



MaCSIS

Università degli Studi di Milano-Bicocca

Centro Interuniversitario MaCSIS

MaCSIS Working Paper Series

TERAPIE DIGITALI

UNA REVISIONE DEGLI STUDI CLINICI

Laura Boscherini

Working Paper n.4/2020



Università degli Studi di Milano-Bicocca
Dipartimento di Sociologia e Ricerca sociale
Master in Comunicazione della Scienza e dell'Innovazione
Sostenibile (MaCSIS)

TERAPIE DIGITALI: UNA REVISIONE DEGLI STUDI CLINICI

Relatore:

Prof. Eugenio Santoro

Tesi di Master di:

Laura Boscherini

Matricola n.863544

Anno Accademico 2019-2020

*A chi d'importante c'è stato,
c'è,
ci sarà.
A chi è stato guida e maestro
con il suo esempio.
A chi mi è testimone di bellezza
ogni giorno.*

*Come c'è un'arte di raccontare,
solidamente codificata
attraverso mille prove ed errori,
così c'è pure un'arte dell'ascoltare,
altrettanto antica e nobile,
a cui tuttavia, che io sappia,
non è stata mai data norma.
(Primo Levi)*

INDICE

CAPITOLO PRIMO

Introduzione.....	4
1.1 “Digital Health”	6
1.2 Strumenti di “digital health”: quali e cosa sono.....	7

CAPITOLO SECONDO

Terapie digitali

2.1 Cosa sono le terapie digitali.....	10
2.1.1 Tra principi attivi ed eccipienti: parallelismo con i farmaci tradizionali.....	11
2.2 Come funzionano le terapie digitali.....	12
2.3 Come si studiano le terapie digitali.....	14

CAPITOLO TERZO

Scopo della tesi.....	17
------------------------------	-----------

CAPITOLO QUARTO

Materiali e metodi.....	20
--------------------------------	-----------

CAPITOLO QUINTO

Risultati e discussioni.....	22
-------------------------------------	-----------

CAPITOLO SESTO

Conclusioni.....	31
-------------------------	-----------

BIBLIOGRAFIA.....	33
--------------------------	-----------

SITOGRAFIA.....	34
------------------------	-----------

CAPITOLO 1

Introduzione

Quando da studenti si supera l'ingresso della facoltà di Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, ci si ritrova catapultati in un mondo dove la chimica, la biologia, l'anatomia, la fisiologia e tutte le altre scienze si parlano l'un l'altra, consapevoli di essere legate indissolubilmente. Ti insegnano fin dal primo giorno che tu, studente, avrai una e una sola Bibbia, la tavola periodica. Le tue giornate saranno costellate da legami chimici, atomi, molecole che come chiavi perfette andranno a incastrarsi in serrature capaci a loro volta di attivare reazioni, meccanismi fisiologici, farmacologici e non solo.

Da studenti, il privilegio di poter avere una visione così ampia della scienza e di comprendere come tutto sia straordinariamente collegato, permette di non sottovalutare neanche il più piccolo dettaglio. Nel corso degli anni le materie non sono più isole a sé stanti, ma diventano parte di un arcipelago, capaci finalmente di comunicare tra loro.

E così il farmaco (parola che deriva dal greco φάρμακον, pharmakon, che racchiude in sé il positivo, "rimedio, medicina", ma anche il suo contrario, "veleno") è un termine dal significato più ampio di medicamento, è quell'insieme di atomi e legami chimici che interagendo con la biologia a scopo terapeutico, diventa protagonista anche di effetti collaterali e possibili controindicazioni. Pensato all'interno di un percorso di guarigione e di una materia dall'ampio respiro, lo si accorpa e lo si pensa collegato ad altri numerosi termini. Principio attivo, eccipienti, posologia, interazioni, controindicazioni, foglietto illustrativo, farmacovigilanza... il mondo del farmaco è un complesso sistema di regole e regolamentazioni, in un'armonica giostra di equilibri, tra incognite variabili e fattori specifici.

Forse è per questo che quando il professor Eugenio Santoro, responsabile del laboratorio di informatica medica dell'IRCCS "**Mario Negri**", mi ha introdotta per la prima volta al mondo delle terapie digitali ne sono rimasta meravigliata e affascinata. Ho compreso in questi mesi come il mio passato e i miei studi relativi alla farmacologia, dove un farmaco interagisce nella modalità classica con un recettore generando una cascata di eventi fino

all'agognata azione terapeutica, possono essere un valore per comprendere appieno queste nuove terapie.

Se il farmaco interagisce con la biologia, le terapie digitali interagiscono con i pensieri e i comportamenti di chi le utilizza. Ed è qui che si gioca la differenza sostanziale. Se con un farmaco, il paziente è attore passivo di una terapia che diventa quasi protagonista principale della guarigione dello stesso, nelle terapie digitali il paziente (e/o il suo caregiver) viene coinvolto nel percorso di cura con un ruolo attivo e partecipativo. In questo caso, l'esperienza del paziente diventa preziosa e imprescindibile. Il sapere esperienziale della malattia affianca il sapere scientifico dei ricercatori, degli scienziati e dei tecnici completandosi a vicenda. Dialogo e ascolto diventano parole chiavi. Se con una terapia farmacologica l'aderenza alla cura e il monitoraggio sono elementi al di fuori del controllo dello specialista, nel caso delle terapie digitali lo smartphone è in grado di agire sulle funzioni dell'apprendimento della persona, come l'attenzione, la pianificazione, l'orientamento allo scopo, l'organizzazione del comportamento, il pensiero strategico, l'autocontrollo, l'autoregolazione, l'automonitoraggio, la regolazione e il controllo delle emozioni. Le terapie digitali sono in grado di modificare il comportamento e permettono di intraprendere percorsi cognitivo-comportamentali per il benessere della persona contribuendo al miglioramento della qualità della vita di tanti pazienti.

Un altro aspetto che stupisce quando ci si avvicina alle terapie digitali è come queste seguano lo stesso percorso di sviluppo di un farmaco tradizionale e come anch'esse presentino un foglietto illustrativo con impressa posologia e controindicazioni, proprio come trovereste, ad esempio, in una qualsiasi confezione di Tachipirina.

1.1 “Digital Health”

L’Enciclopedia Treccani ha deciso di inserire la parola “digital health” nella X Appendice relativa alle nuove parole del XXI secolo, definita come “l’insieme di tecnologie dell’informazione e della comunicazione che contribuiscono a gestire le malattie e i rischi per la salute, nonché a promuovere la salute e il benessere”.

Questa decisione rappresenta sicuramente una svolta e la consapevolezza che qualcosa non solo è già cambiato, ma che soprattutto si sta evolvendo rapidamente anche in rapporto all’epidemia di COVID-19. Le tecnologie digitali hanno trasformato la società e la vita delle persone, basti pensare a come è cambiato l’intrattenimento, il modo di viaggiare, trasferire denaro e leggere libri. Perché tutto questo non dovrebbe portare un radicale cambiamento anche in ambito sanitario? L’accelerazione c’è stata, e l’emergenza dettata da una pandemia mondiale ha portato a quei passi, prima indecisi e fiacchi, poi certi e sicuri verso un cambiamento radicale nel concepire il binomio salute e tecnologia anche in favore di una crescita economica. È proprio la tecnologia digitale quindi, basata sui supporti mobili che utilizziamo tutto il giorno e che ormai sono così familiari alla maggior parte di noi, a venirci in soccorso dando una risposta a questa emergenza sanitaria ed economica del paese.

I termini utilizzati per descrivere questa trasformazione (Sanità Digitale, Salute Digitale, e-Health e altri) sono spesso utilizzati come contenitori generici e possono causare fraintendimenti. L’ambito della salute digitale non ha ancora un lessico standard, aspetto che potrebbe generare confusione e incomprensione sia tra gli addetti ai lavori che tra coloro che si stanno avvicinando a questo genere di terapie.

