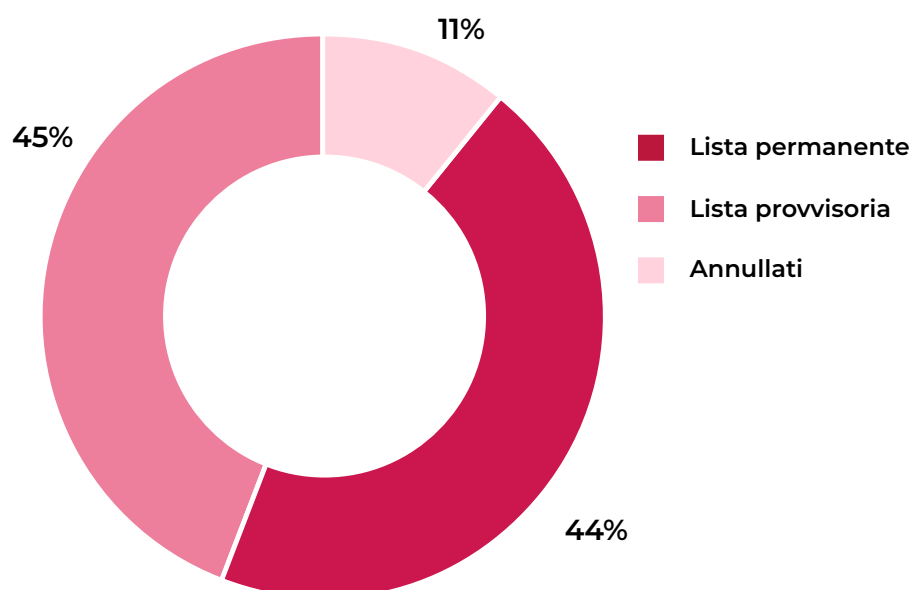
Nel 2020 erano presenti 10 DiGA rimborsate, che sono aumentate di 17 unità nel 2021 e 10 nel 2022. Nel 2023, si osserva un incremento di 12 unità fino a settembre 2023.

Da questi dati si deduce che, sul totale delle DiGA in lista provvisoria o permanente, solo il 10% non è riuscito a dimostrare i requisiti per l'ingresso nella lista permanente.

Tabella 5.5 - DTx in Germania totali per anno

Numero DTx per anno	2020	2021	2022	2023 - Q1	2023 - Q2	2023 - Q3
DiGA Totali	10	27	42	50	53	55
DiGA rimborsate	10	27	37	45	47	49
Lista permanente	0	5	13	16	20	24
Lista provvisoria	10	22	24	29	27	25
Annullate	0	0	5	5	6	6

Figura 5.1 - DiGA Directory



Analisi per tipologia di dispositivo e aree terapeutiche

Analizzando le diverse tipologie di software, vi è un equilibrio tra le tipologie di applicazioni, sia per dispositivi mobili che web app (41% ciascuno), mentre il 18% sono soluzioni che combinano entrambe le modalità.

Per quanto riguarda le aree terapeutiche rappresentate, si nota una prevalenza netta delle terapie destinate a trattare disturbi psichiatrici, che coprono il 46% del totale, mentre la seconda area è quella dei disturbi muscolo-scheletrici (15%).

Figura 5.2 - Percentuale DiGA per tipologia di software

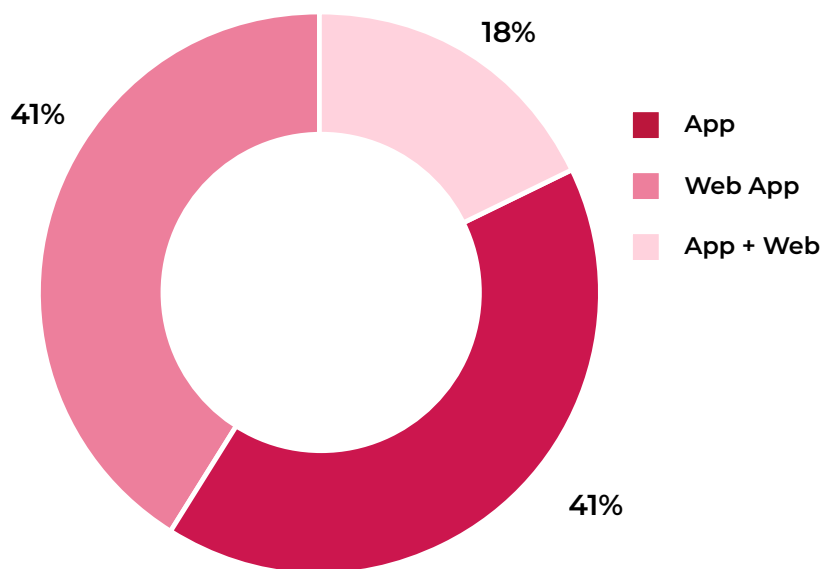
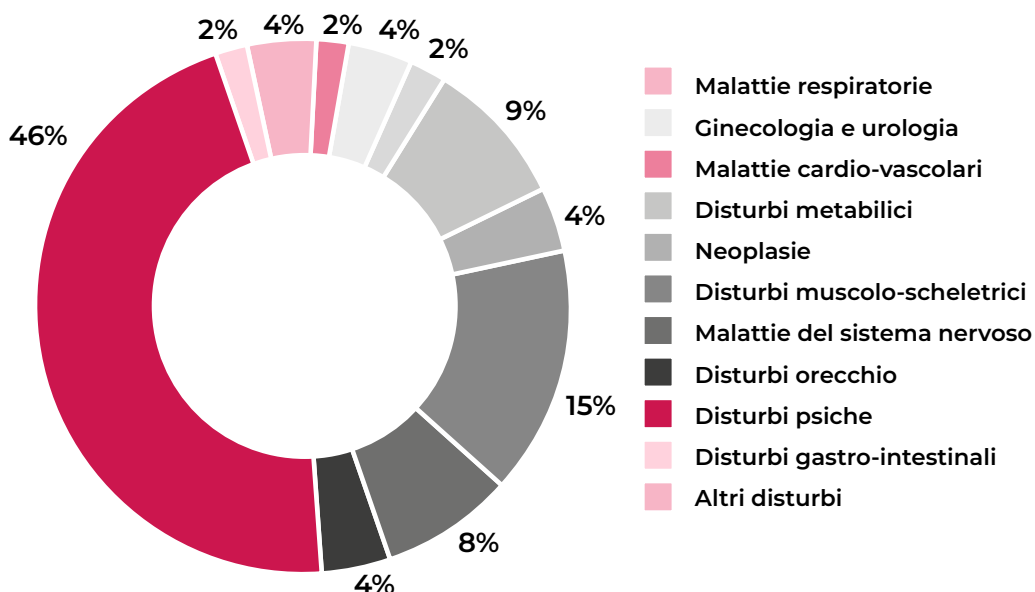


Figura 5.3 - Percentuale DiGA per tipologia di software



Analisi del prezzo delle DiGA

Il prezzo medio delle DiGA transitate in lista provvisoria dal 2020 ad oggi è **478,76 €** (Tabella 5.6), con una tendenza all'aumento dai 394,95 € del 2021 ai 564,89 € di quelle lanciate nel 2023. Questa tendenza è importante e potrebbe essere spiegata con la scarsa sostenibilità di queste terapie che hanno visto ritiri dal commercio per ragioni di sostenibilità finanziaria dell'azienda.

Il prezzo medio delle DiGA ora presenti in lista permanente è **268,68 €**; anche in questo caso il prezzo medio ha subito un aumento dal 2023 arrivando a 368,56 € in media, mentre risultava stabile tra il 2020 (220,83 €) e il 2021 (216,66 €).

Va ricordato che il prezzo delle DiGA in lista permanente è inferiore a quello applicato in fase iniziale, in quanto il meccanismo di rimborso prevede anche la negoziazione del prezzo.

Se si considerano solo le 24 DiGA approvate (tabella 5.7), il loro prezzo ha subito, in media, un calo del 41% rispetto al loro prezzo provvisorio. È importante notare che la riduzione varia da un minimo di 0%, a un massimo di 67%, e che in due casi il prezzo negoziato è risultato essere superiore a quello iniziale:

- Kalmeda tinnitus: +62%
- Non-smokingHeroes: +38%

Tabella 5.6 - Analisi prezzo DiGA per fase di rimborso

	2021	2022	2023 (fino al Q3)	TOTALE (Dal 2020 al 2023- Q3)
Prezzo medio DiGA perm. per anno	220,83 €	216,66 €	368,56 €	268,68 €
Prezzo medio DiGA provv. per anno	394,95 €	476,43 €	564,89 €	478,76 €
Prezzo medio DiGA annullate	-	303,98 €	449,80 €	330,49 €

Tabella 5.7 - Riduzione prezzo DiGA in lista permanente

	2021	2022	2023 (fino al Q3)	TOTALE (Dal 2020 al 2023- Q3)
Prezzo medio DiGA perm. per anno	220,83 €	216,66 €	368,56 €	268,68 €
Prezzo medio DiGA perm. quando in lista provvisoria	468,14 €	459,96 €	446,89 €	458,33 €
% sconto medio contrattato	-53%	-53%	-18%	-41%

Il prezzo delle DiGA annullate varia da 303,98 € del 2022 a 449,80 € fino a settembre 2023, con un prezzo medio di 330,49 €.

Nel registro del BfArM sono presenti 6 DiGA cancellate dalla lista, per i seguenti motivi:

- Cankado-pro react onco e Selfapy's online course for panic disorder: Non è stato dimostrato alcun effetto positivo di cura.
- M-sense migraine e Mika: Ritirato su richiesta del fabbricante.
- ESYSTA App: Lo Studio di prova per il DiGA in questione non si è potuto completare.
- Rehappy: Rimosso dall'elenco per assenza di effetti pensionistici positivi.

B. Regno Unito⁴:

DTx con rimborso provvisorio o permanente

Il Regno Unito, differentemente dalla Germania, possiede una valutazione che produce raccomandazioni all'utilizzo.

Sono attualmente rimborsate provvisoriamente 14 DTx, 13 delle quali approvate tra marzo e maggio 2023.

Il vasto numero di approvazioni del primo semestre del 2023 è da ricondursi all'implementazione del Early Value Assessment (EVA) a partire da febbraio 2023.

Oltre alle DTx con rimborso provvisorio, ci sono altre 3 DTx (Iona Mind, Minddistrict, Wysa) che non hanno ricevuto una raccomandazione all'utilizzo precoce attraverso l'NHS, a causa della scarsità degli studi a supporto; tuttavia, possono essere utilizzati solo nella ricerca previa approvazione di un comitato etico^{8,9,10}.

Tabella 5.8 - Numero DTx rimborsate in UK

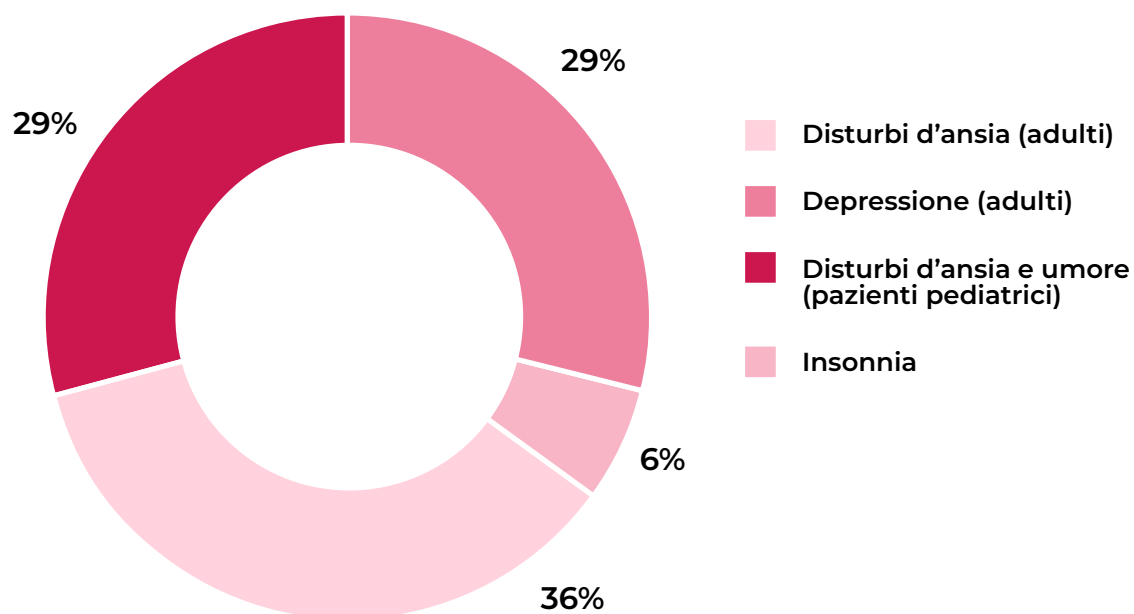
Numero DTx per anno	2020	2021	2022	2023 - Q1	2023 - Q2	2023 - Q3
UK Totali	0	0	1	5	14	14
UK Perm.	0	0	0	0	0	0
UK Provv.	0	0	1	5	14	14



Analisi per aree terapeutiche

Per quanto riguarda le aree terapeutiche rappresentate si osserva una prevalenza delle DTx rivolte al trattamento dei disturbi dell'ansia negli adulti (36%), a seguire ci sono le DTx per il trattamento della depressione negli adulti e quelle per il trattamento dei disturbi d'ansia e umore a livello pediatrico entrambi per il 29% del totale.

Figura 5.4 - Percentuale DTx per area terapeutica in UK



C. Francia

Per la Francia, vengono riportate le 3 DTx con il relativo report HAS pubblicato e la valutazione emessa.

Tabella 5.9 - DTx(DMN) rimborsate in Francia

DMN	Produttore	Area terapeutica	Tipologia di approvazione
Deprexis	Gaia AG	Depressione	SA: Sufficiente per le indicazioni scelte; ASA: Livello V; Rimborso approvato nel 2022.
Diabeloop	Diabeloop SA	Diabete tipo 1	SA: Sufficiente; ASA: Livello III (moderato); Rimborso approvato nel 2021.
Moovcare	Sivan Innovation	Cancro Polmone	SA: Sufficiente; ASA: Livello III (moderato); Rimborso approvato nel 2022.

SA: Servizio svolto (Service attendu); ASA: Servizio atteso (Amélioration du Service attendu). Fonte: HAS⁹

Bibliografia:

1. Chorny, R. (2023, May 5). Digital Therapeutics Market Size Overview [Europe and The US]. Binariks. <https://binariks.com/blog/digital-therapeutics-market-size/>
2. DIGITAL THERAPEUTICS WORKING PAPER FARMINDUSTRIA. (2023, May). Farmindustria. https://www.farmindustria.it/app/uploads/2023/06/DIGITAL-THERAPEUTICS_Farmindustria_working-paper_2023.pdf
3. DTx Policy Pathways: the evolving scenario in Europe; Landscape Analysis & Converging Trends. (n.d.). In DTxPolicyPathway. <https://dtxpolicylandscape.org/digital-therapeutics-alliance-and-healthwa-re-group-launched-first-dtx-policy-report-and-website> <https://diga.bfarm.de/>
4. NICE. (2023, May 16). Tools and resources | Digitally enabled therapies for adults with depression: early value assessment | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/hte8/resources/>
5. Professional. (n.d.). Haute Autorité De Santé. <https://www.has-sante.fr/>
6. All apps - mHealthBELGIUM. (n.d.). <https://mhealthbelgium.be/apps>
7. NICE. (2023a, May 16). Overview | Digitally enabled therapies for adults with depression: early value assessment | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/hte8>
8. DEPREXIS Psychothérapie numérique. (2022). HAS, haute autorité de santé. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/deprexis_6833.pdf
9. COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE-DBLG1. (2020). [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6357_DBLG1_15_d%C3%A9cembre_2020_\(6357\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6357_DBLG1_15_d%C3%A9cembre_2020_(6357)_avis.pdf)
10. COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE- DIABEO. (2016). [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5091_DIABEO_12_juil-let_2016_\(5091\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5091_DIABEO_12_juil-let_2016_(5091)_avis.pdf)
11. DiGA-Verzeichnis. (n.d.). DiGA-Verzeichnis. <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis>



6. LE START UP LIFESCIENCE, DIGITAL HEALTH E DTx IN ITALIA

6.1 Le start up innovative in lifescience

Le DTx sono una delle più recenti frontiere della ricerca in lifescience. Questa considerazione ha dato lo spunto per analizzare la fotografia delle start up innovative nate in Italia, e concentrate in lifescience, con l'obiettivo di capire in quali aree specifiche si stia indirizzando la ricerca delle aziende innovative.

Le start up innovative in italia

A. Definizione di start up innovative

Secondo il MIMIT, la start up innovativa è un'impresa giovane, ad alto contenuto tecnologico, con forti potenzialità di crescita e rappresenta per questo uno dei punti chiave della politica industriale italiana. Ai sensi della normativa di riferimento (DL 179/2012, art. 25, comma 2)¹ una start up innovativa è una società di capitali, costituita anche in forma cooperativa, che rispetti i seguenti requisiti oggettivi:

- è un'impresa nuova o costituita da non più di 5 anni;
- ha residenza in Italia, o in un altro Paese dello Spazio Economico Europeo ma con sede produttiva o filiale in Italia;
- ha fatturato annuo inferiore a 5 milioni di euro;
- non è quotata in un mercato regolamentato o in una piattaforma multilaterale di negoziazione;
- non distribuisce e non ha distribuito utili;
- ha come oggetto sociale esclusivo o prevalente lo sviluppo, la produzione e la commercializzazione di un prodotto o servizio ad alto valore tecnologico;
- non è risultato di fusione, scissione o cessione di ramo d'azienda;
- ha come oggetto sociale esclusivo o prevalente lo sviluppo, la produzione e la commercializzazione di prodotti o servizi innovativi ad alto valore tecnologico.

Inoltre, la società deve possedere almeno uno dei seguenti **tre requisiti**:

1. sostiene spese in R&S pari ad almeno il 15% del maggiore valore tra costo e valore totale della produzione;
2. impiega personale altamente qualificato (almeno 1/3 dottori di ricerca, dottorandi o ricercatori, oppure almeno 2/3 con laurea magistrale);
3. è titolare, depositaria o licenziataria di almeno un brevetto o titolare di un software registrato.

B. Agevolazioni e vantaggi per la start up innovativa

La start up innovativa ottiene le seguenti **agevolazioni**:

- incentivi fiscali all'investimento nel capitale di start up innovative;
- accesso gratuito e semplificato al Fondo di Garanzia per le PMI;
- smart & start Italia (finanziamenti agevolati per start up innovative localizzate sul territorio nazionale);
- trasformazione in PMI innovative senza soluzione di continuità;
- esonero da diritti camerali e imposte di bollo;
- raccolta di capitali tramite campagne di equity crowdfunding;
- servizi di internazionalizzazione alle imprese (ICE);
- deroghe alla disciplina societaria ordinaria;
- disciplina del lavoro flessibile;
- proroga del termine per la copertura delle perdite;
- deroga alla disciplina sulle società di comodo e in perdita sistematica;
- remunerazione attraverso strumenti di partecipazione al capitale;
- esonero dall'obbligo di apposizione del visto di conformità per compensazione dei crediti IVA;
- fail fast (procedure semplificate in caso di insuccesso della propria attività).

Le start up innovative possono godere dei benefici previsti entro i 5 anni dalla loro costituzione; trascorso tale periodo di tempo hanno la possibilità di trasformarsi in PMI innovative, senza perdere i benefici disponibili.

Metodologia di analisi

Per realizzare l'analisi delle start up innovative in lifescience la fonte impiegata è il Registro start up e PMI innovative (registroimprese.it)². Il Registro delle imprese traccia una serie di dati delle start up, quali:

- titoli ed esperienze professionali soci e personale lavorante;
- relazioni professionali con incubatori, investitori, università ricerca;
- elenco diritti di privativa su proprietà industriale, intellettuale;
- requisiti di innovazione tecnologica;
- macrosettore;
- prevalenza femminile;
- prevalenza giovanile.

Sono state identificate quattro macrocategorie come definito dall'oggetto sociale: Biotech, Medtech, Digital Health e Servizi.

L'analisi condotta prende in considerazione le start up che hanno effettuato l'iscrizione alla sezione "start up Innovative" dal primo gennaio 2021 fino al 30 giugno 2023.



Di seguito sono elencati i passaggi metodologici impiegati:

1. selezione a partire dal Registro Imprese in funzione del codice ATECO afferenti alle aree tipiche del lifescience;
2. controllo delle parole chiave individuate nel profilo registrato dalle stesse imprese. Per identificare con questo criterio e validare che fossero appartenenti al settore lifescience, sono state usate le seguenti parole chiave: “biotech”, “medtech”, “medical”, “digital health”, “medicine”, “medicina”, “digital therapies”, “digital therapeutics”, “terapie digitali”, “genomica”, “salute”, “medicina”, “farmacologia”, “alghe”, “molecole”, “terapia”, “terapie”, “dispositivi medici”, “medical device”, “farmaco”, “farmaci”, “ospedali”, “pazienti”, “biotecnologia”, “sanità”, “sanitario”, “telemedicina”, “life science”, “tecnologie medicali”, “ricerca biomedica”;
3. recupero dei codici ATECO non inclusi nella prima ricerca a partire dalle società recuperate con queste parole chiave;
4. verifica sul sito web dell’azienda che l’oggetto sociale si riferisse in modo prevalente al settore lifescience.

Di seguito sono riportati i codici ATECO a cui afferiscono le società identificate ed incluse nel report.

Tabella 6.1 – Codici ATECO

ATECO 2007	ATTIVITÀ
7211	M 72 ricerca scientifica e sviluppo
862209	Q 86 assistenza sanitaria
212009	C 21 fabbricazione di prodotti farmaceutici di base e di altri prodotti
2042	C 20 fabbricazione di prodotti chimici
96042	S 96 altre attività di servizi per la persona
289999	C 28 fabbricazione di macchinari ed apparecchiature nca
8899	Q 88 assistenza sociale non residenziale
75	M 75 servizi veterinari
6201	J 62 produzione di software, consulenza informatica e
325011	C 32 altre industrie manifatturiere
266002	C 26 fabbricazione di computer e prodotti di elettronica
702209	M 70 attività di direzione aziendale e di consulenza
47911	G 47 commercio al dettaglio
749	M 74 altre attività professionali, scientifiche e tecniche
6312	J 63 attività dei servizi d’informazione e altri servizi
46389	G 46 commercio all’ingrosso
0128	A 01 coltivazioni agricole e produzione di prodotti
2751	C 27 fabbricazione di apparecchiature elettriche
71201	M 71 attività degli studi di architettura e d’ingegneria
821101	N 82 attività di supporto per le funzioni d’ufficio e altri
429909	F 42 ingegneria civile

Risultati

Nel periodo di osservazione (gen 21-giu 23), il numero complessivo di start up innovative iscritte al registro imprese risulta pari a 7.310. Di queste, 643, valore pari a 8,8%, operano nel settore lifescience.

