



Fondazione Smith Kline

Incontro con le Imprese  
Milano, 20 Febbraio 2020



# Progetto Terapie Digitali per l'Italia - #DTxITA

Gualberto Gussoni, MD, PhD

*Direttore Scientifico FADOI - Società Scientifica di Medicina Interna*

*Componente Healthcare Professional Working Party European Medicines Agency (EMA)*

*Coordinatore Gruppo di Progetto «Terapie Digitali per l'Italia - #DTxITA»*

# *Il Gruppo di Progetto #DTxITA*

- COORDINATORE - Gualberto Gussoni – Centro Studi FADOI, Milano
- PROJECT MANAGER – Lucio Da Ros – Fondazione Smith Kline, Verona
- SPONSOR – Giuseppe Recchia – Fondazione Smith Kline, Verona / daVinci Therapeutics, Milano
  
- Roberto Ascione - Healthware Group, Salerno
- Simona Barbaglia – Respiriamo Insieme, Milano
- Elio Borgonovi – Università Bocconi, Milano
- Paolo Brambilla – Università degli Studi di Milano, Milano
- Ovidio Brignoli – Medicina Generale, Brescia
- Alessio Brunello – Imperial College Business School, London
- Sebastiano Filetti – Università La Sapienza, Roma
- Sabrina Grigolo – EUPATI, Roma
- Emanuele Lettieri – Politecnico Milano
- Felice Lopane – Assolombarda, Milano
- Nello Martini – Fondazione RES, Roma
- Federica Moccia – Cittadinanzattiva Onlus
- Francesco Perrone – IRCCS Istituto dei Tumori «Pascale», Napoli
- Filippo Pieralli – AOU Careggi, Firenze
- Giorgio Racagni – Società Italiana Farmacologia, Università degli Studi di Milano
- Alice Ravizza – Università di Torino e USE-ME-D srl, Torino
- Carlo Salvioni – IQVIA, Milano
- Eugenio Santoro – IRCCS Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Francesco Scaglione - Università degli Studi di Milano
- Silvia Stefanelli – Studio Legale Stefanelli&Stefanelli, Bologna

# *Il Gruppo di Progetto #DTxITA*

## **COLLABORATORI**

- Italia Agresta – Associazione Persone con Malattie Reumatiche
- Paolo Barbanti – Pharma & Biotech Advisors
- Federico Cabitza – Università Milano Bicocca
- Silvia Calabria - Fondazione RES, Roma
- Oriana Ciani - Università Bocconi, Milano
- Antonio Ferrari - IQVIA, Milano
- Elisabetta Ravot - Healthware Group, Salerno
- Federico Sternini – Università degli Studi di Torino

# *Il perimetro del nostro lavoro*

Interventi terapeutici digitali (il «principio attivo» è un algoritmo) indicati per una specifica malattia e disegnati per modificare il comportamento di un paziente allo scopo di migliorare gli esiti della sua malattia e

- Sottoposti a sviluppo clinico (sperimentazione) rigoroso
  - Autorizzati da Ente regolatorio
  - Eventualmente sottoposti a valutazione HTA
    - Prescritti dal Medico
- Possibilmente rimborsati da SSN / sistema assicurativo

Ciò che differenzia la Terapia Digitale dal Farmaco è il Principio Attivo: molecola chimica o proteica nel caso del farmaco, un algoritmo nel caso della terapia digitale

# Obiettivi e Metodi di lavoro

## Obiettivi

- Predisporre un Documento di indirizzo per Autorità italiane (MinSal – MISE – ISS – AIFA ...) → obiettivo Aprile 2020
- Pubblicazioni su riviste scientifiche
- Presentazioni congressuali
- Possibili interazioni a livello internazionale
- .....

## Metodi di lavoro

- Incontri vis-a-vis del GdP
  - 3 Luglio 2019
  - 29 Ottobre 2019
  - 4 Febbraio 2020
- Virtual meetings GdP
  - 6 Settembre 2019
  - 13 Settembre 2019
- Lavori di sottogruppo / mini-team
- Consultazione banche dati disponibili
- Incontri con Stakeholders
- .....

# Obiettivi e Metodi di lavoro

## Obiettivi

- Predisporre un Documento di indirizzo per Autorità italiane (MinSal)

Promuovere condizioni che consentano all'Italia di divenire Paese di riferimento nello sviluppo e nella *place in therapy* delle nuove terapie digitali, con la conseguente creazione di valore socio-sanitario, economico e occupazione qualificata

internazionale

- .....