Recentemente è stato sviluppato e pubblicato un quadro di riferimento per definire le categorie tecnologiche relative a Salute Digitale, Medicina Digitale e Terapie Digitali [tabella1]. L’adozione di una terminologia condivisa a livello internazionale è fondamentale per allinearsi con gli altri paesi già più avanti rispetto all’Italia da questo punto di vista.

PRODOTTI	SALUTE DIGITALE		
		MEDICINA DIGITALE	TERAPIE DIGITALI
DEFINIZIONE	La Salute Digitale comprende tecnologie, piattaforme e sistemi che coinvolgono i consumatori negli stili di vita, nel benessere ed in finalità correlate alla salute; che servono per acquisire, archiviare o trasmettere dati sanitari e/o supportare le scienze della vita e le attività cliniche.	La Medicina Digitale comprende software e/o prodotti hardware basati su prove cliniche di efficacia, intesi a realizzare misure e/o interventi a favore della salute umana.	Le Terapie Digitali erogano interventi terapeutici basati su prove cliniche di efficacia per prevenire, gestire o trattare un disturbo medico o una malattia.
PROVE CLINICHE	In genere non richiedono prove cliniche di efficacia.	Per tutti i prodotti di Medicina Digitale è richiesta la dimostrazione di efficacia attraverso prove cliniche.	Per tutte le Terapie Digitali è richiesta la dimostrazione di efficacia attraverso prove cliniche e risultati di esito ottenuti nel contesto della pratica medica (<i>Real World</i>).
APPROVAZIONE REGOLATORIA	Questi prodotti non rientrano nella definizione regolatoria di dispositivo medico e non richiedono una supervisione da parte di enti regolatori.	I requisiti sulla supervisione regolatoria dei prodotti di Medicina Digitale variano. I prodotti classificati come dispositivi medici richiedono l'autorizzazione o l'approvazione. I prodotti usati come strumento per sviluppare farmaci, dispositivi o prodotti medici richiedono l'accettazione da parte della appropriata divisione di revisione dell'ente regolatorio.	Le Terapie Digitali devono essere valutate, approvate o certificate da enti regolatori come richiesto per supportare le dichiarazioni di rischio, efficacia e destinazione d'uso.

Tabella 1. Definizioni e caratteristiche dei prodotti di Salute Digitale, Medicina Digitale e Terapia Digitale.

1.2 Strumenti di “digital health”: quali e cosa sono

Gli strumenti di digital health possono essere classificati attraverso differenti categorie:

- La *telemedicina*, definita come “una modalità di erogazione di servizi di assistenza sanitaria, tramite il ricorso a tecnologie innovative, in situazioni nelle

- quali il professionista della salute e il paziente (o due professionisti) non si trovano nella stessa località”. Rientrano nell’ambito della telemedicina: televisita (atto medico che deve essere sempre refertato e rendicontato), teleconsulto, teleassistenza, telerefertazione, teleriabilitazione, telemonitoraggio;
- La **mobile health (o mhealth)** riguarda quelle app che danno servizi e informazioni riguardanti la salute e la sanità. App per la salute che aiutano a: favorire stili di vita salutari, diffondere informazioni per la prevenzione e la gestione di determinate malattie, coinvolgere il paziente nella cura, migliorare l’aderenza alla terapia, migliorare la comunicazione medico-paziente, attivare servizi sanitari innovativi e, attraverso la geolocalizzazione, identificare medici, ospedali e servizi sanitari ai quali potersi rivolgere. Alcuni di questi sono approvati e certificati dalla FDA (Food and Drug Administrator);
 - I **wearable device** sono braccialetti, orologi e indumenti intelligenti utilizzati per raccogliere dati come la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, il livello di ossigenazione del sangue per monitorare la salute delle persone (es. Apple Watch – capace di eseguire un elettrocardiogramma a una derivazione, il braccialetto Embrace – capace di identificare una crisi epilettica e di avvertire medici e familiari del paziente). La maggior parte dei wearable non è però certificata da alcuna agenzia regolatoria;
 - Le **terapie digitali (Digital therapeutics, DTx)** sono un sottoinsieme degli strumenti di Digital Health e il loro obiettivo è di determinare un cambiamento comportamentale e di stile di vita attraverso linee guida digitali. Le agenzie regolatorie, all’estero, hanno autorizzato la vendita di decine di terapie digitali nel campo delle malattie croniche come diabete e ipertensione (che torneranno a essere la priorità una volta terminata l’emergenza da COVID-19), della salute mentale (ansia e depressione), della riabilitazione e delle dipendenze da fumo o altre sostanze;
 - I **sistemi di Intelligenza Artificiale** applicati alla medicina, chatbot e assistenti virtuali in grado di raccogliere, elaborare e fornire informazioni ai pazienti. Sistemi di machine learning istruiti con migliaia di immagini in grado di effettuare diagnosi mediche. Sistemi che implementano modelli predittivi. Sistemi

che permettono al medico di definire il trattamento migliore per ogni paziente e i ricercatori a scoprire nuovi farmaci (o a capire quali riutilizzare tra quelli già sul mercato ed esistenti) per curare una determinata malattia;

- Esperienze di *realtà virtuale* e di *realtà aumentata* che offrono un supporto alla formazione di medici e operatori sanitari, fornendo soluzioni ad alcuni problemi clinici come quello che riguardano la salute mentale e la riabilitazione fisica.

CAPITOLO 2

Terapie Digitali

2.1 Cosa sono le terapie digitali

Le Terapie Digitali, note anche con il termine “Digital Therapeutics” (o “DTx” nella contrazione inglese), possono essere definite come tecnologie che “offrono interventi terapeutici che sono guidati da programmi software di alta qualità, basati su evidenza scientifica ottenuta attraverso sperimentazione clinica metodologicamente rigorosa e confermativa, per prevenire, gestire o trattare un ampio spettro di condizioni fisiche, mentali e comportamentali”.

Le Terapie Digitali non sono semplici applicazioni che riguardano la salute, né interventi di telemonitoraggio, né sistemi offerti dalle aziende farmaceutiche in grado di aiutare i pazienti nella gestione delle proprie patologie, e questo a cominciare dall’adesione al trattamento farmacologico (chiamati Patient Support Program). A volte possono anche essere confuse con quelle che vengono chiamate “medicine digitali” (“Digital Medicines”), ovvero farmaci che hanno un sensore integrato che una volta ingerito viene attivato nello stomaco. Qui invierà poi un segnale alla app installata sullo smartphone per segnalare l’effettiva assunzione della terapia. Sono strumenti che permettono il monitoraggio dell’aderenza a una determinata terapia, e non una vera terapia.

Le Terapie Digitali invece sono dei veri e propri interventi curativi, in grado di migliorare i risultati clinici al pari di un intervento farmacologico. Vengono sviluppate attraverso una sperimentazione clinica randomizzata e controllata, e sono basate su nette evidenze cliniche di efficacia. Assumono la forma di applicazioni o app, videogiochi, siti web, o addirittura dispositivi indossabili (wearable). Questo non toglie il fatto che una Terapia Digitale possa essere associata o meno ad altri interventi terapeutici basati sulle evidenze cliniche, come lo può essere un farmaco o altro.

Le Terapie Digitali quindi è chiaro come possano operare in due modalità differenti, o in modo indipendente da un farmaco (quindi senza l’utilizzo parallelo di un farmaco

“classico”) o in combinazione con esso. In modalità indipendente o *standalone*, la Terapia Digitale è di solito un erogatore di Terapia Cognitivo Comportamentale (CBT), una forma di psicoterapia basata sull’idea che ci sia una relazione tra pensieri, emozioni e comportamenti e che operando su alcuni pensieri sia possibile modificare i comportamenti del paziente. La psicoeducazione, il colloquio motivazionale, il training autogeno, la *mindfulness* o altri interventi mediati dal suono sono la premessa per un algoritmo terapeutico.