Tabella 6.2 - Percentuale start up innovative in lifescience

	2021	2022	GEN-GIU 2022	GEN-GIU 2023	TOT.
Totale start up innovative	3.385	2.670	1.536	1.255	7.310
Start up innovative in lifescience	273	271	149	99	643
Percentuale %	8,1%	10,1%	9,7%	7,9%	8,8%

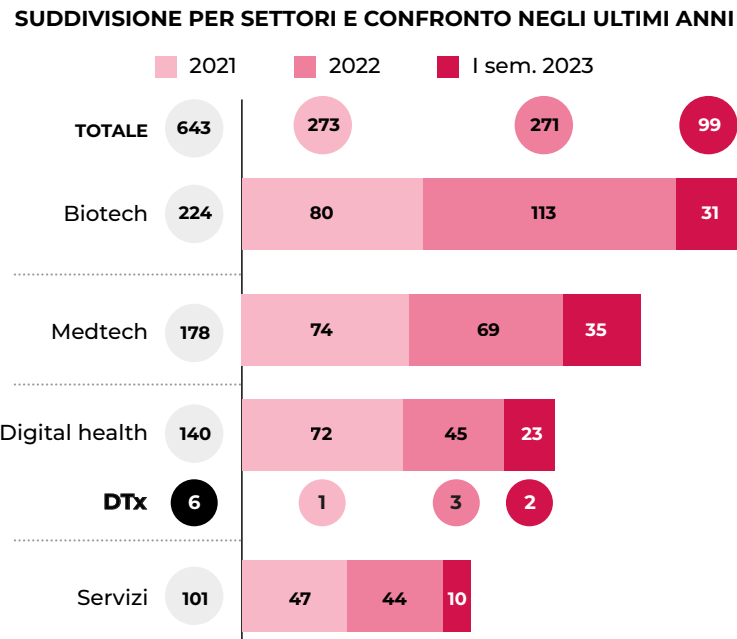
Tra il 2021 e il 2022 il numero di start up innovative in lifescience risulta essere stabile (273 nel 2021 e 271 nel 2022). Considerando il primo semestre 2023 rispetto allo stesso periodo 2022, c'è una riduzione del 33,5% numero di start up innovative registrate (99).

A. Macrocategorie

Delle quattro macroaree prese in considerazione nel periodo osservato, il settore Biotech costituisce la percentuale maggiore, con 224 imprese pari al 34,8 %; seguono le 178 start up dell'area Medtech che costituiscono il 27,7% del totale. Le aziende che operano nel campo della digital health sono 144 (21,8 %), mentre sono 101 le start up di servizi nel lifescience (15,7%). Le start up innovative che si occupano dello sviluppo di digital therapeutics risultano sei (ovvero il 4 % del totale delle start up in digital health).



Figura 6.1 - Start up innovative in lifescience

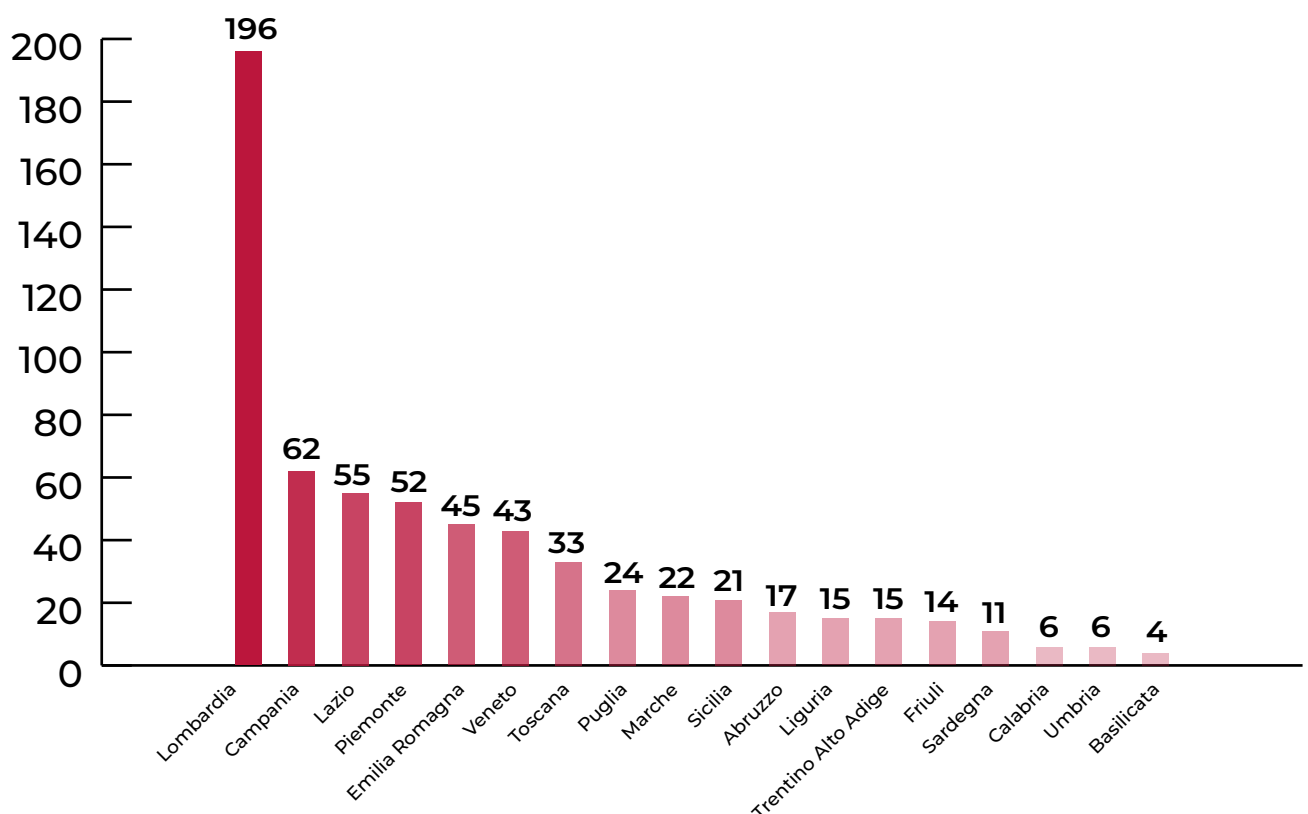


B. Distribuzione regionale

Analizzando la distribuzione regionale, la Lombardia è la prima Regione con 196 start up innovative registrate per il lifescience, pari al 30,5% del totale, seguono la Campania con 62 start up innovative (9,6%), e il Lazio con 55, pari all'8,5%.

Altre Regioni con una presenza significativa di start up innovative sono Piemonte (52 start up, 8,0% del totale), Emilia-Romagna (45, pari al 7,0%), e Veneto (43, pari al 6,7%).

Figura 6.2 - Distribuzione regionale start up innovative



C. Presenza femminile

Il Registro traccia la presenza femminile suddividendo le start up innovative in quattro gruppi:

- no presenza femminile
- presenza maggioritaria
- presenza forte
- presenza esclusiva

Di seguito vengono riportate le definizioni:

Tabella 6.2 - Definizione prevalenza femminile

PREVALENZA FEMMINILE	DESCRIZIONE
No	$[\% \text{ del capitale sociale} + \% \text{ amministratori}] / 2 \leq 50\%$
Maggioritaria	$[\% \text{ del capitale sociale} + \% \text{ amministratori}] / 2 > 50\%$
Forte	$[\% \text{ del capitale sociale} + \% \text{ amministratori}] / 2 > 66\%$
Esclusiva	$[\% \text{ del capitale sociale} + \% \text{ amministratori}] / 2 = 100\%$

Su un totale di 643 start up innovative oggetto d'analisi, quelle con quota femminile significativa sono 116, pari al 17%: tra queste, il 47% sono a presenza forte, il 28% sono a presenza esclusiva, e il restante 25% sono a presenza maggioritaria. Mentre tra il 2021 e il 2022 la percentuale di quote femminili registra una minima crescita, passando dal 18% al 20%, l'analisi ha evidenziato un trend negativo tra il 2022 e il 2023, passando dal 20% registrato nel primo anno al 13% registrato nel primo semestre dell'anno successivo.

Tabella 6.3 - Start up con prevalenza femminile

N. START UP	2021	2022	1°sem 23	TOT
Totale start up lifescience	273	271	99	643
NO prevalenza femminile	220	209	65	494
Prevalenza femminile	50	53	13	116
% a prevalenza femminile	18%	20%	13%	18%
Presenza maggioritaria	10	16	3	29
Presenza forte	24	23	7	54
Presenza esclusiva	16	14	3	33

La quota di aziende a prevalenza femminile nel settore lifescience è superiore alla media delle start up innovative in Italia (13,7% a prevalenza femminile), come riportato dal Cruscotto di Indicatori Statistici, start up innovative-Elaborazioni a: 01 Aprile 2023 1° trimestre 2023 del MIMIT³. Questo trend è in linea con il settore delle lifescience, in cui la presenza femminile in ruoli apicali è superiore ad altri settori (45% nella farmaceutica)⁴.



Bibliografia:

1. D.L. 18 ottobre 2012, n. 179 (Legge n. 221/2012),
2. registroimprese.it. (n.d.). <https://startup.registroimprese.it/isin/home>.
3. Cruscotto di Indicatori Statistici - Dati Nazionali, Start up innovative, 1 trimestre 2023. (2023). In Ministero Delle Imprese E Del Made in Italy. https://www.google.com/search?q=mimit+gov&oq=mimit+gov+&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOTIHCAEQABiABDIHCAIQABiABDIICAMQABgWGB4yBggEEEUYPNIBC-DIwNDdqMGoxqAIAsAIA&sourceid=chrome&ie=UTF-8
4. IndicatoriFarmaceutici.(2023).FARMINDUSTRIA. https://www.farmindustria.it/app/uploads/2023/09/IF_2023DEF.pdf

6.2 Il finanziamento della digital health in Italia

Il Covid ha evidenziato la necessità di aumentare gli investimenti nella digitalizzazione nella sanità, che si sono concretizzati con un forte investimento dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) e un'attrazione di investimenti privati nel settore. In questa sezione, abbiamo voluto quindi analizzare lo stato del finanziamento della digital health (DH) in Italia. L'analisi è stata condotta tramite lo studio dei documenti ufficiali pubblicati, e la validazione è stata fatta con i membri del Board esperti del tema.

Potenzialmente, la dotazione totale a disposizione della DH è circa 32 miliardi di euro, sommando sia i fondi pubblici che privati nel campo della digitalizzazione in sanità.

Nel PNRR sono stati definiti una serie di investimenti mirati (Missioni) dedicati alla ricerca e alla salute, che vengono veicolati tramite i Ministeri (Ministero della Salute, Ministero dell'Università e della Ricerca e Ministero delle Imprese e del Made in Italy) o enti a emanazione pubblica come CDP Venture Capital e Fondazione ENEA Tech e Biomedical.

Tra gli investimenti provenienti da fonti private vi sono i Venture Capital (VC) e gli incubatori/acceleratori che in modo generalistico o specifico finanziano start up operanti nella DH.

Va notato che la maggioranza di questi investimenti viene da fondi a gestione pubblica, e che il VC in Italia è ancora sottodimensionato rispetto al resto d'Europa, ma molti dei progetti di finanziamento sono fatti in combinazione con attori privati.

Tabella 6.4 - Finanziamento potenziale della DH in Italia

TOTALE			32.159.691.083,51 €*
Fondi a gestione pubblica	PNRR/ NextGen EU, MIMIT, MUR	Ministero dell'Università e Ricerca (MUR); Ministero della Salute (MS); Ministero delle Imprese e del Made in Italy (MIMIT)	Fondazioni, Consorzi e Partenariati Pubblici Privati (PPP) 27.357.541.083,51 €*
			CDP Venture Capital 3.130.000.000,00 €*
			ENEA Tech e Biomedical 1.000.000.000,00 €*
Fondi privati			Venture Capital 650.000.000,00 €*
			Incubatori/Acceleratori 22.150.000,00 €*

*Stima dotazione potenziale



Fondi di finanziamento a gestione pubblica:

A. PNRR e Ministeri

Nel PNRR sono stati stanziati circa 27 miliardi di euro per investimenti in Ricerca e Salute. Di questi, 11,73 miliardi sono destinati alla Missione 4, per interventi a titolarità del Ministero dell'Università e Ricerca, mentre i restanti 15,63 miliardi destinati alla Missione 6, per interventi a titolarità del Ministero della Salute.

Tutte le risorse disponibili sono state già assegnate ai soggetti attuatori, e sono in attesa di essere spese (o di programmi di spesa) entro i primi mesi del 2026.

All'interno di queste vi sono fondi per interventi potenzialmente destinabili alla DH.

Tabella 6.5 - PNRR – Missioni riguardanti DH

TOTALE	27.357.541.083,51 €
Missione 4 Interventi a titolarità del Ministero dell'Università e Ricerca (MUR)	11.732.000.000,00 €
Missione 6 Interventi a titolarità del Ministero della Salute (MS)	15.625.541.083,51 €

Missione 4

La Missione 4, nella Componente 2 (M4C2)², prevede interventi volti a sostenere gli investimenti in ricerca e sviluppo, promuovendo l'innovazione e il trasferimento tecnologico. Gli interventi che possono prevedere investimenti in DH sono 5 (1.1, 1.3, 1.4, 1.5, 3.1), per un totale di 7,89 miliardi di euro, ovvero circa il 67% dell'importo totale della Missione.

Tabella 6.6 - Missione 4, dettaglio interventi per DH

Importo Totale per DH e Percentuale sul totale – Missione 4			7.890.000.000,00 €	67,25%
Missione	Componente	Intervento	Importo	Gestore
Missione 4	C2	1.1 Fondo per il Programma Nazionale della Ricerca (PNR) e Progetti di Ricerca di Rilevante Interesse Nazionale (PRIN)	1.800.000.000,00 €	MUR
	C2	1.3 Partenariati estesi a Università, centri di ricerca, imprese e finanziamento progetti di ricerca	1.610.000.000,00 €	MUR
	C2	1.4 Potenziamento strutture di ricerca e creazione di “campioni nazionali” di R&S su alcune Key Enabling Technologies	1.600.000.000,00 €	MUR in collaborazione con MIMIT (ex MISE)
	C2	1.5 Creazione rafforzamento di “ecosistemi dell’innovazione per la sostenibilità”	1.300.000.000,00 €	MUR
	C2	3.1 Fondo per la realizzazione di un sistema integrato di infrastrutture di ricerca e innovazione	1.580.000.000,00 €	MUR e Partenariato Pubblico Privato (PPP)

Fonte: AGENAS¹ e MUR².

I fondi sono già stati erogati dal Ministero e verranno spesi attraverso 5 soggetti attuatori. Ogni intervento sarà gestito da una Fondazione, un Consorzio o un Partenariato Pubblico Privato (PPP).

Di seguito sono riportati i 5 interventi:

- L'intervento 1.1 riguarda progetti di ricerca su argomenti prioritari, attuati tramite un programma di Progetti di Ricerca di Rilevante Interesse Nazionale (PRIN) che finanzia interventi biennali riguardanti sei aree tematiche (Cluster) di investimento prioritario.
- Per il DH si può considerare il Cluster 1 Health e il Cluster 4 Digital, Industry and Space, tramite un finanziamento massimo di 300.000 euro a progetto.
- L'intervento 1.3 attuato attraverso dei Partenariati Estesi, che prevedono finanziamenti di 10/15 grandi programmi di ricerca per 80-160 milioni di euro ciascuno.
- L'intervento 1.4 attuato attraverso la creazione di 5 Centri Nazionali (CN), finanziati con



200-400 milioni di euro ciascuno. Questo intervento possiede un vincolo “digital” per il 15% del suo totale (ovvero 30-60 milioni di euro).

- L'intervento 1.5 attuato attraverso 12/15 Ecosistemi dell'Innovazione per 80-120 milioni di euro ciascuno. Questo intervento possiede un vincolo “digital” per il 40% del suo totale (ovvero 32-48 milioni di euro).
- L'intervento 3.1 attuato attraverso Infrastrutture di Ricerca (IR) e Infrastrutture tecnologiche di Innovazione (II). L'importo totale è di 1,58 miliardi di euro ma non è stato definito, in questo caso, il dimensionamento del finanziamento per singolo progetto. Questo intervento possiede un vincolo “digital” per il 100% del suo totale.

Rispetto al valore totale degli interventi della Missione 6 pari a 7,89 miliardi di euro, 1,6 miliardi di euro sono vincolati a progetti digitali.

Di seguito viene riportata la tabella riportata sulle Linee guida per le iniziative di sistema della Missione 4 redatte dal Ministero dell'Università e della Ricerca.

Tabella 6.7 - MUR. Linee Guida per le iniziative di sistema della Missione 4: Componente 2. Tavola di comparazione sinottica²

	1.3: Partenariati Estesi	1.4: Centri Nazionali	1.5: Ecosistemi dell'innovazione	3.1.1: Infrastrutture di ricerca	3.1.2: Infrastrutture di innovazione
	- Numero minimo di spoke: 5; - Numero massimo di spoke coerente con le finalità dell'intervento.	- Numero massimo di spoke coerente con le finalità dell'intervento	- Numero massimo di spoke coerente con le finalità dell'intervento		
Dimensionamento del finanziamento previsto	80-160 mln €	200-400 mln €	60-120 mln €	Non predefinito	Non predefinito
Periodo di programmazione delle attività in coerenza con la durata del PNRR	3 anni (+1 in caso di eventuale completamento dell'attività) (o periodo 2022-2025)	3 anni (+1 in caso di eventuale completamento dell'attività) (o periodo 2022-2025)	3 anni (+1 in caso di eventuale completamento dell'attività) (o periodo 2022-2025)	3 anni (+1 in caso di eventuale completamento dell'attività) (o periodo 2022-2025)	3 anni (+1 in caso di eventuale completamento dell'attività) (o periodo 2022-2025)
Superamento della disparità territoriale	40% complessivo nelle regioni del Mezzogiorno				
Superamento della disparità di genere	Almeno il 40% del personale assunto a tempo determinato deve essere di genere femminile e almeno il 40% delle borse di dottorato deve essere assegnato a ricercatrici				
Vincolo digital	Non sono previsti vincoli digital	15% del costo totale dell'iniziativa 1.4	40% del costo totale dell'iniziativa 1.5	100% dell'iniziativa 3.1	
Vincolo climate	42% del costo totale dell'iniziativa 1.3	36% del costo totale dell'iniziativa 1.4	Non sono previsti vincoli climate	Non sono previsti vincoli climate	

Missione 6

La Missione 6, nella sua Componente 1 (M6C1) per la Telemedicina, è gestita da AGENAS e ha in dotazione 1 milione di euro, mentre nella Componente 2 (M6C2) è gestita dalle Regioni o nel caso dell'intervento 1.3 dalle Regioni in collaborazione col Ministero della Salute³, e hanno le seguenti dotazioni finanziarie:

- 1.1 Ammodernamento del parco tecnologico e digitale ospedaliero (4,052 miliardi di euro).
- 1.3 Rafforzamento dell'infrastruttura tecnologica e degli strumenti per la raccolta, l'elaborazione, l'analisi dei dati e la simulazione (1,62 miliardi di euro).
- 2.2 Sviluppo delle competenze tecniche-professionali, digitali e manageriali del personale del sistema sanitario (4,74 miliardi di euro).

Essa prevede interventi riguardanti innovazione e digitalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale, per una capienza fondi totale di 11,46 miliardi di euro, ovvero circa il 73% dell'importo totale della Missione.

Per quanto riguarda le modalità di attuazione, gli interventi saranno gestiti o direttamente, tramite bandi, oppure tramite due macro-azioni³:

1. La creazione di una Rete di centri di trasferimento tecnologico.
Intervento finalizzato a favorire le attività di trasferimento tecnologico e la creazione/accelerazione di nuove imprese innovative integrando e fornendo supporto tecnico alle strutture di Trasferimento Tecnologico già esistenti (Uffici di Trasferimento Tecnologico (UTT) delle Università e degli Enti Pubblici di Ricerca, strutture operanti presso gli IRCCS e gli altri enti del SSN.
2. Il rafforzamento e sviluppo qualitativo e quantitativo di Hub lifescience, con una dotazione di circa 30 milioni di euro ciascuno, operanti in diversi ambiti:
 - un Hub nel settore delle Terapie Avanzate;
 - un Hub nella Diagnostica avanzata;
 - un Hub nella ricerca in Digital Health per la medicina di prossimità.



