

Tendenze

nuove

n. 2 - 2019

Materiali di lavoro
su sanità e salute
della Fondazione
Smith Kline

Salute Digitale, la corsa è già iniziata...

Tecnologie Digitali per la Salute

Proposta per il Patto per la Salute

2019-2021

Paziente esperto 3.0

Paziente (caregiver) esperto in...

**Apprendimento automatico
in medicina di laboratorio:
valida risorsa o grande bufala?**

***e-Health*: da “banale” termine
di marketing a rivoluzione
epocale del XXI secolo**

**Promises and challenges
of (Immuno)Oncology**

Tendenze nuove

Rivista semestrale online

Issn: 2239-2378

Direttore Responsabile

Giuseppe Recchia

Comitato Editoriale

Alfredo Cesario, Lucio Da Ros, Alberto Malva,
Francesca Maria Quaglia

Comitato Scientifico

Elio Borgonovi, Ovidio Brignoli, Sebastiano Filetti,
Cristina Masella, Francesco Scaglione,
Antonio G. Spagnolo, Giuseppe Turchetti,
Mauro Zamboni

Direzione e Redazione

Fondazione Smith Kline
Via A. Fleming 2, 37135 Verona - Italia
Tel. ++39 045.505199
www.fsk.it - info@fsk.it

Tendenze Nuove

www.tendenzenuove.it

Personalità giuridica riconosciuta
(D.P.R. 917 del 9. 9. 1982)

Registrazione al Tribunale di Bologna
numero 7150 del 14-08-2001

Per le opere presenti in questo sito si sono assolti
gli obblighi dalla normativa sul diritto d'autore
http://www.mulino.it/legale/dl72_04.htm
e sui diritti connessi

<http://www.tendenzenuove.mulino.it/main/info>

Per collaborare alla rivista

“Tendenze nuove” pubblica articoli inviati
alla Redazione info@fsk.it sia su invito
del Comitato Editoriale che spontaneamente.
Il contenuto degli articoli dovrà essere coerente
con le finalità e la missione di Fondazione Smith Kline

Editore

Passoni Editore srl
Via Boscovich 61, 20124 Milano
Tel. (+39) 02 2022941 - Fax (+39) 02 29513121
info@passonieditore.it

Tendenze *nuove*

n° 2 anno 2019

Indice

- Editoriale
Salute Digitale, la corsa è già iniziata...
Giuseppe Recchia
Fondazione Smith Kline, Verona
da Vinci Digital Therapeutics, Milano
- Tecnologie Digitali per la Salute
Proposta per il Patto per la Salute 2019-2021
Giuseppe Recchia
Fondazione Smith Kline, Verona
- *Paziente esperto 3.0*
Paziente (*caregiver*) esperto in...
Gruppo di Lavoro "Paziente Esperto in..." 2018-2019
- Apprendimento automatico in medicina di laboratorio:
valida risorsa o grande bufala?
Giuseppe Lippi
Sezione di Biochimica Clinica, Università degli Studi di Verona,
Verona, Italia

- *e-Health*: da “banale” termine di *marketing* a rivoluzione epocale del XXI secolo

Marco Foschiano

Founder di Hippocrates Tech, the DTx Lab Company

Editor di blogsalutedigitale.it

- Promises and challenges of (Immuno)Oncology

Aurelio Pio Nardoza

Oncology, Novartis Farma SpA, Origgio VA (The author started the preparation of the manuscript while he was working in the Global Clinical development, Bristol-Myers Squibb, Rome)

Maria Sabato

Global Clinical development, Bristol-Myers Squibb, Rome

Cristina Lupini

Global Clinical development, Bristol-Myers Squibb, Rome

Giuseppe Recchia

Fondazione Smith Kline, Verona

Salute Digitale, la corsa è già iniziata...

L'introduzione del volume *“Digital Therapeutics: pharma’s threat or opportunity”*¹ di Paul Simms e Jim O’Donoghue, contiene una delle prime descrizioni di un futuro nel quale la Salute Digitale² ed in particolare una delle sue sottocategorie emergenti, la Terapia Digitale³, avranno raggiunto una sufficiente maturità per rappresentare una situazione di “normalità”.

Gli autori collocano nel 2025 la situazione descritta nella loro presentazione, un futuro di breve - medio termine. Il futuro tuttavia non è distribuito in modo eguale nel mondo, in quanto sono diversi i tempi ed i modi con i quali i paesi disegnano, progettano e attuano le azioni per realizzarlo.

L’implementazione in Germania della nuova legge sulla Sanità Digitale (*Digitales Versorgungsgesetz - DVG*)⁴ che prevede dal 2020 il rimborso delle Terapie Digitali e di altre tecnologie digitali per la salute di provata efficacia per i cittadini tedeschi coperti dalla assicurazione sanitaria pubblica, rappresenta un punto di svolta per il loro ingresso nella pratica medica europea.

Alla stessa data, altri paesi si caratterizzano per il completo “vuoto legislativo”⁵ e si candidano ad una inevitabile alternanza di ritardi e rincorse.

Questo descritto da Simms e O’Donoghue si riferisce al futuro desiderato dei paesi nei quali le attività del suo disegno sono già state pensate, discusse ed avviate e verso il quale stanno orientando azioni e sviluppando iniziative.

Un futuro digitale che interessa tanto la salute quanto lo sviluppo economico e sociale, dove si concentrano sforzi ed investimenti sia a livello pubblico che, soprattutto, privato e che vede il concorso di grandi aziende tecnologiche, nuove imprese di biotecnologia digitale, startup innovative, imprese tradizionali del farmaco tra loro connesse in un nuovo ecosistema di ricerca, sviluppo ed innovazione⁶.

Nei paesi del ritardo e della rincorsa, il futuro viene osservato come sorpresa, con poca o senza consapevolezza del fatto che rappresenti la conseguenza della azione individuale e collettiva del paese al quale si appartiene.

Con la loro autorizzazione, proponiamo la narrazione della situazione descritta dagli autori, nella quale - con la speranza e l'augurio che il ritardo del nostro paese non vada oltre gli anni '20 - abbiamo dovuto spostare alla seconda metà del nuovo decennio le lancette del tempo.

La corsa è già iniziata...⁶

Siamo nella seconda metà degli anni 20 e le terapie erogate per via digitale fanno ormai parte della nostra normale esperienza sanitaria.

Lo *smartphone*, che già rappresentava il nostro primo punto di riferimento in tema di salute, è stato ora elevato al ruolo di guida per la gestione della nostra salute e delle nostre condizioni personali.

Questo dispositivo ci offre terapie e consigli, sia a livello conscio che inconscio, è informato su quando abbiamo preso le nostre medicine, ci mostra come rendere ottimale il nostro stile di vita, ci indica i dosaggi dei nostri farmaci e ci invita a consultare il medico quando rileva dati anomali, diventando in tal modo il riferimento generale per la nostra assistenza sanitaria.

Stiamo assistendo all'emergere del gemello digitale (*digital twin*), una versione virtuale di noi stessi che può "provare" per nostro conto le terapie prescritte prima di essere realmente assunte.

Diversamente dal passato, per valutare e prendere decisioni terapeutiche i medici ora utilizzano anche i dati dei nostri dispositivi, come ad esempio l'*Apple Watch*, in grado di rilevare diversi parametri biologici e funzioni vitali e di segnalare i segni premonitori di numerose patologie.

I medici raccomandano abitualmente ai propri pazienti servizi digitali per il monitoraggio delle condizioni di salute e trattamenti che - in molti casi - non prevedono un principio attivo chimico o biologico, ma digitale.

Per loro natura, queste terapie sono in grado di generare in tempo reale dati che possono essere interpretati con sistemi di *deep learning* e che consentono agli operatori sanitari di automatizzare aspetti routinari della cura, ad esempio per mezzo di avvisi e consultazioni attraverso *chatbot*, i quali possono fornire ai pazienti gran parte delle informazioni di cui hanno bisogno per restare aderenti alle prescrizioni delle loro cure.

Le tecnologie digitali possono in tal modo agire da *moltiplicatore di forza* per il medico e l'infermiere, i quali riescono a concentrare il loro tempo e impegno sui pazienti con i disturbi più complessi e con maggior bisogno dei loro interventi.

Quando appropriato, un sistema di Intelligenza Artificiale avverte il medico della necessità del suo intervento personale sul paziente e lo assiste nel prendere decisioni rapide, in linea con le procedure migliori e più appropriate.

Accanto agli operatori sanitari, anche i pagatori fanno ora affidamento sulla disponibilità di queste grandi quantità di dati, generati dalle tecnologie digitali nel contesto della reale pratica medica e li utilizzano come parte integrante per le negoziazioni “basate sui risultati” dei prezzi delle diverse terapie, senza alcun aggravio operativo per la gestione sanitaria.

Le Terapie Digitali sono divenute una componente fondamentale degli interventi forniti dai servizi sanitari - pubblici e privati - in quanto hanno dimostrato il proprio valore terapeutico, fornendo risultati migliori rispetto ai soli farmaci quando usate in combinazione oppure risultati simili a costi molto inferiori quando usate in sostituzione dei farmaci.

E di conseguenza i ritorni economici delle Terapie Digitali sono aumentati in modo esponenziale da quando pagatori ed enti di HTA ne hanno constatato in modo definitivo il valore nel raccomandarli e prescriverli.

In generale, disponiamo ora di un sistema sanitario molto più dinamico e proattivo, nel quale i cittadini - realmente coinvolti ed *empowered* - prevenono e si prendono cura in modo attivo delle loro malattie e della loro terapia.

I sistemi sanitari, da anni sottoposti a crescenti pressioni economiche da parte di una popolazione che invecchia e gravata dal peso sempre maggiore delle malattie croniche, ora possono operare meglio con meno risorse.

Ed i pazienti possono godere di un maggior numero di anni in benessere rispetto a quanto avrebbero potuto aspettarsi solo pochi anni prima, nel 2020...

Bibliografia

1. Simms P, O'Donoghue J. *Digital Therapeutics: pharma's threat or opportunity* <https://www.s3connectedhealth.com/resources/white-papers/digital-therapeutics-pharmas-threat-or-opportunity/> (2019)
2. Goldsack J. Digital Health, Digital Medicine, Digital Therapeutics (DTx): What's the difference? <https://medium.com/digital-medicine-society-dime/digital-health-digital-medicine-digital-therapeutics-dtx-whats-the-difference-92344420c4d5> (2019)
3. Digital Therapeutic Alliance. Digital Therapeutics: Combining Technology and Evidence-based Medicine to Transform Personalized Patient Care. https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2018/09/DTA-Report_DTx-Industry-Foundations.pdf (2018)

4. Deutscher Bundestag. Digitale-Versorgung-Gesetz-DVG. <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/19/148/1914867.pdf> (2019)
5. Sergio Pillon. Sanità digitale: la nuova legge tedesca e il vuoto legislativo dell'Italia. <https://www.agendadigitale.eu/sanita/sanita-digitale-la-nuova-legge-tedesca-e-il-vuoto-legislativo-delitalia/> (2019)
6. Accenture. The race is on. Taking advantage of digital platforms for medical technology. https://www.accenture.com/_acnmedia/pdf-77/accenture-medical-technology-digital-platforms.pdf (2018)

Giuseppe Recchia

*Fondazione Smith Kline, Verona
daVinci Digital Therapeutics, Milano*

Tecnologie Digitali per la Salute

Proposta per il Patto per la Salute 2019-2021

Il progressivo invecchiamento della popolazione ed il conseguente aumento di malattie croniche e degenerative, in un contesto di risorse sempre più scarse rappresentano la sfida principale per la sostenibilità del sistema sanitario.

La risposta a tale situazione deve basarsi sia su maggiore efficienza dell'assistenza sanitaria da parte delle istituzioni e dei professionisti e sulla razionalizzazione delle risorse economiche che sullo sviluppo di un nuovo atteggiamento del paziente nei confronti della malattia e sulla terapia.

La trasformazione digitale che negli scorsi anni ha interessato diversi settori della vita quotidiana interessa ora anche salute e sanità (*Digital Health*) e può rappresentare - attraverso la rete ed i dispositivi di nuova generazione connessi ad essa quali *tablet*, *smartphone*, sensori e l'*Internet of Things* più in generale - una soluzione per vincere la sfida della sostenibilità nel settore sanitario.

Un ruolo centrale in questo scenario, rapidamente evolutivo, è rappresentato dalla Sanità in Rete (*Connected Care*), che ponendo il paziente al centro del sistema della salute, può favorire lo sviluppo di modelli organizzativi che favoriscano l'integrazione delle cure tra ospedale, territorio ed emergenza, abilitando l'*empowerment* del paziente.

Già oggi la grande maggioranza dei professionisti della salute utilizza canali digitali per la comunicazione con i propri assistiti (85% dei medici di famiglia utilizzano *email*, il 65% SMS ed il 64% *WhatsApp*¹).

L'utilizzo strutturato di tecnologie digitali tra medico e paziente, ad esempio in forma di applicazioni mobili condivise tra medico di famiglia e

1. Politecnico di Milano - Rapporto dell'Osservatorio Innovazione Digitale in Sanità 2019

propri assistiti collegate al Fascicolo Sanitario Elettronico, può favorire tale evoluzione. Attraverso l'accesso digitale da parte del paziente al proprio medico (ed ai colleghi con i quali lavora nel caso di assenza) possono essere gestiti molti dei contatti e delle visite che oggi avvengono attraverso la presenza fisica dell'assistito in ambulatorio, in tal modo annullando le distanze fisiche, riducendo parte del carico amministrativo e liberando pertanto tempo ed energia che il medico può dedicare alla gestione dei pazienti con problemi di maggior complessità.

Le tecnologie digitali ed il Fascicolo Sanitario Elettronico quale strumento principale di raccolta delle informazioni e di comunicazione tra gli operatori del sistema e con il cittadino/paziente, rappresentano pertanto condizioni abilitanti per una trasformazione del rapporto tra medici e paziente e per favorire un processo di integrazione dei diversi modelli assistenziali territoriali e di emergenza, includendo nativamente il supporto della tecnologia per garantire la continuità di cura per tutti i pazienti, soprattutto quelli cronici.

