

# Terapie digitali: il panorama regolatorio europeo e nazionale

Quali le sfide da affrontare per adeguare il sistema alla salute digitale

Intervista a



Eleonora Agricola



Maria Di Marzo

Agenzia italiana del farmaco

La pubblicazione scientifica a carattere divulgativo non comporta alcun conflitto d'interessi, reale o potenziale, con l'Amministrazione di appartenenza ed è svolta a titolo esclusivamente personale. Pertanto, tutte le considerazioni espresse sono personali e non hanno alcuna implicazione per l'Agenzia italiana del farmaco.

A partire dal 2021 con l'entrata della **Digitale versorgung gesetz** per la digitalizzazione nel settore sanitario approvata dal Parlamento tedesco ogni medico potrà prescrivere le terapie digitali che saranno rimborsate dall'assicurazione sanitaria. Per ottenere l'accesso condizionato al mercato sanitario e la rimborsabilità, le **Diga** (acronimo tedesco per applicazioni sanitarie digitali) devono soddisfare determinati criteri e i produttori devono fornire entro un anno le prove scientifiche che dimostrino la loro validità per avere conferma della rimborsabilità.

Quando si parla d'innovazione spesso si dimentica che nell'interazione di competenze interdisciplinari deve necessariamente essere incluso il sistema regolatorio. Esso, infatti, non vuole porsi come ostacolo all'innovazione ma, al contrario, vuole evolversi per essere funzionale, preparato e adeguato per rendere accessibili ai pazienti le soluzioni innovative, assicurando al contempo sicurezza, efficacia e qualità. In considerazione di ciò, appare evidente che le terapie digitali o *digital therapeutics* rappresentano, attualmente, una delle sfide che il sistema regolatorio si trova a dover affrontare all'interno del più ampio ambito della salute digitale.

Le cosiddette terapie digitali sembrano essere una nuova frontiera della cura e la Food and drug administration (Fda) ha iniziato a elaborare delle *guidance* per i produttori. Qual è la situazione in Europa? E quale in Italia?

Sebbene negli Stati Uniti la Fda abbia già autorizzato la prima terapia digitale, l'Agenzia europea dei medicinali (Ema) non ha ancora raccomandato l'autorizzazione di alcuna terapia digitale in combinazione con un farmaco. Dal punto di vista regolatorio, attualmente, le terapie digitali sono inquadrate come dispositivi medici secondo le direttive n. 93/42/EEC, 98/79/EC e

90/385/EEC. Come noto, il Regolamento n. 745/2017, la cui piena applicazione è prevista per maggio 2020, sostituirà tali direttive, pertanto le terapie digitali dovranno, da tale data, essere conformi ai requisiti regolatori più stringenti di quelli attuali. In particolare, tutti i dispositivi medici che siano software attivi dovranno essere dotati di un sistema di gestione della qualità, un'analisi post-marketing, una sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica. Al momento non sono ancora state redatte linee guida in relazione al citato Regolamento o ai prodotti ad esso associati, tra cui le terapie digitali. Tuttavia, gli sviluppatori possono già rivolgere quesiti di natura scientifica e regolatoria all'Ema, in particolare all'Innovation task force<sup>1</sup> o al Scientific advice working party (Sawp), richiedendo una *qualification advice*<sup>2</sup>. Le linee guida "Software as a medical device: clinical evaluation"<sup>3</sup> dell'International medical device regulators forum e "Guidance on qualification and classification of software in regulation (Eu) 2017/745 - MDR and Regulation (Eu) 2017/746 - IVDR"<sup>4</sup> del Medical device coordination group della Commissione europea costituiscono, ad esempio, un valido supporto, in attesa della pubblicazione di un corpus di linee guida, aggiornate o più specifiche.

