

Horizon Scanning report No.14

**Pillole Intelligenti per il monitoraggio
dell'aderenza alle terapie farmacologiche
di lungo periodo**

Dicembre 2013

Metodi

Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, è un ente pubblico per la promozione dell'innovazione e dello sviluppo nella sanità Italiana e svolge un servizio di Early Awareness and Alert (EAA) sulle tecnologie sanitarie attraverso attività di Horizon Scanning (HS).

Agenas rappresenta il nodo centrale della RIHTA, Rete Italiana per l'Health Technology Assessment. Le attività di HS e HTA sviluppate da Agenas sono svolte con il contributo di Regioni, Province Autonome e Agenzie Regionali di Sanità Pubblica.

L'intero processo di HS e i metodi adottati per ciascuna delle fasi del processo sono descritti dettagliatamente sul portale www.agenas.it

Il presente documento deve essere citato come:

Perrini MR, Chiarolla E, Corio M, Leone MG. Pillole Intelligenti per il monitoraggio dell'aderenza alle terapie farmacologiche di lungo periodo. Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. Roma, Dicembre 2013.

Ogni riproduzione del documento o di parte dello stesso è vietata. Il contenuto intellettuale del documento è di proprietà di Agenas.

Informazioni sul contenuto possono essere richieste presso:

Agenas – Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali
Sezione Iss – Innovazione, sperimentazione e sviluppo
Via Puglie, 23 - 00187 Roma
e-mail: hta@agenas.it

Limitazioni

Il presente documento è basato su informazioni disponibili al momento delle ricerche e non contiene riferimenti a successivi sviluppi o perfezionamenti della tecnologia oggetto di valutazione. Le considerazioni sull'efficacia, la sicurezza o la costo-efficacia della tecnologia oggetto di valutazione riportate nel documento sono, pertanto, non definitive e di carattere provvisorio.

Autori

Il presente rapporto di Horizon Scanning è stato preparato da:

Maria Rosaria Perrini (Agenas)

Emilio Chiarolla (Agenas)

Mirella Corio (Agenas)

Maria Grazia Leone (Ministero della Salute)

Dichiarazione di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli Autori detiene o deteneva azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati nel presente documento.

Ringraziamenti

Annamaria Vincenza Amicosante (Agenas, Roma); Fabio Bernardini (Agenas, Roma); Tom Jefferson (Agenas, Roma); Marina Cerbo (Agenas, Roma); Marcello Sottocorno (A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo); Maddalena Branchi (A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo)

Nome della tecnologia/procedura: **Pillole Intelligenti per il monitoraggio dell'aderenza alle terapie farmacologiche di lungo periodo**

Popolazione target

La popolazione target per l'utilizzo del dispositivo è la popolazione affetta da patologie croniche, che richiedono trattamenti terapeutici di lungo periodo, se non per tutta la vita. In particolare, il dispositivo potrebbe essere utilizzato nei pazienti, soprattutto anziani, con trattamenti multipli in cui la non aderenza alla terapia farmacologica può comportare eventi avversi anche gravi.

Descrizione della procedura e della tecnologia

La scarsa aderenza alle terapie, soprattutto quelle a lungo termine, compromette gravemente l'efficacia del processo di trattamento determinando degli effetti critici sulla salute della popolazione, sulla qualità della vita e ripercussioni in termini economici [WHO 2003]. Oggi esistono metodi diretti ed indiretti per il monitoraggio dell'aderenza alla terapia farmacologica di lungo periodo. I metodi diretti consistono nella verifica diretta dell'assunzione del farmaco da parte del paziente, i metodi indiretti, invece, si basano su sistemi che aiutano il paziente a ricordare l'evento di assunzione o di monitorarne l'assunzione.

Oggetto del presente report è una tecnologia che rileva l'effettiva aderenza alla terapia prescritta, da parte del paziente, attraverso un piccolo sensore ingerito insieme ai farmaci. Il sensore può essere o incapsulato direttamente nel farmaco o incapsulato all'interno di una compressa placebo e, una volta ingerito, è attivato dai succhi gastrici e crea un campo elettrico modulato rilevato da un sensore indossabile applicato sulla cute del paziente. I dati registrati dal sensore indossabile sono trasmessi ad un dispositivo mobile (smartphone, tablet, pc) che, a sua volta, inoltra le informazioni ad un server centralizzato e protetto [<http://www.proteus.com/technology/digital-health-feedback-system>]. I diversi stakeholder coinvolti nel processo assistenziale possono accedere, nel rispetto della privacy del paziente, ai dati contenuti nel server per l'analisi dell'aderenza alla terapia farmacologica. Il sistema può essere annoverato sia tra i metodi diretti, quando i sensori sono inclusi nei farmaci da terapia, che nei metodi indiretti, quando il sensore è incapsulato in una sostanza inerte ed è assunto insieme agli altri farmaci.