Inoltre l'utilizzo di tali tecnologie può consentire sia una attività di Teleassistenza - un sistema socioassistenziale per la presa in carico della persona anziana o fragile a domicilio, tramite la gestione di allarmi, di attivazione dei servizi di emergenza, di chiamate di supporto da parte di un centro servizi, attualmente presenti in Italia come progetti pilota - che di vera e propria Terapia Digitale, realizzata da algoritmi sviluppati in modo collaborativo da medici specialisti, medici di famiglia, pazienti e *caregiver* per offrire al paziente nuove opzioni terapeutiche in grado di superare e talora eliminare i limiti all'accesso a interventi specialistici con una efficacia pari a quella erogata in modalità tradizionale.

Il **Patto per la Salute 2019 - 2021** rappresenta una opportunità per l'avvio di una sperimentazione dell'utilizzo delle tecnologie digitali quali mezzo per sviluppare le nuove modalità di relazione e di servizio tra paziente e medico lungo tutte le fasi del percorso di salute, dall'accesso ai dati sanitari, all'utilizzo dei servizi, al monitoraggio dello stato di salute, delle terapie e degli esiti e di teleassistenza per l'attivazione dei servizi di emergenza.

Paziente esperto 3.0

Paziente (*caregiver*) esperto in...

Il presente documento nasce da due *workshop* “Paziente Esperto in...” organizzati da Fondazione Smith Kline, il 15 maggio 2018 a Milano e il 19 giugno a Roma e sviluppa, integrandolo, il documento di posizione del Gruppo di Lavoro “Paziente Esperto 2017” (“Paziente Esperto”: Perché? Chi? Come? Verso una definizione condivisa) realizzato a partire dalla Tavola Rotonda tenutasi il 22 settembre 2016 a Milano (http://expertpatient.cloud/wp-content/uploads/2017/03/Paziente_Esperto_Versione-2_0.pdf).

Gli obiettivi principali del progetto erano raggiungere una definizione comune e condivisa di paziente esperto e l’individuazione dei principali requisiti di un percorso formativo per i pazienti esperti.

A partire da questo documento gli ulteriori obiettivi/passi saranno:

- favorire lo sviluppo del ruolo di paziente esperto in Italia
- realizzare lo sviluppo di un numero rappresentativo di “Pazienti Esperti in...” alcune patologie di elevato impatto sociale
- elaborare un percorso formativo, conoscitivo ed esperienziale, comune alle diverse malattie e specifico per alcune di esse
- sviluppare modalità di certificazione delle conoscenze e delle esperienze del “Paziente esperto”

1. Il Paziente Esperto: Chi?

Secondo quanto riportato nel **Documento di posizione del Gruppo di Lavoro “Paziente Esperto 2017”**, il termine *paziente esperto* è stato creato nel 1985 dal prof. David Tucket dell’Università di Cambridge. Secondo Tucket le

cure mediche sarebbero più efficaci se i medici riconoscessero i pazienti come esperti delle proprie patologie (Fisher 1987, Science Museum senza data).

Il termine è stato successivamente utilizzato nel 1999 e nel 2001 dal Ministro per la salute britannico (Secretary of State for Health, 1999) in documenti volti alla promozione della salute che definivano i pazienti esperti come *"People who have the confidence, skills, information and knowledge to play a central role in the management of life with chronic diseases"*.

A questa accezione centrata sul miglioramento della gestione della propria patologia, sono nel tempo state formulate definizioni che considerano paziente esperto chi mette le conoscenze acquisite attraverso l'esperienza diretta della patologia a disposizione *della comunità scientifica, dei pazienti, di altri che possono trarne vantaggio o beneficio* (Taranto 2016).

Seguendo questo filone, è stato redatto il documento di posizione del **Gruppo di Lavoro "Paziente Esperto 2017"** e il presente documento che si propone di approfondire ulteriormente il potenziale ruolo di questa nuova figura nel processo di presa in carico.

2. Il "Paziente Esperto in...": Perché?

La tutela della salute in senso moderno si è sviluppata sul principio della positivista *evidence-based medicine* che consiste nel ricercare riscontri "oggettivi" in termini di recupero, mantenimento, promozione della salute. Ciò ha costituito un indubbio passo avanti, ma ha portato nel tempo a sottoestimare o a trascurare gli aspetti soggettivi che riguardano lo stato di salute.

Di fronte agli indubbi progressi delle conoscenze nel campo della tutela della salute, oggi l'attenzione si sta spostando sempre più verso i soggetti che sono destinatari dei servizi di tutela della salute, i soli che sono in grado di valutare congiuntamente gli aspetti oggettivi e quelli soggettivi del proprio stato di salute. Il medico, l'infermiere, ogni altro operatore della salute può mettere in campo conoscenze, capacità, competenze e può valutarne la qualità misurata con varie metodologie, tecniche e strumenti, ma è il paziente che può aggiungere a questa valutazione la propria percezione dei cambiamenti che le prestazioni e i servizi determinano sul suo "sentirsi più o meno bene". Questa evoluzione si colloca anche nella definizione applicata al tema della disabilità secondo il modello bio-socio-psicologico accolto dalla classificazione ICF (Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute), secondo cui essa è determinata dalle caratteristi-

che biologiche e psicologiche dell'individuo e dalle sue relazioni con l'ambiente. Tale definizione si applica anche al più generale tema della salute che è percepita da ogni individuo come relazione equilibrata del proprio corpo e della propria mente con l'ambiente in cui egli vive: famiglia, ambiente scolastico, ambienti sociali, ambiente di lavoro, ambiente di svago, etc.

In questo approccio, che è allo stesso tempo di carattere medico-scientifico, antropologico, sociologico, filosofico-religioso, va ridefinito il ruolo del paziente esperto che deve avere conoscenze specifiche rispetto alla propria malattia o alla propria condizione di salute (*expertise*) e che è in grado di mettere in campo il proprio vissuto quotidiano come conseguenza dei trattamenti ai quali è sottoposto, siano essi di tipo farmacologico, chirurgico, ricostruttivo, riabilitativo (*experience*). **L'insieme di conoscenze (*expertise*) e di esperienza (*experience*) può essere attribuito al paziente o al *caregiver*** che è a diretto contatto con alcuni gruppi di pazienti (bambini, persone con disabilità intellettiva, persone con patologie degenerative o patologie croniche invalidanti che alterano la percezione della propria condizione).

Il ruolo del “Paziente (*caregiver*) esperto in...”

Il ruolo del paziente (*caregiver*) “esperto” si inserisce anche in due filoni teorici che caratterizzano l'economia e in generale la società: quello dell'economia dei servizi, secondo la quale la produzione è intrinsecamente collegata al godimento del servizio, e quello della co-produzione, che implica un intervento attivo da parte del destinatario dell'azione. Secondo questi filoni teorici, che hanno immediate e rilevanti implicazioni pratiche, il miglioramento della risposta ai bisogni reali presuppone il passaggio:

- da una logica secondo cui “chi è in possesso delle conoscenze e competenze” (medico, infermiere, altro operatore sanitario o socio-sanitario) è in grado di interpretare la natura dei bisogni sulla base della capacità di indicatori di salute o dell'ascolto del paziente ed è in grado di valutare gli effetti dei propri atti (relazione unidimensionale)

- a una logica secondo cui “chi è in possesso delle conoscenze e competenze” (medico, infermiere, altro operatore sanitario o socio-sanitario) e il “paziente (*caregiver*) esperto” esplicitano il bisogno reale nei suoi elementi oggettivi e soggettivi e valutano i risultati oggettivi e soggettivi dei trattamenti, “**insieme e interagendo**”.

La comprensione e l'accettazione di questo passaggio è il presupposto affinché i professionisti (medici, infermieri, altri operatori sanitari o socio-sanitari), i *manager* di vario livello delle strutture che erogano servizi (osped-

dali, ambulatori, aziende sanitarie), coloro che devono decidere le politiche di tutela della salute a livello locale, regionale, statale, sovranazionale (ad esempio UE) considerino il coinvolgimento (*involvement*), l'assunzione di responsabilità (da *compliance* a *engagement*), la partecipazione con ruolo attivo e non passivo (*empowerment*) del paziente o del *caregiver*:

- non come ulteriore complicazione nel processo di cura
- ma come contributo utile ad aumentare il livello di **efficacia dell'assistenza** e, non di rado, a migliorare l'**efficienza, a ridurre i costi, favorire la sostenibilità**.

Perciò il "paziente (*caregiver*) esperto" e le associazioni che rappresentano i pazienti non devono assumere mai un atteggiamento rivendicativo, ma di critica costruttiva e di collaborazione, che si esprimono tramite la segnalazione di ciò che deve e può essere migliorato e proposte concrete su come migliorare.

Il paziente (*caregiver*) esperto e le associazioni che rappresentano i pazienti conoscono i diritti dei pazienti garantiti dalla normativa di ogni Paese e allo stesso tempo sono consapevoli del fatto che il miglioramento è un processo che tiene conto degli ostacoli (ad esempio finanziari o di strutture obsolete), delle resistenze (che vanno superate), di ostacoli (che devono essere rimossi o aggirati), delle alleanze che è necessario costruire.

Il paziente (*caregiver*) esperto e le associazioni che rappresentano i pazienti sono una preziosa fonte di **soluzioni "creative e innovative"** che possono nascere da chi vive in una determinata condizione di salute.

Centralità del "Paziente (*caregiver*) esperto in..."

La presenza di "pazienti (*caregiver*) esperti in ..." è la condizione essenziale per rendere concreto il principio della "**centralità del paziente**" che è presente in molte normative (nazionali e regionali), dichiarazioni (di organismi internazionali e nazionali), documenti di organizzazioni pubbliche e private che operano nel campo della tutela della salute.

La "centralità del paziente" richiede che **il ruolo del paziente** in generale, e non solo di quello qualificato come "esperto in...":

- diventi parte integrante della **formazione formale** (nei corsi di laurea), **non formale** (iniziative di formazione strutturata senza titoli legalmente riconosciuti, ma ad esempio con soli certificati di frequenza), e **informale** (acquisita sul campo o in gruppi e comitati di studio, progettazione, miglioramento) di medici, infermieri, altri operatori sanitari e socio-sanitari, in generale persone che entrano in contatto con il paziente;

- favorisca la diffusione e il consolidamento di atteggiamenti di “**ascolto attento**” del paziente, che è qualcosa di più della semplice anamnesi e della descrizione dei sintomi: purtroppo tale atteggiamento confligge con i vincoli di tempo derivanti da un’eccessiva pressione sull’efficienza, la riduzione dei costi, nonché la carenza di personale in molte strutture.

“**Centralità del paziente**” e “**atteggiamento di ascolto attento**” significano passare da una logica secondo cui “*tu (paziente) ascolti me (medico, infermiere, altro operatore sanitario e socio-sanitario) perché io so cosa ti serve*” a una logica secondo cui “*io (medico, infermiere, etc.) ascolto te (paziente) per capire meglio il tuo bisogno, condividere insieme le migliori risposte, fornirti tutte le informazioni utili e agevolare l’accesso alle cure*” (per esempio tramite percorsi di presa in carico). Un passaggio che significa non solo riconoscere le conoscenze e le esperienze di vita del paziente, ma riconoscerne la piena dignità come persona.

L’allungamento della vita, la crescente efficacia dei trattamenti di patologie acute che in passato portavano alla morte, lo sviluppo di conoscenze che consentono di affrontare con successo condizioni di disabilità hanno determinato un’evoluzione verso la prevalenza di condizioni di cronicità e multicronicità. In questo contesto è necessario distinguere le figure di:

- paziente (*caregiver*) esperto in una **specificata patologia**
- paziente (*caregiver*) esperto in **condizioni di cronicità o comorbidità**, il che aumenta il grado di difficoltà nella definizione delle conoscenze, competenze, esperienze che esso deve avere per dare un effettivo contributo positivo agli erogatori di servizi assistenziali
- paziente (*caregiver*) esperto in una **patologia rara**, poiché queste patologie spesso hanno carattere sistemico e quindi richiedono approcci terapeutici che, oltre ad essere efficaci, tengano conto di una molteplicità di effetti collaterali che possono essere individuati solo nella vita quotidiana.

Sono moltissime le ricerche che correlano la salute a fattori ambientali e più in generale a condizioni di fragilità delle persone determinate da povertà, solitudine, vita in ambienti degradati, disoccupazione, malnutrizione, immigrazione, in generale deprivazione. Perciò oltre alle figure di pazienti (*caregiver*) “esperti in” occorre pensare anche a figure di “**mediatori delle condizioni di fragilità**” che aiutino medici, infermieri, altri operatori sanitari o socio-sanitari a individuare l’approccio più efficace per persone in condizioni di fragilità che in genere non è quello astrattamente più efficace sul piano delle evidenze generate dalla sperimentazione clinica e dall’assistenza garantita a persone che non vivono in condizioni di fragilità.

La centralità del paziente deve essere declinata:

- **in senso orizzontale**, in quanto cultura che deve diffondersi nelle strutture di erogazione di prestazioni e servizi,

e

- **in senso verticale**, riferito all'intera filiera che passa dalla ricerca di base (quella guidata da "curiosità e intuito dei ricercatori") alla ricerca traslazionale (che ha la finalità di trasferire conoscenze alla pratica clinica), ai modelli assistenziali, al monitoraggio, controllo, valutazione degli esiti di salute.

La presenza di pazienti (*caregiver*) che hanno interessi, conoscenze, esperienze in ognuna di queste fasi è condizione per innalzare i livelli effettivi di assistenza. Perciò essa deve entrare sempre più frequentemente nei protocolli di ricerca di base (non sono rari gli esempi di ricercatori che hanno sviluppato interessi in campi di ricerca perché motivati da pazienti incontrati nella propria vita), di ricerca traslazionale (in modo da porre quesiti più diretti ed essenziali), assistenziali (per coinvolgere e responsabilizzare i pazienti e gli erogatori di prestazioni e servizi), di monitoraggio, controllo e valutazione (per individuare gli indicatori più significativi in termini di condizione di salute realmente percepita dai pazienti).

3. Il "Paziente esperto in...": Come?

Profilo di competenze del "Paziente esperto in..."