È bene ricordare che in Europa la discussione sulla necessità di adeguare l'intero sistema regolatorio alla salute digitale, e dunque anche alle terapie digitali, è aperta. A questo proposito Ema ha recentemente sottoposto a consultazione pubblica il documento "Regulatory science to 2025", che include proprio il digitale fra le aree d'interesse su cui intende investire maggiormente, affinché ci sia un'adeguata risposta regolatoria alle future sfide in campo farmaceutico.

## Fast track per le terapie digitali in Germania



### 1. CERTIFICAZIONE COME PRODOTTO MEDICALE

- Le app mediche devono essere certificate come prodotti medici nelle classi I o IIa a più basso rischio secondo l'European medical device regulation.



### 2. RICHIESTA DI LISTING

- Il produttore sottopone la propria terapia digitale alla Federal agency for drugs and medical products.
- L'ente regolatore ha tempo tre mesi per accettare o meno la richiesta.
- Per entrare nell'elenco dei dispositivi rimborsabili l'app deve superare i test di sicurezza e funzionalità dei dati. Un ulteriore requisito richiesto dall'ente regolatore è la dimostrazione che la terapia digitale migliora la qualità delle cure.



### 3. LISTING UFFICIALE

- In caso di assenza di prove degli effetti sulla qualità delle cure la terapia digitale viene inclusa provvisoriamente nella lista dei dispositivi rimborsabili per 12 mesi. In questo arco di tempo le aziende produttrici hanno la possibilità di dimostrare l'efficacia del proprio prodotto.
- Tutte le terapie digitali inserite nella lista sono prescrivibili e rimborsabili dai medici.



### 4. NEGOZIAZIONE DEL PREZZO

- Le aziende produttrici negoziano il prezzo direttamente con l'organizzazione "ombrello" delle compagnie di assicurazione sanitaria pubblica (Gkv).



### 5. RIMBORSO

- I medici possono prescrivere le app mediche incluse nell'elenco dei dispositivi rimborsabili.
- Nei primi 12 mesi il costo dell'app viene rimborsato al produttore dall'assicurazione sanitaria obbligatoria sulla base del prezzo stabilito dal produttore. Dopodiché il prezzo applicabile sarà per tutti gli assicuratori pubblici quello concordato dal produttore con la Gkv.



### PUNTI DI FORZA

- Trasparenza nei criteri per la registrazione della terapia digitale.
- Sperimentazione post-marketing di 12 mesi "nel mondo reale".
- Decisione conclusiva nell'arco di 12-24 mesi.
- Accesso ai dati dei pazienti per la ricerca. (Le assicurazioni sanitarie devono inviare dati demografici e sanitari anonimi a un database centrale del governo. Gli organismi di ricerca e le università possono richiedere l'accesso ai dati a fini di ricerca).
- Finanziamento del governo tedesco per l'innovazione sanitaria (200 milioni di euro all'anno per quattro anni).
- Impulso pubblico culturale e finanziario alla medicina digitale.



### PUNTI DI DEBOLEZZA

- Manca di chiarezza sulle procedure metodologiche per la valutazione delle terapie digitali.
- Assenza della richiesta dello svolgimento di sperimentazioni controllate randomizzate.
- Dimostrazione preliminare delle app limitata al funzionamento e sicurezza del prodotto.
- Manca di chiarezza sulla regolamentazione della responsabilità della protezione dei dati.

A livello dei singoli stati membri europei, le agenzie regolatorie nazionali stanno gestendo autonomamente l'introduzione delle terapie digitali nella pratica clinica, applicando, talvolta, propri requisiti.

L'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) partecipa attivamente ai gruppi europei e internazionali sull'innovazione. In particolare, l'Ufficio innovazione e scientific advice Ema<sup>5</sup> fa parte dell'European innovation network, la rete degli uffici innovazione delle agenzie regolatorie nazionali<sup>1</sup>. Il network vuole favorire il collegamento tra le realtà che sviluppano innovazione con le istituzioni regolatorie europee, per agevolare l'accesso agli strumenti regolatori e scientifici offerti in Europa assicurando, al contempo, l'individuazione delle nuove tecnologie ed il loro tempestivo inquadramento regolatorio.