## Metodi di lavoro

- Incontri vis-a-vis del GdP  
- 3 Luglio 2019

- ..... team
- Consultazione banche dati disponibili
- Incontri con Stakeholders
- .....

# *Argomenti del progetto*

## *«Terapie Digitali per l'Italia - #DTxITA»*

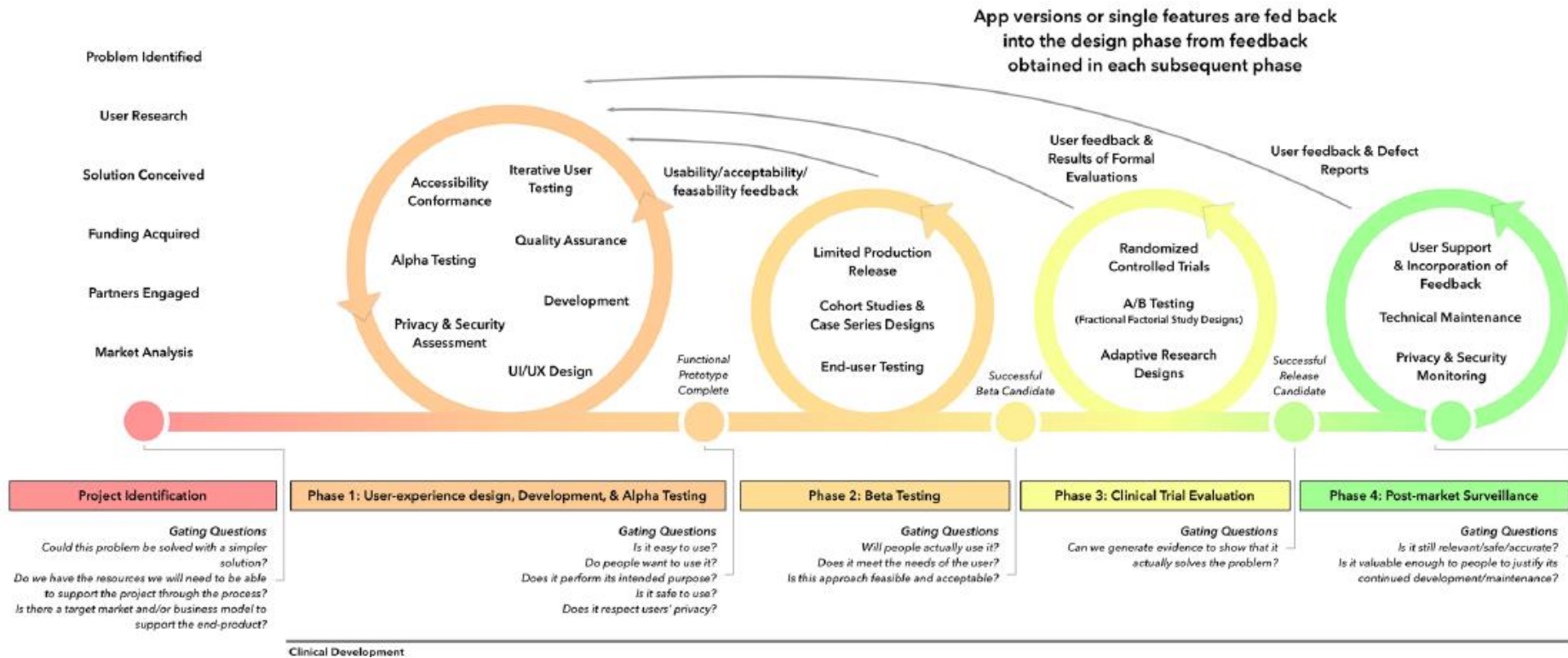
- Modello di R&D, livello e natura delle prove di efficacia e tollerabilità necessarie per DTx
- Modalità e criteri di valutazione dell'approvazione regolatoria
- Modalità e criteri di valutazione tecnologica ai fini del rimborso
- Modalità per l'integrazione nei processi di assistenza sanitaria e nella pratica medica
- Sanità digitale e relazione di cura

# *Struttura generale del Documento propositivo*

- **Sviluppo clinico**
- **Il Paziente, la Sanità Digitale e le Terapie Digitali**
- **Modelli di accesso / business**