Dalla tavola rotonda "Paziente Esperto - verso una proposta di una definizione condivisa" tenutasi in data 22 settembre 2016 che ha visto riunirsi un *pool* di esperti di varia estrazione, Aziende Farmaceutiche, Associazioni di Pazienti, Rappresentanti di Istituzioni per il cittadino ed Accademici e dalla successiva analisi di approfondimento si è ricavato il seguente profilo di competenza del paziente esperto:

Competenze¹

1. Gestire efficacemente la propria patologia o aiutare un'altra persona a gestire la propria patologia

1. La competenza "1" è considerata prerequisito essenziale per la qualifica di paziente esperto; a quella deve inoltre associarsi almeno una delle altre competenze principali. La certificazione viene concessa a chi dimostra di padroneggiare tutte le relative attività, con l'eccezione spiegata in seguito per la competenza "2".

2. Informare altri pazienti e/o i loro familiari su come gestire efficacemente una patologia
3. Contribuire al miglioramento dei servizi medici e assistenziali rivolti ai pazienti
4. Contribuire alle attività di associazioni di pazienti
5. Collaborare alla realizzazione di sperimentazioni cliniche relative a farmaci, tecniche e dispositivi medici e alla farmacovigilanza

Il documento di lavoro elencava inoltre per ciascuna delle competenze identificate le relative sotto-attività, la cui individuazione risulta necessaria per la realizzazione del disciplinare richiesto dalla norma ISO/IEC 17024:2012, promossa dall'*International Organization for Standardization di Ginevra*², che stabilisce i requisiti per gli organismi che operano nella certificazione delle persone.

Le tabelle di seguito riportate, tratte dal documento di posizione del Gruppo di Lavoro "Paziente Esperto 2017" descrivono le sotto-attività relative a ciascuna competenza:

1. Gestire efficacemente la propria patologia o aiutare un'altra persona a gestire la propria patologia

- A. Interagire attivamente con il proprio medico segnalando ogni effetto delle cure che può essere rilevante per un loro adeguamento
- B. Seguire in modo preciso le prescrizioni (*compliance*)
- C. Rilevare con precisione gli effetti delle terapie con riferimento alle principali funzioni quotidiane
- D. Mantenere i contatti con altri pazienti per confrontarsi sugli effetti delle terapie

2. Informare altri pazienti e/o i loro familiari su come gestire efficacemente una patologia³

- A. Tenersi informati sulle patologie e le terapie dei pazienti con cui si svolge attività
- B. Utilizzare i *social media* e tenere rapporti coi *media* per diffondere

2. <http://www.iso.org/iso/home/about.htm>

3. Tenuto conto della crescente rilevanza della comunicazione tramite *social media*, è possibile essere certificati su questa competenza dimostrando di padroneggiare solo le attività A e B. In questo caso la descrizione della certificazione farà riferimento ai *social media*.

informazioni su patologia, terapia, strategie di fronteggiamento della patologia, stili di vita salutari, strutturazione dei servizi socio-sanitari e dare supporto ai pazienti e/o ai loro familiari, senza mai sostituirsi al consiglio del medico.

C. Svolgere colloqui individuali con pazienti e/o con i loro familiari per condividere informazioni su patologia, terapia, strategie di fronteggiamento della patologia, stili di vita salutari, strutturazione dei servizi socio-sanitari e dare supporto ai pazienti e/o ai loro familiari, senza mai sostituirsi al consiglio del medico.

D. Tenere riunioni con piccoli gruppi di pazienti e/o loro familiari per condividere informazioni su patologia, terapia, strategie di fronteggiamento della patologia, stili di vita salutari, strutturazione dei servizi socio-sanitari e dare supporto ai pazienti e/o ai loro familiari, senza mai sostituirsi al consiglio del medico.

E. Partecipare ad eventi pubblici come *testimonial* ed esperto

3. Contribuire al miglioramento dei servizi medici e assistenziali rivolti ai pazienti

A. Raccogliere le opinioni di altri pazienti su servizi medici e assistenziali

B. Mettere a punto idee o progetti di miglioramento dei servizi medici e assistenziali

C. Condividere le proprie idee o progetti di miglioramento con altri pazienti

D. Promuovere idee o progetti di miglioramento concordati con altri pazienti presso le autorità mediche e/o i servizi sociali e sanitari

E. Partecipare alla sperimentazione di modelli di assistenza sanitaria e socio-sanitaria

4. Contribuire alle attività di associazioni di pazienti

A. Partecipare alla definizione degli obiettivi e delle strategie di un'associazione e alla loro valutazione

B. Collaborare con altri pazienti ed esperti allo sviluppo e/o diffusione di informazioni e materiali informativi e pubblicitari relativi all'associazione

C. Svolgere per conto di un'associazione attività verso pazienti e pubblico in generale

D. Svolgere per conto di un'associazione attività verso autorità pubbliche, responsabili di servizi sanitari e di assistenza, case farmaceutiche, altri aventi causa

5. Collaborare alla realizzazione di sperimentazioni cliniche relative a farmaci, tecniche e dispositivi medici e alla farmacovigilanza⁴

A. Tenersi informati sullo stato della ricerca e delle terapie sulle patologie di interesse

B. Collaborare con ricercatori e personale sanitario alla definizione degli obiettivi e delle modalità di svolgimento delle sperimentazioni

C. Partecipare a comitati etici e commissioni regolatorie in ambito di sperimentazioni cliniche

D. Condividere con altri pazienti informazioni sulle caratteristiche delle sperimentazioni

E. Contribuire alla raccolta di informazioni sugli effetti dei farmaci, tecniche o strumenti sanitari

Il modello proposto per la descrizione delle competenze permette una certificazione ‘componibile’ vale a dire che ogni paziente può riconoscere e indicare di essere certificato solo su quelle di interesse specifico o di maggiore *expertise* e di aggiungerne altre nel tempo. Non esiste cioè un unico *paziente esperto certificato*, ma tanti diversi pazienti esperti ciascuno dei quali certificato in una o più competenze.

Il paziente esperto può essere remunerato per il tempo dedicato all’attività di ricerca, di divulgazione o di formazione e per i costi diretti e indiretti sostenuti (Bodini *et al.*, 2018⁵).

Nello svolgimento di queste sotto-attività, il paziente (*caregiver*) esperto dovrebbe svolgere le seguenti funzioni al fine di contribuire al miglioramento dei servizi:

- **Elaborare e proporre modalità con le quali i pazienti si rapportano al proprio medico:** infatti non è facile far accettare a professionisti formati con la logica del “tu ascolti quello che ti dico e ti prescrivo” una logica di “io ascolto te e insieme troviamo la risposta giusta ai tuoi bisogni reali”.

- **Contribuire a momenti di comunicazione/condivisione/formazione di altri pazienti,** anche tramite la partecipazione attiva nella vita delle **associazioni**, per diffondere la cultura della collaborazione con il sistema di tutela della salute e non di rivendicazione o contrapposizione con esso.

4. La certificazione sulla competenza “5” richiede la preliminare frequenza di corsi specialistici sui processi di ricerca e sperimentazione clinica del farmaco.

5. Bodini R, Marvisi M, Andreoli C, et al. Evoluzione dei ruoli del paziente nella ricerca e nella terapia farmacologica. Patient engagement, patient input, expert patient. *GIHTAD* 2018; 11: 4

- **Contribuire a ristabilire e consolidare il rapporto di fiducia tra pazienti ed erogatori dei servizi** che in parte è venuto meno nei modelli assistenziali che hanno privilegiato il rapporto anonimo, l'efficienza, la medicina difensiva: ciò è possibile se rimangono chiari il ruolo dell'erogatore di prestazioni e servizi e quello del "paziente (*caregiver*) esperto in".

- **Partecipare alla costruzione dei protocolli di ricerca di base, ricerca traslazionale, modelli e approcci assistenziali, monitoraggio, controllo e valutazione degli esiti di salute** portando non la propria esperienza personale, ma la capacità di interpretare le uniformità e le differenze dei pazienti che si trovano in condizioni di salute simili.

- **Diventare stimolo e attivatore di processi di cambiamento dei modelli assistenziali e di approccio al paziente:** molte ricerche in campo manageriale e organizzativo evidenziano che le strutture di offerta tendono a irrigidirsi e a riprodurre comportamenti del passato, mentre le esigenze dei pazienti si modificano con continuità e sono lo stimolo più potente per sostenere l'innovazione e il cambiamento. Perciò sarebbe auspicabile sollecitare la formazione "continua" dei nuovi pazienti e la partecipazione alle attività delle associazioni di pazienti e favorire il ricambio generazionale alla loro guida.

Percorso di apprendimento del "Paziente (*caregiver*) esperto in..."

Solo raramente il "paziente (*caregiver*) esperto in..." si forma individualmente, più spesso si forma partecipando alla vita attiva delle associazioni e può trovare spazi se si genererà un "ecosistema" che riconosca il ruolo positivo di queste figure. Un ecosistema che è tale se è in grado di prevenire e combattere forme di "personalismi" non di rado presenti anche nelle associazioni di pazienti e in generale nel cosiddetto mondo del *non profit* o terzo settore. Il paziente (*caregiver*) esperto è infatti una persona dotata di equilibrio che sa uscire dalla propria condizione e stabilire relazioni con tanti soggetti diversi. È quindi una persona dotata di empatia, oltre che di conoscenze ed esperienze.

Il processo per diventare "paziente (*caregiver*) esperto in..." si articola nelle seguenti fasi:

- **L'individuazione dei pazienti (*caregiver*)** candidati a diventare "paziente (*caregiver*) esperto in..." può avvenire attraverso:
 - **Segnalazione da parte delle associazioni** di pazienti delle persone che hanno dimostrato particolari conoscenze e competenze e che

perciò sono potenzialmente idonee a seguire processi formativi specifici. Nel caso molto frequente di più associazioni di pazienti affetti dalla medesima patologia le segnalazioni possono derivare da ognuna di esse. Anche nel caso di associazioni che hanno storie, finalità e modalità di operare divergenti sarebbe auspicabile che si stabiliscano convergenze nella scelta delle persone più adeguate per attitudini e per disponibilità a formarsi in qualità di pazienti (*caregiver*) esperti in.

- **Autocandidatura da parte di pazienti (*caregiver*)** che, pur non facendo parte di associazioni, hanno dimostrato una particolare capacità di ricerca di informazioni, condivisione di esperienze, individuazioni di centri specializzati, sperimentazione diretta di terapie sotto il controllo di medici.

• **Formazione con “percorsi” articolati in diversi stadi e con diversa durata in relazione alla complessità dei contenuti:** tipicamente per (i) formazione di altri pazienti e delle associazioni, (ii) coinvolgimento nella definizione di protocolli assistenziali, (iii) partecipazione alla formazione di medici, infermieri, altri operatori sanitari o socio-assistenziali (universitari o post-universitari), (iv) partecipazione alla definizione di protocolli di ricerca traslazionale di base, (v) partecipazione a gruppi di esperti di politiche pubbliche a livello regionale, nazionale e internazionale, (vi) attività di *advocacy*.

• **Verifica delle conoscenze, capacità e competenze acquisite** da parte di organismi pubblici, indipendenti o misti pubblico-privato qualificati nel campo della certificazione secondo modelli internazionalmente riconosciuti. La qualificazione e la certificazione di “paziente (*caregiver*) esperto in...” riguarda i tre ambiti: (i) la capacità di gestire al meglio la propria patologia o condizione di salute, (ii) la capacità di trasmettere queste conoscenze e competenze ad altri pazienti, (iii) la capacità di interloquire con le istituzioni pubbliche o private che erogano servizi e con i decisori pubblici che definiscono e attuano politiche a valenza sanitaria e socio-sanitaria. Coloro che vengono segnalati o che si autocandidano a diventare “pazienti (*caregiver*) esperti in” dovrebbero possedere le seguenti attitudini: potenzialità di apprendimento di conoscenze e competenze, capacità di stabilire relazioni collaborative (ad esempio tramite esercizi di *teamworking*) e sviluppate doti di *leadership*. Devono inoltre avere consapevolezza della patologia e degli effetti negativi che hanno sulla stessa la mancata aderenza alle prescrizioni terapeutiche.

tiche e la non osservanza di un adeguato stile di vita. Infine va valutata la presenza di eventuali conflitti di interessi (ad esempio ruoli in aziende produttrici di farmaci o *devices*, ruoli universitari, etc).

4. Come legittimare la figura del "Paziente (*caregiver*) esperto in..."

A livello internazionale e anche nazionale esistono varie esperienze che vedono coinvolte figure di "pazienti (*caregiver*) esperti in..." nei diversi ambiti in precedenza descritti. Tuttavia, non esistono politiche organiche e sistemiche per la legittimazione di questa figura. Si ritiene quindi che, affinché il sistema di tutela della salute riconosca e possa sfruttare le energie e le risorse generate da pazienti (*caregiver*) esperti in tante patologie, condizioni di cronicità e, in generale, condizioni di vita, sia necessario rafforzare con l'utilizzo delle tecnologie più avanzate oggi disponibili il processo di comunicazione, aumentando la conoscenza e consapevolezza sul tema. La comunicazione deve riguardare tre stadi/obiettivi:

- **"Informare"** chi prima non sapeva ora conosce le caratteristiche, il ruolo e il contributo positivo di queste figure;
- **"Agire sugli atteggiamenti"**, per convincere chi era contrario o perplesso a percepire ed apprezzare il contributo politico di tali figure e a diventare sostenitore o almeno non oppositore;
- **"Promuovere il cambiamento"**, realizzando iniziative concrete per valorizzare tali figure presso tutti gli *stakeholders* coinvolti nel servizio ai pazienti.

Gruppo di Lavoro "Paziente Esperto in..." 2018-2019

- Assia Andrao - Retina Italia Onlus
- Chiara Andreoli - Fondazione Smith Kline, GlaxoSmithKline SpA
- Monica Barbieri - Fondazione Smith Kline, GlaxoSmithKline SpA
- Elisabetta Barzan - CER GAS Bocconi
- Simona Barbaglia - Associazione Respiriamo Insieme Onlus
- Elio Borgonovi - CER GAS Bocconi
- Salvatore D'Antonio - Associazione Italiana BPCO Onlus
- Lucio Da Ros - Fondazione Smith Kline

- Valeria Fieni - AMIP Onlus, Associazione Malati Ipertensione Polmonare
- Antonio Foresi - Pneumologo
- Sandra Frateiaci - FederASMA e ALLERGIE Onlus
- Paola Kruger - EUPATI
- Maria Teresa Lerco - Caregiver
- Gabriella Levato - Mmg e Federazione Italiana Medici di Medicina Generale - FIMMG
- Francesca Marchiori - Gruppo LES italiano
- Maria Luigia Mottes - A.D.P.Mi. Associazione Diabetici, Provincia di Milano
- Giulio Nati - Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie - SIMG
- Maddalena Pelagalli - Associazione nazionale Persone con malattie Reumatologiche e Rare, APMAR
- Giuseppe Recchia - Fondazione Smith Kline
- Francesca Sofia - Science Compass e Federazione Italiana Epilessie
- Silvia Spazzacampagna - AIP Onlus
- Annamaria Tammone - Associazione Italiana Pazienti BPCO Onlus
- Filippo Tesi - FederASMA e ALLERGIE Onlus
- Massimo Vergnano - Argon Global Healthcare

Apprendimento automatico in medicina di laboratorio: valida risorsa o grande bufala?