2.1.1 Tra principi attivi ed eccipienti: parallelismo con i farmaci tradizionali

Se pensiamo alla terapia digitale in relazione a una terapia classica rappresentata da un farmaco, ci possiamo rendere subito conto come i termini utilizzati per quest’ultima siano (inaspettatamente?) i medesimi che andremo ad utilizzare per questa nuova tipologia di terapia. Infatti, andando a descrivere una terapia digitale, parleremo anche di principio attivo e di eccipienti.

In farmacologia il principio attivo è comunemente rappresentato da una molecola chimica o biologica, mentre nell’ambito delle terapie digitali il principio attivo è un algoritmo/ un software che riguarda l’elemento terapeutico in grado di dare sia un effetto clinico positivo (“beneficio positivo”) che negativo (“effetto indesiderato”). Il principio attivo può essere progettato o ne può essere utilizzato uno presente in letteratura scientifica, come ad esempio una Terapia Cognitiva Comportamentale già presente, e in questo caso la Terapia Digitale diventa una modalità di erogazione alternativa a quella già disponibile oppure si va a progettare uno totalmente nuovo andando a unire elementi di Terapia Cognitiva Comportamentale, Colloquio Motivazionale, Psicoeducazione basati sui feedback dati dal paziente, dal caregiver, dal medico specialista e dall’equipe di sviluppo dell’algoritmo.

Nella composizione di un farmaco tradizionale troviamo, oltre al principio attivo, anche gli eccipienti, che a seconda della formulazione farmaceutica hanno ruoli differenti: non solo fungono da veicolo del farmaco, ma ne influenzano le caratteristiche farmaceutiche, il gradimento e l’allestimento. Il ruolo dell’eccipiente è importante anche nelle Terapie Digitali, qui rende il più digitalmente biodisponibile il principio attivo, favorendone l’assunzione. Il ruolo dinamico del paziente rientra tra gli aspetti più interessanti di

questo tipo di terapie, e questo si declina in un continuo confronto e interazione: il servizio viene offerto come se fosse un gioco con la possibilità da parte del paziente di guadagnare una ricompensa, di condividere il proprio percorso di terapia sui social e online, di avere un promemoria che ricordi di assumere la terapia digitale e in caso quella complementare, di rimanere in collegamento con il proprio medico curante e con gli altri pazienti che seguono la stessa terapia.

Si può anche ipotizzare che il medesimo principio attivo possieda un differente effetto terapeutico a seconda degli eccipienti digitali utilizzati nella terapia digitale che lo possono rendere in gradi differenti disponibile.

2.2 Come funzionano le terapie digitali

La funzione terapeutica delle Terapie Digitali è quella di andare a correggere comportamenti come la scarsa partecipazione, la disattenzione, il cattivo rapporto con le altre persone, ma anche comportamenti di rifiuto e di disturbo come quelli definiti disfunzionali. Questi comportamenti si possono ritrovare in un numero elevato di patologie croniche sia neuropsichiatriche che metaboliche come:

- Depressione;
- Dipendenza da sostanze da abuso;
- Dipendenza da sostanza da oppiacei;
- Dipendenza da nicotina;
- Obesità;
- Reazioni avverse da farmaci antineoplastici;
- ADHD;
- Disturbi dello spettro autistico;
- Insonnia cronica;
- Insonnia occasionale;
- Ipertensione arteriosa;
- Schizofrenia;
- Disturbo d'ansia generalizzato;
- Disturbo dell'alimentazione;

- Asma;
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva;
- Diabete tipo 2;
- Etc...

Le Terapie Digitali vanno a interagire con i pensieri e i comportamenti del paziente, modificandoli. Ugualmente andranno a cambiare il suo stile di vita che sarà maggiormente coinvolto nella propria cura rispetto a una terapia farmacologica standard (anche grazie a una maggiore interazione tra lo strumento digitale e l'utente/paziente). Per questo sarà necessaria un'implementazione digitale delle terapie cognitive comportamentali validate sia a livello nazionale che internazionale.

Se per malattie di natura infettiva e oncologica il farmaco rappresenta la principale opzione terapeutica, per le malattie croniche questo è vero in parte.

Le Terapie Digitali rappresentano una nuova opportunità per trattare quelle patologie croniche associate a stili di vita e comportamenti che hanno risposto solo in parte a una terapia farmacologica. Con il farmaco, infatti, si possono contrastare gli effetti degli stili di vita inappropriati, ma non modificarli. L'efficacia di una terapia nel trattamento di una patologia cronica, è data dal coinvolgimento e dalla partecipazione attiva del paziente, che necessita di informazioni, formazione, supporto e motivazione. Ed è proprio su questi aspetti che puntano le Terapie Digitali: coinvolgere attivamente, fornire informazioni e supporto.

Per alcuni disturbi, come quello dello spettro autistico, le Terapie Digitali potrebbero rappresentare la prima terapia autorizzata, mentre per altri (come la depressione) una nuova opzione terapeutica. Alla luce di questo possiamo comprendere come le Terapie Digitali possano essere sia utilizzate in alternativa al farmaco e pertanto sostituirlo, aggiunte a esso o combinate con una specifica molecola. Per il momento, le Terapie Digitali approvate o in fase di sviluppo rientrano nelle prime due categorie, mentre la futura sfida è rappresentata dalla terza categoria:

- L'uso congiunto di una terapia tradizionale con una Terapia Digitale migliora gli esiti di salute per il paziente, perché la combinazione di terapie con stessa indicazione ma diverso meccanismo d'azione può offrire al paziente vantaggi in termini di efficacia e tollerabilità;

- L'effetto additivo e sinergico delle Terapie Digitali con il farmaco viene attribuito a quest'ultimo nel caso in cui la responsabilità di marketing, distribuzione e informazione scientifica siano dell'impresa farmaceutica;
- La combinazione tra un farmaco a brevetto scaduto e le Terapie Digitali consente di sviluppare una nuova terapia, che potrebbe permettere all'azienda farmaceutica di ottenere un rimborso per la componente digitale;
- I dati generati dalle Terapie Digitali se autorizzati dal paziente (Real World/ Real Time Data) possono essere condivisi in forma anonima con l'impresa farmaceutica, che ha così la possibilità di avere a disposizione una enorme quantità di dati utili a personalizzare e a migliorare l'efficacia terapeutica del farmaco.

Oltre a questi aspetti, facilitano anche la raccolta dei dati da parte dei medici, il monitoraggio dei progressi del paziente e la sua adesione al trattamento, rendendo così più efficienti le successive visite ambulatoriali. Permettono inoltre una riduzione dei costi sanitari e sociali, favorendo la sostenibilità del sistema sanitario del nostro Paese, e rappresentando un'opportunità per il sistema produttivo.

2.3 Come si studiano le terapie digitali

Prima di essere messe in commercio, le Terapie Digitali, come quelle farmacologiche, sono sottoposte a regolamentazione da parte delle autorità competenti, in particolare dalla FDA (la Food and Drug Administration che è l'ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici, dipendente dal Dipartimento della salute e dei servizi umani degli Stati Uniti d'America) e dall'EMA (l'Agenzia Europea per i Medicinali che è l'agenzia comunitaria dell'Unione europea per la valutazione dei medicinali). Queste hanno il compito di misurarne la sicurezza, l'efficacia clinica e gli eventuali effetti collaterali (la qualità).

Le Terapie Digitali sono basate su prove di efficacia ottenute attraverso *sperimentazioni cliniche controllate randomizzate*. Nonostante l'analogia sia con i farmaci che con i dispositivi medici, il processo di ricerca e sviluppo di una Terapia Digitale è

caratterizzato da aspetti specifici che devono essere presi in esame durante la fase di progettazione della stessa.