Tabella 6.8 - Missione 6, dettaglio interventi per DH

Importo Totale per DH e Percentuale sul totale – Missione 6			11.462.549.999,93 €	73,36%
Missione	Componente	Intervento	Importo	Gestore
Missione 6	C1	1.2.3 Telemedicina per una maggiore supporto ai pazienti cronici	1.000.000.000,00 €	AGENAS
	C2	1.1 Ammodernamento del parco tecnologico e digitale ospedaliero	4.052.410.000,00 €	Regioni
	C2	1.3 Rafforzamento dell'infrastruttura tecnologica e degli strumenti per la raccolta, l'elaborazione, l'analisi dei dati e la simulazione	1.672.539.999,93 €	Ministero e Regioni
	C2	2.2 Sviluppo delle competenze tecniche-professionali, digitali e manageriali del personale del sistema sanitario	4.737.600.000,00 €	Regioni

Fonte: AGENAS¹

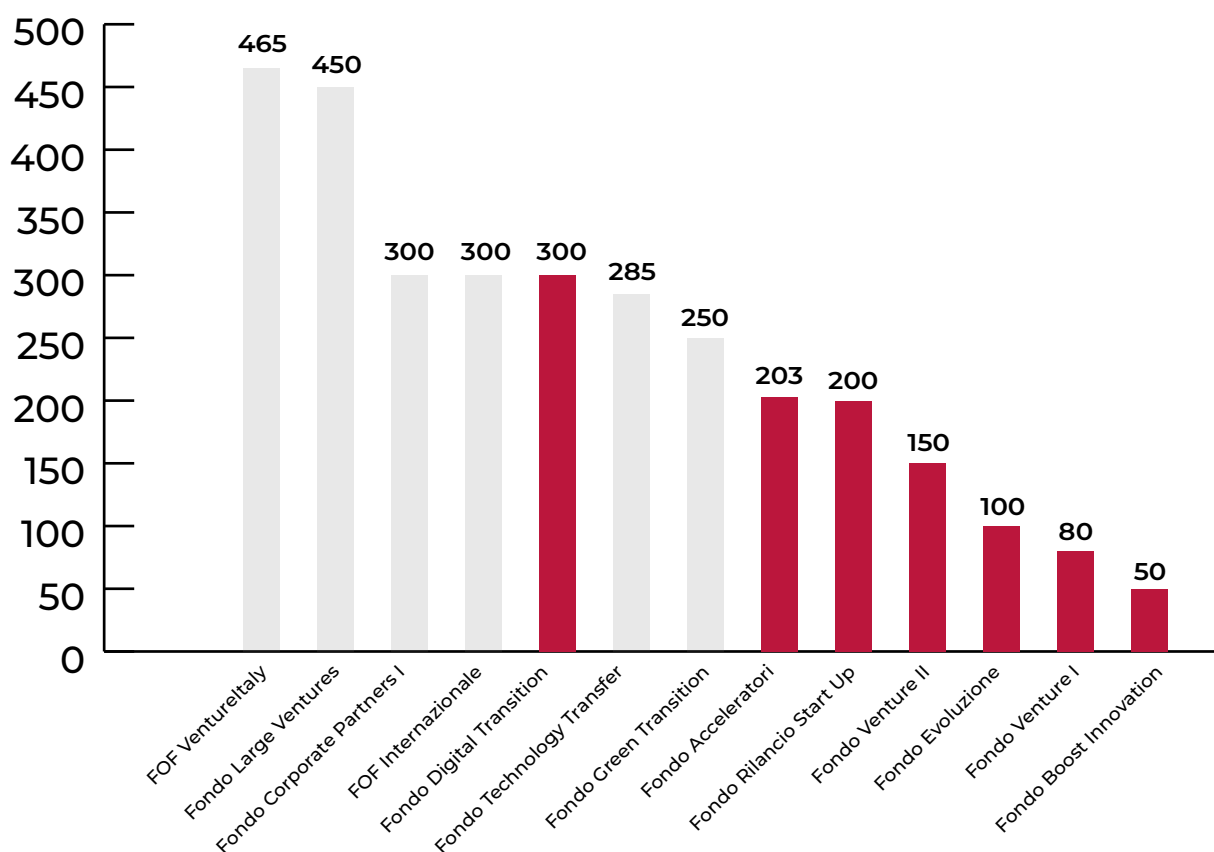
B. CDP Venture Capital SGR

Attualmente, CDP Venture Capital SGR gestisce un totale di 13 fondi di investimento operativi, la maggior parte dei quali ha un profilo generalista, con un capitale complessivo assegnato che supera i 3 miliardi di euro (3,129 miliardi di euro)⁴.

Questi fondi sono focalizzati su settori strategici per il Paese, tra cui l'innovazione, la transizione tecnologica ed ecologica, il digitale e le scienze della vita. Sono sostenuti da una varietà di fonti di investimento, tra cui finanziamenti pubblici come il Fondo Rilancio Start up (gestito dal Ministero delle Imprese e del Made in Italy - ex MISE), i fondi Green Transition e Digital Transition (Fondi PNRR – NextGenerationEU) e molti investimenti privati.

Nel grafico (figura 6.3) sono rappresentati tutti i fondi dell'asset di CDP VC, con evidenziati quelli che potenzialmente possono essere a disposizione di progetti DH.

Figura 6.3 - Asset totale CDP Venture Capital



CDP Venture Capital manifesta un interesse potenziale nel settore digitale tramite 7 fondi di investimento su 13 totali, impegnando complessivamente un capitale potenziale di circa un miliardo di euro.

Questi fondi sono elencati nel dettaglio nella tabella seguente (tabella 6.9), identificando anche le aziende che hanno fruito degli investimenti di settore.

È interessante notare che solo 9 investimenti, su un totale di 140, possono essere ricondotti al campo della digital health, che rappresenta solo il 7% del totale degli investimenti effettuati da tali fondi.

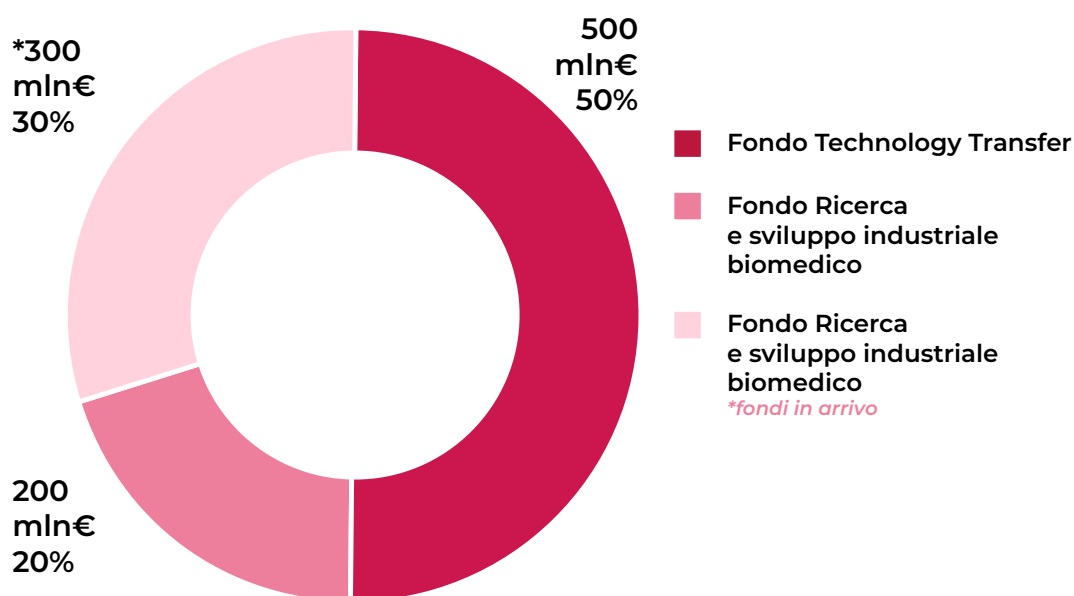
Tabella 6.9 - Fondi CDP Venture Capital potenziali per DH

Totale Investimenti		1083mln€	140	9	7%	
CDP Venture Capital ⁵	Nome Fondo	Tipologia investimenti	Dotazione finanziaria	Investimenti Totali	Di cui in Digital Health	% sul totale
	Acceleratori	Generalista (focus su Digital, IoT, big data, blockchain, AI, biotech).	203mln€	40	2 (Healty, Virtuoso)	5%
	Boost Innovation	Innovazione, transizione ecologica e digitale	50mln€	4	0	0%
	Fondo Evoluzione	Generalista (focus su DeepTech, Biotech, MedTech, Nuovi Materiali o Quantum Computing).	100mln€	15	0	0%
	Rilancio Start Up	Investe solo in co-investimento con i soggetti proponenti e l'investimento sarà effettuato per mezzo dello strumento finanziario "convertendo".	200mln€	0	0	0%
	Italia Venture I	Generalista (Focus su DeepTech, MedTech, BioTech e qualsiasi ambito Digital).	80mln€	25	2 (Pediis, Empatica)	8%
	Italia Venture II	Generalista (focus su Agritech, Biotech, Healthcare, Digital, IoT, Intelligenza Artificiale, Robotica, Meccatronica).	150mln€	56	5 (Bionit Labs, Restorative Neurotechnologies, Unobravo, Virtuoso, Doctorium)	9%
	Digital Transition	Transizione digitale – fondi PNRR.	300mln€	0	0	0%

C. Fondazione ENEA Tech e Biomedical

Fondazione ENEA Tech e Biomedical, avviata nel 2020, gestisce per conto del Ministero delle Imprese e del Made in Italy (ex MiSE) il Fondo per il Trasferimento Tecnologico, con una dotazione finanziaria di 500 milioni di euro, e il Fondo per la ricerca e lo sviluppo industriale biomedico, la cui dotazione finanziaria attualmente è di 200 milioni di euro, ma dovrebbe disporre a breve di altri fondi per andare ad intervenire su progetti infrastrutturanti che garantiscano iniziative di valore strategico per il Paese, portando l'asset totale attorno al miliardo di euro^{6,7}.

Figura 6.4 - Dotazione finanziaria ENEA Tech e Biomedical^{6,7}



La Fondazione interviene attraverso investimenti in equity / quasi equity; fino ad oggi ha pubblicato una call to action per individuare progetti innovativi in ambito precision medicine e digital health, che saranno approvati entro l'anno.

Call to action - Manifestazione d'Interesse per i settori della digital health e della precision medicine⁸

Destinatari:

- Start up già costituite da almeno un anno e con almeno un bilancio approvato;
 - Piccole Medie Imprese;
 - Spin off Universitari, compresi Spin off industriali.
- Con sede operativa in Italia o che intendano aprire una sede operativa in Italia e che si impegnino a utilizzare le risorse dei fondi per iniziative/progetti innovativi sul territorio italiano.

Dotazione finanziaria: L'entità del finanziamento è compresa tra 100k€ e 15mln€ per ciascuna iniziativa.

Modalità: Investimenti equity/quasi-equity.

Partecipazione: dal 11 aprile al 31 maggio 2023 (poi prorogata al 20 giugno 2023)

Status: Valutazione in corso – sono stati presentati 151 progetti.



Fondi di finanziamento privato:

Gli operatori privati attivi nel settore DH sono Venture Capital (VC), incubatori/acceleratori nonché corporate che stanno dando luogo a diversi progetti collaborativi e investitori privati, spesso aggregati in associazioni di Business Angels.

A. Venture capital (VC)

Abbiamo condotto un'analisi dettagliata su Venture Capital (VC) che esplicitamente si dichiarano interessati al settore DH, nonché quelli con un orientamento tech o generalista che hanno comunque effettuato investimenti significativi in start up operanti nel settore.

I fondi, dedicati o generalisti, che hanno investito, o possono investire, in DH sono 12 amministrati da 6 VC. La dotazione finanziaria totale teorica supera i 630 milioni di euro e da questi fondi sono stati effettuati 98 investimenti, di cui 11 in DH (circa l'11% del totale).

Come mostrato in tabella 6.10, la maggior parte degli investimenti nel settore DH proviene da fondi lanciati recentemente: a partire dal 2020 sono presenti i fondi HTH, Scientifica e Sofinnova Digital Medicine.

Un altro aspetto di notevole interesse è la tendenza trasversale ad investire in DH da parte di fondi che sono orientati anche verso il settore Tech o il trasferimento tecnologico, come ad esempio Vertis Venture 3 Technology Transfer, piuttosto che quelli orientati verticalmente sul lifescience.

Sofinnova è l'unico VC con un fondo dedicato alla Digital Medicine, ma finora non ha effettuato investimenti in Italia.

Tabella 6.10 - Investitori Venture Capital in DH

VC	HTH	INDACO VENTURES				SCIENTIFICA VENTURES	SOFINNOVA PARTNERS	VERTIS VENTURE				XYENCE
Nome fondo	HTH Fund ⁹	Atlante Ventures ¹⁰	Atlante Ventures Mezzogiorno ¹⁰	Atlante Ventures seed ¹⁰	Indaco Ventures Fund I ¹¹	Scientifica Venture Fund ²	Digital Medicine Fund ¹³	Venture 2 Scaleup ¹⁴	Venture 3 Technology Transfer ¹⁵	Venture 4 Scaleup - Lazio ⁵	Venture 5 Scaleup ¹⁷	Principia III - Health Fund ¹⁸
Categorie di investimento dichiarate	Biotech, Med tech, Digital health	Lifescience, Digital and Electronics	Imprese digitali del Mezzogiorno	Seed stage investments	Digital, DeepTech - Electronics, Medtech - Healthcare	Intelligenza artificiale, materiali avanzati e manifattura avanzata	Digital Medicine	Start up e scale up in tecnologie industriali e digitali	Spin-off universitari e start up originate da Organismi di Ricerca	Start up e scale up in tecnologie industriali e digitali in Regione Lazio	Start up e scale up in tecnologie industriali e digitali	Biopharma, Medical Device, Servizi Healthcare e Digital Health
Anno nascita	2020	2008	2009	2011	2017	2021	2023	2017	2017	2019	2021	2014
Durata fondo	-	2022	2022	2023	2028	-	-	2020-2025	2022-2027	2022-2027	2026-2031	-
Dotazione finanziaria	Non nota	25 mln€	25 mln€	10 mln€	134 mln€	Non nota	150 mln€ (first closing)	35,9 mln€	40 mln€	8,1 mln€	41,3 mln€	160 mln€
N° investimenti in portfolio	2	9	6	16	21	8	3	8	11	2	3	9
N° investimenti in Lifescience	2	7	0	8	7	4	3	0	5	0	0	8
% in LS	100%	78%	0%	50%	33%	50%	0%	0%	45%	0%	0%	50%
Investimenti in Digital Health	¹ (MyAirgo)	0	0	0	¹ (Newronika)	² (GenomeUp QuantaBrain)	^{3*}	0	³ (IntendiMe, Heaxel, Quicklypro)	0	0	¹ (Pediuis)
% in DH	50%	0%	0%	0%	5%	25%	100%	0%	33%	0%	0%	6%

* investimenti di DH non in italia



B. Acceleratori/incubatori

Gli acceleratori/incubatori dedicati al lifescience sono numerosi ma coloro che investono in DH ad oggi risultano essere 3, con una dotazione potenziale di più di 22,15 milioni di euro (il dato non include la dotazione finanziaria di Polihub, non quantificabile).

Sono stati effettuati un totale di 85 investimenti di cui 12 in digital health (14% del totale).

Tabella 6.11 - Acceleratori/incubatori che investono in DH

Totale						85	12	14%
Acceleratore/incubatore	Anno	Descrizione	Dotazione finanziaria	Range investimenti	Programmi	Investimenti Totali	Investimenti in DH	% sul totale
PoliHub ²³	2014	Innovation Park & Start up Accelerator del Politecnico di Milano	*		<ul style="list-style-type: none"> Programma di 12/16 settimane. Programma di 6/8 mesi. 	48	<ul style="list-style-type: none"> 2 - Artiness - Empatica 	4%
G-FACTOR (Fondazione Golinelli) ²¹	2018	Incubatore-acceleratore di giovani imprese creato nel 2018 da Fondazione Golinelli	15,8 mln€ ²⁴	360.000 € in denaro e 160.000 € in servizi	<ul style="list-style-type: none"> Programma lifescience Innovation 2019 e 2020. Programma I-Tech Innovation 2021, 2022, 2023. 	32	<ul style="list-style-type: none"> 2 (2019) - Complexdata - EnGenome 3 (2022)²² - AEQUIP - Docunque - Heaple 	16%
VITA accelerator ¹⁹	2020	Acceleratore di Digital Health della Rete Nazionale CDP + numerosi partner privati	6,35 mln€	150.000€	Programma VITA di 5 mesi, personalizzato. Ogni anno, per tre anni, saranno selezionate fino a 10 start up in fase seed e pre-seed.	5	<ul style="list-style-type: none"> 5 (2022)¹⁷ -Evotion -HuCare -InGeno -Linari Medical -Paperbox Health 	100%

*Dotazione finanziaria totale dell'acceleratore non quantificabile

C. Business Angels

Un'ulteriore fonte di finanziamento viene dai Business Angels, investitori informali che offrono capitale e conoscenze alle start up che hanno buone prospettive di sviluppo. Gli investitori informali, a differenza di quelli formali (come gli istituti di credito), investono direttamente nella start up e non si limitano a fornire il capitale.

Tra le diverse associazioni di Business Angel, che raggruppano in totale un migliaio di persone al massimo, vale la pena segnalare Italian Angels for Biotech (IAB), nata per supportare gli investimenti nelle start up in ambito lifescience.

Bibliografia:

1. Agenas - Agenzia Nazionale per i servizi sanitari Regionali - AGENAS. (n.d.). <https://www.agenas.gov.it/>
2. PNRR MUR Linee Guida per Le Iniziative Di Sistema Missione 4: Istruzione E Ricerca Componente 2: Dalla Ricerca All'impresa. (n.d.-b). Ministero dell'Università e della Ricerca. https://www.mur.gov.it/sites/default/files/2021-10/Decreto%20Ministeriale%20n.1141%20del%2007-10-2021%20-%20Linee%20Guida_MUR_PNRR_M4C2.pdf
3. Piano nazionale per gli investimenti complementari al piano nazionale di ripresa e resilienza programma "ecosistema innovativo della salute". (n.d.). Ministero della salute. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_308_0_file.pdf
4. I nostri fondi. (n.d.). Fondo Nazionale Innovazione - CDP Venture Capital SGR. https://www.cdpventurecapital.it/cdp-venture-capital/it/i_nostri_fondi.page
5. Fondo per il trasferimento Tecnologico. (n.d.). ENEA Tech Biomedical. <https://www.eneatechbiomedical.it/chi-siamo/>
6. Fondo per la ricerca e lo sviluppo industriale biomedico. (n.d.). ENEA Tech Biomedical. <https://www.eneatechbiomedical.it/chi-siamo/>
7. ENEA Tech Biomedical. (2023, July 21). CALL TO ACTION - ENEA Tech Biomedical. <https://www.eneatechbiomedical.it/call-to-action/>
8. HTH - Health Technology Holding. (2022, December 14). Portfolio - HTH. HTH. <https://www.hthvc.com/portfolio/>
9. Portfolio - INDACO. (2022, July 29). INDACO. <https://www.indacosgr.com/portfolio/>
10. Indaco Ventures I - INDACO. (2023, April 5). INDACO. <https://www.indacosgr.com/indaco-ventures-i/>
11. Scientifica Venture capital. (n.d.). <https://scientificavc.com/#/portfolio>
12. Digital Medicine — Sofinnova Partners. (2023, August 25). <https://sofinnovapartners.com/strategy/digital-medicine>
13. Vertis Venture 2 Scaleup. (n.d.). Vertis SGR. <https://www.vertis.it/vertis-venture-2-scaleup/>
14. Vertis Venture 3 Technology Transfer. (n.d.). Vertis SGR. <https://www.vertis.it/vertis-venture-3-technology-transfer/>
15. Vertis Venture 4 Scaleup Lazio. (n.d.). Vertis SGR. <https://www.vertis.it/vertis-venture-4-scaleup-lazio/>
16. Vertis Venture 5 Scaleup. (n.d.). Vertis SGR. <https://www.vertis.it/vertis-venture-5-scaleup/>
17. XYence | Gestione del risparmio ad alto profilo finanziario e scientifico – Il futuro delle scienze della vita. (n.d.). <https://xyence.com/>
18. Home | VITA Accelerator. (n.d.). <https://www.vitaaccelerator.it/it>
19. Alumni IT | VITA Accelerator. (n.d.). <https://www.vitaaccelerator.it/it/alumni-it>
20. Fondazione Golinelli. (n.d.). <https://www.fondazionegolinelli.it/it/area-impresa/g-factor>
21. Fondazione Golinelli. (n.d.-b). <https://www.fondazionegolinelli.it/it/area-impresa/g-factor#startup>
22. PoliHub - Innovation Park and Start up Accelerator. (2023, March 23). Portfolio Start up - PoliHub. PoliHub. <https://polihub.it/portfolio/>
23. Report attività 2022 G-Factor. (2022). Fondazione Golinelli. <https://www.fondazionegolinelli.it/media/ITA-Activity-Report-G-Factor-2022-lastversion3331681828314.pdf>



6.3 Analisi delle DTx in sviluppo in Italia

All'interno del contesto europeo, l'Italia si è mostrata tra i Paesi meno attivi nello sviluppo di terapie digitali, probabilmente per il ritardo dello stato di digitalizzazione del Paese.

In questa sezione, abbiamo analizzato le imprese italiane attive nella produzione e sviluppo di terapie digitali: si tratta di 13 imprese, di cui 8 start up innovative (6 aperte dal 2021), 1 PMI innovativa, 1 start up non innovativa e 3 aziende consolidate. In totale sono stati identificati 28 prodotti, di cui 21 stanno lavorando per ottenere la certificazione di dispositivo medico e 7 sono già presenti nell'elenco dei dispositivi medici notificati nel sistema "Banca dati dei dispositivi medici"¹.

La tabella seguente riporta i dispositivi, le aziende di riferimento e le classi di DM.

Tabella 6.12 - Elenco DTx presenti in Italia*

AZIENDA	PARTNERSHIP	PRODOTTO	AREA TERAPEUTICA	TIPOLOGIA DISPOSITIVO	MD	CLASSE
AdvicePharma	Chiesi	Churchill	riabilitazione post infarto	app		
AdvicePharma	AstraZeneca	KindeYou	CKD	app		
AdvicePharma	Theras Lifetech	Liberness	obesità	app		
Dally therapeutics		Dally	diabete	app		
DaVi Digital Medicine	Università di Verona	Chronic Insomnia DTx	insonnia cronica	app		
DaVi Digital Medicine	Polifarma	QK-Digital DTx Hypertension	ipertensione arteriosa	app		
DaVi Digital Medicine	DigitalRehab srl	AuReha	riabilitazione neuromotoria	web app + maglietta con sensori		
Drop Digital Health	Chiesi Italia	Kalanit Rehab	dolori muscoloscheletrici	app	X	I
Drop Digital Health	Chiesi Italia	Parkinson Rehab	parkinson	app	X	I
GAIA AG	Ethypharm Digital Therapy	Deprexis	depressione	web app	X	I
Hale Health		Hale	dolori genito-pelvici	app		
Helaglobe	Roche Italia	MS-FIT	sclerosi multipla	videogioco		
MindAhead		MindAhead	decadimento cognitivo lieve e demenza lieve	app		
Morecognition		Remo	riabilitazione post ictus	app + wearable	X	I
Newel Health		Amicomed	ipertensione arteriosa	app		
Newel Health		Soturi	parkinson	app		
One Health Vision		Balbus	balbuzie	web app	X	I
One Health Vision		BuildAttention	ADHD			
One Health Vision		Leggo Facile	dislessia	web app		
One Health Vision		LogoQuiz	afasia			
One Health Vision		Numbers'adventures	dislessia	app		
One Health Vision		Scrivo Bene	disortografia	app		
One Health Vision		TurboLettura	dislessia evolutiva	app	X	I
One Health Vision		TuttoAscolto	ipoacusia, disturbi dell'udito	app		
One Health Vision		Volo Bla Bla	disturbo fonologico	web app		
One Health Vision		Voysanalysis	disartria e disturbo fonologico	web app		
Paperbox health		Dino	disturbi dell'apprendimento	web app/ videogame		
Restorative Neurotechnologies		MindLenses	riabilitazione deficit cognitivi	device + lenti adattamento prismatico	X	I

*I dati riportati in Tabella possono non essere esaustivi.