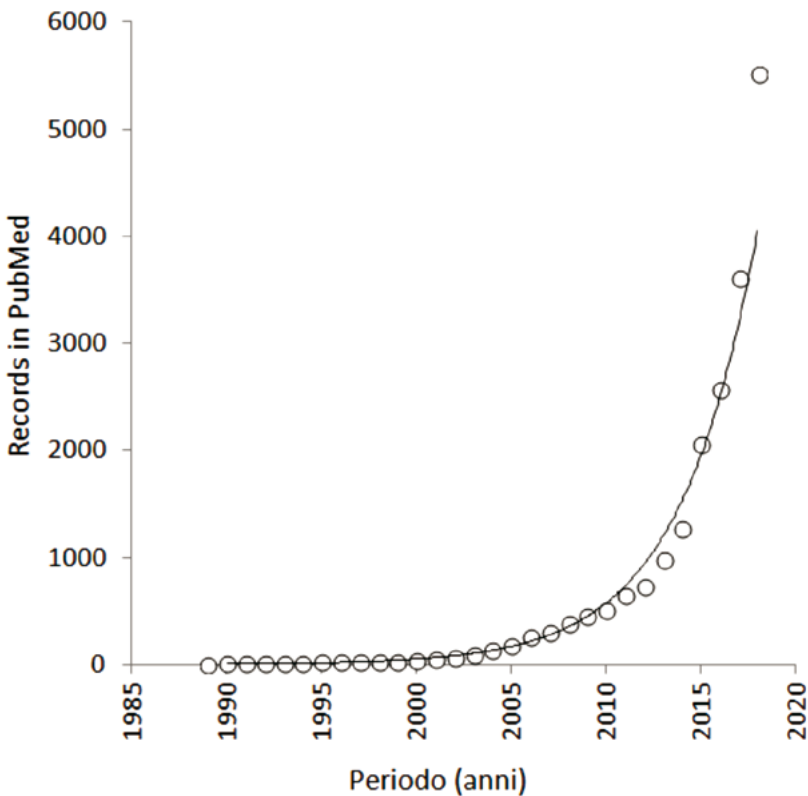
Ancora oggi la diagnostica deve essere considerata una scienza sostanzialmente empirica, giacché il ragionamento clinico si basa sulla combinazione di anamnesi ed esame obiettivo e sui risultati di indagini diagnostiche, riecheggiando così la celeberrima osservazione di Sir William Osler, secondo cui “*la medicina è la scienza dell’incertezza e l’arte della probabilità*”⁽¹⁾. Secondo questa puntuale definizione, il ragionamento diagnostico verte in larga misura su capacità umane, congenite o acquisibili dopo anni di istruzione e formazione⁽²⁾. In linea con questa premessa, il ragionamento diagnostico è ampiamente perfezionabile, cosicché mezzi innovativi ed efficaci che possano contribuire a migliorare le capacità umane e gestire più efficientemente l’elevata complessità biologica che caratterizza la maggior parte delle malattie dovrebbero essere accolti con grande entusiasmo.

Il concetto di “*Machine Learning*”, tradotto in italiano in termini di “apprendimento automatico” o “statistica computazionale”, rappresenta una branca importante dell’Intelligenza Artificiale (IA), convenzionalmente definita come scienza che usa tecniche statistiche per migliorare progressivamente le prestazioni di un algoritmo predefinito nell’identificare modelli nei dati⁽³⁾. In parole povere, l’apprendimento automatico sfrutta algoritmi predefiniti e tecniche statistiche, compresi quelli propri della medicina clinica, per analisi obiettiva di dati biomedici multimodali allo scopo - almeno per quanto concerne la diagnostica di laboratorio - di migliorare lo *screening*, la diagnosi, la valutazione prognostica e il monitoraggio terapeutico delle patologie⁽⁴⁾.

Una semplice ricerca elettronica in Medline (interfaccia PubMed) utilizzando la parola chiave “*machine learning*” produce 25.323 risultati al momento della pubblicazione di questo articolo, esibendo una curva tem-

porale caratterizzata da un *trend* esponenziale quasi perfetto nel corso degli ultimi 30 anni (*figura 1*; $r=0.989$; $p<0.001$). Aggiungendo la parola chiave “medicina di laboratorio”, l’esito della ricerca è di circa 200 documenti, caratterizzato da un *trend* esponenziale ancora migliore nel corso degli ultimi 10 anni ($r=0.994$; $p<0.001$). Questo enorme interesse per l’apprendimento automatico, congiuntamente alle potenziali applicazioni in Medicina di Laboratorio, sta generando considerevole entusiasmo nella comunità scientifica⁽⁵⁻⁷⁾. L’ipotesi che l’apprendimento automatico possa sostituire parzialmente o integralmente il cervello del medico è prospettiva intrigante, giacché i *computer* tendono ad essere praticamente infallibili se correttamente “istruiti”. A differenza dei *computer*, il cervello umano è

Figura 1 - Crescita esponenziale dei records in PubMed usando la parola chiave “machine learning”



vulnerabile agli errori, soprattutto quando si trova ad affrontare problemi complessi e variegati, come l'integrazione di molte informazioni demografiche, cliniche, ambientali e strumentali, al fine di formulare una diagnosi. Benché il recente entusiasmo nelle potenziali applicazioni offerte dall'apprendimento automatico sia sostanzialmente comprensibile, non potendo negarsi il valido contributo che l'IA può portare al processo decisionale clinico⁽⁵⁻⁷⁾, molte altre ragioni fanno altresì supporre che il suo attuale valore nell'ambito della diagnostica di laboratorio sia forse sovrastimato.

La prima, e probabilmente più ragionevole, fonte di preoccupazione è che l'apprendimento automatico è ancora molto dipendente dalla controparte umana. Ciò è legato al fatto che gli "umani" decidono quale sia la condizione patologica che deve essere analizzata, gli "umani" identificano quale sia la popolazione e il disegno dello studio (trasversale, retrospettivo, prospettico o altro), gli "umani" decidono quali siano le variabili demografiche, cliniche o diagnostiche da inserire nel sistema, gli "umani" delineano quali *test* statistici debbano essere utilizzati, gli "umani" interpretano i risultati dell'analisi statistica e definiscono se questi siano clinicamente validi, gli "umani" assegnano un *budget* di errore ai modelli predittivi e, ultimo ma non meno importante, gli "umani" determinano "se", "dove", "quando" e "come" il modello possa essere introdotto nella pratica clinica. Indipendentemente da questi aspetti, dovrà poi essere definito convincentemente chi sia il responsabile della validazione del modello prima dell'introduzione nella pratica clinica. Questo importante aspetto nel processo di traslazione dalla ricerca di base alla clinica ("*from bench to bedside*") non può essere ovviamente demandato alle *software house* o ai singoli ricercatori, ma necessita di un attivo coinvolgimento delle società scientifiche.

Un secondo e altrettanto importante aspetto è che i *computer*, anche quelli meglio istruiti, non saranno mai in grado di usare la "Gestalt", intesa come percezione (parzialmente innata e parzialmente formabile) che consente al clinico di integrare diversi elementi diagnostici, più o meno consapevolmente⁽⁸⁾. Anche la macchina più complessa esegue comandi umani, segue rigidi schemi di ragionamento (diagnostico) più velocemente degli umani, ma non sarà mai in grado di estendere l'analisi oltre gli elementi essenziali che gli umani hanno per lei definito e incorporato. Almeno non nel futuro prossimo.

Come può quindi integrarsi l'apprendimento automatico con la Medicina (di Laboratorio) personalizzata? La Medicina (di Laboratorio) di pre-

cisione può essere definita come un processo finalizzato a formulare la diagnosi giusta, per il paziente giusto, al momento giusto⁽⁹⁾. La progressiva transizione da *test* fenotipici convenzionali all'ampio uso di strategie diagnostiche innovative, basate sul rilevamento di anomalie genetiche e/o epigenetiche, difficilmente s'integra con l'inadeguata plasticità dell'apprendimento automatico. La gestione clinica di alcune malattie - i tumori sono un esempio paradigmatico - si basa sempre di più sull'identificazione di mutazioni somatiche altamente specifiche che influenzano il decorso clinico, nonché l'uso di terapie mirate e personalizzate, funzionali a rispondere ad un determinato genotipo. Queste tecnologie dirompenti stanno portando all'obsolescenza molti algoritmi diagnostici e terapeutici, rendendo quindi virtualmente superflua la loro possibile integrazione con l'apprendimento automatico⁽¹⁰⁾.

Il potenziale svilimento del legame tra laboratorio e clinica, che è alla base dell'utilizzo efficace ed efficiente delle risorse di laboratorio, è un altro importante svantaggio legato alla diffusione dell'apprendimento automatico. La maggior parte dei professionisti di laboratorio è attivamente coinvolta nella promozione dell'uso appropriato ed efficace delle risorse di laboratorio⁽¹⁾. Come sarà possibile mantenere questa "*liaison*" virtuosa tra clinica e laboratorio se la progressiva diffusione dell'apprendimento automatico toglierà centralità ai professionisti di Medicina di Laboratorio nell'ambito del processo diagnostico?

Un'ultima osservazione riguarda la responsabilità oggettiva per difetti o errori dell'apprendimento automatico. Chi ne sarà responsabile? Chi ha sviluppato gli algoritmi? La *software house*? L'organizzazione sanitaria? Il singolo medico? Gli algoritmi danno spesso l'illusione di essere infallibili, ma sono stati sviluppati da uomini che hanno utilizzato uno specifico complesso d'informazioni che non replica necessariamente le molteplici e variegata circostanze locali (ad esempio, le popolazioni sono eterogenee per caratteristiche quali sesso, età, origine etnica, *background* genetico, comorbidità, esposizione ambientale). Superfluo è anche sottolineare che la stragrande maggioranza degli errori umani sono cognitivi in sostanza, mentre un errore informatico è tipicamente ripetitivo, poiché ad oggi non può essere corretto senza un intervento (umano) esterno. La recente vicenda che ha coinvolto i Boeing 737 Max 8, per cui -dopo alcuni gravi incidenti- si è rilevato un problema di *software*, ne è purtroppo una limpida, oltreché inquietante dimostrazione.

In conclusione, riesce alquanto difficile stabilire se l'apprendimento

automatico diverrà una preziosa risorsa per la medicina di laboratorio o si rivelerà piuttosto una grande bufala. Nessuna delle due ipotesi è forse completamente corretta o completamente errata. Ciò che è oggettivamente chiaro, è che i molti svantaggi attuali dell'apprendimento automatico, riassunti in *tabella 1*, non ne faranno una panacea, né è ragionevole supporre che l'IA sostituirà a breve il ragionamento umano durante tutto il processo diagnostico. Nel romanzo più celebre sull'IA e sulla robotica, il famoso scrittore e scienziato Isaac Asimov (fu Professore di Biochimica presso l'Università di Boston) ha concepito le tre famose leggi della robotica; la seconda di queste leggi afferma che “*un robot deve obbedire agli ordini impartiti dall'uomo (tranne quando tali ordini entrano in conflitto con la Prima Legge della Robotica)*” (Isaac Asimov, I, Robot. 1950). In questa semplice e lapalissiana premessa, il ricorso al concetto “*deve obbedire ... agli umani*” è illuminante, e definisce un ambito preciso in cui l'IA è (e si spera rimarrà) subordinata all'intelligenza umana.

Tabella 1 - Attuali problematiche dell'apprendimento automatico in Medicina di Laboratorio

- I *computer* dipenderanno sempre da (e obbediranno a) *input* umani
 - Chi sarà responsabile della convalida dei modelli?
 - I *computer* necessitano di dati precisi per generare informazioni attendibili
 - I *computer* non considerano variabili impreviste
 - I *computer* non saranno mai in grado di usare la Gestalt
 - I *modelli* non sono facilmente generalizzabili
 - I *computer* difficilmente si integreranno con la Medicina (di Laboratorio) personalizzata
 - Chi sarà responsabile di possibili difetti dell'apprendimento automatico?
 - I *computer* contribuiranno a dissolvere il legame virtuoso tra laboratorio e clinica
-

Pertanto, se alla fine di questo controverso articolo si rende necessario trarre delle conclusioni, appare evidente che l'apprendimento automatico sia ormai ben più di una semplice prospettiva per la medicina moderna, come recentemente sottolineato da Bergl et al⁽¹¹⁾, poiché esso è già in grado di fornire un valido supporto al ragionamento diagnostico. Nondimeno, è auspicabile che la sua assistenza si limiti ad un supporto di consulenza, operan-

do sempre sotto la supervisione dell'uomo e mai surrogando completamente il cervello umano. Qualora dovessi ammalarmi, mi guarderei bene dall'affidarmi completamente ad un *software* - per quanto elaborato e preciso - per farmi diagnosticare e/o curare. E ho pochi dubbi che la stragrande maggioranza dei nostri pazienti la stia pensando allo stesso modo.