### Quali problematiche pensate possano emergere nella valutazione regolatoria dell'efficacia e della sicurezza?

L'efficacia, la sicurezza e la qualità delle terapie digitali devono essere rigorosamente dimostrate, in modo da assicurare in ogni caso un positivo rapporto beneficio-rischio. L'efficacia e la sicurezza dovranno essere necessariamente valutate caso per caso, in relazione alla specifica destinazione d'uso, coinvolgendo un gruppo multidisciplinare di esperti. Naturalmente, nel caso in cui le terapie digitali vengano sviluppate per l'utilizzo combinato con un farmaco, il loro rapporto beneficio-rischio dovrà necessariamente essere inquadrato in quello del farmaco stesso. Le indicazioni sui dati da produrre sono riportate nella suddetta normativa, nonché nelle relative linee guida attualmente in vigore, ma che saranno, come accennato, riviste in conformità al nuovo Regolamento. Studi clinici dovranno essere opportunamente disegnati in termini di potenza del campione e del giusto *comparator*, nonché in termini di outcome ed endpoint. In materia di trattamento dei dati personali e di privacy le terapie digitali dovranno, inoltre, rispondere ai requisiti del Regolamento n. 679/2016, che, però, esulano dalla competenza delle agenzie regolatorie per i farmaci e per i dispositivi medici.

### Le terapie digitali possono avere un impatto importante sulla qualità percepita delle cure da parte del malato e delle famiglie: come potrebbero essere coinvolti i cittadini nel percorso di valutazione?

È ormai generalmente accettato e promosso il principio per cui il paziente debba essere coinvolto nei processi di valutazione del farmaco, e sempre di più nelle fasi di sviluppo, nonché in quelle successive all'auto-rizzazione, per la raccolta di *real world data* utili a una valutazione continua del rapporto beneficio-rischio. Nello specifico, le terapie digitali rappresentano un'interfaccia diretta col paziente, per cui il ruolo di quest'ultimo diventa cruciale in tutte le fasi dello sviluppo, a cominciare dal disegno del dispositivo (es. usabilità del prodotto) fino alla valutazione degli outcome clinici, contribuendo a delineare il beneficio clinico del prodotto e la sua sicurezza d'uso. Il paziente è investito di un ruolo attivo nel prendersi cura della sua salute, stimolato a stabilire un'interazione con gli operatori della salute e a un controllo più attento e costante del proprio stato psico-fisico. Pertanto, le terapie digitali costituiscono uno strumento che potrà facilitare un accesso più ampio, equo ed integrato al sistema salute. **■**

## Digital REvolution e industria farmaceutica

In questi ultimi anni stiamo assistendo a un cambiamento radicale nel mondo della salute, con una sempre maggiore rilevanza di elementi volti a riconfigurare la gestione della sanità, tenendo in considerazione le necessità dei pazienti e dei vari attori che operano in sanità.

La richiesta di personalizzazione delle cure, l'utilizzo dei social media per ottenere informazioni e cercare soluzioni ai bisogni da parte dei pazienti, la generazione di servizi e di soluzioni che attraverso strumenti digitali possano permettere un miglioramento dei processi terapeutici, andando oltre il farmaco, possono trovare nella tecnologia digitale un elemento centrale nel governo del cambiamento.

*L'industria farmaceutica dovrà integrare approcci tradizionali con nuove modalità e soprattutto sviluppando un differente mindset di tutta l'organizzazione.*

Si tratta di una trasformazione digitale che sta aprendo nuove frontiere e generando nuove opportunità per far fronte a questi cambiamenti. Per affrontare questa evoluzione è necessario che l'industria continui a innovare sviluppando sia nuovi modelli di relazione con i vari interlocutori del mondo della salute sia nel modo di fare business, utilizzando la tecnologia digitale per aumentare l'efficienza dei processi interni e proporre soluzioni innovative all'esterno dell'azienda.