Di seguito sono state analizzate in ordine alfabetico le diverse aziende sviluppatrici ed i relativi prodotti.

AdvicePharma Group

AdvicePharma ha sviluppato tre DTx:

Churchill²: il progetto Churchill, realizzato da AdvicePharma per Chiesi, mira a sviluppare un dispositivo per la riabilitazione dei pazienti post-infartuati, da utilizzare comodamente a domicilio. Nel 2021 è cominciato il progetto di sviluppo dell'app, che offre esercizi, consigli nutrizionali e comportamentali per garantire un efficace recupero. L'obiettivo finale è ottenere la certificazione CE come dispositivo medico.

Liberness³: terapia digitale per il trattamento di pazienti con obesità, Liberness è un'applicazione digitale in corso di sviluppo per conto di Theras Lifetech. Il progetto di ricerca DEMETRA per lo studio del dispositivo è attualmente in fase di svolgimento presso l'Istituto Auxologico Italiano di Milano e il Policlinico di Bari. Iniziato ad agosto 2022, il completamento dello studio è previsto per novembre 2023. Questa tecnologia effettua una terapia attraverso differenti approcci non farmacologici che comprendono un piano dietetico personalizzato, un programma di consulenza su misura e un programma di esercizi fisici dedicati. In aggiunta, vi è un percorso di valutazione e supporto cognitivo-comportamentale effettuato dal software. Questo approccio è arricchito da notifiche e promemoria relativi all'assunzione dei farmaci prescritti e ai programmi da seguire (dieta ed esercizio). L'utente può inoltre usufruire di chat e visite online con i professionisti clinici, il tutto accompagnato da un percorso di gamification che prevede l'ottenimento di premi digitali per ogni traguardo raggiunto allo scopo di motivare il paziente e supportarne l'impegno. L'app facilita anche la raccolta di dati clinici del paziente consentendone la condivisione con medici e specialisti. Obiettivo primario di questo dispositivo è migliorare la perdita di peso, il suo mantenimento e la salute generale del paziente obeso.

KidneYou APP⁴: terapia digitale per il trattamento della CKD (Chronic Kidney Disease-malattia renale cronica), KidneYou APP è un dispositivo di proprietà di AstraZeneca. La sperimentazione, cominciata nel 2022 e che prevede di terminare a gennaio 2024, è in corso presso il Policlinico di Bari con l'obiettivo di ottenere la marcatura CE. L'applicazione KidneYou offre un intervento terapeutico volto a migliorare le abitudini alimentari e l'esercizio fisico dei pazienti che soffrono di CKD, entrambi elementi di estrema importanza in pazienti affetti da questa patologia. Inoltre, permette il monitoraggio delle condizioni di salute, un piano nutrizionale, un programma di attività fisica e uno di meditazione mirato a mitigare lo stress associato alla patologia. Il dispositivo si presenta come una piattaforma che semplifica la raccolta, la condivisione e la visualizzazione dei dati clinici dei pazienti.

Dally Therapeutics

Start up innovativa con una terapia digitale in fase di sviluppo:

DALLY⁵: Dally rappresenta un'applicazione scaricabile su dispositivi mobili che agevola la gestione del diabete. Attualmente, è progettata esclusivamente per supportare il trattamento del diabete di tipo 1, tuttavia ha in progetto di estendere la sua utilità al diabete di tipo 2 e quello gestazionale. L'app si distingue per la sua interattività e comprende una sezione diario, in cui è possibile registrare dati riguardanti vari aspetti della vita quotidiana come il livello di stress, le abitudini alimentari e le attività fisiche svolte durante la giornata. Dally elabora e integra queste informazioni per offrire una valutazione personalizzata della quantità di insulina necessaria per il corpo, svolgendo la funzione di calcolatore del bolo. Inoltre, man mano che vengono inserite informazioni nell'applicazione, questa acquisisce la capacità di fornire suggerimenti mirati presentando analisi dettagliate dei parametri registrati e creando connessioni tra diversi fattori esaminati. Inoltre, l'app offre documentazione informativa sulla patologia e consigli pratici per una gestione ottimale del diabete. Al momento, l'app si trova in fase di sviluppo, pertanto, non è ancora disponibile al pubblico ma sta coinvolgendo pazienti da far entrare nella comunità Dally per testare il dispositivo. Al momento non sono stati ritrovati studi clinici pubblicati su questo dispositivo, tuttavia Dally ha in progetto di diventare una tecnologia clinica validata e certificata come DM di classe IIa.

DaVi DigitalMedicine

Start up innovativa che presenta tre terapie digitali:

AuReha - candidate DTx Motor Rehabilitation⁶: in collaborazione con Digital Rehab srl, la DaVi DigitalMedicine sta sviluppando AuReha, un trattamento di riabilitazione neuromotoria basato su una tecnologia digitale che apre la strada a nuovi approcci innovativi di riabilitazione a distanza. Questo sistema si compone di una maglia con sensori inerziali progettati per rilevare il movimento. Una volta che il paziente indossa l'indumento e si posiziona davanti allo schermo di un computer ha la possibilità di eseguire esercizi riabilitativi, all'interno di un ambiente virtuale, guidato da un avatar che replica i suoi movimenti in tempo reale. Questi esercizi si presentano sotto forma di attività ludiche, con l'obiettivo di migliorare le abilità motorie richiedendo al paziente di raggiungere determinati obiettivi di gioco. Il software sfrutta un algoritmo basato sull'intelligenza artificiale per analizzare e processare i dati rilevati dai sensori inerziali. Questo algoritmo è in grado di elaborare una quantità significativa di dati in tempo reale, agevolando il monitoraggio continuo del paziente. Si adatta alle capacità effettive dimostrate dal paziente durante l'esecuzione degli esercizi, fornendo una valutazione oggettiva delle sue capacità motorie e monitorando i progressi ottenuti nel corso della riabilitazione. L'obiettivo finale è documentare il beneficio clinico sottoponendo il dispositivo a una sperimentazione clinica in strutture sanitarie riconosciute e ottenere la certificazione di dispositivo medico, portando così AuReha in commercio tra la fine del 2024 e l'inizio del 2025, sia in Italia che nei maggiori Paesi europei e negli Stati Uniti.



Chronic insomnia-candidate DTx⁶: è un dispositivo sotto forma di applicazione digitale per il trattamento dell'insonnia cronica sviluppato da DaVi DigitalMedicine in partnership con l'Università di Verona (progetto promosso con il supporto di Brain Research Foundation Verona). Il suo utilizzo è previsto in associazione a una terapia farmacologica o in combinazione con l'assunzione di integratori alimentari. Il prodotto è ancora in fase di ricerca, si propone l'obiettivo di diventare Dispositivo Medico. Per il momento non sono stati ritrovati studi clinici pubblicati inerenti a tale dispositivo.

QKD - candidate DTx Hypertension⁶: Il progetto di ricerca condotto da DaVi DigitalMedicine in collaborazione con Polifarma spa prende in studio un'applicazione digitale in grado di effettuare "Digital Self Management, Education and Support" in pazienti affetti da ipertensione arteriosa. Il dispositivo è pensato per essere utilizzato in associazione con farmaci antipertensivi. Si tratta di un prodotto ancora in fase di ricerca. L'intenzione è quella di ottenere in futuro il certificato CE come dispositivo medico. Per il momento non sono stati ritrovati studi clinici pubblicati inerenti a tale dispositivo.

Tabella 6.13 - Pipeline DaVi DigitalMedicine

PROGETTO	FASE DI RICERCA	FASE DI SVILUPPO	STUDIO PILOTA	STUDIO CLINICO	REVISIONE	COMMERCIALIZZAZIONE
QKD - Candidate DTx Hypertension ¹						
Chronic Insomnia Candidate DTx ²						
Digital Rehab srl Aureha - Candidate DTx Motor Rehabilitation ³						

Fonte: DaVi Digital Medicine⁶

1. Co-development with Polifarma spa
2. Partnership with University of Verona and others; project promoted with the support of Brain research Foundation Verona
3. DigitalRehab srl project

Drop Digital Health

Start up innovativa che ha sviluppato due terapie digitali:

Parkinson Rehab⁷: si tratta di un'applicazione mobile, sviluppata da Drop Digital Health in collaborazione con il Dipartimento di Neuroscienze (DINOGLI) dell'Università degli Studi di Genova, del Centro per la Malattia di Parkinson e Disordini del Movimento del IRCCS Policlinico San Martino di Genova e con il contributo non condizionante di Chiesi. Il dispositivo è stato sviluppato per offrire un intervento riabilitativo quotidiano mirato al recupero del movimento in pazienti affetti da Parkinson, utilizzando un approccio basato sulla logica del gioco (gaming). Tutto questo avviene nel comfort del proprio ambiente domestico, eliminando la necessità di recarsi altrove. L'app crea un percorso personalizzato per ciascun paziente, fondato sull'utilizzo di un'ambientazione virtuale all'interno della quale i pazienti interagiscono con un avatar 3D e svolgono esercizi specifici. Le sessioni di riabilitazione motoria vengono integrate con esercizi cognitivi sotto forma di giochi, promuovendo un collegamento tra il miglioramento motorio e quello cognitivo. Questo approccio si è dimostrato efficace nell'attenuare i sintomi della patologia. L'app registra e conserva i risultati, le statistiche di gioco e i progressi di ciascun utente; questi dati possono essere una risorsa preziosa per i medici, consentendo loro di valutare in modo accurato la condizione del paziente e i progressi ottenuti nel tempo. Parkinson Rehab è già disponibile come dispositivo medico CE di classe I e può essere scaricata attraverso le principali piattaforme di distribuzione digitale.

Kalanit Rehab⁷: Kalanit Rehab è distribuita in esclusiva da Chiesi Italia per il trattamento di mal di schiena e collo aspecifici dovuti a postura scorretta, tensione muscolare localizzata o ridotta flessibilità. Questa tecnologia permette di eseguire esercizi tramite un'applicazione mobile sfruttando un avatar 3D, i movimenti dell'utente vengono rilevati grazie alla tecnologia di Motion Tracking. Un trainer virtuale 3D guida nell'esecuzione degli esercizi mentre un sistema di intelligenza artificiale monitora i movimenti dell'utente valutando la loro precisione e restituendo un feedback in tempo reale. Al termine di ogni sessione di allenamento viene generato un resoconto sulle prestazioni del paziente. Inoltre, l'app fornisce la possibilità di tenere un diario clinico, strumento utile per monitorare i risultati e i progressi compiuti oltre all'aderenza alla terapia e il livello di dolore avvertito durante l'esecuzione degli esercizi. Se collegato con il suo specialista clinico, l'utente potrà condividere i suoi progressi. Kalanit Rehab è riconosciuto come dispositivo medico CE classe I e può essere scaricata attraverso le principali piattaforme di distribuzione digitale.

GAIA AG

L'azienda ha sviluppato la seguente terapia digitale per Ethypharm Digital Therapy attualmente rimborsata a livello europeo in Germania, Francia e Regno Unito:



Deprexis⁸: è un'applicazione web o scaricabile su un dispositivo mobile, un programma di auto-aiuto online per il trattamento della depressione nei pazienti sopra i 18 anni. Utilizza approcci e procedure psicoterapeutiche, in particolare la terapia cognitivo-comportamentale (CBT). La sua funzione principale si basa sul dialogo con il paziente attraverso messaggi di testo al quale il paziente può rispondere selezionando una risposta predefinita tra diversi suggerimenti. Inoltre, l'applicazione suggerisce di svolgere "compiti a casa" come questionari, fogli di lavoro e permette al paziente di scaricare file contenenti informazioni sulla patologia. Deprexis è una DTx già in commercio e rimborsata in Germania, UK e Francia.

Hale Health

Start up che ha progettato la seguente terapia digitale:

Hale⁹: app che offre alle pazienti un piano di gestione del dolore genito pelvico personalizzato in base ai sintomi, obiettivi e abitudini di vita, comprendendo psicologia, fisioterapia, monitoraggio dei sintomi, approfondimenti personalizzati e supporto nella costruzione di una routine domestica stabile. Hale opera attraverso una serie di esercizi che la donna può svolgere all'interno dell'ambiente domestico come sessioni di esercizi mirati in base al disturbo e personalizzati in base allo stato di salute del paziente che viene esaminato tramite questionari. L'app mette a disposizione, inoltre, documenti informativi sulla patologia, permette di monitorare i dati nel tempo e di iscriversi a una community di pazienti, nonché mette a disposizione dell'utente documenti informativi inerenti alla patologia al fine di aumentare la consapevolezza del soggetto. Partendo dall'attuale base di pazienti e dai dati, i prossimi passi di Hale mirano a creare un percorso di assistenza sanitaria dalla diagnosi alla remissione dei sintomi che sia personalizzato, basato sui dati ed efficiente. Attualmente l'app è accessibile sulle principali piattaforme di distribuzione in Italia.

Helaglobe

Azienda che ha sviluppato per conto di Roche la seguente terapia digitale:

MS-FIT¹⁰: Roche Italia ha sviluppato un videogioco a supporto delle persone che convivono con la sclerosi multipla. Il software consente ai pazienti di svolgere attività fisica adattata (AFA) presso il proprio domicilio senza la necessità di uscire di casa, ma con la possibilità di essere monitorato dal medico il quale potrà ricevere dati e resoconti degli esercizi attraverso la piattaforma MS-FIT. Il dispositivo interviene su tre aspetti fondamentali ovvero postura, equilibrio e respirazione. Il sistema è costituito da un Motion Controller installato sulla televisione che attraverso sensori permette di captare i movimenti del paziente e riprodurli all'interno di uno spazio virtuale grazie a un avatar.

MindAhead

Start up innovativa che ha sviluppato una terapia digitale:

MindAheadTM: app terapeutica progettata specificamente per persone con decadimento cognitivo lieve e demenza lieve. Il programma, dalla durata di tre mesi, è progettato per rallentare il declino cognitivo e migliorare la qualità della vita dei pazienti. Con un programma di attivazione comportamentale basato sulla scienza, il dispositivo è in grado di combattere direttamente la perdita di memoria. Si tratta di una piattaforma che comprende una interfaccia utente multimodale, rivolta al paziente. Registrato come dispositivo medico di Classe I.

Morecognition

Start up innovativa che ha sviluppato una terapia digitale:

Remo: DTx composta da una app utilizzata in combinazione a un dispositivo wearable che può posizionarsi sulle articolazioni del soggetto e monitorarne i movimenti. L'app presenta un programma di esercizi riabilitativi per il recupero del movimento in pazienti che hanno subito un infarto, Remo mostra ai pazienti come svolgere le loro azioni, ricorda quando fare gli esercizi e monitora i progressi nel tempo aumentando la motivazione del paziente. Remo è un dispositivo medico di classe I.

Newel Health

Start up innovativa con due terapie digitali in commercio:

AmicomedTM: un'applicazione per il controllo dell'ipertensione che fornisce approfondimenti analitici sulle misurazioni della pressione arteriosa e programmi personalizzati di modifica dello stile di vita comportamentale per aiutare le persone ad abbassare la pressione arteriosa. Un programma di stile di vita personalizzato e una soluzione di monitoraggio remoto scientificamente provati che aiutano gli utenti a ridurre i valori della pressione arteriosa e aiutano i fornitori e i finanziatori a gestire meglio il rischio e i costi associati agli eventi cardiovascolari. Uno studio clinico randomizzato per convalidare l'efficacia di Amicomed è previsto per l'arruolamento e il lancio nel 2023.

SoturiTM: è una piattaforma di servizi digitali altamente coinvolgente, progettata per fornire servizi alle persone con malattia di Parkinson nelle aree della riabilitazione fisica, della logopedia e del supporto all'ansia. L'applicazione offre anche il monitoraggio dei sintomi della malattia di Parkinson, il rilevamento automatico dei sintomi tramite un braccialetto indossabile e un promemoria dei farmaci. L'app fornisce un programma di esercizi personalizzati per permettere il miglioramento di problemi posturali e dolori articolari inoltre fornisce supporto nella gestione dell'ansia. Non presenta certificazione di dispositivo medico.

One Health Vision

Start up innovativa che presenta dieci terapie digitali:



Balbus¹³: la prima web app prodotta da One Health Vision per il trattamento della balbuzie. Il dispositivo si concretizza in cinque esercizi di pronuncia istantaneamente corretti tramite le tecniche di riconoscimento vocale. Per far acquisire al paziente una maggiore capacità di eloquio, l'app prevede anche feedback sonori e visivi. Sono accessibili grafici personalizzati per ogni esercizio per un miglior monitoraggio da parte del paziente. Balbus è certificato come dispositivo medico CE di classe I. Il dispositivo è attualmente in commercio, il software può essere acquistato presso la pagina web dedicata.

Leggo facile¹³: web app indicata per il trattamento della dislessia acquisita e le difficoltà di lettura. L'app propone esercizi basati su lettura di testi, riconoscimento vocale e permette di ricevere riscontri e correzioni in tempo reale. Effettua inoltre un trattamento personalizzato assecondando le necessità del paziente, permette di monitorare e condividere il percorso e i risultati ottenuti. In seguito a un periodo di prova gratuito, è possibile utilizzare l'app con un abbonamento annuale tramite il sito dedicato.

ScrivoBene¹³: web app rivolta a bambini con diagnosi di disortografia o in fase di acquisizione delle abilità ortografiche. ScrivoBene è stata sviluppata sul principio del gamification e learning in cui l'apprendimento e il coinvolgimento del paziente sono stimolati dalle dinamiche di gioco e dal superamento di prove al termine delle quali è previsto un premio. In particolare, è composta da sei sessioni: “leggi e scrivi”, “ascolta e scrivi”, “scegli la corretta”, “coppia che scoppia”, “occhio all'errore” e infine “il dettato”.

TurboLetture¹³: soluzione digitale per il trattamento della dislessia e difficoltà di lettura sviluppata sotto forma di serious game in 3D disponibile per smartphone e tablet. Il bambino deve leggere ad alta voce la parola visualizzata sul dispositivo, grazie al riconoscimento vocale l'app verifica la pronuncia e restituisce un feedback in tempo reale. All'interno dell'app è presente la possibilità di inserire i riferimenti del terapeuta o dell'insegnante di riferimento che riceverà un resoconto sulle esercitazioni e sui progressi ottenuti dall'utente. TurboLetture è un dispositivo medico CE di classe I scaricabile su dispositivi mobili tramite le maggiori piattaforme di download.

TuttAscolto¹³: è il serious game per la riabilitazione dei disturbi dell'udito e l'ipoacusia; è una tecnologia basata su protocolli riabilitativi ampiamente utilizzati e riconosciuti in letteratura, adatti per adulti e bambini. È un'app in grado di stimolare non solo l'aspetto uditivo ma anche quello neuropsicologico con l'obiettivo di coinvolgere il più possibile l'utente. TuttAscolto permette di effettuare un trattamento intensivo giornaliero comodamente dallo smartphone e/o dal tablet, grazie agli esercizi progettati e presenti all'interno basati su detezione (capacità di distinguere se una sonorità è presente o assente attraverso la presentazione di suoni o di parole), discriminazione (identificazione di 2 sonorità come uguali o diverse), individuazione (individuazione di un suono o una parola fra un gruppo ristretto di opzioni) e riconoscimento di suoni. L'app permette infine di visionare grafici e statistiche relative alle proprie prestazioni e condividerle tramite mail al terapeuta di riferimento. Già disponibile sulle principali piattaforme di download.

Volo Bla Bla¹³: web app rivolta a pazienti con disturbo fonetico-fonologico. Questa tecnologia è in grado di ascoltare le parole dell'utente, analizzarle e restituire riscontri immediati. L'app permette all'utente di selezionare il fonema su cui continuare l'esercitazione in modo da personalizzare il più possibile il trattamento. Sviluppato sui principi di serious game, l'app permette di collezionare tesori e premi in modo da aumentare il coinvolgimento e la motivazione del paziente. I risultati possono essere condivisi tramite posta elettronica al terapeuta di riferimento. Accessibile tramite il sito dedicato.

One Health Vision presenta anche altri dispositivi già presenti sul mercato come Numbers'Adventures, Voysanalysis, BuildAttention e LogoQuiz¹³.

PaperBox

Start up innovativa che sta progettando lo sviluppo di una terapia digitale:

DINO¹⁴: è uno strumento digitale costituito da un algoritmo per prevedere l'indice di rischio del soggetto allo sviluppo di disturbi dell'apprendimento. Attua un processo di pre-screening, fornisce informazioni cliniche in termini di monitoraggio dei parametri comportamentali e valutazione dell'umore. DINO è progettato per supportare gli operatori sanitari (HCP) nel processo di identificazione precoce dei disturbi dell'apprendimento. Considerando tali caratteristiche, allo stadio attuale di sviluppo, DINO non rientra nella definizione di terapia digitale; tuttavia, è in progetto un percorso di evoluzione per il quale, nella sua versione successiva, DINO sarà uno strumento in grado di erogare una terapia cognitivo-comportamentale (CBT), grazie alla quale potrà alleviare i sintomi più comuni dei disturbi sia cognitivi quali reazioni emotive e alterazioni dell'umore, che comportamentali. DINO presenterà un'interfaccia sia per il paziente sia per l'operatore sanitario per fornire la costruzione di abilità, la definizione di obiettivi, il monitoraggio e la promozione dell'aderenza. Grazie alla sua flessibilità al termine di ogni sessione di gioco, viene dato al professionista sanitario di riferimento un rapporto sul profilo funzionale del bambino. Attualmente DINO è in fase di ricerca e sviluppo, l'inizio dello studio clinico è previsto entro la fine del 2023 con l'obiettivo di raggiungere la marcatura CE come dispositivo medico di classe I.