Bibliografia

1. Plebani M, et al. A manifesto for the future of laboratory medicine professionals. *Clin Chim Acta* 2019; 489: 49-52.
2. Lippi G, Cervellin G. From laboratory instrumentation to physician's brain calibration: the next frontier for improving diagnostic accuracy? *J Lab Precis Med* 2017; 2: 74.
3. Panch T, et al. Artificial intelligence, machine learning and health systems. *J Glob Health* 2018; 8: 020303.
4. Sajda P. Machine learning for detection and diagnosis of disease. *Ann Rev Biomed Eng* 2006; 8: 537-65.
5. Gopal G, et al. Digital transformation in healthcare - architectures of present and future information technologies. *Clin Chem Lab Med* 2019; 57: 328-35.
6. Cabitza F, Banfi G. Machine learning in laboratory medicine: waiting for the flood? *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: 516-24.
7. Gruson D, et al. Data science, artificial intelligence, and machine learning: Opportunities for laboratory medicine and the value of positive regulation. *Clin Biochem* 2019; 69: 1-7.
8. Cervellin G, et al. Do clinicians decide relying primarily on Bayesian principles or on Gestalt perception? Some pearls and pitfalls of Gestalt perception in medicine. *Intern Emerg Med* 2014; 9: 513-9.
9. Plebani M. Towards a new paradigm in laboratory medicine: the five rights. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54: 1881-91.
10. Lippi G, et al. The future of laboratory medicine in the era of precision medicine. *J Lab Precis Med* 2016; 1: 7.
11. Bergl PA, et al. Controversies in diagnosis: contemporary debates in the diagnostic safety literature. *Diagnosis (Berl)* 2019. doi: 10.1515/dx-2019-0016. [Epub ahead of print].

***e-Health*: da “banale” termine di marketing a rivoluzione epocale del XXI secolo**

Se il XXI secolo verrà probabilmente ricordato come il secolo più caldo di sempre, o il secolo dove il populismo ha prepotentemente rialzato la testa anche grazie ai *social media* e alle *fake news* (spesso segnato da uno scarso livello di discernimento e un vaffanculismo tale da ricordarci le grida di “A morte! A morte!” delle glaciali *tricoteuses* nel Regime del Terrore), è ormai certo che il XXI secolo verrà anche ricordato per una *rivoluzione epocale* nell’ambito medico/sanitario a cui stanno partecipando importanti aziende come Apple, Alphabet, Amazon, ecc. oltre che numerosissime *startup* innovative.

Questa rivoluzione ancora in fieri, chiamata *e-health* (o *digital health*), prevede la diffusione capillare dell’uso delle tecnologie informatiche e di telecomunicazione per apportare benefici importanti, talvolta salvavita, alla salute umana.

Come abbiamo letto nel [precedente numero di Tendenze nuove](#)¹, le trasformazioni che stanno avvenendo come parte di questa rivoluzione, oltre alla “necessità di aumentare l’efficacia e l’ampiezza degli interventi sanitari, contenendo al tempo stesso i loro costi, rappresentano sia una sfida che il maggior stimolo verso la trasformazione digitale della medicina e della sanità”.

Questo articolo analizza in dettaglio gli ambiti, gli usi e i benefici dell’*e-health*, presentando alcuni esempi concreti di nuove tecnologie “migliora-vita” e salvavita che rappresentano solo la punta dell’*iceberg*, ossia sono appena un assaggio delle innovazioni che questa entusiasmante nuova disciplina promette di apportare negli anni a venire.

Come è nata l'*e-health*?

Il termine *e-health* (o *eHealth*) è nato poco prima del 1999² nell'ambito del *marketing* di alcune aziende tecnologiche (Intel ad esempio ne fa uso) per assonanza con il termine *e-Commerce* (ossia commercio elettronico) e altri “e-termini” allora molto popolari. L'idea era quella di dare un nome distintivo alla convergenza del sistema sanitario con *Internet*.

La possibilità per gli strumenti sanitari di poter sempre (o quasi) essere connessi con *Internet* ha portato anche alla creazione del termine inglese “*Connected Health*” (che in italiano si potrebbe tradurre con “salute in rete” o “sanità in rete”), per caratterizzare tutte quelle soluzioni che fanno della connessione alla rete, e in particolare al *cloud*, il loro cardine principale.

L'*e-health* (ossia la “salute digitale”) è quindi il prodotto della rivoluzione tecnologica che si è avuta prima del 2000 con l'esplosione di *Internet* e in seguito con l'enorme diffusione dei dispositivi di nuova generazione connessi ad essa (chiamati collettivamente *Internet delle Cose* o *Internet of Things, IoT*), quali:

- *tablet*
- *smartphone*
- *smartwatch*
- *fitness trackers*
- sensori indossabili (chiamati *wearables*) come i sensori del battito cardiaco, ecc.

in aggiunta ai *Personal Computer* (PC), *server* e altri dispositivi ICT già largamente in uso da tempo in ambito sanitario.

L'uso di tecnologie informatiche e di telecomunicazione (ICT, in breve) a vantaggio della salute umana è la definizione di *e-health* data dalla World Health Organization (WHO), ossia l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)³.

In accordo con essa, secondo l'*International Telecommunication Union* (ITU) il termine “*e-health*” comprende tutte le tecnologie dell'informazione e della comunicazione (ICT) necessarie per far funzionare il sistema sanitario⁴.

Queste definizioni sono molto generiche e un po' astratte perché si applicano ad un termine che gli inglesi chiamano “termine ombrello”, ossia di valenza estremamente ampia.

In pratica, però, corrispondono ad un settore tecnologico molto con-

creto ed in forte crescita in cui l'applicazione efficace e mirata dell'innovazione tecnologica a vantaggio della salute umana è sfruttata per generare numerosi importanti benefici in termini di nuove soluzioni salvavita, oppure di ausili personalizzati per migliorare significativamente la qualità della vita delle persone (migliorandone salute, forma fisica, benessere mentale, sicurezza, ecc).

I numeri dell'e-health

Se, per amore dei numeri e degli esempi, tra le categorie di tecnologie salvavita dell'*e-health* ne scegliessimo una sola, ad esempio le tecnologie di telesoccorso, in concreto possiamo riferire che la Commissione Europea ha stimato che la (semplice) diffusione dell'uso di questo tipo di tecnologie può salvare la vita di *migliaia di persone all'anno* solo in Europa. Molte di più a livello globale, se si includono ad esempio le stime effettuate in Nord America.

Tuttavia, l'innovazione salvavita dell'*e-health* va ben oltre l'ambito del telesoccorso e ha abbracciato tutti i settori della vita quotidiana aprendo scenari che fino a qualche anno fa erano impensabili.

Una delle caratteristiche chiave dei dispositivi *IoT* è la loro diffusione capillare (esistono infatti nel mondo miliardi di *smartphone*, centinaia di milioni di *tablet*, centinaia di milioni di *smartwatch* e *fitness trackers*, ecc). Ciò comporta che soluzioni tecnologiche a vantaggio della salute umana che usino questi dispositivi possono raggiungere un'enormità di persone, seguendole nel loro vivere quotidiano anche in zone sperdute del pianeta.

L'aspetto importantissimo della mobilità e dell'accessibilità dei dispositivi *IoT* ha portato a coniare un nuovo termine specifico, *m-health*, come sottoinsieme dell'*e-health*, e ha attirato fortemente l'attenzione degli enti nazionali e sovranazionali come l'Organizzazione Mondiale della Sanità (ad esempio per le grandi potenzialità nell'ambito della sanità dei paesi emergenti).

La 58^a Assemblea mondiale della sanità (ossia l'organo legislativo dell'OMS) nel 2005 a Ginevra [ha ufficialmente riconosciuto](#) il potenziale dell'*e-health* come mezzo per rafforzare i sistemi sanitari e per migliorare la qualità, la sicurezza e la possibilità di accesso alle cure. Ha quindi incoraggiato i suoi paesi membri ad incorporarla nei propri sistemi sanitari⁵.

Su blogsalutedigitale.it descriviamo alcune tecnologie innovative basate su *smartphone* che hanno aiutato a portare esami diagnostici per occhi e cuore in località *indiane*, *asiatiche* e *africane*^{6,7}, dove i normali dispositivi diagnostici non sono disponibili.

Definizione(-i) del termine *e-health*

Ci hanno provato in tanti a fornire una definizione generale del termine *e-health* e così sono nate tante, troppe definizioni (più di cinquanta)⁸ più o meno equivalenti: nella sezione Adozione e Obiettivi dell'*e-health* ne elenchiamo un paio (quella europea e quella italiana) per completezza.

A tutt'oggi riteniamo che sia improprio cercare di fornire una definizione completa di cos'è l'*e-health* dal momento che il numero dei suoi ambiti è ancora in continua crescita ed evoluzione, essendo un settore dell'ICT molto dinamico ed innovativo.

In questo articolo quindi presentiamo tre approcci alternativi per definire (o meglio, descrivere) l'*e-health*: uno sintetico, uno analitico e uno enumerativo.

Esula invece dall'ambito di questo scritto l'analisi delle accezioni possibili dell'espressione inglese *digital health* (per la quale rimandiamo il lettore a blogsalutedigitale.it)⁹, che semplicemente considereremo come un sinonimo di *e-health*.

Significato del termine *e-health* in questo articolo

Per amore di sintesi (e di semplicità), si potrebbe dire che il “termine ombrello” *e-health* (ossia salute digitale in italiano) include l'uso della tecnologia per migliorare la salute e il benessere umano, e per potenziare i servizi del sistema sanitario nazionale in termini di maggiore qualità, sicurezza e possibilità di accesso alle cure, con una ricaduta positiva in termini di riduzione dei costi umani, sociali ed economici per la società.

Quindi, il termine *e-health* può riferirsi ad una vasta gamma di strumenti informatici e di comunicazione che riguardano sia l'ambito della sanità pubblica e privata che il benessere personale (*personal well-being* o *digital well-being*).

In estrema sintesi, le soluzioni di *e-health* sono puro *software*, anche se molto specializzato, e talvolta dipendente da specifici dispositivi e componenti *hardware*. E come tutto il *software* anche le soluzioni di *e-health* possono essere affette da *bug*, hanno precisi requisiti e dipendenze, richiedono periodici cicli di *updates* o *upgrades*, necessitano di implementazioni robuste e sicure, sfruttano canali di distribuzione *ad hoc* o generici, ecc. Molti di questi aspetti meramente *software*, però, nel caso dell'*e-health* sono ancora in una fase che potremmo chiamare “di maturazione”.

Analisi delle caratteristiche salienti dell'*e-health*

Le caratteristiche chiave delle soluzioni di salute digitale sono molteplici, ma si possono generalmente riassumere (in maniera incompleta) con (uno o più di) questi punti salienti:

- *Connettività* (con *Internet*, con la rete cellulare, con le reti aziendali, ecc)
- *Accessibilità* (per tutte le fasce della popolazione come nel caso delle *app* per *smartphone*)
- *Mobilità e portabilità* (*computer* portatili ultraleggeri, *tablet*, *smartphone*, ecc)
- *Uso di nuove tecnologie di comunicazione* (messaggistica testuale, voce e video per comunicare con operatori sanitari: ad esempio l'uso di *Whatsapp* per comunicare con il proprio medico, oppure soluzioni di telemedicina online dedicate, ecc)
- *Indossabilità*: la miniaturizzazione ha permesso di creare dispositivi come i *wearables* che si possono portare a contatto con il proprio corpo per 24 ore su 24, permettendo soluzioni innovative come la *monitorizzazione continua della frequenza cardiaca* oppure *della qualità del sonno* (*sleep tracking*).
- *Scambio di dati*: la mobilità e la portabilità si possono riferire anche alla facilità con cui si possono trasmettere i propri dati sanitari (come gli esiti degli esami, oppure le prescrizioni mediche elettroniche) tra enti diversi
- *Privacy*: lo scambio dati è uno strumento potente per potenziare i servizi del Sistema Sanitario Nazionale, tuttavia è necessario prima di tutto che la *privacy* degli utenti venga rispettata seguendo norme stringenti come quelle dettate dal **GDPR** in Europa e dagli *standard* specifici per l'*e-health*, come l'**HIPAA** (*Health Insurance Portability and Accountability Act*) negli USA.

- *Sicurezza informatica (cyber-security)*: qualsiasi soluzione che si vanta di essere di salute digitale non può dirsi tale se non è in grado di offrire ai suoi utenti un livello accettabile di *cyber-security* in base alla prassi consolidata del settore (cioè in base alle linee guida e alle *best practices*) oltre che alle regolamentazioni specifiche, come il succitato HIPAA.

- *Uso di tecnologie di ultima generazione*, come sofisticate reti neurali e altre tecnologie di intelligenza artificiale, oppure micro-sensori come accelerometri e giroscopi (chiamati anche *micro-electromechanical systems*, MEMS), oppure tecnologie robotiche, soluzioni basate su *blockchain*, e così via.

Quali sono gli ambiti dell'*e-health*?

L'*e-health* interessa tre aree principali:

1. l'ambito medico relativo alla salute (*ambito sanitario*)
2. l'*ambito tecnologico*
3. l'*ambito umano* di applicazione delle pratiche mediche e delle tecnologie agli utenti.

Ambito sanitario

Dal punto di vista sanitario, l'*e-health* si riferisce a tutte quelle nuove procedure e prodotti frutto dell'innovazione tecnologica che possono apportare miglioramenti alla qualità dei servizi sanitari offerti ai pazienti, ad esempio in termini di maggiore efficienza e convenienza e/o di minor costo.

Per esempio si pensi al caso di *Open Bionics*, in cui la tecnologia ha permesso di creare protesi bioniche di mani (rimborsabili dal sistema sanitario) con una estetica più allettante e un costo ridotto rispetto alle protesi tradizionali.

Anche la diffusione dei *Digital Therapeutics*, una delle aree di maggior interesse dell'*e-health*, promette di ridurre i costi per il Ssn.

Ambito tecnologico

L'ambito tecnologico è quello che probabilmente offre le prospettive più incoraggianti per l'*e-health*, visto il recente fiorire di soluzioni innovative sia *software* che *hardware*.

È impossibile fornire un elenco completo delle tecnologie in fase di sviluppo, ma queste sono alcune delle direzioni in cui si stanno muovendo i principali attori nel settore dell'*e-health*:

- Nuovi strumenti informatici per la gestione ottimizzata delle procedure mediche in cliniche e ospedali
- Applicazioni mobili (*mobile apps*) mediche che girano su dispositivi come *smartphones* e *tablets*
- Dispositivi indossabili (*wearables*) come gli *smartwatch*, i *fitness trackers*, i sensori indossabili per il monitoraggio di vari parametri fisiologici
- Medicine digitali (o pillole digitali, ossia *digital medicine*): una nuova categoria di prodotti farmaceutici che combina un farmaco di prescrizione con un sensore ingeribile per comunicare ad un dispositivo mobile nelle immediate vicinanze che il paziente ha assunto una dose specifica del farmaco in un determinato momento
- I *software* e i dispositivi medici avanzati per la ricerca e il trattamento delle patologie, come ad esempio la chirurgia robotica
- Tecnologie di apprendimento automatico (*machine learning*, ML) e *intelligenza artificiale* (*artificial intelligence*, AI) per migliorare la diagnostica e ridurre l'errore umano
- Tecnologie *online* basate sul *web* (*web-based online systems*), come portali medici e siti di teleconsulto
- Tecnologie di telecomunicazione applicate alla salute, ossia telemedicina e teleassistenza
- Domotica e controllo ambientale per migliorare la qualità della vita
- Tecnologie per la gestione delle informazioni con rispetto della *privacy*, aspetto molto importante ad esempio per implementare la **cartella clinica elettronica** (*electronic health record*), la ricetta medica elettronica, ecc.