Lo sviluppo di una Terapia Digitale è un processo in continua evoluzione. Infatti, a differenza di un farmaco tradizionale, dalle fasi di sviluppo del software di una Terapia Digitale è possibile tornare alla fase di elaborazione, aggiornarlo in base all'esperienza maturata e proseguire nello sviluppo con l'obiettivo di un miglioramento continuo. Questo aspetto permette la modificazione del software anche in fase di commercializzazione, a differenza di un principio attivo farmacologico.

Il percorso di ricerca e sperimentazione delle Terapie Digitali inizia in laboratorio e consiste nello sviluppo dell'intervento terapeutico e nella successiva digitalizzazione, con l'ottenimento della forma digitale appropriata all'indicazione terapeutica (app, videogioco, etc), che viene decisa da un team di esperti in varie discipline. Ottenuta la prima versione del software e della forma digitale, inizia lo sviluppo clinico sul paziente, suddiviso in pilota e completo. Lo sviluppo pilota ha l'intento di produrre sia i dati che le informazioni capaci di permettere una valutazione corretta sull'opportunità di proseguire lo sviluppo della terapia, in questa fase sono anche previsti dei pre-test sui pazienti (per valutazioni *User Experience* ed *User Interface*, o per testare gli eccipienti digitali). Si passa poi allo studio clinico pilota, condotto su un numero limitato di pazienti, nel quale la terapia digitale viene somministrata al paziente in condizioni controllate d'uso, con o senza controllo. Con questo studio pilota è possibile ottenere indicazioni preliminari sull'efficacia e sulla tollerabilità della terapia e un feedback soggettivo del paziente sul suo utilizzo. Spesso questo tipo di studi è utilizzato a finalità di marcature CE per la certificazione della terapia digitale come dispositivo medico, nell'area europea.

I risultati degli studi nella fase pilota permettono eventuali interventi sull'algoritmo per andare a modificare il principio attivo digitale, in modo da migliorare l'esito terapeutico. Si può anche modificare l'eccipiente digitale, aggiornando o aggiungendo nuovo software, in modo tale da migliorare la fruizione da parte dell'utente e la biodisponibilità del principio attivo. Per progredire nello sviluppo della terapia digitale verranno presi in considerazione differenti aspetti, sia quelli di natura tecnica (qualità del software, interfaccia, utilità, etc) che strategica e commerciale (i costi, i competitori, la probabilità che si abbia l'inserimento nella pratica medica, etc).

La fase di sviluppo consiste nella sperimentazione clinica randomizzata e controllata a finalità confirmatoria che deve garantire la prova del beneficio clinico della terapia ai fini dell'approvazione regolatoria, del rimborso da parte di sistemi sanitari pubblici o di assicurazioni, della prescrizione da parte del medico e dell'assunzione da parte del paziente. Il disegno dello studio clinico randomizzato e controllato a finalità confirmatoria varia in rapporto all'utilizzo atteso della terapia digitale.

Il principio attivo digitale sottoposto alla sperimentazione clinica confirmatoria è presentato nella forma che sarà successivamente commercializzata e non potrà subire variazioni o modificazioni. Dopo l'immissione in commercio la vigilanza post marketing delle Terapie Digitali viene gestita in modo da individuare possibili eventi avversi o aspetti che necessitano di essere modificati. Trattandosi infatti di un intervento curativo, la Terapia Digitale è accompagnata da un "foglietto illustrativo" che, proprio come avviene con le terapie farmacologiche, illustra tutte le opzioni di utilizzo e gli eventuali effetti collaterali.

CAPITOLO 3

Scopo della Tesi

“Qual è lo stato dell’arte dello studio delle Terapie Digitali?”

Questa è stata la domanda che abbiamo avuto fin dall’inizio del nostro studio. Per quanto le Terapie Digitali possano rappresentare una svolta sia nella cura di malattie croniche che hanno la possibilità di fare affidamento anche sulle terapie tradizionali (come il diabete e l’ipertensione) sia, soprattutto, in malattie mentali (come l’ansia e la depressione), di riabilitazione, di qualità del sonno, nell’autismo e nelle dipendenze (da fumo e da altre sostanze), questo tipo di terapie sono ancora poco conosciute, soprattutto in un paese come l’Italia. Questo è dovuto sia al fatto che i medici siano poco favorevoli alle nuove tecnologie, sia per la scarsa azione da parte di industrie, startup e sviluppatori. Quando parliamo di Terapie Digitali bisogna chiarire come queste siano ben lontane dalle semplici applicazioni per la salute e per il benessere che ognuno di noi può scaricare sul proprio dispositivo gratuitamente. Le Terapie Digitali prima di entrare in commercio devono essere approvate, dopo essere passate attraverso una serie di studi clinici che ne stabiliscono l’adeguatezza dal punto di vista regolatorio. Questo studio, dunque, si prefigge di verificare lo stato dell’arte andando ad analizzare gli studi riguardanti le terapie digitali attraverso l’utilizzo di **ClinicalTrials.gov** che è un servizio sviluppato dal U.S. National Institutes of Health (NIH) in collaborazione con Food and Drug Administration (FDA), reso disponibile al pubblico il 29 febbraio 2000 e il database dei risultati è stato rilasciato nel settembre 2008. ClinicalTrials.gov è una risorsa basata sul web che fornisce ai pazienti, ai loro familiari, agli operatori sanitari, ai ricercatori e al pubblico un facile accesso alle informazioni su studi clinici sostenuti pubblicamente e privatamente su un’ampia gamma di malattie o condizioni e trattamenti studiati, requisiti per la partecipazione, collegamento ad altre informazioni presenti su altri siti web. Il sito web è gestito dalla National Library of Medicine (NLM) presso il National Institutes of Health (NIH). Le informazioni su ClinicalTrials.gov sono fornite e aggiornate dallo

sponsor o dal ricercatore principale dello studio clinico. Gli studi vengono solitamente registrati nel sito web quando iniziano e le informazioni vengono aggiornate continuamente sul sito durante lo studio. In alcuni casi, i risultati dello studio vengono anche presentati al termine dello studio. Questo sito web e database di studi clinici è comunemente indicato come " database del registro e dei risultati ". ClinicalTrials.gov contiene informazioni su studi medici su volontari umani e la maggior parte delle registrazioni descrive gli studi clinici (chiamati anche studi interventistici). Una sperimentazione clinica è uno studio di ricerca in cui i volontari umani vengono assegnati a interventi (ad esempio, un prodotto medico, un comportamento o una procedura) sulla base di un protocollo (o un piano) e vengono quindi valutati per gli effetti sugli esiti biomedici o sulla salute. ClinicalTrials.gov contiene anche record che descrivono studi e programmi osservazionali che forniscono accesso a farmaci sperimentali al di fuori degli studi clinici (accesso esteso).

Alcuni esempi di informazioni custodite in ClinicalTrials.gov sono la patologia e l'intervento (farmacologico o non farmacologico) oggetti dello studio, la fase dello studio (se si tratta di una sperimentazione clinica randomizzata), il numero dei soggetti che si stima di arruolare, quello effettivamente arruolato, la data di inizio dello studio, quella di fine, lo stato dello studio (che può essere in corso o terminato), la presenza di risultati, le caratteristiche della popolazione studiata (genere ed età).

L'importanza di ClinicalTrials.gov e di altri registri simili ad accesso pubblico è aumentata considerevolmente da quando, oltre 10 anni fa, le principali riviste mediche internazionali hanno deciso che non avrebbero più accettato di pubblicare i risultati di sperimentazioni cliniche che non fossero state preventivamente registrate in registri di sperimentazione cliniche ad accesso pubblico prima della loro attivazione. La scelta è stata adottata non solo per fornire a chiunque lo "stato dell'arte" della ricerca clinica internazionale, ma soprattutto per combattere il cosiddetto "bias di pubblicazione", cioè la (errata) consuetudine da parte dei ricercatori a rendere pubblici solo le sperimentazioni cliniche i cui risultati erano positivi, evitando di farlo per quelle dai risultati negativi. L'autodichiarazione su questi siti web di protocolli di ricerca di studi in procinto di partire (e il loro continuo monitoraggio fino al termine dello studio) ha consentito a ClinicalTrials.gov di crescere rapidamente, arrivando oggi a custodire i dati di quasi

370.000 studi (tra sperimentazioni cliniche e studi osservazionali) condotti in oltre 219 Paesi (Italia compresa).