Restorative Neurotechnologies

Start up innovativa che ha sviluppato una terapia digitale:

MindLensis¹⁵: prodotto da Restorative Neurotechnologies, MindLensis è un dispositivo Medico di classe I per il trattamento dei disturbi cognitivi conseguenti a ictus cerebrale, trauma cranico e per il trattamento dell'ADHD (disturbo dell'attenzione e iperattività). Questo prodotto è costituito dalla combinazione di occhiali ad adattamento prismatico e un device in grado di proporre esercizi per il training cognitivo sotto forma di serious games. Al paziente viene richiesto di indossare gli occhiali per eseguire un protocollo di adattamento prismatico prima di ogni sessione; l'adattamento prismatico è una tecnica di neuro modulazione non invasiva che si basa su un protocollo di apprendimento visuo-motorio in grado di modulare l'attività neuronale. In seguito a questo primo passaggio il pa-





ziente interagisce con un tablet attraverso giochi progettati per stimolare specifiche aree del Sistema Nervoso Centrale. Il medico può scegliere gli esercizi da sottoporre al paziente e avrà accesso a report in cui è possibile consultare lo storico dei risultati e i progressi per paziente. Certificato come dispositivo medico di classe I.

Bibliografia:

1. Elenco dei dispositivi medici. (n.d.). https://www.salute.gov.it/interrogazioneDispositivi/RicercaDispositivi-Servlet?action=ACTION_MASCHERA
2. Relazione di Impatto 2022. (2022). https://www.chiesi.it/img/Chiesi%20Italia_Relazione_di_impatto_2021_3.pdf
3. Staff, A. P. (2023, January 13). DTxO, da Theras Lifetech e Advice Pharma, la prima terapia digitale per il trattamento dell'obesità - Advice Pharma Group s.r.l. Advice Pharma Group s.r.l. <https://www.advicepharma.com/news/dtxo-da-theras-lifetech-e-advice-pharma-la-prima-terapia-digitale-per-il-trattamento-dell-obesita/>
4. Staff, A. P. (2022, September 8). KidneYou, arriva il via libera del Ministero della Salute alla sperimentazione della prima terapia digitale per il trattamento dell'insufficienza renale cronica - Advice Pharma Group s.r.l. Advice Pharma Group s.r.l. <https://www.advicepharma.com/news/kidneyou-arriva-il-via-libera-del-ministero-della-salute-alla-sperimentazione-della-prima-terapia-digitale-per-il-trattamento-dell-insufficienza-renale-cronica/>
5. Dally. (2023, October 2). Dally - L'app che semplifica la gestione del diabete. <https://dally.it/>
6. daVi DigitalMedicine. (2023). Pipeline 2023 - DAVI DigitalMedicine. DaVi DigitalMedicine. <https://www.davidigitalmedicine.com/pipeline/>
7. Drop Digital Health. (n.d.). Drop Digital health. <https://www.dropdigitalhealth.com/>
8. Home. (n.d.). Deprexis It. <https://it.deprexis.com/>
9. Hale - Gestione di Endometriosi, Vulvodinia e Dolore Pelvico. (n.d.). <https://www.halecommunity.com/ita/home>
10. MindAhead. (2023, October 6). Homepage-English - MindAhead. <https://mindahead.info/homepage-english/>
11. Newel Health. (n.d.). Newel Health - Beautifully designed and clinically validated digital medicine and digital therapeutics (DTx) solutions. <https://newel.health/>
12. Lifrieri, A. (2023, February 13). Applicazioni e software riabilitativi in ambito sanitario» OHV. One Health Vision. <https://onehealthvision.com/applicazioni/>
13. Paperbox Health | specialisti dislessia infantile. (n.d.). Paperbox. <https://www.paperbox.health/>
14. Restorative Neurotechnologies. (2023, August 31). Cognitive Rehabilitation - Restorative Neurotechnologies. <https://www.restorativeneurotechnologies.com/en>
15. MS-FIT l'exergame per persone con sclerosi multipla. (n.d.). 1. <https://www.roche.it/it/il-nostro-focus/neuroscienze/sclerosi-multipla/ms-fit-il-videogame-per-pazienti-con-sclerosi-multipla>



7. LO STATO DELL'ARTE DELLE DTx IN ITALIA

7.1 Aspetti regolatori

I prodotti software per la salute possono essere suddivisi in due grandi categorie: da un lato, software che presentano finalità mediche quali definite ai sensi della Direttiva 2001/83/CE o del Regolamento (UE) 2017/745, che includono trattare, curare, prevenire una malattia o stabilire una diagnosi medica; dall'altro, applicazioni software per il benessere generale e il monitoraggio dell'attività fisica che non hanno una finalità medica specifica e che non saranno ulteriormente considerate in questo report.

Riguardo ai primi, i prodotti che hanno una finalità medica specifica – o sono presentati come tali – sono considerati, all'interno dei prodotti per la salute, quelli a rischio più elevato e sono pertanto classificati in modo da rientrare in una delle categorie soggette al quadro normativo più rigido, vale a dire come medicinale o dispositivo medico (DM). Il software con finalità medica specifica non fa eccezione, anche se il rischio non è legato allo scambio di sostanze o all'interazione fisica tra il corpo e un dispositivo, ma alle conseguenze di effetti indiretti che possono indurre il rilascio di sostanze endogene o non riuscire a fornire un output corretto durante l'utilizzo del dispositivo ritardando eventuali altri trattamenti o accertamenti diagnostici. È però escluso che il software possa essere considerato un medicinale, in quanto non è una “sostanza o associazione di sostanze” e non esercita direttamente una “azione farmacologica, immunologica o metabolica” (tuttalpiù indirettamente, attraverso stimoli sensoriali)¹. Al contrario, è ormai consolidato che i software con finalità medica rientrano nella definizione di dispositivo medico, per la loro natura (qualsiasi articolo, incluso il software), la loro finalità e il meccanismo d'azione (non con mezzi farmacologici, immunologici o metabolici) e sono quindi soggetti alle disposizioni del Regolamento UE sui dispositivi medici (MDR) o del Regolamento UE sui dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVDR).^{2,3}

Oltre ai regolamenti sopra menzionati, questi prodotti sono coperti anche da linee guida approvate dalla Commissione Europea attraverso il Medical Device Coordination Group (MDCG). In particolare, la “Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR (MDCG 2019-11)” raggruppa i software con finalità medica specifica nella categoria, molto eterogenea, dei Dispositivi Medici Software (Medical Device Software, MDSW).⁴ Il termine “MDSW” indica prodotti molto eterogenei, che possono essere suddivisi in tre classi:

- i. MDSW indipendente, che ha una finalità medica propria, soddisfacendo così di per sé la definizione di MD o IVD. Si tratta di software pensati per essere eseguiti su hardware generici come computer o smartphone;
- ii. MDSW combinato con un DM hardware, che ha la duplice azione di realizzare una finalità medica propria e di pilotare un dispositivo hardware distribuito separatamente (in questo caso sono possibili diverse combinazioni hardware/software);
- iii. MDSW incorporato in un DM hardware, che, oltre ad avere una finalità medica propria, pilota un dispositivo hardware, formando un prodotto integrale destinato ad essere utilizzato esclusivamente nella configurazione data.

Dalla categoria MDSW è escluso il software utilizzato per pilotare dispositivi hardware, ma che non ha finalità medica propria, ad esempio interfacce grafiche o software che informano l'operatore sul funzionamento del dispositivo. Questi prodotti sono da considerare componenti di un DM hardware o accessori e rientrano comunque nel campo di applicazione del MDR o IVDR.⁴

Le prime due categorie sopra menzionate, software indipendente o combinato con un dispositivo hardware, meritano una particolare attenzione perché possono prevedere una distribuzione del software come prodotto a sé stante (sebbene nel caso del software combinato non inteso per un utilizzo senza DM hardware). Questi possono essere ulteriormente suddivisi in:

- i. MDSW destinati all'utilizzo da parte di un operatore sanitario;
- ii. MDSW destinati all'utilizzo da parte di un profano (paziente), da solo o assistito da un operatore sanitario.

I prodotti nella seconda categoria che, essendo software dispensati direttamente al paziente, rappresentano una novità dal punto di vista della gestione da parte del Servizio sanitario nazionale, possono essere denominati Dispositivi Medici Digitali gestiti dal paziente (patient-managed Digital Medical Device, pDMD) per poter essere opportunamente distinti dagli altri MDSW. I pDMD possono coprire tutto lo spettro di finalità mediche individuate dal MDR, in particolare, terapia, monitoraggio dell'aderenza alla terapia, diagnosi o prevenzione di una patologia. Un pDMD può essere formalmente definito come un "dispositivo medico software stand alone (compresi i dispositivi medico-diagnostici in vitro) destinati ad essere utilizzati da un profano, da solo o assistito da un operatore sanitario, per una finalità medica specifica".

In particolare, i pDMD intesi a svolgere una funzione terapeutica diretta (in opposizione ai prodotti intesi a supportare una decisione medica attraverso una diagnosi), sono comunemente indicati come terapie digitali o dispositivi per terapia digitale (digital therapeutics, DTx)⁵. Un esempio è rappresentato dal video gioco terapeutico EndeavorRx®, commercializzato negli USA ma non nella UE. È un trattamento per il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) in bambini di età compresa tra 8 e 12 anni, che agisce attraverso stimoli sensoriali e attività motorie, la cui sicurezza ed efficacia sono state dimostrate attraverso 5 studi clinici con oltre 600 bambini affetti da ADHD.



Bibliografia:

1. Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano
2. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio
3. Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione
4. (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR (MDCG 2019-11). health.ec.europa.eu/system/files/2020-09/md_mdcg_2019_11_guidance_qualification_classification_software_
5. What is a DTx? - Digital Therapeutics Alliance. (2023, August 8). Digital Therapeutics Alliance. <https://dtxalliance.org/understanding-dtx/what-is-a-dtx/>

7.2 Il valore del dato

A. La normativa sulla privacy

L'impiego delle terapie digitali, (ancora) inopportunamente classificate come dispositivi medici, oltre ad essere soggetto alle disposizioni previste dal Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017, che stabilisce le norme relative all'immissione sul mercato, la messa a disposizione o la messa in servizio dei dispositivi medici per uso umano e degli accessori per tali dispositivi nell'Unione, deve altresì rispettare la disciplina introdotta a tutela dei dati personali dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 (Regolamento generale sulla protezione dei dati, di seguito GDPR), nonché le disposizioni per l'adeguamento della normativa italiana al GDPR introdotte dal decreto legislativo 10 agosto 2018, n. 101¹.

Il GDPR, che contempla specifiche limitazioni per quanto concerne l'acquisizione, il trattamento, la conservazione e il trasferimento dei dati personali, stabilisce condizioni particolari per quanto riguarda i dati personali relativi alla salute, vale a dire tutti i dati che rivelino informazioni connesse allo stato di salute fisica o mentale passata, presente o futura, inclusa qualsiasi informazione riguardante una malattia, una disabilità, il rischio di malattie, l'anamnesi medica, i trattamenti clinici o lo stato fisiologico o biomedico del soggetto interessato.

Il trattamento di determinate categorie di dati, considerati particolarmente sensibili – e fra questi quelli relativi alla salute – è in generale vietato dall'art. 9 del GDPR. La norma prevede tuttavia che tali dati possano essere trattati qualora venga acquisito il consenso esplicito da parte del soggetto interessato. Qualora il trattamento si riveli necessario per finalità di diagnosi, assistenza o terapia sanitaria, è richiesto ulteriormente che i dati personali siano trattati da, o sotto la responsabilità di, un professionista vincolato al segreto professionale. Lo stesso art. 9 consente infine agli Stati membri dell'Unione di mantenere o introdurre ulteriori condizioni o limitazioni al trattamento di tali dati.

Ulteriori disposizioni del GDPR impongono poi che, per qualsiasi trattamento di dati personali, debba essere individuato il titolare e il responsabile del trattamento, laddove titolare viene considerata la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità e i mezzi del trattamento dei dati personali, mentre responsabile del trattamento è la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che tratta dati personali per conto del titolare del trattamento.

L'art. 5 del GDPR stabilisce inoltre che il trattamento dei dati personali debba avvenire in maniera lecita, trasparente e corretta (principi di liceità, trasparenza e correttezza), precisando altresì che essi debbano essere acquisiti per finalità determinate (principio di limitazione delle finalità), risultare pertinenti ed adeguati (principio di minimizzazione), essere



esatti e, se necessario, aggiornati (principio di esattezza), essere conservati esclusivamente per il tempo necessario al perseguimento delle finalità per le quali sono stati acquisiti (principio di proporzionalità) nonché essere trattati in modo da garantirne la sicurezza e la riservatezza (principi di integrità e di riservatezza). Del rispetto di tali principi risponde il responsabile del trattamento (principio di responsabilizzazione).

Ora, ancorché siano stati sollevati dubbi al riguardo, si ritiene corretto che, per quanto concerne il trattamento dei dati personali che possono essere acquisiti attraverso l'impiego di terapie digitali, il titolare del trattamento debba essere individuato nella struttura sanitaria che eroga la prestazione o, in caso di libero professionista, nel singolo medico. Non pare infatti condivisibile la posizione di quanti individuano il responsabile del trattamento nel fabbricante del dispositivo – nel nostro caso del software – poiché appare difficilmente confutabile la circostanza che sia la struttura sanitaria, ovvero il professionista incaricato, a (dover) definire le finalità del trattamento.

Peraltro sul punto sarebbe auspicabile, in sede di revisione normativa o quanto meno attraverso linee guida interpretative che potrebbero essere opportunamente adottate dal garante europeo dei dati personali ovvero dall'autorità garante italiana, che venisse chiarita la ripartizione di ruoli (titolare e/o responsabile del trattamento) tra fabbricante del dispositivo e struttura o operatore sanitario, potendo ben configurarsi anche ipotesi di contitolarità del trattamento e/o corresponsabilità in considerazione delle distinte attività considerate (si pensi alla vigilanza post marketing, o ancora all'accesso da parte degli operatori sanitari ai dati del paziente ai fini di valutare l'efficacia della terapia).

Spetterà quindi al titolare del trattamento (struttura sanitaria o libero professionista individuale) informare adeguatamente l'interessato sulle finalità del trattamento dei dati che potranno essere acquisiti attraverso l'impiego della terapia avanzata, nonché fornirgli indicazioni sul periodo di conservazione dei dati, ovvero sui criteri utilizzati per determinarlo. E' fatto inoltre obbligo al titolare del trattamento – anche qualora si tratti di professionista individuale o di struttura sanitaria che abbia meno di 250 dipendenti, e ciò in considerazione del carattere sensibile e “particolare” dei dati sanitari – di tenere un registro che raccolga le principali informazioni sulle attività di trattamento dei dati personali che vengono svolte all'interno della struttura sanitaria o dello studio professionale, specificando altresì da chi e come verranno trattati i dati, la motivazione del trattamento, nonché le modalità di acquisizione, trattamento, conservazione e trasferimento, e ciò anche al fine di consentirne la valutazione del rischio, e più in generale della legittimità, soprattutto in occasione dei controlli o degli accertamenti che potranno essere effettuati dalle autorità preposte. Si segnala al riguardo che il garante per la protezione dei dati personali ha pubblicato sul proprio sito istituzionale una serie di documenti (linee guida, chiarimenti, Q&A e modelli di registro semplificato) al fine di agevolare l'adempimento degli obblighi previsti dalla normativa.

Un ulteriore aspetto, che presenta profili di particolare criticità, legato alla tutela di dati acquisiti e trattati attraverso l'impiego delle terapie digitali riguarda i profili di sicurezza e le misure da adottare al fine di prevenire, o comunque di mitigare il rischio di accesso o di utilizzazione illegittima di tali dati, nonché la loro divulgazione da parte di soggetti non autorizzati. I rischi di cybersicurezza legati all'impiego delle terapie digitali sono evidentemente maggiori per i dispositivi medici che si basano sui software (c.d. SaMD, Software as a Medical Device) rispetto ai dispositivi medici tradizionali.

Tali rischi sono ulteriormente accresciuti dalla circostanza che il dispositivo medico sul quale viene installato il software utilizzato per finalità terapeutiche è frequentemente scelto e acquistato autonomamente dal paziente, come pure è il paziente a determinare la rete di connessione dati.

Vi sono poi le minacce di attacchi informatici ai quali sono sempre più frequentemente esposte le piattaforme ed i sistemi di archiviazione in rete (Cloud data store), per l'appetibilità che la tipologia ed il volume dei dati raccolti può rappresentare sul mercato. Nonostante le linee guida e le numerose raccomandazioni adottate al riguardo a livello internazionale (in particolare dall'IMDRF, International Medical Device Regulators Forum e dal MDCC, Medical Device Coordination Group), appare ancora lacunosa la definizione di standard che consentano una gestione sicura del sistema di informazioni che tenga conto della complessità intrinseca dell'interazione paziente-operatore sanitario e della peculiarità del flusso di dati generati dall'impiego delle terapie digitali.



B. L'impiego dei dati

Pensare oggi di “conoscere per deliberare”, come suggeriva Luigi Einaudi, solo sulla base di dati che si riferiscono al presente o al passato può rivelarsi un errore grave per l'entità dei problemi che abbiamo davanti. Dobbiamo fronteggiare le crisi agroalimentari, ambientali, finanziarie, politiche che improvvisamente ci hanno fatto scoprire quanto il mondo sia vulnerabile.

Per questo i numeri da soli non sono sufficienti, servono modelli affidabili su cui fare previsioni, per passare dall'accettazione supina dell'incertezza alla gestione consapevole del rischio.

Siamo di fronte a un cambiamento culturale enorme: chi ha il compito di misurare i fenomeni per conto della collettività deve essere aperto a recepire nuove idee che provengono dall'esterno, pronto a mettersi in discussione, rinunciando alla logica dell'autoreferenzialità.

Da questo punto di vista il nostro Paese è già maturo per incamminarsi verso un censimento continuo, verso un uso consapevole dei Big Data, per arrivare finalmente a trasformare l'informazione in conoscenza.

E.Giovannini - Scegliere il futuro (2014)

Negli ultimi anni abbiamo assistito allo sviluppo di nuovi strumenti di digital health pensati per migliorare la salute. In questo settore si è concentrata l'attenzione della ricerca clinica e tecnologica di ultima generazione, con l'obiettivo di fornire soluzioni a supporto del processo di prevenzione, monitoraggio, intervento e cura.

Nell'ambito della digital health, un nuovo spazio lo stanno ottenendo le cosiddette terapie digital, o “digital therapeutics”, che riguardano quelle opzioni terapeutiche che utilizzano tecnologie digitali per curare o monitorare una patologia. Le aree nelle quali hanno fatto registrare i maggiori progressi sono le malattie croniche e i disturbi mentali, condizioni nelle quali i comportamenti e gli stili di vita hanno un ruolo chiave. Il trattamento, infatti, si basa su modifiche del comportamento o degli stili di vita attraverso l'implementazione di linee guida e programmi e, quando possibile, sulla raccolta sistematica di dati utili a raggiungere l'obiettivo. Le terapie digitali possono essere utilizzate da sole o in combinazione con altri farmaci, dispositivi o altre terapie per ottimizzare la cura del paziente.

Fino ad oggi, l'attenzione è stata comprensibilmente posta sugli iter legislativi e procedurali per approvarle, riconoscerle, prescriverle, distribuirle, in quanto il tema della regolamentazione dell'ambito med tech è in grande fermento e progresso ovunque nel mondo. Stante questo fatto, non si può demandare oltre una riflessione legata al fatto che le terapie digitali, in quanto digitali appunto, hanno connaturata una produzione di dati e me-

tadati relativi al paziente e alla procedura su esso implementata, e l'utilizzo di questi dati potrebbe essere un ulteriore valore aggiunto, complementare e integrativo, delle terapie stesse. Per questi motivi è opportuno iniziare a censire le tipologie di dati prodotte dai device per le terapie digitali, nonché a pensare anche a come gestire, trattare e utilizzare i dati che da essi derivano.

Gli ultimi anni hanno visto l'emergere di alcuni fenomeni rivoluzionari nello studio e nel design delle politiche di intervento. Tra questi, la disponibilità di enormi quantità di dati e il tentativo di utilizzare le evidenze da essi derivanti nell'ambito del design di medicina e policy di precisione.

Questo genere di fenomeni rappresentano delle opportunità per lo sviluppo di metodi innovativi e potenzialmente migliori di quelli usati in passato, ma pongono anche nuove sfide, come la necessità di integrare fonti di dati eterogenee di diversa provenienza; la necessità di infrastrutture adeguate ad ospitare grandi quantità di dati; la necessità di sviluppare nuovi metodi per l'analisi dei dati, che siano in grado di sfruttarne il potenziale e gestirne la crescente complessità; la necessità di elevate risorse computazionali per l'applicazione di algoritmi su basi di dati estesi; e non ultimo, la necessità di un approccio integrato e interdisciplinare.

La sistematizzazione e l'integrazione di dati strutturati e non strutturati, lo sviluppo di metodi dinamici e adattivi alla quantità di informazione disponibile per ciascun paziente, e l'automatizzazione di tool di monitoraggio/estrazione di informazione all'interno di cruscotti analitici consente di rispondere a quesiti clinici, epidemiologici e programmatici prima impensabili, nonché di ottimizzare le risorse.

Nel caso in esame, l'integrazione dei dati di device utilizzati all'interno delle terapie digitali – o di loro opportune sintesi – con il fascicolo sanitario elettronico o con i sistemi che permettono ai medici di medicina generale o agli specialisti di visionare le informazioni relative ai pazienti, potrebbe consentire una migliore e più accurata valutazione clinica dell'evoluzione dello stato del paziente.

È noto, infatti, come in molte patologie, specie croniche, la dinamica della patologia, o dei marcatori/parametri clinici ad essa associati, siano spesso più determinanti del monitoraggio puntuale delle condizioni del paziente. La possibilità quindi di accedere a valutazioni longitudinali sistematiche, di integrarle all'interno di valutazioni cliniche e/o di scoring di rischio, consentirebbe un aggiornamento pseudo real-time della valutazione del paziente, nonché una rappresentazione più affidabile della sua condizione.