Un esempio recente di tecnologie applicate di *e-health* che ha ricevuto una grande attenzione mediatica è l'imponente studio sul cuore per scoprire possibili aritmie e altre anomalie cardiache, lanciato negli USA da *Apple* in collaborazione con *Stanford Medicine* - una delle più prestigiose scuole di medicina degli Stati Uniti.

Questa iniziativa di salute digitale/medicina digitale è particolarmente interessante perché combina da un lato dispositivi *wearables* di comune utilizzo (*Apple Watch*) per effettuare un monitoraggio continuo e capillare della popolazione usando algoritmi di intelligenza artificiale per rilevare anomalie del battito, dall'altro permette di dar seguito (*follow-up*) al moni-

toraggio di base con un teleconsulto medico video (telemedicina) con uno specialista e con l'eventuale applicazione di un sofisticato sensore per elettrocardiogramma da portare per sette giorni sul torace del paziente affetto da anomalia cardiaca.

Si parla in questo caso di “*Big Data*”, ossia della raccolta di grandi quantità di dati (medici nel caso dell'*e-health*) al fine di essere analizzati tramite sofisticati algoritmi per estrarne informazioni utili ai ricercatori. Lo scopo finale è quello di migliorare la salute delle persone e in alcuni casi anche di salvare delle vite.

Altri interessanti esempi concreti di tecnologie di prossima introduzione sono stati presentati durante l'importante evento italiano tenutosi a Milano, *Wired Health*, in cui si è parlato dell'applicazione di tecnologie come l'intelligenza artificiale alla diagnostica delle patologie in vari centri italiani¹⁰.

Ambito umano

Infine, non bisogna scordarsi che l'*e-health* si occupa principalmente di persone. Per questo motivo le tecnologie dell'*e-health* devono essere a misura d'uomo (*user-friendly*, ossia a misura d'utente).

Quindi qualsiasi processo, tecnologia, dispositivo dell'*e-health* deve essere sviluppato, modificato e gestito sempre nell'ottica dei suoi utenti: ossia medici, infermieri, assistenti nonché ovviamente dei pazienti. L'usabilità di questi nuovi strumenti è essenziale per la loro adozione e diffusione.

Sempre il caso di *Open Bionics* ci offre un esempio perfetto di soluzione in cui le esigenze dell'uomo (e in particolare dei bambini) sono talmente importanti da determinare gli obiettivi di miglioramento da ottenere con le nuove tecnologie (rispetto alle protesi tradizionali), e non il viceversa¹¹.

L'ambito umano dirige e plasma, non “subisce” l'innovazione tecnologica.

Classificazione delle tecnologie di *e-health*

Esistono molti modelli di classificazione delle tecnologie di *e-health*, i quali possono a loro volta generare nuova terminologia e causare un certo livello di confusione.

Il seguente articolo¹² fa notare che: “Esistono diversi modi per classificare l'*e-health* che forniscono una visione complessiva dell'*e-health*, ad esempio in base ad una certa categoria di dispositivi, in base al mezzo che la tecnologia utilizza (*web-based*, *app mobili*, ecc.), in base al contesto di

cura (*eCare*, *eTherapy*, *eAppointment*, *ePrevention*, ecc.) o in base agli attori (ossia in base all’interazione tra gli attori di tale sistema).”

*“There are different ways to classify e-health that provide an overview of e-health, such as device driven, based on the medium the technology uses (web-based, mobile apps, etc.), context-of-care driven (eCare, eTherapy, eAppointment, ePrevention, etc.), or actor driven (based on the interaction between the actors of such a system).”*¹³

Tuttavia, come puntualizza l’articolo, c’è bisogno di altri criteri che possano essere più pratici per definire le applicazioni di *e-health*: criteri basati sul tipo di uso e sul coinvolgimento degli utenti, e più in generale sul contesto in cui una certa applicazione viene usata.

Presentiamo qui di seguito una parte della terminologia più comunemente usata dagli enti di informazione, al fine di illustrare le maggiori branche (note) del settore dell’*e-health*. Il criterio di selezione usato (pragmaticamente) è quello della diffusione delle specifiche casistiche nel mercato.

In ordine non di importanza, le aree tecnologiche principali dell’*e-health* sono:

- Telemedicina (tele-diagnostica, **teleassistenza**, teleconsulto, **tele-chirurgia**, ecc)
- Informazione sanitaria *online* (su *web*, *social media*, ecc)
- Cartella clinica elettronica (*electronic health record*), *e-Prescription*, ecc.
- Telesoccorso e supporto alle situazioni di emergenza
- *Digital wellbeing* (ossia tecnologie digitali per il benessere personale e per la prevenzione)
- Dispositivi mobili, portatili e indossabili (*m-health*)
- *e-Patient* (ossia la partecipazione informata del paziente, cardine del movimento *Health 2.0*, descritta anche con l’espressione “paziente esperto”, per indicare pazienti che gestiscono le proprie condizioni di salute a lungo termine, ad esempio informandosi su *Internet*)
- Robotica medica e protesica avanzata
- Diagnostica avanzata assistita da algoritmi di intelligenza artificiale e di *Big Data*
- Medicine digitali o pillole digitali (che combinano farmaci con micro-sensori incorporati)
- Terapie digitali (*Digital Therapeutics*, o *DTx*)
- Altre a venire...

Queste importanti aree tecnologiche (di cui sentiamo spesso parlare) servono anche come “definizione per enumerazione” del termine ombrello “*e-health*” che è in continua evoluzione e quindi è difficile, se non impossibile, definire in maniera succinta ma completa, come menzionato precedentemente.

Queste aree possono essere ulteriormente raggruppate in cinque tipologie di alto livello:

- Procedure sanitarie digitali
- Procedure di emergenza, ricerca e soccorso
- Tecnologie per il benessere personale
- Tecnologie per la partecipazione informata del paziente
- Tecnologie e dispositivi medici digitali

Adozione e obiettivi dell'*e-health*

e-health nell'Unione Europea

L'Unione Europea [definisce](#) l'*e-health* come l'unione di *digital health* e *digital care*¹⁴: “*Digital health and care is the collective term used to refer to tools and services that use information and communication technologies (ICTs) that can improve prevention, diagnosis, treatment, monitoring and management of health and lifestyle.*”

Quindi, per l'EU l'*e-health* è l'insieme di strumenti e servizi digitali al servizio della salute e delle cure mediche che usano le tecnologie informatiche e di telecomunicazione (ICT) per migliorare attività come prevenzione, diagnosi e terapie delle patologie, nonché monitoraggio e gestione della salute e degli stili di vita.

Gli obiettivi della Commissione Europea a riguardo dell'*e-health* sono:

- Migliorare la salute dei propri cittadini usando strumenti digitali che siano anche transnazionali per rendere disponibili opportune informazioni sanitarie
 - Potenziare la qualità e l'accesso all'assistenza sanitaria coordinando le strategie dei vari paesi membri
 - Rendere gli strumenti e i servizi digitali per l'assistenza sanitaria più diffusi, più efficienti e più facili da usare, anche grazie al coinvolgimento degli operatori sanitari e dei pazienti nelle scelte strategiche di progettazione e attuazione.

La Commissione Europea [vede](#) l'implementazione dell'*e-health* come

una sfida per la società nei prossimi decenni¹⁵. Ha quindi **istituito** una *e-Health Network*¹⁶, ossia una rete di autorità nazionali nell’ambito della *digital health and care*, per accelerare l’adozione dell’*e-health* e facilitare la cooperazione dei paesi EU che aderiscono alla **direttiva 2011/24/EU**¹⁷.

Esempi importanti del programma di *e-health* comunitario sono ad esempio la tecnologia per la localizzazione delle chiamate di emergenza, *AML (Advanced Mobile Location)*, che si **prevede** possa salvare almeno 7500 vite nei prossimi 10 anni, oppure la tecnologia *eCall*, obbligatoria su tutte le autovetture e i veicoli commerciali leggeri di nuova omologazione¹⁸.

e-Health in Italia

In italiano *e-health* si può tradurre come salute digitale.

Il Ministero della Salute italiano **accosta** il termine *e-health* a quello di “sanità in rete”¹⁹ (forse derivando il termine da quello inglese “*connected health*”), e lo definisce come “l’utilizzo di strumenti basati sulle tecnologie dell’informazione e della comunicazione per sostenere e promuovere la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e il monitoraggio delle malattie e la gestione della salute e dello stile di vita.”

Le iniziative del Ministero della Salute italiano all’interno dell’ambito dell’*e-health* sono, ad esempio:

- CUP - Centro Unico di Prenotazione
- FSE - Fascicolo Sanitario Elettronico
- Certificati telematici di malattia
- ePrescription - Ricetta medica elettronica
- Telemedicina

Anche molte iniziative private sono in corso. Per esempio, in occasione della *Digital Week di Milano*, il **15 marzo 2018** e il **13 marzo 2019** si è svolto il già citato evento “*Wired Health*”¹⁰ sponsorizzato dalla rivista *Wired*, con la collaborazione scientifica ed editoriale di *Humanitas*, per approfondire temi legati all’applicazione della tecnologia alla salute.

Il futuro dell’*e-health*: le Terapie Digitali (DTx)

Un’area di grande interesse dell’*e-health*, come menzionato nel **numero precedente di Tendenze nuove**¹, è la terapia digitale, che “può essere descritta come un intervento sanitario a finalità terapeutica, destinata pertanto ad un persona con una diagnosi di malattia ed erogata con l’intento

di migliorare il suo stato di salute, nel quale *il software* rappresenta il principio attivo responsabile del beneficio clinico, sviluppata attraverso sperimentazione clinica controllata, in contesti e secondo progressioni (pilota, allargata) variabili, autorizzata da enti regolatori per quanto riguarda il suo utilizzo, sottoposta a valutazione tecnologica (HTA) per la definizione del suo valore, rimborsata dai sistemi sanitari pubblici e/o assicurazioni private, prescritta da un medico.”

Sulle stesse linee guida si muove la [Digital Therapeutics Alliance](#)²⁰ secondo cui “*Digital therapeutics (DTx) deliver evidence-based therapeutic interventions to patients that are driven by high quality software programs to prevent, manage, or treat a broad spectrum of physical, mental, and behavioral conditions. Digital therapeutics form an independent category of evidence-based products within the broader digital health landscape, and are distinct from pure-play adherence, diagnostic, and telehealth products*”, che in italiano significa: “Le terapie digitali (DTx) offrono interventi terapeutici basati sull’evidenza scientifica ai pazienti che sono guidati da programmi *software* di alta qualità per prevenire, gestire o trattare un ampio spettro di condizioni fisiche, mentali e comportamentali. Le terapie digitali formano una categoria indipendente di prodotti basati sull’evidenza scientifica nel più ampio panorama della salute digitale e sono distinti dai prodotti di aderenza, diagnostica e *tele-health* puri.”

In poche parole, i DTx sono *software* specializzati “di alta qualità” (ad esempio, *app*) in grado di guidare in maniera efficace e misurabile il progresso di un paziente verso il miglioramento di una sua condizione medica.

Un esempio interessante di *digital therapeutics, made in Italy*, è [Amico-Med](#)²¹: un’*app* utilizzabile ad esempio attraverso piani di assicurazioni mediche che aiuta le persone a migliorare il loro stile di vita per tenere sotto controllo la propria pressione arteriosa senza l’uso di farmaci.

Sempre secondo l’Alliance, i DTx hanno il potenziale di:

- Migliorare e supportare gli attuali trattamenti medici
- Fornire a pazienti, fornitori e pagatori [sistemi sanitari, assicurazioni mediche, N.d.T.] nuove opzioni terapeutiche per esigenze mediche insoddisfatte
 - Essere usati indipendentemente (*stand-alone*) o in combinazione con altre terapie (*combination therapies*)
 - Ridurre la dipendenza da determinati prodotti farmaceutici o altre terapie
 - Integrarsi nelle linee guida e nelle migliori pratiche mediche

Le terapie digitali sono comunemente regolate nell'ambito chiamato *Software* come dispositivo medico, *Software as a Medical Device (SaMD)*, sviluppato dall'*International Medical Device Regulatory Forum (IMDRF)*, sebbene non tutti i prodotti di tipo *SaMD* siano terapie digitali.

Sempre secondo l'Alliance, tutti i prodotti *DTx* devono quindi aderire ai principi fondamentali adottati dall'industria, essere sottoposti a indagini cliniche adeguate e ben controllate che stabiliscano che il prodotto sia sicuro ed efficace. I prodotti devono inoltre condurre continue analisi e applicazioni delle prove nel mondo reale e dei dati sulle prestazioni dei prodotti per garantire sicurezza ed efficacia continue.

Esistono **diverse categorie di *DTx*** distinte in base al loro obiettivo²²:

1. Affrontare una condizione medica
2. Gestire o prevenire un disordine medico o una malattia
3. Ottimizzare una medicazione
4. Curare un disordine medico o una malattia

Per il caso 1, come può essere un *DTx* per il *wellness*, viene consigliata discrezione normativa (senza controllo esplicito), mentre nei casi da 2 a 4 viene richiesta la convalida di terzi delle dichiarazioni di efficacia e sicurezza da parte di un ente nazionale regolamentare o equivalente.

L'obiettivo quindi è quello di equiparare i principi attivi *software* dei *DTx* ai principi attivi tradizionali dei farmaci nel modo in cui sono regolamentati.

Tuttavia, si devono anche considerare le specificità dei *DTx* come il fatto che il *software* ha i *bug*, le molecole dei farmaci (normalmente) no (ovviamente se prodotte in locali privi di insetti/*bugs* o altri agenti infestanti/inquinanti...). Per evitare il secondo caso, infatti, la *FDA* impone le stringenti normative chiamate *cGMP (Current Good Manufacturing Practices)*, il cui equivalente per i *DTx* non esiste ancora (a parte l'auto-regolamentazione spontanea dei *vendor*).