Importanza clinica e peso della malattia

Le malattie croniche possono essere tra loro molto diverse: cardiopatie, ictus, tumori, diabete, malattie respiratorie, malattie neurologiche e neurodegenerative, disturbi muscolo-scheletrici, difetti di vista e udito e alcune malattie genetiche, solo per citare alcuni esempi. Possono essere anche di origine virale, come AIDS ed epatite. La maggior parte di queste malattie sono associate all'invecchiamento della popolazione. Le malattie croniche si caratterizzano per il fatto di presentare sintomi che perdurano nel tempo, talvolta in maniera costante, e altre con fasi di remissione parziale e di riacutizzazione. Per queste malattie le terapie possono portare miglioramenti ma non sono risolutive.

Secondo l'OMS in Europa le malattie croniche provocano almeno l'86% dei morti e il 77% del carico di malattia [WHO, 2011]. Per questo motivo la lotta alle malattie croniche rappresenta una priorità della sanità pubblica, sia nei Paesi più ricchi che in quelli poveri.

In Italia nel 2011 circa il 60% della popolazione affetta da malattie croniche risulta così ripartita [Istat Serie Storiche]: Bronchite cronica, enfisema e insufficienza respiratoria, asma bronchiale: 6,1%; Artrosi, artrite: 17,1%; Malattie del cuore (incluso infarto del miocardio): 3,6%; Diabete: 4,9%; Malattie allergiche: 10,3%; Ipertensione: 15,9%. Quasi il 39% della popolazione, al 2012, è affetta da almeno una malattia cronica.

I modelli basati sul miglioramento delle cure per le malattie croniche esistono già e sono attuati in numerosi Paesi. Considerato il grado elevato di comorbidità, gli approcci di cura rivolti alle esigenze complessive dei pazienti costituiranno probabilmente una strategia più promettente rispetto alla terapia delle singole malattie. Un elemento importante nella terapia è la compliance del paziente, infatti la partecipazione attiva del paziente alla gestione della malattia può favorire il raggiungimento degli obiettivi di salute.

Nella pratica clinica corrente una buona compliance alla terapia con antipertensivi sembra efficace nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari [Corrao G et al, 2012].

Prodotti, Produttori, Distributori e Certificazioni

Il dispositivo da noi identificato per il monitoraggio della compliance ad una terapia farmacologica a lungo termine è il "Proteus Personal Monitor" che include l'"Ingestion Event Marker (IEM)" prodotto da Proteus digital health, Inc.

La tecnologia (sistema) è costituita dai seguenti elementi:

- "Ingestion Event Marker", è un sensore ingeribile, delle dimensioni di 1.0 mm x 1.0 mm, costituito da un circuito integrato immerso in un disco friabile a base di cellulosa di circa 5.0 mm su cui sono posizionati un anodo e un catodo. Il sensore viene ingerito insieme ai farmaci come da terapia. Alcuni prototipi prevedono l'inserimento del sensore direttamente nella compressa.
- "The Proteus Personal Monitor", è un sensore indossabile (wearable patch), ovvero un cerotto adesivo che viene applicato sul torace del paziente che cattura e registra gli impulsi trasmessi dal sensore ingerito. Il sensore indossabile può essere dotato di ulteriori accessori per la rilevazione di parametri fisiologici, quali ad esempio ECG, temperatura e movimento del paziente.
- un software attraverso il quale il sensore indossabile comunica con un qualsiasi dispositivo computerizzato. Il software organizza ed evidenzia gli eventi dell'assunzione.

Il sensore da ingerire si trova immerso in una tavoletta di materiale inerte che si discioglie nello stomaco. Il processo di ossidoriduzione viene attivato dai succhi gastrici che si comportano da elettroliti. L'ossidoriduzione attiva il sensore su cui sono posizionati un anodo e un catodo generando un campo elettrico indipendentemente dal pH gastrico ed univoco per ogni specifico sensore [<http://www.proteus.com/technology/digital-health-feedback-system>][FDA K113070]. Il segnale rimane, quindi, confinato nel corpo del paziente e rilevato attraverso la cute da un sensore adesivo sul torace che registra data e ora dell'assunzione [Belknap, 2013]. Il sensore ingeribile rimane attivo 5-7 minuti mentre il sensore da indossare ha una durata di sette giorni. I dati telemetrici, ora e giorno di assunzione, possono essere scaricati su dispositivi elettronici attraverso connessione Bluetooth e quindi monitorati accedendo ad un server centrale. Il marchio CE, ottenuto nell'agosto del 2010, include il sensore ingeribile ed il sensore indossabile; l'approvazione FDA, come dispositivo per le applicazioni di co-ingestione, è avvenuta nel luglio 2012. Il sistema non risulta essere iscritto nel Repertorio dei Dispositivi Medici (RDM) del Ministero della Salute.