CAPITOLO 4

Materiali e Metodi

Una delle modalità di consultazione di ClinicalTrials.gov è attraverso un motore di ricerca interno che permette di eseguire ricerche partendo dai campi più importanti del database. In particolare, attraverso la “ricerca avanzata”, una o più parole (combinare attraverso gli usuali operatori logici) possono essere ricercate sui principali campi dell’archivio.

Partendo quindi dalla ricerca avanzata e dalla parola “Terapie Digitali” (in inglese tradotto con “Digital Therapeutics” o “DTx” nella terminologia contratta) abbiamo selezionato una stringa di parole chiave che abbiamo utilizzato per la nostra ricerca e inserito nel campo “condizione e malattia” del sito web ClinicalTrials.gov. La ricerca ha incluso quindi gli studi clinici relativi alla stringa di parole chiave “digital therapeutics” OR “digital therapeutic” OR “digital therapies” OR “digital therapy” che sono stati registrati nel sito ClinicalTrials.gov e che includono qualsiasi componente di tecnologia dell’informazione e della comunicazione, come telefoni cellulari, cellulari, smartphone; dispositivi e interventi assistiti da computer; internet, siti web online e applicazioni mobili; blog e componenti di social media; email, messaggi e testi. Abbiamo reso ulteriormente più mirata la ricerca andando a cercare tali termini anche nei campi “intervention” e “title”. Abbiamo unito i due set di risultato ed eliminato gli eventuali duplicati.

Abbiamo a quel punto esaminato le singole voci per ciascuno degli studi identificati da questa ricerca ed escluso quelli che non soddisfacevano ad alcuni requisiti, cioè: non erano studi randomizzati (per definirsi terapia digitale è necessario che lo strumento sia studiato attraverso una sperimentazione clinica randomizzata) o non erano supportati da alcuno strumento tecnologico (il termine “digital” in inglese individua anche tecniche mediche operate con le dita), o non rientravano nella definizione di terapie digitali.

Abbiamo quindi escluso dapprima gli studi che non erano randomizzati, e a seguire quelli che non utilizzavano uno strumento tecnologico e quelli che, pur usando come intervento uno strumento tecnologico, non era configurabile come terapia digitale. Una volta individuati gli studi randomizzati di terapie digitali abbiamo provveduto a estrarre dal database le informazioni necessarie alla corrente analisi, tra cui lo stato dello studio (inteso come stato dell'arruolamento), l'età e il genere delle popolazioni in cui la terapia digitale è stata studiata, la disponibilità dei risultati (nel caso di studi già conclusi), la fase dello studio (nelle sperimentazioni cliniche si usa classificare gli studi in fase I, II, III e IV in base agli obiettivi che si desidera raggiungere, alla potenza statistica degli studi e alla loro numerosità), il numero di pazienti arruolati, l'anno di inizio dello studio, la tipologia di istituzione promotrice dello studio (industria o enti pubblici). Accanto a queste informazioni, sulla base dei contenuti descrittivi delle sperimentazioni cliniche a cui abbiamo potuto accedere consultando ciascuna delle schede associate, abbiamo classificato manualmente ciascuno studio in base al tipo di intervento tecnologico usato e alla patologia per la quale si stava studiando quel particolare intervento.

Le analisi sono state condotte in SAS e hanno riguardato distribuzioni di frequenza (per le variabili discrete) e medie (per le variabili continue). Un'analisi supplementare ha riguardato la distribuzione delle tecnologie impiegate dalle terapie digitali per ciascun tipo di patologia considerata per individuare eventuali cluster di strumenti in specifiche patologie. Per alcune variabili continue (come il numero di pazienti arruolati), sono state confrontate le medie per ciascun intervento tecnologico preso in considerazione.

CAPITOLO 5

Risultati e Discussioni

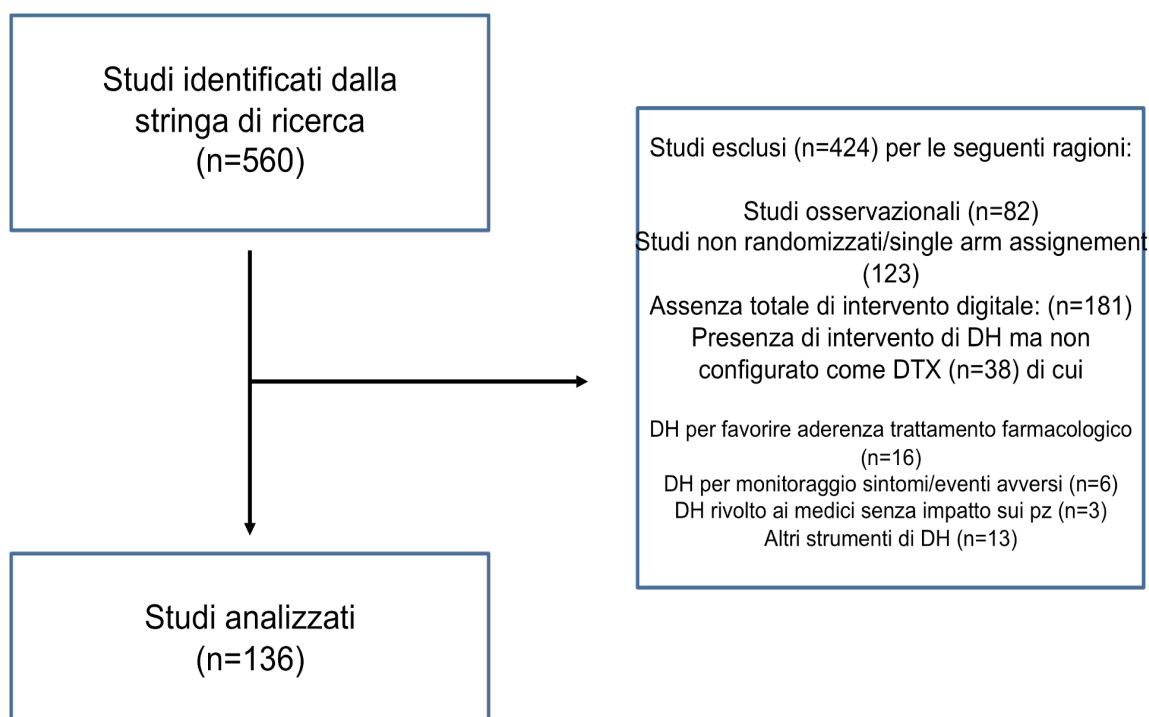


Figura 1 Illustra la flow chart e le ragioni di esclusione

Come si può notare (figura 1) la ricerca delle parole chiave ha prodotto 560 risultati. 424 sono stati esclusi per diverse ragioni: perchè si trattava di studi osservazionali (82), o di studi non randomizzati con un solo braccio di intervento (123), perché non coinvolgevano alcun tipo di intervento tecnologico (181) o se lo prevedevano non era identificato come terapia digitale (38). In particolare per questi ultimi, 16 sono stati esclusi perché lo strumento di digital health in studio era stato realizzato per favorire l'aderenza al trattamento farmacologico, 6 perché tale intervento era stato realizzato per il monitoraggio sintomi/eventi avversi, 3 perché rivolto ai medici senza alcun impatto sui pz, e 13 per altri motivi.