Il dott. Recchia della Fondazione Smith Kline ha scritto²³: "*Digital Therapeutics (DTx) are emerging therapeutic interventions in which the active ingredient is an algorithm. Similarly to the "pharmaceutical form" of drugs, the "technological form" of DTx may be an app, a game, a virtual reality system, a sensor.*

Digital Therapeutics are developed with R&D programs based on the highest degree of evidence, almost always a Randomized Controlled Clinical Trial (RCT), in most cases in a real-world environment. Digital Therapeutics are approved for their use by regulatory bodies, may be reimbursed by public

health systems and/or private insurances and are prescribed by a physician. Therefore, it is the experimental research and the consequent evidence that qualifies these Digital Health Technologies as “therapy”. Tradotto in italiano significa: “I *Digital Therapeutics (DTx)* sono interventi terapeutici emergenti in cui il principio attivo è un algoritmo. Analogamente alla “forma farmaceutica” dei farmaci, la “forma tecnologica” dei *DTx* può essere un’*App*, un gioco, un sistema di realtà virtuale, un sensore. Le terapie digitali sono sviluppate con programmi di ricerca e sviluppo basati sul più alto grado di evidenza, quasi sempre una sperimentazione clinica controllata randomizzata (*RCT*), nella maggior parte dei casi in un ambiente reale. Le *Digital Therapeutics* sono approvate per l’uso da parte degli organismi di regolamentazione, possono essere rimborsate da sistemi di sanità pubblica e / o assicurazioni private e sono prescritte da un medico. Pertanto, è la ricerca sperimentale e la conseguente evidenza che qualifica queste tecnologie sanitarie digitali come “terapia”.”

Nel campo emergente dei *DTx*, esistono ancora vari fronti aperti di ricerca e di regolamentazione, come ad esempio definirne classi diverse in base alle loro caratteristiche e al modello di *business*, analogamente alle categorie definite dalla *Digital Therapeutics Alliance*²⁰, per determinare quali *DTx* possono essere equiparati a farmaci su prescrizione (ed essere a tutti gli effetti delle “*digital drugs*”) e quali invece possono essere considerati prodotti da banco (ossia *over the counter, OTC*) senza bisogno di prescrizione medica. Inoltre, esiste già, ma va probabilmente espansa, la categoria di *Software as a Medical Device (SaMD)*, ossia di dispositivo medico *software*, per includere nuove tecnologie emergenti di assistenza medica e prevenzione.

Esempi di *DTx* già approvati dagli enti regolamentatori sono:

- *Deprexis* (EU 2009)
- *Reset* (FDA 2017)
- *Reset-O* (FDA 2017)
- *Insulia* (EU, FDA, CA)
- *Oleena* (FDA 2019)

a cui sicuramente molti altri faranno seguito, muovendosi su uno spettro di fronti diversi di azione.

Perché questa crescita avvenga in maniera esplosiva, tuttavia, non è sufficiente uno sforzo di regolamentazione *ad hoc*, ma è necessario che si creino anche le giuste condizioni di incubazione, maturazione e sviluppo del *software* iperspecializzato che ne è alla base.

Conclusioni

In conclusione, l'obiettivo di questo articolo era di mettere un po' di ordine all'interno di un'area tecnologica, quella dell'*e-health*, dove esiste una sovrabbondanza di termini, definizioni e frasi di *marketing*.

Al fine di fare ordine all'interno della pletora di definizioni esistenti, si sono adottati tre approcci: uno sintetico, uno analitico e uno enumerativo.

Una volta enumerati i casi principali d'uso si è anche proposta una classificazione in cinque sovra-categorie per le numerose sotto-aree dell'*e-health*.

Questo esercizio era inteso a portare chiarezza e, se possibile, spazzare via ogni dubbio su cosa *e-health* fundamentalmente sia: un gigantesco crogiolo di soluzioni *software* (dipendenti da un *hardware* più o meno specifico) focalizzate al miglioramento della salute umana.

Tuttavia, di tutta la massa enorme di innovazione che ora o in futuro sta prendendo/prenderà forma all'interno di questo crogiolo, si riesce per ora solo a intravedere una minima parte. Come la punta di un *iceberg* che affiora sul pelo dell'acqua.

Il futuro dell'*e-health* quindi saprà sicuramente sorprenderci con sviluppi in aree più o meno prevedibili (come il caso dei *DTx*, che abbiamo brevemente discusso), ma sicuramente avrà un impatto profondo e trasformativo sulla scienza medica e su come viene applicata.

In ultima istanza avrà un impatto profondo sul bene più prezioso che noi possediamo: la nostra salute.

Bibliografia

1. Recchia G. Digital Health, Digital Therapy - Tendenze Nuove della Ricerca e della Sanità. *Tendenze Nuove* n.1 - 2019; 1-3: DOI: 10.32032/TENDENZE201905.PDF
2. Eysenbach G. What is e-health? *J Med Internet Res* 2001; 3: e20. doi: 10.2196/jmir.3.2.e20
3. <http://www.who.int/ehealth/about/en>
4. <http://www.itu.int/itu-news/issue/2003/06/standardization.html>
5. http://extranet.who.int/iris/bitstream/10665/20378/1/WHA58_28-en.pdf

6. <https://www.blogsalutedigitale.it/2018/05/04/d-eye-2/#Sezione8>
7. <https://www.blogsalutedigitale.it/2018/07/16/d-heart-cos-e/#Sezione2>
8. Oh H, et al. What Is eHealth (3): A Systematic Review of Published Definitions. *J Med Internet Res* 2005; 7(1): e1. doi: 10.2196/jmir.7.1.e1
9. <https://www.blogsalutedigitale.it/ehealth>
10. <https://www.blogsalutedigitale.it/2018/03/19/wired-health-innovazione-per-la-vita>
11. <https://www.blogsalutedigitale.it/2018/03/21/ehealth-persone-senza-arti-open-bionics>
12. https://www.blogsalutedigitale.it/wp-content/uploads/2019/04/etelemed_2016_6_20_40162.pdf
13. Akkersdijk SM, et al. The Grid, Classification of e-Health Applications Towards a Better (re)Design and Evaluation. In: M. Hettinga (Ed.), eTELEMED 2016: The Eighth International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine (pp. 98-103). IARIA
14. http://ec.europa.eu/health/ehealth/overview_en
15. <https://s3platform.jrc.ec.europa.eu/ehealth>
16. http://ec.europa.eu/health/ehealth/policy/network_en
17. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:en:PDF>
18. <https://www.blogsalutedigitale.it/2018/02/21/aml-per-salvare-7500-vite>
19. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?lingua=italiano&tema=Ricerca+e+innovazione&area=eHealth
20. <https://www.dtxalliance.org/dtx-solutions>
21. <https://www.blogsalutedigitale.it/tag/amicomed>
22. https://www.dtxalliance.org/wp-content/uploads/2018/09/DTA-Report_DTx-Industry-Foundations.pdf
23. <https://www.linkedin.com/pulse/digital-therapy-italy-dtxita-giuseppe-recchia/>

Promises and challenges of (Immuno)Oncology

Introduction

Remarkable progress in the field of cancer research and therapy has been made in the recent years. Nonetheless, cancer holds the very sad record of being the second leading cause of death worldwide (with approximately 9.6 million deaths in 2018) and the first leading cause of death in high-income countries, being responsible, in this latter case, for twice as many deaths as cardiovascular disease ^{1,2}.

Therefore, to date, cancer treatment remains a top-priority unmet medical need to be addressed. Luckily, pharmacological research (r)evolution, driven by scientific advances in cancer immunology, the digital revolution and the development of the patient's new role in research and care, has already started. Some of the latest trends in cancer research and development will be discussed in more detail below.

Immuno-Oncology drug development: a 2018 snapshot

From a biological point of view, cancer defines a group of cells with a non-controlled capacity to multiply and spread to new sites in the body. However, for a cancer patient it means standing up to a long and frightening uphill battle. Cancer therapy has always been a target for the phar-

1. Oncology, Novartis Farma SpA, Origgio VA (The author started the preparation of the manuscript while he was working in the Global Clinical development, Bristol-Myers Squibb, Rome)

2. Global Clinical development, Bristol-Myers Squibb, Rome

3. Fondazione Smith Kline, Verona

maceutical industries, which today more than ever, are significantly investing in their anti-cancer pipeline. Over the past 4 years (2014-2018) we have seen an unprecedented growth in the landscape of anti-cancer compounds, allowing 57 drugs being launched for 89 indications across 23 different cancer types³.

Historically, the cancer treatment landscape has been characterized by waves of stunning innovations: from chemotherapy (e.g. alkylating agents, antimetabolites, taxanes, etc), to targeted therapy (e.g. imatinib, trastuzumab, etc) to immunotherapy (e.g. ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, etc) till the recent development of the CAR-T cell therapy. Perhaps the most exciting developments, or at least those that nowadays occupy a prominent position in the cancer treatment landscape, are the immune-related compounds. Indeed, together with chemotherapy, surgery and radiation, oncologists have now a new (in some cases more efficient) treatment option to offer to patients: cancer immunotherapies, recognized with the 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine. The concept of exploiting the patient's own immune system to fight cancer is not new. Indeed, Dr. William Coley, who lived in the late 19th century, can be considered one of the founding fathers of immuno-oncology. Back in 1891, he linked severe infection (so-called Coley's toxins) to regress of inoperable cancers⁴, including head & neck sarcomas that nowadays is one of the most resistant cancers to checkpoint inhibitors. Coley's intuition and observations can be explained by the recent observation that some types of cancer are sensitive to an enhanced immune system. However, at that time, the poor understanding of the mechanisms underlying the observed anti-cancer effects drove oncologists to continue favoring more traditional treatments, such as surgery and radiotherapy, over immunotherapy. We are now witnessing a new dawn of cancer immunotherapy.

The research community and pharmaceutical companies are investing on drug discovery, target validation and tests, a significant part of their internal and external resources. Indeed, the current global immuno-oncology drug development pipeline includes roughly 3800 active compounds towards approximately 460 biological targets⁵. In terms of clinical trials, more than 5000 active trials, testing pipeline's drugs, are listed on the ClinicalTrials.gov registry as of August 2019⁵.

The term cancer immunotherapy refers to a growing number of therapeutic protocols that aim at stimulating the patient immune system to attack the tumor. Presently, the use of inhibitors targeting immune check-

point proteins and the adoptive cell therapy CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) are the two strategies at the forefront of the cancer “immuno-revolution” (*for more details, see box1*). Although we are at a time of remarkable changes in cancer care, these immunodrug-based treatments have still important drawbacks. To mention a few, immunotherapy is not effective in the treatment of all cancer types. Additionally, even among patients with the same cancer type, clinical data have shown very different outcomes. Last, but not least, some patients experience mild to life-threatening immuno-drug related side effects. Although there are contingency plans to clinically resolve these important side effects, drug effectiveness and reduction of potential risks are the two areas that need to be investigated in depth in the near future.

Biomarkers

Biomarker tests are becoming important tools in (i) cancer diagnosis, (ii) therapy selection and (iii) prediction of treatment response. Cancer biomarkers are currently used in clinical oncology practice either because in-label indications of an approved therapy or because they significantly contribute to clinical decision-making. As a result, biomarkers have contributed to the steady shift from the traditional “one size fits all” approach to a personalized one, where each patient is treated with the therapy that is predicted to be most effective for him/her. In the last decade the “omics” fields (genomics, transcriptomics, proteomics, epigenomics and metabolomics) and technologies (next generation sequencing and mass spectrometry) led to the rapid discovery of many biomarker candidates. Nevertheless, only a surprisingly limited number of them have made the transition to the clinic. As an example, despite the validation of a few promising immunotherapy-related predictive biomarkers, PD-L1 expression levels is presently the only approved biomarker for the stratification of patients that are likely responders to immune checkpoint inhibitors⁶. Knowledge-based challenges (e.g. cancer biology, the cancer heterogeneity, multidisciplinary skills, etc) as well as technical challenges (e.g. reproducibility, validation and reliability of the tests, data analysis, costs, accessibility, etc) make the journey of biomarkers to the clinic still long and complicated.

Developing strategies to overcome these limitations, will tremendously impact diagnosis, monitoring and treatment of cancer. This may ultimately help converting this fatal disease into a chronic, manageable condition.

Speeding up clinical trials: the seamless strategy

While science and technology are moving fast, the clinical evaluation of safety and effectiveness of an investigational drug remains the cornerstone of drug development. Historically, the process of bringing a new anticancer drug from the bench to the market could have taken, on average, 10 years. However, the fast pace of innovation and the urgency to provide patients with an early access to new and advanced therapies have made this 10-year timeline no longer acceptable and sustainable. Classical clinical trials, over the last decade, have shown, on average, an important decrease of duration³. However, the so-called seamless/adaptive clinical trial has become nowadays very popular since in principle, it could drastically reduce the time and the costs associated with drug development, benefiting both industry and patients. The idea behind this type of trial stems from the usage of accumulating data from the ongoing trial to modify some aspects of the study (e.g. early stop of the trial, addition/removal of treatment arms, size re-estimations, dose escalation/reduction and so on). In simple words, a seamless clinical trial addresses objectives/endpoints which are traditionally answered in separate trials. Pembrolizumab, a monoclonal antibody that binds and locks PD-1 (*see box1*), can be considered the first and the best-known example of a highly effective drug developed by a seamless approach. Back in 2011, Merck initiated a first-in-human trial to determine the safety and the dosage of pembrolizumab, in patients with advanced solid tumors. When early results showed significant response rates and durations, the sample size was significantly increased and new cohorts were added, resulting in the enrollment of more than 1200 patients⁷. Only 3-4 years after this trial was initiated, the data obtained served as the primary evidence for the accelerated approval for the use of pembrolizumab in melanoma. Given the pembrolizumab development program was so efficient, many companies have started to opt to design and conduct trials in oncology that are based on a seamless approach.

Nonetheless our belief is that the European Medicines Agency (EMA) and the Food and Drug Administration (FDA) still prefer the classical trial when evaluating whether or not authorizing the access to the market of new drugs, both agencies, EMA first in 2007⁸ followed by FDA in 2010⁹, recognized the importance of these seamless-type of trials, issuing guidelines to provide industry with crucial insights on how to perceive, plan, conduct and analyse a seamless clinical trial.