Per far fronte alla *digital transformation* sarà indispensabile rinnovare la cultura interna all'azienda con un cambiamento che promuova a tutti i livelli la cultura digitale secondo un modello organizzativo "diffuso" e "aperto" (*open innovation*). Allo stesso tempo dovrà saper governare la trasformazione digitale, in una logica di massima coerenza con i piani strategici dell'azienda, raccogliendo e diffondendo le prassi digitali all'interno dell'organizzazione in un'ottica sempre più spinta di *knowledge sharing*. Sarà necessario un aggiornamento dei propri modelli di business e l'adozione di un modello di innovazione aperto all'esterno e della capacità di usare nuovi linguaggi e modelli di interazione per dialogare con imprese (startup) che non forniscono servizi, ma realizzano prodotti terapeutici attraverso attività di ricerca e sviluppo simili a quella dell'impresa del farmaco.



**Marco Zibellini**

Market access & pricing  
Regulatory affairs  
Chiesi



**Giuseppe Recchia**

Vicepresidente  
Fondazione  
Smith Kline  
Ceo daVinci Digital  
Therapeutics srl

Dovrà saper ripensare la ricerca & sviluppo di nuovi farmaci, valorizzando l'utilizzo delle tecnologie digitali per offrire soluzioni terapeutiche e servizi che permetteranno anche l'inclusione del paziente nel percorso sempre più personalizzato della cura. Ci stiamo avvicinando a un modello basato sulla quantità e qualità di salute prodotta (*value-based*). In tale modello, c'è interesse ad aumentare quanto più possibile l'esito di salute attribuibile al farmaco attraverso interventi di supporto al paziente o attraverso combinazioni con terapie digitali.

Per molte malattie croniche i comportamenti della persona hanno un ruolo fondamentale nella patogenesi della malattia. Affinché il trattamento farmacologico della malattia cronica risulti efficace devono essere forniti al paziente informazione, formazione, supporto, motivazione. La terapia digitale, intesa quale intervento designato per modificare i comportamenti del paziente allo scopo di migliorare gli esiti clinici della malattia, potrà avere un ruolo primario nel trattamento di queste malattie croniche, siano esse mentali, metaboliche o di altra natura. La combinazione tra terapia farmacologica e digitale avrà pertanto il potenziale di offrire al paziente i maggiori vantaggi in termini di efficacia e tollerabilità, e di rappresentare l'opzione a maggior valore terapeutico tra quelle disponibili.

In sintesi, l'industria farmaceutica dovrà integrare approcci tradizionali con nuove modalità e soprattutto sviluppando un differente *mindset* di tutta l'organizzazione. Dovrà rafforzare l'allineamento della cultura organizzativa intorno all'innovazione, sviluppare i talenti dell'organizzazione, identificare startup di interesse e ingaggiare pazienti e professionisti sanitari nel processo di innovazione. **■**

1. European medicines agency. Ema's innovation task force. In: Innovation in medicines. [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/innovation-medicines#ema's-innovation-task-force-\(itf\)-section](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/innovation-medicines#ema's-innovation-task-force-(itf)-section) [short link: <https://bit.ly/2LM2eBZ>]
2. European medicines agency. Guidance for applicants. In: Qualification of novel methodologies for medicine development. [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/innovation-medicines#ema's-innovation-task-force-\(itf\)-section](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/innovation-medicines#ema's-innovation-task-force-(itf)-section) [short link: <https://bit.ly/35lHngE>]
3. Software as a medical device working group. Software as a medical device (SaMD): clinical evaluation authoring group. International medical device regulators forum, 21 settembre 2017.
4. The European commission's Medical device coordination group. Guidance on qualification and classification of software in regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR. Ottobre 2019.
5. Agenzia italiana del farmaco. Innovazione e scientific advice. [www.aifa.gov.it/en/web/guest/innovazione-e-scientific-advice](http://www.aifa.gov.it/en/web/guest/innovazione-e-scientific-advice) [short link: <https://bit.ly/2tczcar>]