Dei 136 studi analizzati, per quanto riguarda il tipo di intervento e le tecnologie utilizzate dalle Terapie Digitali una grande fetta è costituita dalle App (41,91%), seguono gli interventi basati (e accessibili) sul web con il 25,74%. Anche i videogiochi stanno conquistando una fetta del mercato con un 8,82% soprattutto per la fascia più giovane dei pazienti (vedi tabella 1 e figura 2).

Alcodice_intervento	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
Altro	14	10.29	14	10.29
App	57	41.91	71	52.21
Computer-based intervention	3	2.21	74	54.41
Email o txt message	5	3.68	79	58.09
Realtà virtuale	6	4.41	85	62.50
Social media	4	2.94	89	65.44
Videogioco	12	8.82	101	74.26
Web-based intervention	35	25.74	136	100.00

Tabella 1 Interventi digitali – tecnologie Terapie Digitali

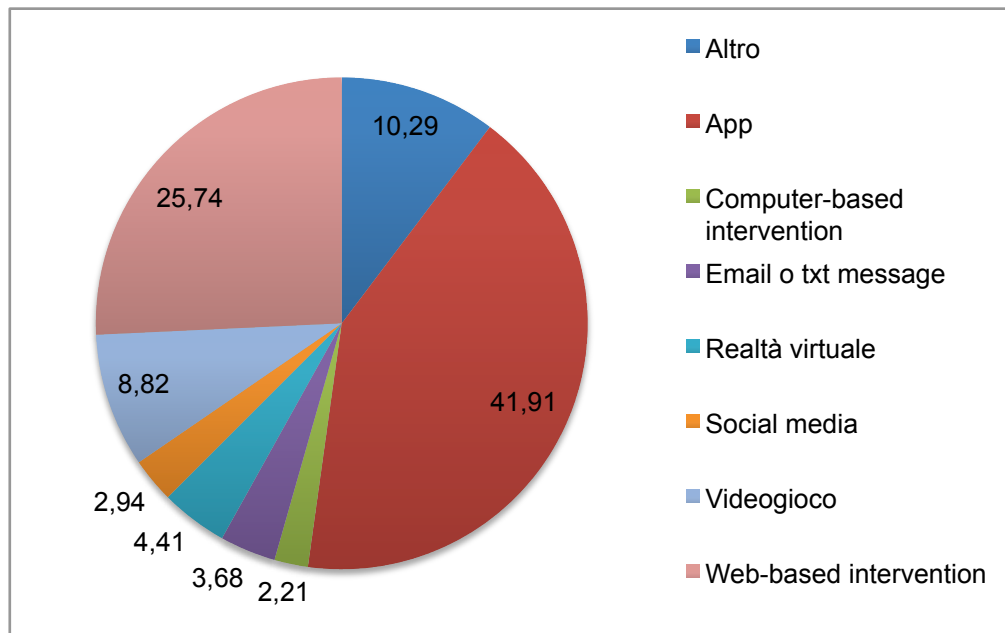


Figura 2 Interventi tecnologici utilizzati nelle DTx (percentuali)

Per quanto concerne le patologie studiate negli studi da noi analizzati, le più presenti sono quelle riguardanti l'area della salute mentale (come i disturbi del neurosviluppo, alzheimer, demenza, epilessia, depressione e ansia" - (D)) che rappresentano il 34,56%. Seguono le patologie croniche e quelle che producono dolore cronico (come quelle relative a diabete, asma, BPCO e le patologie ortopediche - (B)) con il 19,12% e le dipendenze (fumo, consumo di alcol, abuso di sostanze che creano dipendenza - (G)) con il 12,50%. Seguono i problemi legati al sonno (come l'insonnia e tutto quello che riguarda il miglioramento del sonno - (I)) con l'8,8%, all'alimentazione e all'esercizio fisico (come obesità, gestione del peso, nutrizione e attività fisica - (F)) con l'8,09%, le malattie cardiovascolari (come le malattie cardiache, ipertensione e ictus - (C)) con il 7,35%. Il 3,68% degli studi riguardava pazienti con almeno due patologie concomitanti tra quelle indicate (E), mentre il 5,88% riguardava altre patologie diverse da quelle considerate (H). Vedi figura 3.

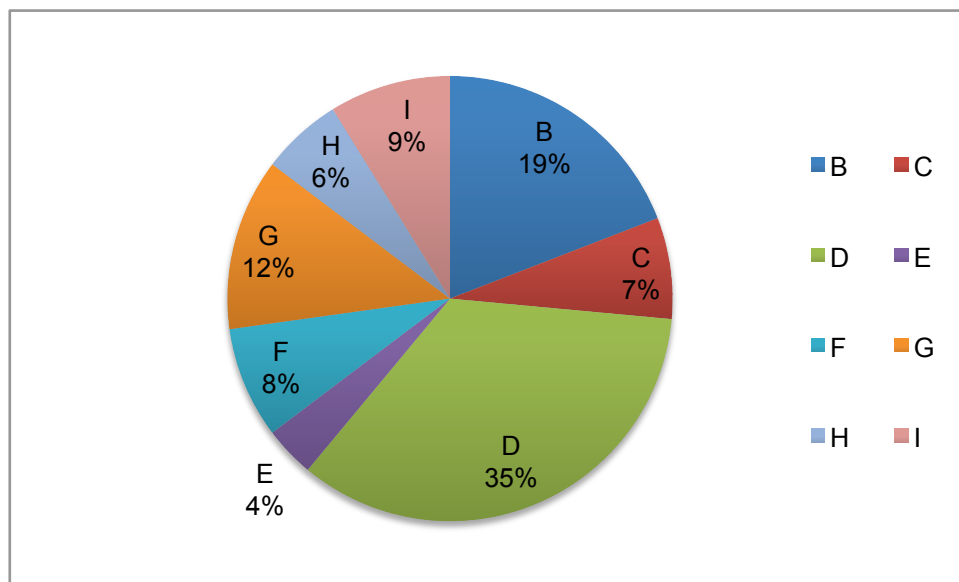


Figura 3 Patologie studiate con terapie digitali

Incrociando la tipologia di intervento con le patologie in cui le terapie digitali sono studiate, emergono alcuni dati interessanti. Per esempio le app sono più frequentemente utilizzate nell'ambito delle patologie/dolori croniche (54% in questa categoria rispetto a circa il 42% sul totale dei 136 studi) e nell'ambito delle patologie associate al sonno (circa il 67% in questa categoria rispetto a circa il 42% sul totale dei 136 studi), i videogiochi nell'ambito della salute mentale (il 21,28% in questa categoria rispetto all'8,82% sul totale dei 136 studi). I messaggi testo si concentrano esclusivamente nell'ambito dell'alimentazione/esercizio fisico (18,18%) e in quello delle dipendenze (17,65%), mentre i sistemi web – based si concentrano nell'ambito della salute mentale (38%). Non si notano differenze nell'uso degli altri interventi tecnologici tra le altre categorie di patologie considerate (vedi figura 4).