# #DTx– Quale Ricerca e Sviluppo?

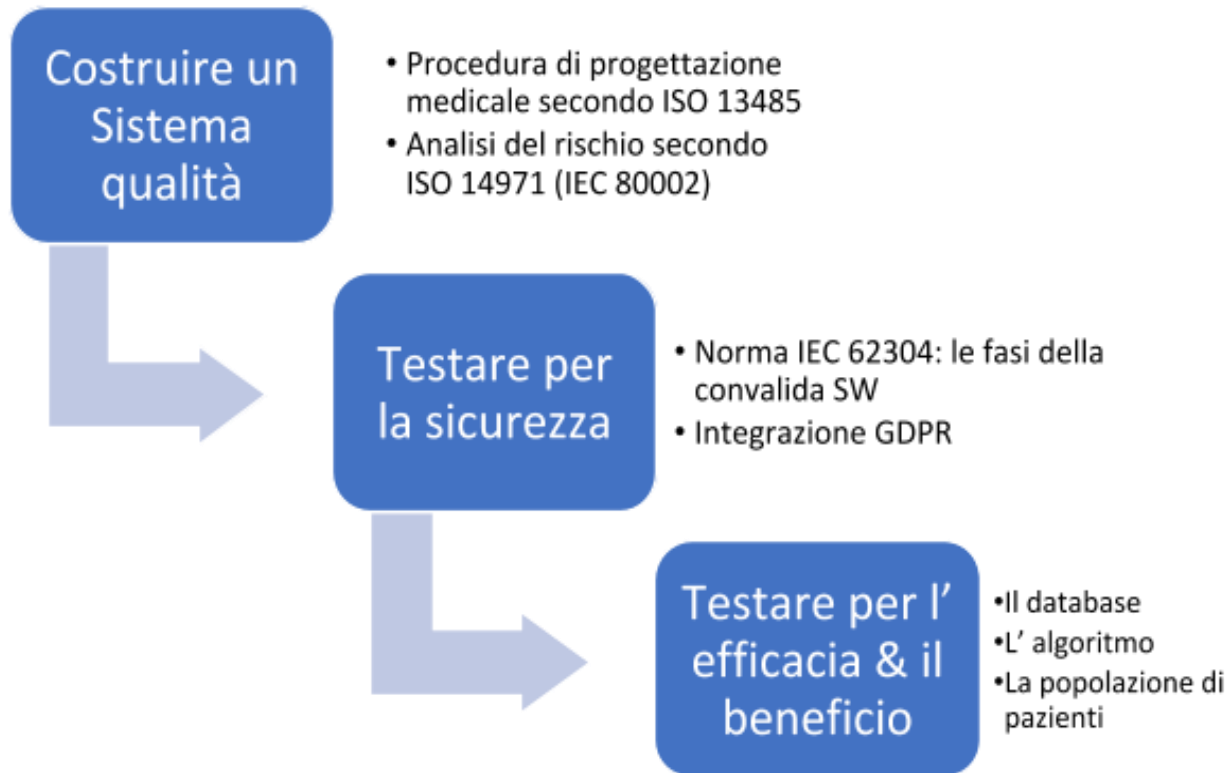


# Schema argomenti capitolo «Sviluppo Clinico»

- Inquadramento di tipo regolatorio (DTx come dispositivi etc.)
- Basi di validazione tecnica del DTx
- Minimo dettaglio necessario del DTx per attivare la fase di validazione clinica
- Valutazione del beneficio clinico
- Panoramica degli studi clinici esistenti
- Caratteristiche degli studi pilota
- Caratteristiche degli studi pivotal
- Sorveglianza post-marketing
- Massime modifiche accettabili al DTx che non richiedano validazione ex-novo
- Privacy e cyber-security

# PROPOSTA DA CONDIVIDERE

Il seguente schema propone un approccio alla progettazione del software medico, adeguato a rispondere ai requisiti regolatori fin dal principio delle attività di progettazione



# Paragrafo

## «Paziente, Sanità Digitale e Terapie Digitali»

- Il paziente come anello di congiunzione fra salute e malattia, fra sapere scientifico ed esperienziale
- Il caregiver e il suo ruolo accanto al paziente
- La necessità di programmi di educazione terapeutica
- Le opportunità derivanti dalle tecnologie digitali e il bisogno di una strategia di sistema
- Esempi concreti di applicazione delle tecnologie digitali
- *Health literacy* e *digital skills* di pazienti e caregiver
- Ruolo del Paziente Esperto nel contribuire a definire
  - per chi
  - per cosa
  - quali ricadute terapeutiche
  - come informare il paziente