While the number of seamless designs by pharmaceutical companies has risen, at present, the lack of consolidated experience on whether, when and how to prefer a seamless design to a traditional one represents a big challenge for statisticians, scientists and regulators. Ideally, a well-thought seamless design enhances flexibility and efficacy of a clinical trial, increasing its chances of success. However, there are potential concerns about those type of trials. First of all, patient safety. The lack of robust safety information might expose patients to avoidable drug-related risks since unexpected results are unlikely to be identified by the rapid, therefore limited, interim data analysis. Another potential pitfall stems from a missing or ill-defined pre-planned statistical analysis that may undermine the time- and resource-saving core concepts of the seamless clinical trial. Lastly, adaptive trials place a strong operational burden for all the parties involved: sponsor, clinicians, clinical trial sites and regulatory agencies, that need to build up solid infrastructures, procedures, training and experience, to be able to quickly respond to trial challenges.

Box 1. The Immuno-revolution

Immunotherapy is conceptually very simple. It is based on turning the body own defenses against cancer. The immune system is usually quite good to seek out and destroy invaders. However, it is less effective, or not at all, when it comes to cancer. Cancer immunotherapy deals with this issue. Two main players are leading this revolution, Chimeric Antigen receptors T-cell (CAR-T) and Immune Checkpoint Modulators.

Adoptive Cell Therapy (CAR-T): Adoptive Cell Therapy (ACT) is generated by a process by which the patient's own T cells are drawn from a patient's blood and genetically reprogrammed to recognize and target antigens selectively expressed on cancer cells. On August 27, 2018 the European Commission granted the marketing authorization of the first two cell-based advanced-therapy medicinal products in Europe. Kymriah (from Novartis) and Yescarta (Gilead sciences) are indeed two CAR-T cell therapies indicated for the treatment of pediatric and young-adult patients (up to 25 years of age) with B-cell ALL and B-cell lymphoma respectively. While CAR-T represents another important milestone achieved in the fight against cancer, it brings along crucial post-authorization safety and efficacy concerns as well as regulatory and economic challenges. This latter indeed, just few days upon EU CAR-Ts' approval, was among the top reasons that brought the National Institute for

Health and Care Excellence (NICE) to issue a draft guidance recommending against the use of Yescarta in the National Health Service. Indeed, while the NICE committee agreed on the good response rates observed in patients with untreatable forms of blood cancer, they said Yescarta is too expensive to justify its use on the UK tax-funded health service. The list-price war just started and as in every respectable role-playing, there will be some room for negotiation to bring down the costs. Of note, in Italy, on August 2019, the Italian Medicines Agency (AIFA) has given the green light for the reimbursement of the CAR-T therapy Kymriah that can now be prescribed. We hope this is just the start and one day soon CAR-T therapy will be widely available and accessible to everybody who needs it.

Immune Checkpoint Modulators: Under physiological conditions, immune checkpoints are crucial for preventing autoimmunity (self-tolerance) as well as for protecting tissues when the immune system is fighting a pathogen. The activity of the immune system (T cell response) is fine-tuned by multiple co-stimulatory and inhibitory interactions. Interestingly, inhibitory ligands and receptors that regulate T cell activity (efficacy) are commonly overexpressed on tumor cells. The two immune receptors that have been mostly studied in the context of cancer-targeted immunotherapy, are the CTLA4 and PD-1 inhibitory receptors. The Bristol-Myers Squibb Ipilimumab, a fully humanized CTLA4 antibody, was the first therapy to demonstrate a survival benefit and long-term survival in patient with metastatic melanoma, receiving the FDA approval back in 2011 for metastatic melanoma treatment. While the clinical success of Ipilimumab paved the way to new therapeutic strategies based on modulation of immune checkpoint pathways, still some patients did not benefit from anti-CTLA4 immuno-therapy. However, this was not surprising since we know that cancer cells use multiple immune checkpoints modulator to escape the immune system surveillance. As usual, the more science progresses the more are the chances to get crucial insights on cancer treatment. Yesterday was CTLA4 turn; today PD-1 (or its ligand) is in the spotlight. Tomorrow possibly, some other immune-checkpoint proteins or pathways (alone or in combination) will be targeted. Immune Checkpoint Modulators strategy strongly relies on the expression of the ligand by the tumor cells. We need to keep in mind, however, that there are several immune checkpoint pathways that impact on T-cell activity. Where are we now? Different approaches are being tested including combinatorial strategies (e.g. chemotherapy and immune checkpoints modulators). This is just one example of several combinations that are today in trial. Despite this significant progress the field suffers from the lack of reliable biomarkers, allowing clinicians to select (exclude) patients who are likely (unlikely) to respond to immunotherapy's treatments.

The rise of Artificial Intelligence & Real Word data in healthcare space

The recent mass adoption of new (high-throughput) technologies, real word data and real word evidence -embedded in the digitalization era- have flooded the healthcare space with data. Indeed, nearly 90 percent of the data ever generated has been produced over the past few years¹⁰. As the data volume keeps increasing, the need to make sense of it becomes crucial. If the human brain could manage to access, integrate and analyse all the health-related data out there, and then use the output to make educated guesses, answers to questions such as “What is the best treatment for this type of patient? Does the treatment work for this patient given his/her genetic background, comorbidities, life style? How does a drug that performed well in a clinical trial actually performs in the real word?” could be addressed. However, while this might sound a long way off (if not an impossible task for a human being), approaches based on Artificial Intelligence (AI) might turn out to be effective. That’s not surprising since AI is able to perform repetitive tasks and in real-time analyse vast amounts of data, look for patterns and provide hypothesis to test. AI is nowadays integrated in several business sectors, but in the healthcare industry, it has the potential to truly be a life-changing player. AI applications are indeed reshaping different health sectors. Drug development is one of this. We have AI algorithms ranging from the discovery of small drug-like molecules to the identification of drug-sensitive pathway(s) or target(s), to the optimization of drug synthesis¹¹ till clinical trial design and patient identification for clinical trial recruitment^{12,13,14}. Diagnosis can also benefit from approaches that take advantage from AI and regulatory agencies, over the past couple of years, have shown an increasing interest. In April 2018, FDA approved the marketing of the first AI-algorithm able to identify diabetic retinopathy without clinician involvement by automatic image processing¹⁵. Shortly thereafter (May 2018), FDA granted marketing authorization for an AI software that aids doctors in diagnosing wrist fractures¹⁶. Cancer diagnostic is another big area where AI is gaining momentum. Now we have algorithms able to recognize dermoscopic melanoma¹⁷ or classify skin cancer¹⁸ as well as algorithms able to accurately detect lung cancer from scans¹⁹. This is impressive if we think that those algorithms are as good as (or sometimes better than) physicians in tackling diagnostic challenges.

One important limitation of such algorithms is that they are anchored to

previous cases, meaning that the training data sets are “small” and static and therefore might not be representative or widely applicable to most of the patients. The ability of algorithms to incorporate real-world data might represent one way to overcome this issue. In April 2019, FDA started to work on developing policies to regulate software able to real-world-learning and evolve over the time while still maintaining safety and effectiveness^{20,21}. The release of an FDA exploratory whitepaper demonstrates that the agency recognizes the true AI potential and it is willing to look for approaches to regulate it. While all of this is very exciting, still some important issues need to be addressed. The storage, management and integration of the heterogeneous data that is being accumulated is one of them. Data protection is definitely another one. Moreover, fully relying on AI to define the best possible treatment to deliver to patients might pave the way for ethical problems. What if, an AI-based diagnosis is wrong? Who is going to take the responsibility? Finding the best answer to these two simple questions might take years.

In principle, AI is a great and very powerful tool, but it must be validated carefully. Doctors need always to be able to answer critical questions including: AI recommendation is reasonable? Is it safe? Why AI recommended that therapy? Which path did AI take to arrive to that conclusion? Being in control of these aspects becomes even more important considering the recent failure of the IBM Watson supercomputer that recommended unsafe and incorrect cancer treatment²². AI technologies have definitely an important role to play in the development of health care. However, still lot of work has to be done to find a way to utilizing safely and securely patient data, with the goal to provide to caregivers tools and resources to the benefit of all.

The patient

All the breakthroughs we have seen in science and technology as well as all the changes and challenges pharma companies and regulatory agencies are facing these days, do have a lowest common denominator: patients' sake. The active participation of patients in their health and health-care has shown to improve numerous patient's aspects outcome: care experiences, quality of life and in some cases, the match between costs and quality of service delivered²³. However, a text-book answer to the simple question about what patient engagement is and how we do define engage-

ment, might be hard to get and can vary from person to person. What is widely recognized and accepted is that patient's engagement is a crucial aspect to advance health and healthcare. Still, patient engagement remains the Holy Grail pharma and patients' associations are seeking. Excluding those, less than 5% of adult cancer patient, that enroll in cancer clinical trials, the "journey" of a patient upon cancer diagnosis is arduous and uphill. Indeed, from diagnosis, patients need to start to process a large amount of information (not easy to retrieve), take an active role in coordinating their care by navigating and trying to orient into the not-always linear healthcare system while going through emotional and physical distress. Nowadays, doctor-patient interaction is no longer limited to 15 minutes visit in the doctor's office. Usually, whenever possible, patients either autonomously or with the help of non-experts look for more. This actually highlights patients' attitude to be better involved in different aspects of their care, including the decisional ones. That's not completely new for both the American and European regulatory agencies that already in 2016 set up a cluster with the goal to exchange experiences and best practices on how to involve patients throughout the lifecycle of a medicine²⁴. The most evident added value of dragging patients into regulatory decisions stems from the fact that they bring needs and real-life experience.

While we all agree that patient engagement is a must, there is still a lot of work to fully see the benefits derived from patient engagement in the context of health and healthcare. Indeed, as with everything, patient engagement comes with downsides. The most serious concern is the possibility that the patient disagrees with the doctor's option. This would not necessarily be a bad thing if the patient's disagreement is based on trustable source such as peer-reviewed scientific publications. However, we are leaving in an era where there is an unjustified skepticism toward science, where fake news does very often hide real news. Therefore, there is a real possibility that questioning doctors' opinion would at the end just result in wasting physician's time. Time that can actually be used more effectively by asking questions, by collecting information, learning about the disease and getting involved in decisions. Lack of time indeed, seems to be one crucial problem. If patients could have access 24 hours a day, 7 days a week to a doctor, this issue would probably stop existing. Luckily, technology can play an important role in this. Smartphones, wearable devices, social media and cloud-based platforms can help managing people's health by offering support, help retrieving correct and easy-to-understand infor-

mation and identifying “signals” might speak for a doctor visit. However, the prerequisites to make this active approach work, is the building of mutual trust between patients and caregivers as well as the generation of “supervised” tools/platforms able to extend the 15-minutes visit into an on-demand one. Equipping patients with the tools necessary to take an active role in their health will ultimately lead to better health outcome and reduced healthcare costs.

Conclusions

The four aspects we briefly went through in this essay come along with significant management, business and ethical implications. However, this is how progress works and if it does, if we do progress all these areas, the ultimate winners will be the patients.

References

1. Yusuf, S. et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2019; 6736: 1-14.
2. Dagenais, G. R. et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2019; 6736: 1-10.
3. Anger, C. et al. Global Oncology Trends 2019: Therapeutics, Clinical Development and Health System Implications. 2019; 56.
4. Coley, WB. Contribution To the Knowledge of Sarcoma.' I. a Case of Periosteal Round-Cellled Sarcoma of the Metacarpal Bone; Amputation of the Forearm; Gen-Eral Dissemination in Four Weeks; Death Six Weeks Later. II. the General Course and Prognosis of Sarcoma, Based. *Ann Surg* 1891; 14: 199-220.
5. Xin Yu J, et al. Immuno-oncology drug development goes global. *Nat Rev Drug Discov* 2019. doi:10.1038/d41573-019-00167-9.
6. Prelaj, A. et al. Predictive biomarkers of response for immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2019; 106: 144-59.
7. Kang SP, et al. Pembrolizumab KEYNOTE-001: An adaptive study

leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic. *Ann Oncol* 2017; 28: 1388-98.

8. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (Chmp) Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned With an Adaptive Design. 2007. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-methodological-issues-confirmatory-clinical-trials-planned-adaptive-design_en.pdf
9. Food and Drug Administration. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics. 50 (2010) doi:10.1186/1477-7525-4-79.
10. Albrecht, B, et al. Pursuing breakthrough in cancer drug development. *McKinsey Cancer Cent* 2018 12.
11. Vamathevan, J. et al. Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 463-77.
12. Deep 6 AI. <https://deep6.ai>.
13. SYNERGY-AI: Artificial Intelligence Based Precision Oncology Clinical Trial Matching and Registry. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03452774>.
14. Trials.ai. <https://trials.ai>.
15. FDA permits marketing of artificial intelligence-based device to detect certain diabetes-related eye problems. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-artificial-intelligence-based-device-detect-certain-diabetes-related-eye>.
16. FDA permits marketing of artificial intelligence algorithm for aiding providers in detecting wrist fractures. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-artificial-intelligence-algorithm-aiding-providers-detecting-wrist-fractures>.
17. Haenssle HA, et al. Man against Machine: Diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol* 2018; 29: 1836-42.
18. Esteva A, et al. Corrigendum: Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017; 546: 686.
19. Ardila D, et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat. Med.* 25, 954-961 (2019).
20. Artificial Intelligence and Machine Learning in Software as a Medical Device. <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device->

- samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-software-medical-device.
21. FDA. Proposed Regulatory Framework for Modifications to AI/ML-Based SaMD - Discussion Paper and Request for Feedback. 1-20 (2019).
 22. Ross C, Swetlitz I. IBM's Watson supercomputer recommended 'unsafe and incorrect' cancer treatments, internal documents show. *STAT* (2018). <https://www.statnews.com/wp-content/uploads/2018/09/IBMs-Watson-recommended-unsafe-and-incorrect-cancer-treatments-STAT.pdf>
 23. Rathert C, et al. Patient-Centered Care and Outcomes: A Systematic Review of the Literature. *Med Care Res Rev* 2012; 70: 351-79.
 24. EMA and FDA reinforce collaboration on patient engagement. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-fda-reinforce-collaboration-patient-engagement>.