Ne sono esempi i tentativi di allestimento di piattaforme diagnostiche integrate ai sistemi informativi in uso presso i Medici di Medicina Generale. Tali piattaforme diagnostiche, in grado di monitorare un paziente da remoto - sia rispetto a semplici parametri vitali, sia nel merito di operazioni sempre più complesse, come la misura del tracciato elettrocardio-



grafico - forniscono un supporto per l'analisi clinica, ad esempio attraverso la tecnologia ecografica nell'ambito della cardiologia e pneumologia. L'obiettivo principale dell'utilizzo di queste strumentazioni e la loro integrazione nella prassi clinica è fornire ai medici elementi aggiuntivi per prendere decisioni. Tra questi lo sviluppo di modelli che utilizzano dati di diversa natura mette a disposizione informazioni di maggior rilevanza nella valutazione del paziente, quali:

- la correlazione dei diversi dati clinici a disposizione;
- opportuni score di rischio sullo stato di salute del paziente utili alla stratificazione e alla guida delle fasi di prevenzione secondaria;
- dei ranking di importanza degli elementi misurati, capaci di riconoscere quali sono i fattori che influenzano maggiormente il rischio di cui al punto precedente.

Gli scenari di utilizzo di queste tecnologie, pertanto sono essenzialmente due: monitoraggio e prevenzione secondaria. Tuttavia, sarebbe limitante suggerire questi come unici campi applicativi, in quanto ampio margine di utilizzo è possibile anche, in un futuro di medio periodo, all'interno della prevenzione primaria.

Nel caso del monitoraggio, l'integrazione di informazioni rilevabili attraverso dati di device digitali consente di supportare i medici nella prassi di controllo dell'evoluzione della malattia, al fine di limitare gli interventi ospedalieri e fare prevenzione (gestire le acutizzazioni durante il follow-up). Questo ha un beneficio potenziale immediato nel decongestionamento della fruizione della medicina territoriale e negli accessi in PS. Per quanto riguarda lo scenario di prevenzione secondaria, invece, l'opportunità rappresentata dall'utilizzo di questi dati è quello di supportare i medici nella rilevazione precoce di reinsorgenze, nella valutazione delle patologie sospette e nella prevenzione del deterioramento delle condizioni attuali dei pazienti.

Le principali criticità nell'implementazione e diffusione di una prassi quale quella descritta, possono essere identificate in una generalizzata mancanza di standardizzazione nelle procedure di raccolta, processo e analisi dei dati, nonché nelle difficoltà legislative o tecniche nell'ottenere l'accesso ai dati stessi. A questo, si aggiungono alcune errate percezioni su pericoli e potenzialità dei metodi di health analytics, tra tutti quelli legati all'Intelligenza Artificiale, applicati ai dati biomedici.

Ogni device tecnologico, infatti, raccoglie dati in formato proprietario, ne effettua lo storage e li processa in modo non necessariamente uniformato o compatibile con gli standard che ne consentano poi un'integrazione con sistemi quali il fascicolo sanitario. Non ultimo, non sono al momento definite procedure di consenso per il trasferimento di questi dati all'interno del fascicolo stesso. Questa è la prima condizione che consentirebbe una reale integrazione dell'informazione a supporto della ricerca e della prassi clinica, ma non l'unica necessaria. Sarebbe necessario definire consensi informativi e pratiche di accesso al dato per finalità di ricerca che ne consentissero un uso trasversale per la valutazione dell'efficacia dei device all'interno di opportuni protocolli.

In ultima analisi, infatti, non solo i dati prodotti dalle terapie digitali, ma anche i metadati sulle terapie digitali in sé (i.e., il loro utilizzo, la loro diffusione, il loro impatto sul follow up dei pazienti) sarebbe un aspetto decisivo per una valutazione oggettiva, basata sulle evidenze, del loro beneficio rispetto al costo. È quantomai opportuno, pertanto, iniziare a pensare a studi osservazionali che consentano di valutare il valore aggiunto dell'utilizzo di questi device in contesti controllati di monitoraggio e prevenzione secondaria. Solo così sarà possibile comprendere il valore aggiunto e la operabilità di queste tecnologie/terapie, a supporto e integrazione della prassi clinica.

C. La proliferazione del dato: rischi e benefici

La profilazione del dato è una pratica comune nel settore delle digital therapeutics. Si tratta di raccogliere e analizzare dati personali, spesso tramite l'uso di dispositivi indossabili, applicazioni mobili o altre tecnologie, per ottenere informazioni dettagliate sulle abitudini e lo stato di salute dell'utente. Questi dati possono essere utilizzati per personalizzare il trattamento e fornire un'esperienza più mirata e specifica per l'utente.

Esempi di dati profilati possono includere:

- Dati demografici: età, genere, professione, ecc.
- Dati di salute: condizioni mediche, sintomi, storia clinica, ecc.
- Dati comportamentali: abitudini alimentari, livello di attività fisica, sonno, ecc.
- Dati provenienti da dispositivi indossabili: monitoraggio della frequenza cardiaca, attività quotidiana, ecc.
- Dati ambientali: informazioni sul luogo di residenza, condizioni ambientali, ecc.

La profilazione del dato nell'ambito delle digital therapeutics è un tema estremamente rilevante e dibattuto, poiché presenta una serie di rischi e benefici che possono influenzare la salute e la privacy degli utenti coinvolti.

Benefici

La possibilità di raccogliere informazioni dettagliate sugli individui consente di personalizzare i trattamenti in modo mirato, adattandoli alle specifiche esigenze e condizioni di salute di ciascun utente. Questa personalizzazione può portare a un miglioramento dell'efficacia delle terapie e una maggiore aderenza da parte dei pazienti, aumentando così le probabilità di successo dei trattamenti.

Inoltre, la profilazione del dato fornisce agli operatori sanitari una panoramica più completa dello stato di salute di un individuo, consentendo decisioni cliniche più informate. Grazie al monitoraggio in tempo reale delle condizioni di salute degli utenti, è possibile individuare tempestivamente segnali di allarme e intervenire prontamente per prevenire complicazioni o peggioramenti delle condizioni. Gli operatori sanitari ottengono così informazioni più dettagliate sui pazienti, consentendo una migliore comprensione della loro salute e una presa di decisioni cliniche più informate.



Non di meno importanza il monitoraggio continuo della salute degli utenti (real world data evidence) permette interventi tempestivi e previene potenziali complicazioni o peggioramenti delle condizioni di base.

La ricerca medica e l'innovazione beneficeranno anche della profilazione del dato. I dati profilati possono essere utilizzati per condurre studi scientifici, identificare nuove terapie e migliorare la comprensione di varie condizioni mediche. Questo può aprire nuove prospettive nel campo della medicina personalizzata e contribuire al progresso scientifico.

Rischi

D'altro canto, i rischi associati alla profilazione del dato non possono essere ignorati. La vulnerabilità della privacy è uno dei principali timori legati alla raccolta di informazioni personali. Se le misure di sicurezza non fossero adeguate, i dati potrebbero essere soggetti ad accessi non autorizzati o a violazioni, con conseguenze gravi per la privacy dell'utente. I due punti prevalentemente soggetti ad attacchi sono il Cloud Data Store e un'eventuale applicazione installata su un dispositivo mobile dell'utente, potendo rappresentare vulnerabilità a minacce informatiche. La profilazione del dato nelle DTx spesso comporta la raccolta e l'archiviazione di una vasta quantità di informazioni personali dei pazienti, inclusi dati di salute sensibili. Questi dati vengono spesso conservati nei Cloud Data Store, ovvero servizi di archiviazione online basati su server remoti e accessibili tramite Internet. Questa modalità di archiviazione offre vantaggi significativi, come l'accesso ai dati da diverse posizioni e la scalabilità dei servizi, ma comporta anche rischi. I Cloud Data Store possono essere soggetti a violazioni della sicurezza, come attacchi di hacker, accessi non autorizzati o furti di dati. Pertanto, è fondamentale implementare robuste misure di sicurezza per proteggere i dati nel cloud, come crittografia, autenticazione a più fattori e protezione contro malware e intrusioni. A tal proposito, le aziende che gestiscono i Cloud Data Store devono essere conformi agli standard di sicurezza, come il GDPR e la famiglia degli standard ISO/IEC 27000, per garantire un'adeguata protezione dei dati personali degli utenti e ridurre il rischio di incidenti di sicurezza.

Le DTx vengono spesso fornite tramite applicazioni mobili installate sui dispositivi degli utenti. L'accesso alle informazioni di salute dell'utente tramite un'applicazione mobile espone il sistema alle minacce specifiche associate ai dispositivi mobili. Le applicazioni mobile possono essere soggette a attacchi di malware, phishing, intercettazione delle comunicazioni e reverse engineering (cioè, il processo di decodificare l'app per esaminarne il funzionamento interno). Inoltre, il furto o la perdita del dispositivo mobile possono comportare la divulgazione di dati sensibili dell'utente. Per ridurre il rischio di attacchi e violazioni della sicurezza, le aziende devono seguire buone pratiche di sviluppo sicuro per le applicazioni mobili, come il codice ben protetto, l'autenticazione sicura e l'uso di canali crittografati per la trasmissione dei dati. Le applicazioni dovrebbero essere costantemente aggiornate per correggere eventuali vulnerabilità di sicurezza scoperte e per fornire la protezione più recente contro le minacce emergenti. Anche gli utenti dovrebbero essere incoraggiati ad utilizzare soluzioni aggiuntive di sicurezza, come l'autenticazione a più

fattori e la cifratura dei dati, per proteggere ulteriormente le informazioni sensibili sul proprio dispositivo mobile.

È opportuno ricordare che, se i dati utilizzati per la profilazione non rappresentassero adeguatamente la diversità della popolazione, potrebbe verificarsi un bias nei risultati e nelle raccomandazioni, portando a trattamenti inadeguati o discriminatori. Questo potrebbe avere impatti negativi sulla salute e il benessere di certi gruppi di utenti.

Considerazioni

Per affrontare questi rischi e massimizzare i benefici della profilazione del dato, è necessario un approccio responsabile e oculato. Le aziende devono essere trasparenti riguardo alle pratiche di profilazione del dato e garantire il consenso informato degli utenti. Inoltre, è fondamentale implementare misure di sicurezza avanzate per proteggere i dati personali dagli accessi non autorizzati e dalle minacce informatiche.

Un altro aspetto importante è l'educazione e la sensibilizzazione degli utenti riguardo alla profilazione del dato e ai suoi rischi e benefici. Gli utenti dovrebbero essere consapevoli dei loro diritti e delle possibili implicazioni della condivisione dei dati personali. Per la rilevanza e la delicatezza del fenomeno, le Società Scientifiche e le associazioni di pazienti e loro familiari dovrebbero essere direttamente interessate e coinvolte nell'utilizzo, promozione e sviluppo delle tecnologie in ambito di sanità digitale.

Infine, una regolamentazione adeguata è essenziale per garantire che la profilazione del dato sia gestita in modo etico e conforme alle normative sulla privacy e sulla protezione dei dati. Le aziende dovrebbero impegnarsi a raccogliere solo i dati necessari per il trattamento e minimizzare la quantità di informazioni personali raccolte, al fine di ridurre i rischi associati alla profilazione. Un equilibrio tra l'uso responsabile dei dati e la massimizzazione dei benefici per la salute degli utenti è essenziale per garantire che la profilazione del dato nel contesto delle digital therapeutics sia un'opportunità vantaggiosa e sicura per tutti i soggetti coinvolti.

In conclusione, mentre i documenti di riferimento come il GDPR (General Data Protection Regulation), le linee guida MDCG (Medical Device Coordination Group - Dicembre 2019) e MDRF (Medical Device Regulators Forum - Marzo 2020) forniscono una base importante per la sicurezza e la privacy delle DTx, è necessario integrarli con un'analisi tecnica specifica per affrontare le sfide uniche presentate da queste soluzioni digitali. L'adozione di controlli di sicurezza specifici, seguendo ad esempio la struttura degli standard ISO/IEC 27000, può contribuire a garantire che le DTx siano sviluppate e utilizzate in modo sicuro e conforme alle normative, proteggendo al contempo i diritti e la privacy degli utenti.





Bibliografia:

1. Cfr., da ultimo, V. Salvatore, The Regulatory Challenges of Digital Therapeutics, in *European Health & Pharmaceutical Law Review*, 1/2023, pp. 29-35.
2. cfr: E. Casalicchio, S. Filetti, S. Grigolo, L. V. Mancini, A. Mei, G. Pagnotta, A. Ravizza, A. Spognardi, S. Stefanelli, Privacy e cybersecurity nell'ambito delle terapie digitali, in *Tendenze nuove - Numero Speciale* 1/2021, pp. 51-70

7.3 Digital therapeutics e farmacologia: esiste un ruolo per la farmacologia clinica?

Le digital therapeutics (DTx) sono applicazioni software rivolte al paziente che aiutano i pazienti a trattare, prevenire o gestire una malattia e che hanno un comprovato beneficio clinico. Ad esempio, la terapia digitale può supportare i pazienti nell'autogestione dei sintomi e quindi migliorare la loro qualità di vita e/o altri endpoint clinici. Le DTx utilizzano strumenti digitali come dispositivi mobili, app, sensori, realtà virtuale, Internet of Things e altri strumenti per stimolare cambiamenti comportamentali nei pazienti. Pertanto, lo sviluppo delle DTx può avere un impatto positivo sulla fornitura di servizi sanitari personalizzati in quanto il loro design è su misura per soddisfare le esigenze del paziente.

Dopo la prima registrazione ufficiale di terapia digitale per il trattamento del disturbo da uso di sostanze (SUD) approvata dalla FDA come dispositivo medico di Classe II nel 2017, il potenziale uso clinico delle DTx ha guadagnato notevole attenzione. Molte nuove start up lavorano attivamente allo sviluppo delle DTx, ed esiste un'organizzazione no-profit la digital therapeutics Alliance, che è un'associazione di categoria composta da leader del settore e stakeholder impegnati nel progresso basato sull'evidenza. Come per i medicinali tradizionali, l'efficacia dei trattamenti basati su DTx deve essere scientificamente provata prima di essere somministrata ai pazienti per la prevenzione, la gestione o il trattamento di malattie. Una DTx può essere utilizzata indipendentemente o in combinazione con altri metodi di trattamento e le migliori pratiche comprendono aspetti come progettazione, convalida clinica, usabilità e sicurezza dei dati. Attualmente gli organismi regolatori esaminano i prodotti DTx per garantire che soddisfino gli standard richiesti in termini di rischio, efficacia e uso previsto. La Digital Therapeutics Alliance ha classificato le DTx in quattro categorie in base al profilo del prodotto target: 1. Affrontare una condizione medica; 2. Gestire o prevenire un disturbo o una malattia; 3. Ottimizzazione dell'utilizzo di farmaci; 4. Trattare una malattia o un disturbo medico. Giusto per chiarire il differente impatto delle differenti categorie i prodotti DTx di categoria 1 possono essere accessibili direttamente ai consumatori, mentre i prodotti DTx di categoria 4 richiedono la prescrizione.

Quindi in base a quanto già detto appare chiaro che quando si parla di DTx che non siano di categoria 1 si tratta di un intervento terapeutico basato su software. Quindi, come può questa nuova categoria essere di interesse per i farmacologi clinici abituati a farmaci chimici o biologici la cui fisiologia ed i meccanismi coinvolgono un obiettivo specifico? Se partiamo dal concetto che l'ingrediente attivo di una DTx è il software, incluso gli algoritmi, la differenza sostanziale risiede nel fatto che il "principio attivo" non è immesso nella circolazione sistemica. Quindi, i principi tradizionali della farmacologia clinica non si possono applicare. Tutta la farmacocinetica/parametri farmacodinamici (PK/PD) correlati alle concentrazioni plasmatiche non possono essere derivati e utilizzati per la ottimizzazione della risposta. Quindi, la somiglianza tra farmacoterapia e DTx si limita al fatto che entrambi sono trattamenti medici. Ma è proprio così? A guardare bene nella letteratura



disponibile appare adesso possibile che alcuni concetti siano traslabili o meglio applicabili mediante modelli quantitativi di farmacometria (La farmacometria è un campo di studio della metodologia e dell'applicazione di modelli per la misurazione di malattie e farmaci). Per esempio, alcuni parametri farmacocinetici possono essere confrontati, come la via di somministrazione in questo caso utilizzando come parametri surrogati l'interfaccia utente e il pannello di input. Un altro elemento che intuitivamente potrebbe essere valutabile è il dosaggio. Infatti, le DTx possono essere equiparate ad un farmaco in termini di tempo, frequenza e durata d'uso. È possibile anche fare una valutazione relativa alla sicurezza? Questo aspetto è forse quello che appare più immediato. Infatti, si possono considerare come reazioni avverse gli effetti legati all'uso dei dispositivi mobili, come affaticamento degli occhi, dolore al collo e alle dita e interruzioni del sonno. Altri possibili rischi sul sistema nervoso centrale saranno sicuramente valutabili. Infine, esiste anche un possibile rischio di dipendenza che non va sottovalutato.

Una attenta considerazione deve essere fatta per quanto riguarda la possibilità di valutare una relazione dose effetto. Infatti, la ricerca sulle relazioni dose-risposta nelle DTx è molto limitata e quindi nessuna ipotesi può essere ancora introdotta. Comunque, va riportato che alcuni studi hanno esplorato questa relazione, in particolare con reSET® per il trattamento SUD (stop using abuse drugs or alcohol), mostrando una correlazione tra impegno/completamento del modulo ed esiti positivi del trattamento. Questo ed altri pochi studi pilota portano a pensare che la farmacometria e l'analisi dei real world big data acquisiranno importanza nello studio delle relazioni dose-risposta nelle DTx a causa della ricchezza di dati generati da questi interventi.

In conclusione, le DTx rappresentano la nuova frontiera del settore sanitario, offrendo interventi terapeutici basati su software attraverso interfacce digitali. Il loro sviluppo e la loro applicazione ha il potenziale per rimodellare il panorama sanitario, fondendo farmaci, dispositivi e software innovativi. Ma esiste la necessità di garantire un'esposizione ottimale che è fondamentale per l'efficacia e la sicurezza dei prodotti DTx, rendendo la farmacologia clinica una disciplina centrale nel loro sviluppo, applicazione e regolamentazione. Questo settore emergente è promettente sia per gli operatori sanitari che per i pazienti.

7.4 Criteri di valutazione di efficacia clinica

La valutazione del beneficio clinico delle terapie digitali

I software che erogano terapie digitali sono dispositivi medici e pertanto devono rispettare, in Europa, i requisiti del regolamento 2017/745. Rispetto alla precedente versione, il nuovo regolamento richiede per il software prove scientifiche di sicurezza ed efficacia clinica molto più solide. La valutazione dell'efficacia del software deve essere basata su dati clinici e su evidenze cliniche rigorose. A garanzia della sicurezza ed efficacia della soluzione digitale proposta, oggi non è quindi più sufficiente dimostrare che il software funziona dal punto di vista ingegneristico, ma è fondamentale documentare che esso ottiene, con metodologie di ricerca e valutazioni statistiche rigorose, il beneficio clinico per cui è stato progettato.

Lo sviluppo clinico di una terapia digitale (digital therapeutics) include una fase iniziale esplorativa (studio pilota) seguita da una fase di sperimentazione volta a produrre le evidenze di efficacia e sicurezza necessarie per l'approvazione nella specifica indicazione terapeutica (studi pivotal).

Le caratteristiche degli studi pilota e pivotal delle DTx tendono a riprodurre gli schemi tipicamente adottati nella sperimentazione di interventi terapeutici tradizionali come quelli farmacologici sebbene la natura stessa dell'intervento DTx possa richiedere un adattamento rispetto alla scelta degli endpoint su cui valutare la soluzione, gli indicatori di efficacia utilizzati, l'intervento di controllo (quello rispetto al quale l'efficacia della soluzione digitale è confrontata), il modello di sperimentazione clinica randomizzata (uso di studi di non inferiorità rispetto agli studi di superiorità).

Caratteristiche degli studi pilota

Uno studio "pilota" è uno studio di fattibilità generalmente condotto su scala ridotta. È utile per verificare se il progetto è adeguato, per stabilirne la fattibilità o per ricavare informazioni che permettano di determinare la grandezza del campione dello studio allargato (pivotal).

Lo studio pilota di una terapia digitale è condotto spesso in un unico centro, su un numero di pazienti relativamente ridotto. Il suo obiettivo è quello di dimostrare **l'usabilità** della soluzione digitale, **la validità dell'interfaccia**, **l'accettabilità** da parte degli utenti. L'obiettivo principale rimane tuttavia la **misurazione della sicurezza clinica (safety)** della soluzione digitale verificando che gli eventuali eventi avversi associati al loro uso non siano pericolosi e non mettano a rischio l'eventuale beneficio clinico.

Spesso si tratta di studi osservazionali non randomizzati, e quindi senza gruppo di controllo, e possono essere privi di endpoint di efficacia clinica. Quando gli endpoint sulla efficacia clinica esistono, generalmente forniscono indicazioni sulla possibile capacità che gli



strumenti digitali li raggiungano, utili per la progettazione dello studio allargato.

In genere gli endpoint usati in questo genere di studio sono “soft” e riguardano l’usabilità, la qualità della vita, indicatori di salute mentale e altre misurazioni spesso riportate dai pazienti (patient report outcome).

Caratteristiche degli studi pivotal

Uno studio “pivotal” è uno studio il cui obiettivo è quello di **fornire adeguate evidenze cliniche di efficacia e safety** per la valutazione della soluzione digitale da parte di un’agenzia regolatoria. Al fine di autorizzarne l’immissione in commercio, numerose agenzie regolatorie internazionali richiedono che venga condotto uno studio clinico rigoroso, senza ricorrere alle eventuali evidenze presenti in letteratura (studi clinici condotti su strumenti digitali simili, revisioni sistematiche della letteratura, meta-analisi). Le prove di efficacia per le terapie digitali devono provenire da studi clinici di elevata qualità, robusti e condotti secondo gli standard promossi dall’evidence based medicine.

Tali studi devono essere condotti attraverso la metodologia delle sperimentazioni cliniche randomizzate, adattando agli interventi basati su tecnologie digitali le linee guida CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) tipici dello studio dei trattamenti farmacologici tradizionali.