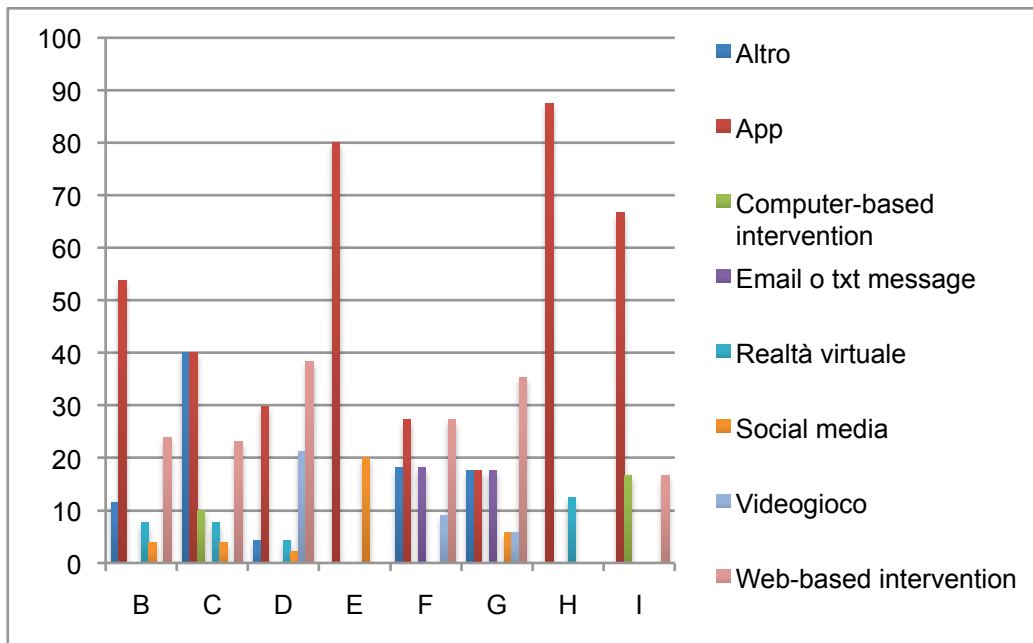


Figura 4 Istogramma utilizzo interventi tecnologici nelle varie patologie

Dalla tabella 2 possiamo vedere come 2 studi su 3 delle Terapie Digitali siano stati attivati dal 2017. Solo il 33,09% degli studi sono iniziati prima del 2017 e questo sta ad indicare come negli ultimi anni le terapie digitali si siano fatte maggiormente strada, e

questo conferma l'attualità e urgenza dell'argomento. Nel 2018 gli studi attivati equivalgono al 16,91%, stessa percentuale che ritroviamo anche nel 2019. Nel 2020, complice la pandemia di COVID-19, abbiamo avuto un incremento e la percentuale di studi iniziati è pari al 24,26%. Dato che vediamo in salita nel 2021, considerando che la percentuale di studi iniziati è già pari all'8,82% (e siamo solo a marzo).

Anno Inizio				
Anno_Inizio	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
2006	1	0.74	1	0.74
2007	3	2.21	4	2.94
2008	1	0.74	5	3.68
2009	1	0.74	6	4.41
2011	4	2.94	10	7.35
2012	1	0.74	11	8.09
2014	3	2.21	14	10.29
2015	5	3.68	19	13.97
2016	7	5.15	26	19.12
2017	19	13.97	45	33.09
2018	23	16.91	68	50.00
2019	23	16.91	91	66.91
2020	33	24.26	124	91.18
2021	12	8.82	136	100.00

Tabella 2 Anno di inizio studi delle Terapie Digitali

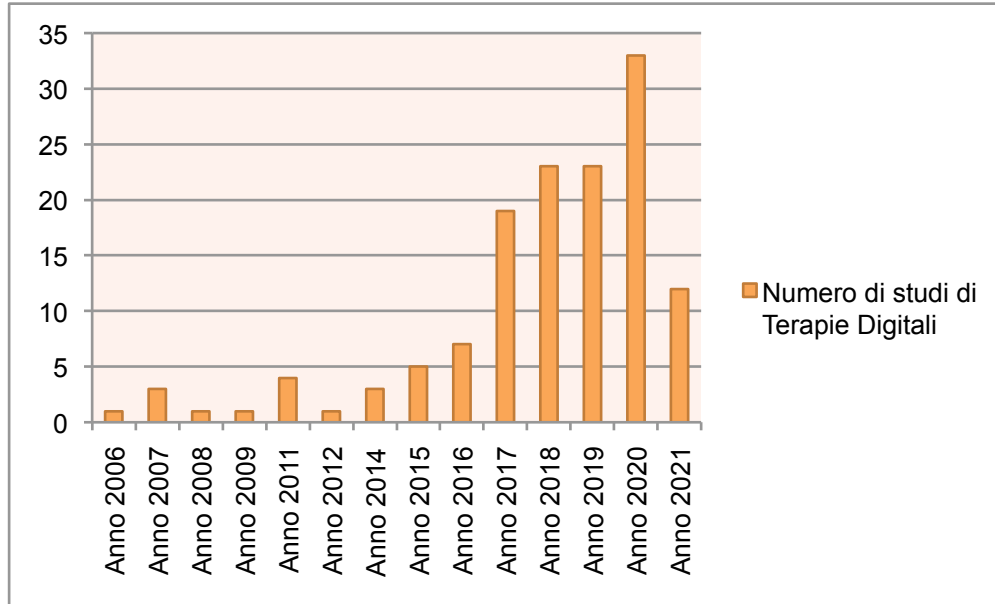


Figura 5 Numero di studi per anno

Dalle nostre analisi abbiamo notato che più si usano tecnologie avanzate e meno pazienti poi vengono arruolati. La tecnologia che ha arruolato meno pazienti è infatti quella dei videogiochi con un numero di 94, si passa poi alla realtà virtuale con circa 108 pazienti, social media e app con 120 e web-based intervention con 131. I numeri dei pazienti coinvolti cominciano a salire con tecnologie di più facile fruizione, 270 pazienti per computer-based intervention, fino ad arrivare a quello con più pazienti coinvolti in assoluto che sono le email e txt message con 480 pazienti.

Status				
Status	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
Active, not recruiting	8	5.88	8	5.88
Completed	46	33.82	54	39.71
Enrolling by invitation	6	4.41	60	44.12
Not yet recruiting	26	19.12	86	63.24

Status				
Status	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
Recruiting	34	25.00	120	88.24
Terminated	4	2.94	124	91.18
Unknown status	12	8.82	136	100.00

Tabella 3 Stato degli studi

Dei 136 studi analizzati, per quanto riguarda lo stato dello studio (inteso come lo stato dell'arruolamento) le informazioni ottenute sono quelle visibili in tabella 3. Solo il 33,82% è stato completato (completed), il 25% sono studi attivi e stanno reclutando (recruiting), mentre il 19,12% sono attivi ma non stanno reclutando (not yet recruiting). Dell'8,82% non si conosce lo stato dello studio (unknown status). Abbiamo poi degli studi attivi ma che non stanno reclutando (active, not recruiting) che corrispondono al 5,88%, e il 4,41% sono quegli studi attivi ma che prevedono il coinvolgimento solo per invito (enrolling by invitation). Una percentuale poi, il 2,94%, corrisponde a quegli studi interrotti (terminated).

Si può quindi affermare che circa il 55% degli studi è in corso (perché probabilmente iniziati in anni recenti), rispetto al 37% completati o interrotti.

Da qualche anno ClinicalTrials.gov ha imposto di pubblicare tutti i risultati degli studi, e quando questi non sono visibili significa che si tratta di studi ancora attivi, studi terminati da breve tempo, o di studi troppo vecchi risalenti al periodo di quando ancora non era obbligatorio scrivere i risultati.

Per quanto riguarda la disponibilità degli studi analizzati, possiamo vedere come solo il 6,62% presenti risultati a differenza del 93,38% che non ne presenta.

Un'altra informazione estraibile da ClinicalTrials.gov è quella che comprende il genere della popolazione in cui la terapia digitale è stata studiata. Il 91,91% degli studi non ha un genere specifico, mentre il 5,88% indica come genere dello studio quello femminile e

questo in corrispondenza di studi che riguardano l’ambito ginecologico e la depressione post-partum. Solo il 2,21% indica come genere dello studio quello maschile.

Un’altra informazione che si desume dalle analisi dei nostri studi riguarda l’età dei partecipanti, come visibile dalla tabella 4.