# Il Paziente, la Sanità digitale e le Terapie digitali

- Se è vero che è importante il “valore del paziente”, allora occorre modificare l’approccio iniziale → non è il paziente al centro del sistema, ma **la relazione di cura** tra i diversi attori perché è questa che produce “valore”



# Argomenti capitolo «Modelli di accesso / business»

- Quale potrebbe essere il ruolo delle DTx nel sistema sanitario italiano (es. gestione delle cronicità) per giustificarne la rimborsabilità
- Valutazione di modalità di accesso / rimborsabilità già attive in altri sistemi sanitari
- Aspetti generali per favorire l'utilizzo appropriato di DTx → cultura organizzativa / figure professionali specializzate in ambito digitale / formazione (professionisti, Comitati Etici, cittadini etc.)
- La posizione del mondo Scientifico / Società Scientifiche, delle Associazioni di Pazienti etc. rispetto a questo argomento (es. ESC, World Psychiatric Association)

# Work in progress

QUESTION	PROPOSAL
Chi è Istituzione di riferimento per Italia / Europa?	Software as a Medical Device → quindi MinSal / Ente Notificato, ma è prevedibile coinvolgimento AIFA / EMA (terapia / farmaco con funzione ancillare)?
Classificazione del software dispositivo medico: tutto chiaro?	In base alla <i>MDCG 2019-11 Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR</i> sembrerebbe che tutti i MDSW DTx software medicali stand-alone terapeutici, sia autonomi da un'altra terapia che utilizzati in combinazione con altre terapie debbano essere classificati in classe I

# PROPOSTA → Fare riferimento alla Linea Guida internazionale IMDRF

		Significance of Information provided by the MDSW to a healthcare situation related to diagnosis/therapy		
		High Treat or diagnose ~ IMDRF 5.1.1	Medium Drives clinical management ~ IMDRF 5.1.2	Low Informs clinical management (everything else)
State of Healthcare situation or patient condition	Critical situation or patient condition ~ IMDRF 5.2.1	<b>Class III</b> <i>Category IV.i</i>	<b>Class IIb</b> <i>Category III.i</i>	<b>Class IIa</b> <i>Category II.i</i>
	Serious situation or patient condition ~ IMDRF 5.2.2	<b>Class IIb</b> <i>Category III.ii</i>	<b>Class IIa</b> <i>Category II.ii</i>	<b>Class IIa</b> <i>Category I.ii</i>
	Non-serious situation or patient condition (everything else)	<b>Class IIa</b> <i>Category II.iii</i>	<b>Class IIa</b> <i>Category I.iii</i>	<b>Class IIa</b> <i>Category I.i</i>

Table 1: Classification Guidance on Rule 11

Applicando la tabella di conversione da linea guida internazionale IMDRF a regolamento europeo MDR, il software terapeutico ricadrebbe sempre in una classe IIa o superiore



# Work in progress

QUESTION	PROPOSAL
Chi è Istituzione di riferimento per Italia / Europa?	Software as a Medical Device → quindi MinSal / Ente Notificato, ma è prevedibile coinvolgimento AIFA / EMA (terapia / farmaco con funzione ancillare)?
Classificazione del software dispositivo medico: tutto chiaro?	<p>In base alla <i>MDCG 2019-11 Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR</i> sembrerebbe che tutti i MDSW DTx software medicali stand-alone terapeutici, sia autonomi da un'altra terapia che utilizzati in combinazione con altre terapie debbano essere classificati in classe I.</p> <p><b><u>Riteniamo dunque cruciale che le Autorità Competenti forniscano una chiara interpretazione delle regole esistenti, quando applicate ai software con funzione terapeutica. Inoltre segnaliamo la necessità che in tale guida sia chiaramente indicata la relazione tra la gravità della condizione da trattare e la classe di rischio</u></b></p> <p><b><u>Proposta di un modello di classificazione del software medical device con finalità terapeutica → in fase di definizione</u></b></p>