Lo studio pivotal di una terapia digitale è condotto spesso in più centri (**studio multicentrico**) e su un elevato numero di pazienti (definito a priori sulla base degli endpoint identificati e delle ipotesi statistiche che lo studio vuole verificare). Ciò consente di aumentare la rappresentatività del campione, di ridurre la possibilità di introdurre possibili bias, di ridurre i tempi di arruolamento e quelli complessivi dello studio, e di garantire la sufficiente potenza statistica per verificare che l’eventuale efficacia osservata non sia frutto del caso. Le caratteristiche del software rendono spesso complicati i disegni di studio in cieco, per cui la scelta degli endpoint e delle metriche risulta essere essenziale ai fini dell’affidabilità e consistenza metodologica degli studi. Gli endpoint di tali studi sono più solidi rispetto a quelli considerati negli studi pilota. Inoltre, rispetto a questi ultimi fanno maggiormente riferimento ad aspetti clinici del paziente e agli aspetti di misurabilità. Esempi di endpoint sono la riduzione del peso, il tempo rivolto all’attività fisica, la riduzione di emoglobina glicata nei pazienti diabetici, la riduzione della pressione arteriosa nei pazienti ipertesi, l’astinenza da fumo. In certi casi (se il periodo di osservazione lo consente) potrebbero riguardare l’osservazione di eventi clinici importanti (ricoveri ospedalieri, eventi cardiovascolari, ecc) o addirittura la sopravvivenza a medio/lungo termine.

Al fine di limitare ulteriormente possibili bias è consigliabile, laddove possibile, l’uso di interventi **digitali “placebo”** da usare come gruppo di controllo invece dell’usuale intervento dettato dallo “standard of care”. A questo proposito le sperimentazioni cliniche randomizzate che hanno fornito le prove di efficacia in base alle quali la Food and Drug Administration ha deciso di approvare la terapia digitale Endeavor rappresentano un utile modello

di riferimento. Il quel caso l'efficacia di un intervento digitale (Endeavor, un videogioco sviluppato adottando la gamification e implementando teorie cognitive comportamentali utili al miglioramento dei livelli di attenzione in bambini che soffrono di ADHD) è stata confrontata con quella ottenuta da un altro intervento digitale "placebo" (un videogioco che non implementa le teorie cognitive comportamentali proprie di Endeavor).

Valutazione del profilo di sicurezza

Accanto alla valutazione del beneficio, gli studi pivotal devono fornire informazioni anche sui **possibili effetti collaterali associati al trattamento in fase di valutazione**. Questa misura, insieme alla misurazione del beneficio, serve a determinarne la tollerabilità e quindi a valutare il rapporto rischio/beneficio del nuovo trattamento.

Anche le terapie digitali possono infatti provocare effetti indesiderati, sebbene meno gravi rispetto a quelli causati dai farmaci tradizionali e spesso più gestibili. Cambiamento dell'umore, affaticamento fisico/mentale, senso di frustrazione, mal di testa, vertigini, reazioni emotive, nausea o aggressività sono quelli più frequentemente documentati.

Gli effetti avversi associabili alle terapie digitali vanno quindi misurati e valutati durante gli studi pilota e durante gli studi pivotal. Come accade per le terapie tradizionali, un'attenta valutazione degli effetti indesiderabili associabili all'intervento digitale potrà avvenire anche con l'attivazione degli studi post-marketing o di farmacovigilanza, una volta che la terapia digitale è stata immessa sul mercato, così da ottenere informazioni su popolazioni più ampie ed eterogenee e sulla sicurezza nel lungo termine.

Possibili criteri di valutazione dell'efficacia clinica delle terapie digitali

I criteri di valutazione dell'efficacia clinica delle terapie digitali dovrebbero quindi prendere in considerazione i seguenti aspetti:

- disponibilità di prove di efficacia provenienti da studio clinico randomizzato di superiorità che confronta l'intervento digitale rispetto a un placebo digitale;
- disponibilità di prove di efficacia provenienti da studio clinico randomizzato di superiorità che confronta l'intervento digitale rispetto a un controllo (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 digitale;
- disponibilità di prove di efficacia provenienti da studio clinico randomizzato di non inferiorità che confronta l'intervento digitale rispetto a un controllo (standard of care);
- assenza di effetti collaterali ed eventi avversi importanti associati alla terapia digitale;
- coinvolgimento dei pazienti nello sviluppo dello strumento di terapia digitale e nello studio clinico di validazione;
- disponibilità di pubblicazioni relative ai risultati degli studi clinici su riviste scientifiche peer-reviewed;
- 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**.



7.5 Il canale di distribuzione

Premessa

Lo scorso 8 febbraio (2023) il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha raccomandato, in virtù del percorso denominato Early Value Assessment (EVA), l'impiego da parte del Servizio Sanitario inglese di 4 terapie digitali per Cognitive Behavioural Therapy (CBT) guidata e di auto-aiuto nei soggetti di età compresa tra i 5 e i 18 anni, con sintomi lievi o moderati di ansia o depressione lieve, così da raccogliere nel frattempo ulteriori evidenze di efficacia e sicurezza; in precedenza era stata raccomandata dal NICE una terapia digitale per il trattamento dell'insonnia¹.

Ricordiamo tuttavia che la Germania, in assenza di una normativa comunitaria specifica per le terapie digitali (digital therapeutics – DTx) e nelle more dell'entrata in vigore del Regolamento UE sui Dispositivi Medici 2017/745 (se mai la classificazione come dispositivi medici possa essere quella adeguata: un algoritmo [principio attivo] che svolge una vera e propria attività terapeutica associato ad un dispositivo medico che fa da “contenitore”[ec-cipiente]), è stato il primo tra gli Stati Membri ad approvare nel luglio 2019 la nuova legge sulla Sanità Digitale (Digitale Versorgungsgesetz – DVG) che prevede il rimborso delle DTx, ma anche di altre tecnologie digitali per la salute. Al settembre 2022 risultano autorizzate 13 DTx per il trattamento di depressione, dolore cronico, fatigue nella sclerosi multipla, stress e burnout, acufene, disturbi del sonno e di ansia².

A partire dal Congresso Nazionale del 2020, la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei servizi farmaceutici territoriali (SIFO) ha iniziato a parlare di DTx e a sollevare diverse problematiche quali la mancanza di un quadro normativo europeo adeguato, la necessità di individuare l'Autorità Competente, definirne il regime di prescrivibilità ed i requisiti per la rimborsabilità, oltre alla necessità di colmare anche il vuoto formativo dei professionisti sanitari sulle terapie digitali a partire dai percorsi universitari.

I momenti di confronto pubblici tra i vari stakeholder si stanno moltiplicando, ma ad oggi non sembra essere stata percepita dal Legislatore la rilevanza che queste terapie innovative possono avere per la gestione di patologie croniche ed invalidanti, che trovano nelle terapie farmacologiche tradizionali solo un minimo beneficio con peggioramento progressivo della qualità di vita di pazienti, anche pediatrici, costi elevati per il Servizio Sanitario Nazionale e la società.

Tutti i professionisti della salute attraverso le rispettive Società Scientifiche unitamente alle Associazioni di Pazienti interessati in questa fase dovrebbero dedicare una parte specifica del loro settore comunicativo alle DTx per informare, stimolare l'attenzione e provocare quella reazione necessaria a sbloccare l'opinione pubblica ed il Legislatore sulla necessità di colmare il gap assistenziale con i pazienti di altri Stati Membri e quindi l'introduzione delle DTx nella pratica clinica, ma anche il mondo accademico in quanto è necessario integrare i programmi di formazione universitaria di base e specialistica.

Alcuni gruppi multidisciplinari di esperti si stanno confrontando sull'integrazione delle DTx nel modello clinico-socio-assistenziale del nostro SSN, mettendo in evidenza che un'integrazione sistematica e sistemica in specifici ambiti (es quelli psicoterapeutici) potrebbe aumentare l'accessibilità ad interventi validati in modo costo-efficace e su larga scala, completare ed aumentare l'efficacia clinica di questi, offrire nuovi stimoli negli ambiti riabilitativi, garantire la continuità delle cure e supportare l'empowerment dei pazienti³.

Nello scenario attuale in cui per i Servizi Sanitari Regionali è necessario attuare il modello organizzativo dell'assistenza sanitaria territoriale previsto nel DM 77/2022, l'adozione delle DTx diviene strategica nello sviluppo di modelli di cura di prossimità attraverso l'accesso ad interventi terapeutici nel contesto di vita quotidiana dei pazienti, che beneficiano di un monitoraggio continuo dei sintomi ed in caso di necessità possono attivare un intervento tempestivo, preciso e, in caso di ricadute, personalizzato.

Gli stessi Servizi Sanitari Regionali, ed in senso più ampio quindi il nostro Servizio Sanitario Nazionale, possono poi beneficiare di una riduzione dei costi sanitari diretti ed indiretti nei setting di pazienti con diagnosi cosiddette "sottosoglia" ovvero "ancora in attesa di diagnosi" dove è presente un'integrazione limitata tra cure primarie e servizi specialistici, difficoltà di accesso al servizio sanitario, disparità geografiche, difficoltà di trasporto, percorsi di cura complessi e frammentati, o la presenza di liste d'attesa.

Vincolante rimane il ruolo del Legislatore per l'individuazione e l'investitura dell'Autorità Competente deputata che dovrà avere al suo interno le competenze necessarie per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la contrattazione del prezzo ai fini della rimborsabilità (in un modello analogo a quello dei medicinali), in alternativa l'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e conseguente inserimento nell'ambito dell'assistenza integrativa farmaceutica (in un modello analogo per i dispositivi medici).

Il canale di distribuzione

Le terapie digitali rappresentano in Italia un mercato nuovo per le Aziende, di dimensioni potenzialmente molto significativo e progressivamente crescente, le cui norme e criteri sono ancora in fase di discussione e definizione da parte del Legislatore, a partire dall'individuazione dell'Autorità Competente. Affinché le terapie digitali possano divenire parte integrante della pratica clinica, in considerazione della loro natura è necessario adottare modelli organizzativi nuovi di distribuzione, che tengano conto della diffusione di apparecchi con capacità di interconnessione (smartphone e tablet), alfabetizzazione digitale della popolazione target, disponibilità di infrastrutture per il trasferimento dati, tutela dei dati personali e clinici (privacy) e prevenzione e gestione delle minacce informatiche (cyber security).

Attualmente la classificazione delle terapie digitali avviene sulla base della patologia e della destinazione d'uso, in analogia ai dispositivi medici a cui allo stato dell'arte attuale



sono ricondotte. Le terapie digitali sono tecnicamente dei software (MDSW), per cui da un punto di vista regolatorio sono inquadrate come dispositivi medici e quindi soggette alle norme previste dal Regolamento UE per i dispositivi medici 2017/745 (Medical Devices Regulation, “MDR”). Visto il sistema sanitario di tipo universalistico, il canale di distribuzione delle terapie digitali in Italia si prevede che potrà essere quello della erogazione da parte dei pagatori pubblici (Servizio Sanitario Nazionale o Regionale).

La rimborsabilità e distribuzione delle terapie digitali dovrebbero ragionevolmente essere ricondotte alle modalità già in uso per l’assistenza farmaceutica integrativa in favore di particolari categorie di pazienti secondo i LEA (ai sensi degli artt 51-54 e 60 del DPCM 12 gennaio 2017) e con le modalità di erogazione dell’Allegato 12 (Modalità di erogazione delle prestazioni di assistenza protesica) in cui si prevedono più fasi: formulazione del piano riabilitativo-assistenziale individuale da parte di uno specialista in collaborazione con un’equipe multidisciplinare sulla base delle esigenze del paziente (personalizzazione della terapia), prescrizione, autorizzazione, erogazione, follow-up. Lo specialista ovvero i professionisti sanitari che compongono l’equipe sono responsabili della conduzione del piano e della verifica periodica dei risultati attesi, a medio e lungo termine, indicati dal piano stesso. Anche eventuali aggiornamenti tecnologici della terapia digitale, che fossero necessari per aggiornamento del software, dovrebbero essere implementati solo a fronte della sola prescrizione dello specialista.

La particolarità del trattamento e l’innovatività fa propendere nella fase iniziale di autorizzazione alla commercializzazione e distribuzione per l’individuazione da parte delle Regioni e delle Province Autonome dei Centri Prescrittori.

La verifica dell’appropriatezza prescrittiva delle terapie digitali erogabili a carico del SSN deve essere condotta da parte del farmacista dei servizi farmaceutici territoriali di residenza del paziente all’atto della dispensazione diretta, che potrebbe essere effettuata tramite consegna delle credenziali personalizzate con cui il paziente può attivare sul suo dispositivo di interfaccia la terapia digitale. La tracciabilità verrebbe garantita dal tracciato (audit trail).

A tutela dei pazienti e a garanzia del SSN è inoltre necessario prevedere una forma di accreditamento per gli operatori economici e le piattaforme online ove il paziente può effettuare il download della terapia digitale.

Per quanto riguarda la rimborsabilità, sarà necessario garantire un finanziamento, ad esempio attraverso l’istituzione di un fondo ad hoc, che non incida sugli attuali tetti di spesa della spesa farmaceutica convenzionata e/o degli acquisti diretti e/o per i dispositivi medici. Per quanto riguarda invece il costo potrebbe essere sia fissato il prezzo di rimborso a seguito di contrattazione come avviene per i farmaci oppure previsto un costo/die come per l’erogazione dei servizi domiciliari ma preventivamente fissato a livello nazionale.

Bibliografia:

1. NICE - Guided self-help digital cognitive behavioural therapy for children and young people with mild to moderate symptoms of anxiety or low mood: early value assessment - Health technology evaluation Reference number: HTE3; Published: 08 February 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/hte3/resources/guided-selfhelp-digital-cognitive-behavioural-therapy-for-children-and-young-people-with-mild-to-moderate-symptoms-of-anxiety-or-low-mood-early-value-assessment-pdf-1396168997317>(consultato il 18.03.2023)
2. Terapie digitali. (2023b, March 13). Osservatorio Terapie Avanzate. <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/innovazioni-tecnologiche/terapie-digitali> (consultato il 18.03.2023)
3. Terapie digitali: possono migliorare la gestione dell'obesità? (2023, March 13). Osservatorio Terapie Avanzate. <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/innovazioni-tecnologiche/terapie-digitali/terapie-digitali-possono-migliorare-la-gestione-dell-obesita> (consultato il 18.03.2023)
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. https://3783108.fs1.hubspotusercontentna1.net/hubfs/3783108/FUTURE%20HEALTH%20REPORT/ITA-HW_FutureHealthMagazine_2023.pdf (consultato il 10.04.2023)



7.6 Attori e iniziative in Italia

Nonostante l'Italia sia tra Paesi followers nello sviluppo delle DTx, ci sono diverse Istituzioni e stakeholders che stanno studiando il fenomeno, in modo da poter consentire al Paese di accogliere questa nuova sfida tecnologica e terapeutica reale. Di seguito sono descritti gli enti pubblici, privati e no profit, che si stanno occupando attivamente di digital health e DTx in particolare.

A. Enti nazionali

Parlamento

A maggio 2023, su iniziativa dell'On. Simona Loizzo, è nato l'Intergruppo Parlamentare Sanità Digitale e Terapie Digitali. L'intergruppo si è impegnato velocemente per normare anche in Italia le DTx, con un primo atto parlamentare, depositando il 7 giugno 2023, la proposta di legge "Disposizioni in materia di terapie digitali" (1208)¹. La proposta di legge è stata presentata dai parlamentari LOIZZO Simona; MOLINARI Riccardo; ANDREUZZA Giorgia; BERGAMINI Davide; CAVANDOLI Laura; PIERRO Attilio; ZINZI Gianpiero.

La proposta prevede i seguenti articoli:

- a. Definizione di terapie digitali
- b. Comitato di valutazione delle terapie digitali
- c. Osservatorio permanente sulle terapie digitali
- d. Inserimento nei LEA

Ministero Della Salute

All'interno del Ministero della Salute, due Direzioni sono coinvolte sul tema delle DTx:

- La Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del servizio farmaceutico (DGDM), in quanto le DTx sono dal punto di vista regolatorio dispositivi medici.
- La Direzione Generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica.

Il Dr. Iachino, direttore della DGDM, sul tema delle DTx ha recentemente dichiarato² che "In realtà il nostro sistema regolatorio non parte da zero. Le norme che sovrintendono i dispositivi medici ci sono, quello su cui dobbiamo lavorare è sulla prescrivibilità e rimborsabilità – su cui non c'è nulla di mirato sulle terapie digitali. L'esperienza c'è, ad esempio quella tedesca della Directory DiGA gestita da BfArM, e quella dell'Inghilterra che sta puntando sul rapporto rischio-beneficio, stabilendo che il rimborso è strettamente connesso al livello di prova ed efficacia dimostrato dal fabbricante".

Agenas

Con il decreto-legge 27 gennaio 2022 n. 4, convertito con modificazioni dalla legge 28 marzo 2022 n. 28, è stato assegnato ad Agenas il ruolo di **Agenzia nazionale per la Sanità Digitale (ASD)**, con l'obiettivo di assicurare il potenziamento della digitalizzazione dei servizi e dei processi in sanità. A stabilirlo è il nuovo statuto approvato dal Ministero della Salute, che è arrivato sul tavolo della Conferenza Stato-Regioni. Agenas rappresenterà quindi un attore fondamentale nello sviluppo delle DTx anche per il ruolo coordinatore della strategia HTA, che fa capo a questa Agenzia.

Istituto Superiore di Sanità (ISS)

All'interno dell'ISS, esistono due strutture che si occupano di tematiche affini alle DTx:

- **Centro nazionale per le tecnologie innovative in sanità pubblica**³, che promuove il miglioramento dello stato di salute pubblica attraverso la ricerca, lo sviluppo, l'ottimizzazione e la valutazione di tecnologie innovative per la tutela della salute pubblica utilizzando competenze multidisciplinari. L'ambito di attività spazia dai dispositivi medici, all'ingegneria biomedica, salute radiologica, medicina nucleare, nanotecnologie e terapie innovative.
- **Centro nazionale per la telemedicina e le nuove tecnologie assistenziali**⁴, la cui attività è "condurre, promuovere e coordinare la ricerca e la governance di sistema per le applicazioni sociali e sanitarie nell'ambito delle nuove tecnologie informatiche e della telemedicina" (D.M. 02/03/2016).

B. Università, centri di ricerca e società scientifiche

AFI

L'Associazione Farmaceutici dell'Industria (AFI) è una società scientifica dedicata a promuovere iniziative culturali e programmi di formazione che trattano il tema della digitalizzazione del settore sanitario rivolti non solo ai professionisti del settore, ma anche a cittadini e pazienti.

All'interno di AFI, nell'area Regulatoria & Dispositivi Medici, è stato istituito un Gruppo di Studio sulla salute digitale (GSD), il cui obiettivo primario è agevolare l'adozione delle tecnologie digitali applicate alla salute, di cui fanno parte le terapie digitali, e la loro integrazione nella normale pratica clinica. Il gruppo si dedica inoltre a promuovere attività di ricerca, condivisione e diffusione di competenze, esperienze e innovazioni nel contesto dei dispositivi medici⁵.

ANMCO

L'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)⁶ è attiva nel monitorare i progressi della digitalizzazione del settore sanitario, ponendo una particolare attenzione al suo impatto nella cardiologia. A tale scopo l'associazione ha sviluppato un sito web dedicato alla cardiologia digitale che vuole essere per i cardiologi uno strumento completo di informazione e formazione. Sul sito vengono approfondite le tecnologie emergenti nel settore e tematiche innovative, di cui fanno parte le terapie digitali unitamente alla tele-



cardiologia, l'analisi dei Big Data, l'intelligenza artificiale e aspetti legali connessi. Uno degli obiettivi primari di questo progetto è creare un punto di riferimento per la condivisione di conoscenze, consentendo ai professionisti di tenersi costantemente aggiornati sui progressi e le innovazioni che interessano il campo della cardiologia digitale.

AiSDeT

L'Associazione italiana Sanità Digitale e Telemedicina (AiSDeT)⁷ opera con l'obiettivo di migliorare la gestione dell'innovazione digitale in sanità. AiSDeT rappresenta un ampio network nazionale di professionisti impiegati nell'ambito dell'innovazione digitale in sanità, configurandosi come un centro di riflessione, studio e di proposte, finalizzato a fornire punti di riferimento all'intero mondo sanitario, istituzionale e industriale.

ASSD

Uno dei principali obiettivi dell'associazione Scientifica per la Sanità Digitale (ASSD)⁸ è quello di promuovere e supportare l'adozione e integrazione della sanità digitale in ambito sociosanitario, nonché il continuo miglioramento e aggiornamento dei propri membri attraverso attività mirate a potenziare le competenze cliniche, tecniche e manageriali. L'associazione opera attraverso l'organizzazione di convegni, corsi di formazione e la stesura di articoli sul tema della sanità digitale con lo scopo di contribuendo in modo significativo all'avanzamento del settore della sanità digitale.

FADOI

La Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) ha da sempre mostrato sensibilità per la digital health. Nel 2021 ha pubblicato il testo "Terapie digitali, un'opportunità per l'Italia"⁹, analizzando per la prima volta i diversi aspetti rilevanti: aspetti regolatori, validazione tecnica, privacy e cybersecurity, valutazione clinica, modalità di accesso e rimborso, HTA e rimborso in Italia.

FONDAZIONE RES

La Fondazione Ricerca e Salute (RES)¹² ha iniziato da anni a studiare temi di digital medicine, producendo progetti di ricerca e pubblicazioni anche insieme ad altri attori. A ottobre 2023 ha prodotto un documento dal titolo "Digital therapeutics e digital drug supports in Italia: le proposte di fondazione RES". Di seguito le proposte elaborate:

- Proposte per la valutazione dell'innovatività terapeutica e l'equità di accesso a DTx e DDS in Italia.
- Proposta di un dossier per la valutazione dei DTx e dei DDS.
- Proposta di un osservatorio nazionale dei DTx e dei DDS.
- Proposta di una governance dei DTx e dei DDS.

Istituto Di Ricerche Farmacologiche Mario Negri- Laboratorio Di Informatica Medica

L'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri – prima con il Laboratorio di Informatica Medica e ora con l'Unità di Ricerca in Sanità digitale e terapie digitali, svolge un ruolo fondamentale nell'osservare e monitorare l'evoluzione del contesto della sanità digitale. Nel corso del 2021, ha effettuato la prima, dettagliata, revisione¹⁰ degli studi clinici relativi alle terapie digitali, presentata al congresso dell'European Society of Cardiology di quell'anno, permettendo così un'analisi approfondita delle diverse tipologie di dispositivi utilizzati e delle patologie più frequentemente trattate attraverso queste innovative terapie. Alcuni suoi ricercatori sono stati tra gli artefici del volume “Digital Therapeutics, una opportunità per l'Italia” pubblicato nel 2021, contribuendo insieme a 40 ricercatori italiani, a diffondere la cultura delle terapie digitali in Italia. Inoltre, l'Istituto si distingue per la sua costante produzione di articoli e interviste che tengono il pubblico informato sull'andamento globale del panorama della sanità digitale e delle terapie digitali. L'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri è anche impegnato in diversi progetti di ricerca clinica per misurare sicurezza ed efficacia di strumenti di sanità digitale e terapie digitali. Il lavoro dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri è cruciale nell'agevolare la comprensione e l'adozione di nuove tecnologie e terapie digitali nel campo della medicina.