Age_cat				
Age_cat	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
Adult	11	8.09	11	8.09
Adult, Older Adult	92	67.65	103	75.74
Child	9	6.62	112	82.35
Child, Adult	15	11.03	127	93.38
Child, Adult, Older Adult	7	5.15	134	98.53
Older Adult	2	1.47	136	100.00

Tabella 4 Età delle persone che hanno partecipato agli studi

La fetta più rappresentativa negli studi analizzati è quella degli adulti e degli anziani (adult, older adult) con il 67,65%, seguita da quella dei bambini e degli adulti (child, adult) con l’11,03%. Gli studi sono invece decisamente poco focalizzati sui soli anziani (older adult), solo l’1,47%, segno probabilmente del fatto che questa categoria di persone soffre del cosiddetto “digital divide”. Abbiamo poi la fascia dei soli adulti con un 8,09%, quella dei soli bambini (child) con un 6,62% e quella comprendente bambini, adulti e anziani con 5,15%.

Gli studi clinici randomizzati sono solitamente condotti in diverse fasi, da 0 a IV, in modo da esaminare l’efficacia dell’intervento, la sicurezza e gli eventi avversi sui vari periodi e dimensioni dei campioni di popolazione. Tuttavia gli studi clinici incentrati su dispositivi medici o interventi comportamentali potrebbero non essere condotti in fasi e quindi non presentare informazioni nel campo della fase nel database ClinicalTrials.gov. I dati del nostro studio infatti confermano questo: su 136 di questi, 125 (91,91%) non

hanno informazioni riportate sullo stato dello studio. Da questo si comprende come gli studi più importanti, cioè quelli di fase 1, 2 e 3 siano in realtà quelli presenti in minor numero. Quelli in fase 1 rappresentano l'1,47%, mentre quelli in fase 2 il 2,94% e quelli in fase 3 il 2,21%.

Possiamo vedere inoltre come in media ogni studio abbia arruolato 282 pazienti. Se consideriamo invece la mediana (più indicativa dove invece il campione è più dispersivo) questo valore si attesta a 120. Vediamo quindi la netta differenza nei valori se andiamo a considerare la media o la mediana. Solo $\frac{1}{4}$ degli studi ha reclutato 300 pazienti e un altro quarto più di 300. Il valore medio viene aumentato grazie al fatto che pochi studi hanno reclutato molti pazienti. La media quindi fa notare come siano stati reclutati 282 pazienti, ma il valore mediano di 120 indica l'ampia eterogeneità tra i vari studi. Tant'è che il settantacinquesimo percentile ha un valore vicino a quello della media (300).

L'11,76% degli studi è promosso esclusivamente dall'industria, molto probabilmente digital/tecnologica, mentre il 14,71% da una collaborazione tra l'industria e altre organizzazioni, portando la percentuale di studi in cui l'industria è presente al poco più del 26% degli studi. I restanti studi (73,53%), sono promossi da altre organizzazioni e istituzioni differenti dall'industria, tra cui accademie, società scientifiche, istituzioni pubbliche ma anche ricerca pubblica e indipendente no profit. Le industrie stanno comprendendo come sia fondamentale la sperimentazione clinica per l'efficacia delle terapie digitali, ma purtroppo non è ancora una idea, valore comune. Sicuramente possiamo affermare con certezza che l'industria ha una maggiore attenzione nei confronti di una terapia considerata digitale rispetto a quando si parla di digital health. È fuori discussione che la presenza dell'industria dovrebbe essere maggiore di fronte a una regolazione di queste terapie digitali. Questo perché, se per la messa in commercio di tecnologie come le App sono sufficienti pochi studi, questo non vale per le terapie digitali.

CAPITOLO 6

Conclusioni

Il nostro studio basato sull'analisi di 136 studi clinici randomizzati nel campo della salute digitale, registrati nel database ClinicalTrials.gov, è il primo studio a fare la revisione delle sperimentazioni cliniche sulle terapie digitali. Dalle nostre analisi abbiamo potuto notare come molte terapie definite come digitali in realtà non lo siano, questa affermazione è avvalorata dal fatto che siamo partiti da 560 studi identificati dalla stringa di ricerca e molti di questi sono stati eliminati dall'analisi in molti casi perché non riguardavano propriamente le terapie digitali, fino a rimanere con i già citati 136 studi. Questo è da collegare probabilmente a una conoscenza ancora superficiale della tematica da parte di quelle figure che dovrebbero favorirne la diffusione e lo sviluppo. Manca anche un'adeguata formazione tra i medici, ricercatori e sviluppatori, che se da una parte sono diffidenti rispetto a queste nuove terapie, dall'altra mancano delle basi per comprenderne appieno le potenzialità.

Dalle nostre analisi abbiamo capito come tra gli strumenti utilizzati inizino a farsi largo strumenti innovativi come app, realtà virtuale, videogiochi, a discapito di strumenti più tradizionali come messaggi di testo, email, social media, sistemi basati sul web.

Le patologie dove questi strumenti sono più utilizzati sono quelle dove le terapie cognitive comportamentali e le modifiche degli stili di vita sono già parte integrante del trattamento tradizionale, come nel campo della salute mentale, quello delle patologie croniche e quello delle dipendenze. Questi strumenti, rendendo il paziente più attivo nell'utilizzo della terapia stessa, ne facilita l'utilizzo e l'adesione allo stesso.

Si è notato poi come alcuni strumenti si adattino meglio a determinate patologie, come nel caso dei videogiochi che vengono usati prevalentemente nell'ambito della salute mentale.

Auspichiamo quindi una maggiore diffusione e conoscenza di queste tematiche tra medici, ricercatori e sviluppatori e soprattutto un maggiore ricorso alle sperimentazioni cliniche randomizzate, la metodologia a oggi più solida per validare scientificamente tali terapie.

Bibliografia

- 1 – Mustafa Al-Durra et al., *Nonpublication Rates and Characteristics of Registered Randomized Clinical Trials in Digital Health: Cross-Sectional Analysis*, Journal of Medical Internet Research, 18 dicembre 2018.
- 2 – Krishna Pundi et al., *Characteristics and Strength of Evidence of COVID-19 Studies Registered on ClinicalTrials.gov*, JAMA Internal Medicine, 27 luglio 2020.
- 3 – Christopher W Jones et al., *Characteristics of COVID-19 clinical trials registered with ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis*, BMJ Open, 09 settembre 2020.
- 4 – Jihan Huang et al., *Characteristics of COVID-19 Clinic Trials in China Based on the Registration Data on ChiCTR and ClinicalTrials.gov*, Dove Medical Press, 21 settembre 2020.
- 5 – Autori vari. Instant Book, Digital Therapeutics dalla A alla Z, luglio 2020.
- 6 – Gussoni G (a cura di). *Terapie Digitali, una opportunità per l'Italia*, Tendenze Nuove, gennaio 2021, Passoni Editori.
- 7 – Santoro E. *Digital Health. X Appendice relativa alle nuove parole del XXI secolo*, Enciclopedia Treccani, Roma 2021.

Sitografia

1 – Santoro E., *Le terapie digitali: cosa sono, come funzionano e come si studiano*. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri – Magazine, 21 gennaio 2021. <https://www.marionegri.it/magazine/terapie-digitali>

2 – Santoro E., *Una corsia preferenziale per le terapie digitali*. Forward, dicembre 2019. <https://forward.recentiprogressi.it/it/rivista/numero-16-revolution/articoli/una-corsia-preferenziale-per-le-terapie-digitali/>

3 – Santoro E., *Terapie Digitali un'opportunità per l'Italia*. Osservatorio Terapie Avanzate, 13 gennaio 2021. <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/innovazioni-tecnologiche/terapie-digitali/terapie-digitali-un-opportunita-per-l-italia>

4 – Santoro E., *Il termine "digital health" entra nell'Enciclopedia Treccani come una delle parole del XXI secolo*. Life – Education, 29 gennaio 2021. <https://life.startupitalia.eu/72605-20210121-il-termini-digital-health-entra-nellenciclopedia-treccani-come-una-delle-parole-del-xxi-secolo>