# Work in progress

QUESTION	PROPOSAL
Quali basi di validazione tecnica del DTx?	<p>Un esempio, ispirato alla norma ISO 13485, viene proposto come segue:</p> <ol style="list-style-type: none"><li><b>1. Identificazione dell'uso previsto</b><ol style="list-style-type: none"><li>a. quale area terapeutica/ diagnostica</li><li>b. quale utilizzatore (paziente, caregiver, professionista sanitario)</li><li>c. quale claim di beneficio, comprensivo di quali indicatori clinici misurabili</li></ol></li><li><b>2. Identificazione dei principali rischi</b><ol style="list-style-type: none"><li>a. in conseguenza di una performance insufficiente (ad esempio, se la accuratezza nella misura di un parametro non è adeguata)</li><li>b. in conseguenza di un malfunzionamento del software (ad esempio, perdita dati o mancato allarme)</li><li>c. in conseguenza di un errore di utilizzo del software (ad esempio, una errata interpretazione di un messaggio di errore o di allarme)</li><li>d. altri rischi specifici del software (esempio mancata sincronizzazione).</li></ol></li><li><b>3. Identificazione dei principali vincoli regolatori</b><ol style="list-style-type: none"><li>a. classe di marcatura CE</li><li>b. classe di rischio software secondo IEC 62304</li><li>c. eventualmente: privacy</li><li>d. eventualmente: cyber-security</li></ol></li></ol>

# Work in progress

QUESTION	PROPOSAL
Quale sviluppo clinico?	<p><u>Le caratteristiche degli studi pilota e pivotal di DTx tendono a riprodurre gli schemi tipicamente adottati nella sperimentazione di interventi terapeutici tradizionali (es. terapia farmacologica, o terapia comportamentale); tuttavia, la natura stessa dell'intervento DTx può richiedere una revisione o un adattamento rispetto agli schemi standard, in particolare per quanto riguarda la scelta degli endpoint, gli indicatori di efficacia utilizzati, l'intervento di controllo</u></p> <p><u>Se una DTx ha una indicazione terapeutica sovrapponibile a quella di un farmaco, è ragionevole che il percorso di valutazione del beneficio clinico sia simile</u></p> <p><u>Le terapie digitali richiedono prove cliniche e real world outcome</u></p>
Solo efficacy o anche safety?	La sicurezza di DTx non va data per scontata, e quindi va testata
Studi pilota	<p>Uno studio pilota, nel caso di software medicali, può essere rilevante in caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● dimostrazione dell'usabilità dell'interfaccia o dei dispositivi hardware associati</li><li>● creazione di un database di training per AI</li><li>● definizione della popolazione da randomizzare</li><li>● definizione dell'obiettivo primario e degli endpoint secondari ed esplorativi</li></ul> <p>Quasi tutti gli studi pilota sono non randomizzati e senza gruppo di controllo. Inoltre, non sempre saranno richiesti endpoint di efficacia, mentre non possono essere trascurati gli endpoint di sicurezza.</p>

# Work in progress

QUESTION	PROPOSAL
Studi pivotal	<p><u>Le indicazioni fornite dal NICE nell'ambito del documento sugli standard di evidenza per le tecnologie di digital health (marzo 2019) possono assumere la funzione di guidare gli sperimentatori</u></p> <p><u>Esempio → Requisiti minimi per la dimostrazione di efficacia di interventi appartenenti alla classe 3b (DTx utilizzato come trattamento / cura) :</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Studi interventistici randomizzati di alta qualità che prevedono gruppi di controllo e che illustrano miglioramenti di outcome come:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Accuratezza diagnostica</li><li>▪ Patient Reported Outcome (preferibilmente con strumenti validati)</li><li>▪ Misure cliniche di gravità o disabilità</li><li>▪ Comportamenti salutari</li><li>▪ Misurazioni fisiologiche</li><li>▪ Soddisfazione e engagement dell'utente</li></ul></li><li>2. L'intervento nel braccio di controllo deve essere rappresentativo dell'attuale percorso di cura (standard of care)</li><li>3. Tra le best practice suggerite, si possono segnalare gli studi controllati randomizzati di alta qualità che confrontano il DTx con l'intervento di controllo più pertinente (standard of care) e che dimostrano un beneficio statisticamente significativo del primo rispetto al secondo su esiti clinici predefiniti (sui quali lo studio è stato pianificato dal punto di vista metodologico e statistico) nella popolazione target, utilizzando parametri, metriche e misurazioni della condizione / patologia oggetto dello studio che siano validati.</li></ol>