Politecnico di Milano

All'interno del Politecnico di Milano, sono presenti diversi osservatori sul tema dell'innovazione digitale tra cui l'Osservatorio Innovazione Digitale in Sanità e il Lifescience Innovation. Uno dei più recenti lavori è il report presentato a luglio 2023 sui modelli di business delle terapie digitali¹¹.

L'Osservatorio si è impegnato a raggiungere una serie di obiettivi, che vanno dalla stima della spesa per la Sanità digitale in Italia, al tema dell'Intelligenza Artificiale in sanità, passando per gli approfondimenti legati alle soluzioni di Telemedicina e allo sviluppo di digital therapeutics. Tra i vari obiettivi; monitorare l'evoluzione del contesto regolatorio e la diffusione della Telemedicina in Italia, individuando le azioni necessarie per una maggiore adozione da parte dei diversi attori del sistema sanitario.

SIF

La società Italia di Farmacologia (SIF) è interessata al tema delle DTx per il loro effetto terapeutico. Oltre a partecipare ai vari tavoli di lavoro, sta per costituire un gruppo multidisciplinare di esperti per occuparsi del tema.



C. Enti Privati

Farmindustria

Farmindustria ha pubblicato a maggio 23 **“Digital Therapeutics, Working Paper Farmindustria”**¹³. Il documento spiega cosa sono le terapie digitali, tratta le difficoltà regolatorie che interessano queste tecnologie, dedica una sezione all’analisi dei modelli di accesso in Europa per poi approfondire la situazione italiana. Nel documento viene inoltre proposta la creazione di un Forum multistakeholder che possa contribuire a formulare proposte per definire una normativa nazionale specifica sulle terapie digitali. Le proposte prevedono 5 pilastri:

1. Definire e finanziare adeguati incentivi scientifici ed economici a supporto dei processi di ricerca e sviluppo delle DTx.
2. Delineare un chiaro e veloce processo di approvazione delle terapie digitali per un corretto accesso ai pazienti.
3. Stabilire requisiti di evidenza clinica e processi di valutazione del valore delle DTx.
4. Diffondere nella classe medica le competenze digitali specifiche ad una corretta prescrivibilità delle DTx e promuovere nei pazienti adeguata formazione per un corretto utilizzo delle terapie digitali.
5. Creare un appropriato sistema di finanziamento (fondo ad hoc che non incida sugli attuali tetti di spesa sanitaria) per garantire l’accessibilità gratuita delle terapie digitali di prescrizione medica.

Confindustria Dispositivi Medici

Per affrontare le sfide e sfruttare appieno le opportunità derivanti dalla digitalizzazione dei dispositivi medici, Confindustria Dispositivi Medici (DM)¹⁴ ha elaborato una serie di proposte, sintetizzate nel documento **“Proposta strategica riguardante i processi di digitalizzazione nell’ambito sanitario. Contributo dell’industria dei dispositivi medici alla guida e alla direzione del processo di digitalizzazione nella sanità”**. Confindustria DM presenta un insieme di misure generali e specifiche volte a promuovere una governance digitale efficace nell’ambito dei dispositivi medici, migliorando la qualità delle cure e incrementando la sinergia tra il sistema sanitario pubblico e il settore produttivo. In particolare, sulle terapie digitali secondo Confindustria Dispositivi Medici è importante che quanto prima siano definite delle regole chiare per questi dispositivi che al tempo stesso garantiscano il carattere innovativo dei dispositivi medici, seguendo i principi dei nuovi regolamenti europei soprattutto per le indagini cliniche. Per l’associazione tempi troppo lunghi di immissione sul mercato non solo farebbero perdere il carattere di innovatività tipica dei dispositivi medici, ma tenderebbero a far morire tante PMI innovative che si affacciano al mercato, quando andrebbe stimolata la nascita di questo settore in Italia come opportunità di sviluppo industriale.

Digital Therapeutics Alliance

La DTx Alliance (DTA)¹⁵ è un’organizzazione no profit internazionale la cui vision è quella di far avanzare le digital therapeutics con lo scopo di migliorare gli outcomes clinici e di health economics. L’associazione ha prodotto diversi documenti e ha contribuito allo sviluppo della ISO 11147:2023.

Bibliografia:

1. leg.19.pdl.camera.1208.19PDL0040170.pdf
2. Arcovio, V. (2023, July 6). Terapie digitali, l'Italia prova ad accelerare con un Intergruppo parlamentare e un Osservatorio italiano -. INNLIFES. <https://www.innlifes.com/digital-health/terapie-digitali-litalia-prova-ad-accelerare-con-un-intergruppo-parlamentare-e-un-osservatorio-italiano/>
3. Tecnologie innovative in sanità pubblica - ISS. (n.d.). ISS. <https://www.iss.it/centro-nazionale-per-le-tecnologie-innovative-in-sanita-pubblica>
4. Telemedicina e nuove tecnologie assistenziali - ISS. (n.d.). ISS. <https://www.iss.it/centro-nazionale-per-la-telemedicina-e-le-nuove-tecnologie-assistenziali>
5. Salute Digitale – Digital Health – AFI. (n.d.). <https://www.afiscientifica.it/gruppi-di-studio/salute-digital-digital-health/>
6. Ec. (n.d.). ANMCO Cardilogia digitale. <https://cardiologiadigitale.anmco.it/>
7. AiSDeT Associazione Italiana Sanità Digitale e Telemedicina. (n.d.). - AISDET. AISDET. <https://www.aisdet.it/>
8. Assd. (2022). Libro bianco ASSD 2021 Fragilità e tecnologie ICT. ASSD. <https://assd.it/libri/libro-bianco-assd-2021-fragilita-tecnologie-ict/>
9. Terapie Digitali, una opportunità per l'Italia – Volume completo. (2021, January 13). <https://www.tendenzenuove.it/2021/01/13/terapie-digitali-una-opportunita-per-litalia/>
10. Santoro, Eugenio, Laura Boscherini, and Alessandra Lugo. "Terapie digitali: una revisione degli studi clinici." *Ric&Pra* 37 (2021): 112-6.
11. I modelli di business per le terapie digitali. (n.d.). <https://www.osservatori.net/it/prodotti/formato/report/modelli-business-terapie-digitali-report>
12. Fondazione ReS, Ricerca e Salute | Generare conoscenze per produrre pianificazione. (n.d.). <https://fondazione-res.it/>
13. DIGITAL THERAPEUTICS WORKING PAPER FARMINDUSTRIA. (n.d.). In [farmindustria.it](https://www.farmindustria.it). 1. https://www.farmindustria.it/app/uploads/2023/06/DIGITAL-THERAPEUTICS_Farmindustria_working-paper_2023.pdf
14. MedicalStar. (n.d.). Article headline. <https://www.pharmastar.it/news/digital-medicine/digitalizzazione-dei-dispositivi-medici-proposte-di-confindustria-dispositivi-medici-dm-42460>
15. Home - Digital Therapeutics Alliance. (2023, August 2). Digital Therapeutics Alliance. <https://dtxalliance.org/>



8. PROPOSTE OPERATIVE

Sebbene i MDSW sembrano completamente coperti da Regolamenti UE e linee guida, restano ancora alcune barriere allo sviluppo di un mercato maturo. Si tratta da un lato di criticità legate all'impianto regolatorio europeo, in cui manca una chiara classificazione e di conseguenza una nomenclatura accettata per indicare i diversi tipi di software e quindi anche la possibilità di tracciarne con chiarezza il destino regolatorio. In particolare, in sede normativa non si è posta attenzione, probabilmente a causa della loro più recente comparsa sul mercato, ai software che hanno un'azione terapeutica diretta, o DTx, i quali sembrano esclusi dal campo di applicazione della Regola 11 del MDR.¹

Dall'altro lato restano aperti i quesiti che richiedono un intervento del legislatore o dell'Autorità competente nazionale, quali quelli legati alle procedure nazionali per l'Health Technology Assessment (HTA), l'ammissione al rimborso da parte del Servizio Sanitario Nazionale e la definizione del canale di distribuzione. Per quanto riguarda i primi due punti, si pone l'attenzione sul fatto che la valutazione clinica richiesta dal Regolamento UE ai fini della certificazione e dell'immissione in commercio non necessariamente includono le evidenze cliniche necessarie ai fini dell'HTA. Inoltre, le evidenze cliniche sono valutate da enti differenti, vale a dire, l'Organismo Notificato (se coinvolto) a fini certificativi e l'Autorità competente ai fini dell'HTA. Questo può comportare una duplicazione dei dati e conseguenti costi non necessari per le aziende.

Di seguito le proposte operative per semplificare la gestione delle DTx in Italia:

1. Creazione di termine ad hoc nella CDN e di un percorso chiaro di identificazione delle DTx

Come primo passo verso una maggiore certezza regolatoria e semplificazione delle procedure HTA, sarebbe opportuna la creazione di termini ad hoc per le DTx (ed eventualmente altri pDMD) nella Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici (CND) e nella European Medical Device Nomenclature (EMDN). Allo stato attuale, infatti, i pDMD sono destinati a essere inclusi, per mancanza di alternative, nella categoria "V" (Various medical Devices), sottocategoria V92 (Medical device software – not included in other classes).

Per quanto riguarda l'identificazione di un percorso chiaro di identificazione delle DTx, sulla base di quanto studiato, il gruppo ha elaborato una drafted check list utile per definire cosa sia una DTx e successivamente quali parametri valutare. (vedi Allegato 1)

2. Costruzione di un percorso di rimborsabilità nazionale

Le problematiche relative allo stato di prescrizione, al prezzo e al rimborso sono già state invece risolte per i prodotti che combinano un pDMD con azione ancillare a un medicinale. Infatti, il prodotto di combinazione, integrale o co-packaged, è classificato nel suo complesso come medicinale, e quindi rientra completamente nella normativa e nelle procedure di determinazione di prezzo e rimborso dei medicinali, sebbene si applichino disposizioni speciali per la valutazione componente dispositivo, con l'eventuale intervento di un Organismo Notificato.²

La peculiarità delle DTx a cavallo tra farmaco, device e tecnologia, come rilevato da più parti, richiederebbe quindi un percorso di valutazione HTA ad hoc, una governance e un fondo dedicato.



Allegato 1 - check list DTx e pDMD

L'allegato contiene due check list:

- La prima (scheda definizione) per la valutazione delle caratteristiche sia delle Digital Therapeutics (DTx) che dei Dispositivi Medici Digitali gestiti dal paziente (pDMD), per capire a quali parametri fare riferimento nell'individuazione delle due categorie di prodotti, con possibilità di SI o NO. La checklist ha lo scopo di aiutare il produttore a definire parametri chiari per capire la categoria e il valutatore a determinare se il dispositivo in esame può essere classificato come DTx o pDMD.
- La seconda (scheda efficacia) identifica i parametri che sono oggetto di punteggio, in funzione della bontà dei parametri di studio.

SCHEDA DEFINIZIONE

PARAMETRI		VALUTAZIONE*	
DISPOSITIVO MEDICO		Digital Therapeutics	pDMD
Il dispositivo presenta una marcatura CE come dispositivo medico?			
	si	SI	SI
	in fase di certificazione	SI	SI
	no	NO	NO
A quale classe di rischio appartiene il dispositivo?			
	classe I	SI	SI
	classe IIa	SI	SI
	classe IIb	SI	SI
	III	NO	NO
TIPOLOGIA DISPOSITIVO		Digital Therapeutics	pDMD
Quale tecnologia viene utilizzata?			
	app da scaricare su dispositivo mobile	SI	SI
	realtà virtuale	SI	SI
	videogame	SI	SI
	web app	SI	SI

	combinazione delle precedenti (selezionare tutte tecnologie utilizzate)	SI	SI
	nessuna	NO	NO
	esclusivamente email	NO	NO
	esclusivamente sms	NO	NO
	altro - specificare	NO	NO
FINALITÀ MEDICA		Digital Therapeutics	pDMD
Qual è la finalità medica del prodotto?			
	monitoraggio e trasmissione a HCPs parametri vitali	SI	SI
	monitoraggio e trasmissione a HCPs dei sintomi	SI	SI
	prevenzione secondaria	SI	SI
	riabilitazione fisica	SI	SI
	riabilitazione neurologica	SI	SI
	attività terapeutica (compresi miglioramento della qualità della vita o gestione dei sintomi)	SI	SI
	combinazione delle precedenti (selezionare tutte le finalità mediche effettuate dal dispositivo)	SI	SI
	aumento aderenza terapeutica	NO	SI
	diagnosi	NO	SI
	prevenzione primaria	NO	SI
	monitoraggio dei sintomi	NO	SI
	facilitare trasferimento di dati medici all'operatore sanitario	NO	SI
	monitoraggio parametri vitali	NO	SI





RUOLO DEL MEDICO		Digital Therapeutics	pDMD
La marcatura prevede l'obbligo di una prescrizione medica?			
	si	SI	SI
	no	NO	NO
Se sì, quale medico prescrive il dispositivo?			
	medico di medicina generale		
	specialista		
	il dispositivo è ad uso ospedaliero		
Il dispositivo viene utilizzato dal paziente in maniera autonoma?			
	no	SI	SI
	si	SI	SI
	è previsto il coinvolgimento del medico per l'utilizzo del dispositivo	In base a coinvolgimento medico, valutare risposta successiva	SI
In che modo è coinvolto il medico?			
	il dispositivo opera autonomamente senza alcun coinvolgimento medico	SI	SI
	il medico stabilisce il programma medico da seguire	SI	SI
	il medico può monitorare i dati rilevati dal device e il loro andamento nel tempo	SI	SI
	il personale sanitario supporta il paziente all'utilizzo del dispositivo	SI	SI
	il medico effettua la terapia	NO	NO

INTERAZIONI		Digital Therapeutics	pDMD
Il dispositivo è integrato con una componente ausiliare a fine diagnostico o di somministrazione farmacologica (come componenti di input/output, computer, smartphone, cuffie, orologi/bracciali, sensori indossabili, tablet)?			
	no	SI	SI
	si	SI	SI
In che modo viene espletata l'attività terapeutica?			
	il dispositivo è di supporto alla somministrazione di un farmaco	SI	SI
	il dispositivo viene utilizzato in aggiunta a sedute in presenza con uno specialista	SI	SI
	il dispositivo è parte di una DHT (Digital Health Technology) multifunzionale	SI	SI
	il dispositivo viene utilizzato in aggiunta a una terapia farmacologica	SI	SI
	il dispositivo è di supporto all'attività diagnostica	NO	SI
PRIVACY E SICUREZZA		Digital Therapeutics	pDMD
Il dispositivo rispetta la normativa sulla privacy e la protezione dei dati secondo la normativa vigente?			
	si	SI	SI
	no	NO	NO
PLC (Product Life Cycle)		Digital Therapeutics	pDMD
Il dispositivo è prodotto in conformità alle buone pratiche di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLC)?			
	si	SI	SI
	no	NO	NO



Nella fase produttiva è stato utilizzato un sistema di gestione della qualità che comprende la sicurezza e l'efficacia dimostrate e la sorveglianza post-vendita?			
	si	SI	SI
	no	NO	NO
MANUALE D'USO		Digital Therapeutics	pDMD
Il dispositivo presenta una pubblicazione tecnica tramite la quale il Fabbricante si rivolge all'utilizzatore con lo scopo di illustrare composizione, funzionamento del dispositivo e indicare avvertenze sulla sicurezza unitamente ad eventuali caratteristiche?			
	si	SI	SI
	no	NO	NO
La pubblicazione è in lingua italiana?			
	si	SI	SI
	no	NO	NO

Il SI nelle due colonne relative a DTx e pDMD significa che il parametro si riferisce a uno dei due prodotti, il NO indica che quel parametro determina esclusione dalla categoria in cui c'è NO.

* SI= il dispositivo è idoneo a essere considerato pDMD/DTx
 NO= il dispositivo non è idoneo a essere considerato pDMD/DTx

SCHEDA EFFICACIA

Di seguito viene riportata una seconda check list, finalizzata alla valutazione del valore clinico di un dispositivo.

Il modello definisce criteri di massima e prevede che ad ogni risposta venga definito un punteggio, e il dispositivo dovrà raggiungere una soglia prestabilita per poter accedere al rimborso.

La definizione del punteggio da attribuire a ciascuna risposta e del valore soglia è funzione del sistema di rimborso e scala che verrà definito.

VALUTAZIONE VALORE CLINICO - SISTEMA A PUNTEGGIO	
I pazienti sono stati coinvolti nel disegno delle sperimentazioni cliniche?	
	si
	no
È stato condotto uno studio pilota?	
	si
	no
In che modo è stato strutturato lo studio clinico?	
	interventistico
	meta-analisi
	osservazionale
	prospettico
	retrospettivo
	RWE
	studi di non inferiorità
Indicare grandezza dello studio clinico	





Quale braccio di controllo è stato utilizzato per condurre lo studio clinico?	
	altra DHT (Digital Health Technology)
	placebo
	standard of care
	terapia farmacologica
Dov'è stato condotto lo studio clinico?	
	Italia
	UK
	altro paese Europeo
	altro
Lo studio clinico è stato pubblicato?	
	no
	si
Sono presenti altri studi clinici sul dispositivo?	
	no
	si
Dove sono stati condotti eventuali studi clinici aggiuntivi?	
	Italia
	UK
	altro paese Europeo
	altro
È stato condotto uno studio usability da parte del paziente	
	no
	si

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. Rocco P, Musazzi UM, Minghetti P. Medicinal products meet medical devices: Classification and nomenclature issues arising from their combined use. *Drug Discov Today*. 2022 Oct;27(10):103324. doi: 10.1016/j.drudis.2022.07.009. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35872298.



9. ACRONIMI

ADHD:	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Disturbo da deficit di attenzione/iperattività.
AFA:	Attività Fisica Adattata.
AGENAS:	Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali.
BA:	Business Angels.
BfArM:	Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (agenzia federale tedesca adibita alla regolamentazione dei medicinali e dispositivi medici).
CAGR:	Compounded Average Growth Rate. Tasso annuo di crescita composto.
CBT:	Cognitive Behavioural Therapy. Terapia Cognitivo Comportamentale.
CKD:	Chronic Kidney Disease. Malattia Renale Cronica.
CND:	Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici.
CNEDiMTS:	Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé. Ente regolatorio francese per la valutazione dei dispositivi medici e delle tecnologie sanitarie.
CONSORT:	Consolidated Standards of Reporting Trials (linea guida di riferimento per gli autori che devono pubblicare un trial controllato e randomizzato).
COPD:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO).
CRO:	Contract Research Organization. Organizzazione di Ricerca a Contratto.
DH:	Digital Health. Salute Digitale.
DHT:	Digital Health Technology. Termine con cui vengono definite le terapie digitali in UK.
DiGA:	Digitale GesundheitsAnwendungen (terapie digitali in Germania).
DMN:	Dispositifs Medicaux Numeriques (terapie digitali in Francia).
DRKS:	Deutsches Register Klinischer Studien (registro tedesco degli Studi Clinici).
DTx:	Digital Therapeutics. Terapie digitali.
DVG:	Digitale-Versorgung-Gesetz (normativa tedesca sulla sanità digitale).
EMDN:	European Medical Device Nomenclature. Nomenclatura dei Dispositivi Medici Europea.
EVA:	Early Value Assessment. Accesso anticipato al rimborso (per le DTx UK).
FAHMPH:	The Federal Agency for Medicines and Health Products. Agenzia Federale (belga) per i medicinali e i Prodotti Sanitari.
FDA:	Food and Drug Administration. Amministrazione di Alimenti e Medicinali (ente governativo USA che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici).
GDPR:	General Data Protection Regulation. Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati.
GKV-SV:	GKV-Spitzenverband (associazione nazionale tedesca delle assicurazioni mediche).

HAS:	Haute Autorité de Santé. Alta Autorità della Salute (Ministero della Salute Francese).
HCP:	Healthcare Professional. Professionista Sanitario.
HTA:	Health Technology Assessment. Valutazione delle Tecnologie Sanitarie.
IMDRF:	International Medical Device Regulators Forum. Forum Internazionale dei Dispositivi Medici.
IVD:	In Vitro Diagnostics. Dispositivi Medico-Diagnostici in vitro.
IVDR:	In Vitro Diagnostic Regulation. Regolamento sui diagnostici in vitro.
LEA:	Livelli Essenziali di Assistenza.
MD (Eng)/ DM (Ita)	Medical Devices / Dispositivi Medici.
MDCG:	Medical Device Coordination Group. Gruppo di Coordinamento per i Dispositivi Medici.
MDR:	Medical Devices Regulation. Regolamento dei Dispositivi Medici.
MDSW:	Medical Device Software. Dispositivi Medici Software.
MHRA:	The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Agenzia Regulatoria (inglese) per i prodotti Sanitari e i Medicinali.
NHS:	National Health Service (sistema sanitario nazionale inglese).
NICE:	National Institute for Health and Care Excellence. Istituto nazionale (inglese) per la Salute e l'Eccellenza dell'Assistenza.
NIHDI:	National Institute for Health and Disability Insurance. Istituto Nazionale (belga) per l'Assicurazione Sanitaria e per l'Invalidità.
ODU:	Opioid Use Disorder. Disturbo da Uso di Oppioidi.
PCOS:	Polycystic Ovary Syndrome. Sindrome dell'Ovaio Policistico.
pDMD:	patient-managed Digital Medical Device. Dispositivi Medici digitali gestiti dal paziente.
PECAN:	Prise En Charge Anticipée Numérique. Accesso Anticipato al Rimborso per i Dispositivi Digitali (Francia).
PNR:	Piano Nazionale della Ricerca.
PNRR:	Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza.
PPP:	Partenariato Pubblico Privato.
PRIN:	Progetti di Rilevante Interesse Nazionale.
PTSD:	Post Traumatic Stress Disorder. Disturbo da Stress Post-Traumatico.
RCT:	Randomized Controlled Trial. Studio Controllato Randomizzato.
SaMD:	Software as a Medical Devices. Dispositivi Medici Software.
SGR:	Società di Gestione Risparmio.
VC:	Venture Capital.
VR:	Virtual Reality. Realtà virtuale.