# Work in progress

QUESTION	PROPOSAL
Quali modifiche accettabili senza necessità di iniziare ex novo?	<p>Il riferimento è costituito dalle proposte avanzate dai “Leaders in mHealth research, industry and health care systems from around the globe” e pubblicate nell’articolo di Torous G et al. “Towards a consensus around standards for smartphone apps and digital mental health”, World Psychiatry 2019</p> <p><i>“Small cosmetic changes, platform changes and aspect changes do not likely require a retest of an intervention, as long as the therapeutic principle that has been evaluated remains intact.</i></p> <p><i>However, significant changes, such as adding a new therapeutic principle or substantial changes to that principle, must demonstrate efficacy through the same evaluation pathways as novel therapeutics”</i></p>
Qualche «suggerimento» per i Comitati Etici?	<p>Potrebbe essere auspicabile prevedere per il protocollo di ricerca stesso e per il prodotto una serie di <b>modifiche attese</b> (“change control”) che <b>non richiedano la approvazione del Comitato Etico e della Autorità Competente</b>, perché relative a “manutenzione perfetta” (cosiddetto “bugfix”) oppure perché sono modifiche relative ad aspetti di usabilità e non ad aspetti clinici o ancora ad aspetti tecnici inderogabili (per esempio, aggiornamento della piattaforma Android/iOs di una app medica)</p>
Sorveglianza post-marketing	Anche per valorizzare la dimensione della «user experience»


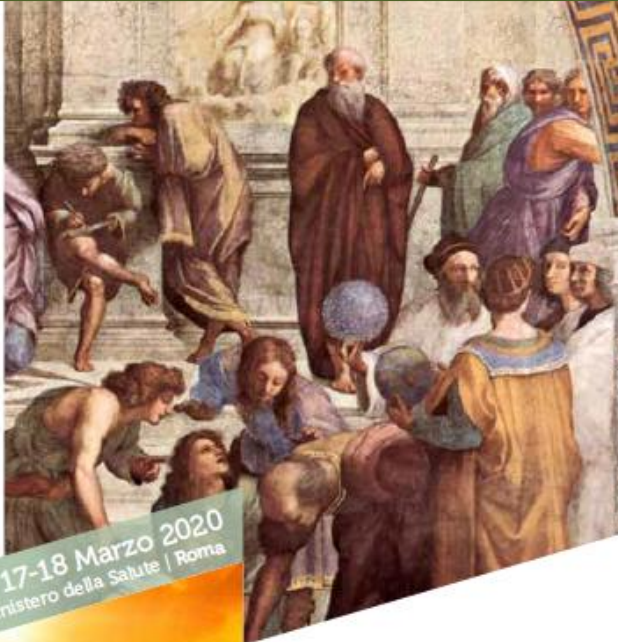

# Work in progress

QUESTION	PROPOSAL
Modalità di valutazione tecnologica (HTA) delle DTx	<p>Le modalità e le procedure di valutazione HTA delle DTx costituiscono l'elemento essenziale ai fini dell'accesso e del rimborso.</p> <p>Per i sistemi sanitari e per i payers non vale e non è accettabile l'equazione in base alla quale una nuova tecnologia, costituisce di per sé una innovazione terapeutica. <b>È quindi necessario stabilire per le singole DTx il valore terapeutico aggiuntivo e il guadagno in salute per il paziente</b> (in questo senso sarebbe interessante condurre delle valutazioni sul grado di innovatività delle DTx, adottando la metodologia e i criteri definiti da AIFA per la innovatività dei medicinali (bisogno terapeutico - valore terapeutico aggiuntivo - qualità delle prove).</p> <p>Ma ci sono esempi / modelli «DTx-specifici» rispetto alle dimensioni tradizionali di HTA ?</p> <p>In assenza di regole definite e di modelli per definire il valore terapeutico delle DTx, <b>può essere utile fare riferimento a 2 valutazioni di HTA delle Terapie Digitali nel Regno Unito condotte dal NICE</b>: Deprexis per il trattamento della depressione e Sleepio per il trattamento dell'insonnia</p>

# Work in progress

QUESTION	PROPOSAL
Quali scenari per l'applicazione e il rimborso delle DTx in Italia?	<p>In Italia un particolare e specifico settore di interesse per la applicazione e il rimborso delle DTx è rappresentato dai <b>PDTA nell'ambito del Piano Nazionale e dei Piani Regionali sulla Cronicità</b>, anche in riferimento al DM 12 marzo 2019 pubblicato sulla "Nuovo Sistema di Garanzia per il Monitoraggio della Assistenza Sanitaria" in cui sono definiti 10 indicatori per il monitoraggio e la valutazione dei 5 PDTA inseriti nel Nuovo Sistema di Garanzia dei LEA.</p> <p>Un obiettivo di grande interesse è di inserire le DTx per la salute di provata efficacia, selezionate sulla base di un processo di HTA, all'interno della sequenza PDTA. Si tratta quindi di costruire un nuovo PDTA partendo da quello esistenti, attraverso un processo di <b>disassemblaggio – selezione – riassetto</b>.</p> <p>Si tratta di identificare per ciascuno dei nuovi PDTA relativi alla patologia del Nuovo Sistema di Garanzia dei LEA, il valore terapeutico delle DTx <b>confrontando i PDTA con DTx vs i PDTA senza DTx attraverso gli indicatori di processo e di esito</b>. Tale processo prevedrà pertanto di due parti distinte:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• una metodologica, che illustra il razionale e le modalità dell'inserimento delle DTx nei PDTA, della scelta degli specifici indicatori, dei biomarcatori digitali utilizzati, della frequenza di uso, della modalità di raccolta dei dati</li><li>• una operativa, per generare le evidenze in grado di valutare il valore terapeutico di DTx, attraverso l'analisi di impatto su aderenza alla terapia, accessi in Pronto Soccorso, ricoveri etc.</li></ul>

# Una occasione per parlarne, almeno preliminarmente



**17-18 Marzo 2020**  
Ministero della Salute | Roma

*Patrocini richiesti*  
Ministero della Salute  
Agenzia Italiana del Farmaco  
Istituto Superiore di Sanità  
Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane  
Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici  
Chirurghi e Odontologi  
European Federation of Internal Medicine

**#CRC2020**

Ricerca Clinica  
e prodotti per la salute  
negli anni '20 in Italia:  
analizzare, prepararsi, agire

[www.fadoi.org](http://www.fadoi.org)





Ricerca Clinica  
e prodotti per la salute  
negli anni '20 in Italia:  
analizzare, prepararsi, agire

**Mercoledì 18 Marzo 2020**

**Sessione III**  
**Innovazione in Medicina,**  
**rivoluzione digitale e Ricerca Clinica:**  
**un Paese già in ritardo?**

*Moderatori: Gianfranco Gensini, Antonino Mazzone*

- 9.00-9.20 Cosa vuol dire "innovare" in Medicina nel 2020  
**Gilberto Corbellini**
- 9.20-9.40 Intelligenza Artificiale e applicazioni in Ricerca Clinica:  
scenari attuali e futuri  
**Roberto Ascione**
- 9.40-10.00 Dalla Digital Health alla Digital Therapeutics  
**Giuseppe Recchia**
- 10.00-10.20 I Big Data in Ricerca Clinica in Italia: sfide e opportunità  
**Francesco Dentali**
- 10.20-10.45 Discussione
- 10.45-11.15 *Coffee break*

**Sessione IV**  
**Tavola Rotonda**  
**Verso un nuovo ecosistema.**  
**L'Italia può diventare un hub per la Ricerca**  
**e lo Sviluppo nella Digital Medicine? Come?**

*Coordinatori: Federico Ferrazza, Filippo Pieralli*

**Parte 1**

Dove siamo, cosa servirebbe e non c'è

**Antonio Gaudio** - Rappresentante Farmaindustria \* - **Alice Ravizza** -  
**Francesco Sardanelli** - **Daniela Scaramuccia** - **Chiara Sgarbossa** -  
**Giuseppe Viggiano** \*

**Parte 2**

Quali opportunità dal Digital

**Federico Barilli** - **Alessandra Bechi** - **Nicola Calabrese** \* - **Paolo De Santis** -  
**Mario Fiorentino** \* - **Gaia Panina** - **Dominique van Doorne**

12.45-13.15 **Letture**

MIND, una sfida per la ricerca biomedica italiana

**Giuseppe Banfi/Walter Ricciardi**



Fondazione Smith Kline

Incontro con le Imprese  
*Milano, 20 Febbraio 2020*



**Grazie per la Vostra attenzione**

Gualberto Gussoni, MD, PhD

*[gualberto.gussoni@gmail.com](mailto:gualberto.gussoni@gmail.com)*