Nome prodotto [Produttore]	Distributore	Marchio CE	RDM	FDA
Proteus Personal Monitor – Ingestion Event Marker (IEM) [Proteus digital health, Inc]		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Contesto di utilizzo

Il sensore ingeribile e il sensore indossabile possono essere utilizzati presso l'ambulatorio del medico o presso il domicilio del paziente così come la trasmissione dei parametri sul dispositivo mobile, mentre l'analisi delle informazioni trasmesse dovrebbe avvenire presso l'ambulatorio del medico. L'attuale tecnologia prevede l'ingerimento del sensore contemporaneamente ai farmaci previsti dalla terapia e può avvenire in qualsiasi luogo, anche se non sono fornite indicazioni precise al riguardo, e presumibilmente lontano comunque da fonti elettro-magnetiche che potrebbero interferire con il segnale.

<input checked="" type="checkbox"/> Domicilio	<input type="checkbox"/> Ospedale	<input checked="" type="checkbox"/> Ambulatorio
<input type="checkbox"/> Pronto Soccorso	<input checked="" type="checkbox"/> Altro: l'utilizzo potrebbe avvenire ovunque	

Livello di sviluppo/grado di diffusione in Italia

Il sistema, appartenente alla classe II, non può essere utilizzato in Italia non essendo iscritto nel Repertorio dei Dispositivi Medici (RDM). Secondo quanto previsto dal Decreto 21 dicembre 2009 del Ministero della Salute, sono esonerati da tale obbligo soltanto i dispositivi medici di classe I.

<input type="checkbox"/> Pre-marketing	<input type="checkbox"/> In commercio da 1-6 mesi	<input type="checkbox"/> In commercio da 7-12 mesi
<input type="checkbox"/> In commercio da > 12 mesi	<input checked="" type="checkbox"/> Non identificato	

Comparatori

Il Gold Standard della tecnologia oggetto di valutazione è l'Osservazione Diretta del paziente (Directly Observed Therapy – DOT). Esistono differenti tipi di comparatori a seconda del metodo, diretto o indiretto, utilizzato per rilevare l'aderenza alla terapia. In particolare, tra i metodi diretti sono annoverati: a) l'assunzione del farmaco alla presenza di un operatore sanitario; b) sistemi di video sorveglianza; c) controllo dei mutamenti dei valori biologici del paziente collegati al farmaco o alla specifica malattia. Tra i metodi indiretti: a) conta-pillole; b) sistemi elettronici di allarme; c) blister innovativi; d) questionari; e) monitoraggio delle prescrizioni; f) monitoraggio della concentrazione farmacologica.

Efficacia e sicurezza

La ricerca della letteratura è stata condotta su differenti database al fine di individuare gli studi primari e secondari sull'efficacia e sicurezza del "Proteus Personal Monitor – IEM" per il monitoraggio dell'aderenza alla terapia farmacologica di lungo periodo, pubblicati dal 2008 ad oggi, in lingua Inglese ed Italiana.

Le ricerche sui database EuroScan e CRD (DARE & HTA) sono state effettuate il 12 Novembre 2013 allo scopo di individuare le pubblicazioni secondarie, secondo i criteri sopra descritti, disponibili sulle Pillole intelligenti "Proteus Personal Monitor – IEM".

Per la ricerca di studi clinici, sempre secondo i criteri di inclusione sopra descritti, sull'efficacia e sicurezza dell'uso del "Raisin system" abbiamo consultato i database MedLine, EMBASE e Cochrane Library, in data 18 Novembre 2013.

Al fine di identificare trial clinici in corso sul "Proteus Personal Monitor – IEM" abbiamo consultato il database clinicaltrial.gov (12 Novembre 2013) combinando le parole chiave sensor AND "medication adherence" OR "digital health feedback system" OR WOT.

Dalle ricerche effettuate sono risultati:

- database EuroScan e CRD (DARE & HTA): 12 documenti, che sono stati esclusi poiché non consideravano la tecnologia oggetto di valutazione di questo report;
- database MedLine, EMBASE e Cochrane Library: 391 citazioni. Dopo la lettura del titolo ed abstract 8 studi clinici sono stati considerati eleggibili per la fase successiva di analisi del testo integrale e, tra questi, 3 studi sono stati esclusi: uno studio, poiché considerava le variabili individuali che influenzano la risposta del paziente al trattamento farmacologico; uno studio, in quanto conteneva solo informazioni economiche; uno studio, in quanto estratto di una presentazione a convegni.
- database clinicaltrial.gov: sono stati individuati tre studi clinici (Tabella 1), di cui 2 completati ed 1 in fase di recruiting.

Con riferimento ai 5 studi clinici inclusi (Tabella 2) sono state individuate le seguenti misurazioni di outcome:

- PDA (Accuratezza Positiva della Rilevazione): il numero di sensori ingeribili individuati sul numero di sensori funzionali ingeribili somministrati.
- Livello di aderenza: numero di farmaci ingeriti rilevati dal sensore sul numero di farmaci prescritti.
- Aderenza temporale: la percentuale di sensori ingeriti all'interno della finestra temporale di assunzione predefinita.
- Sicurezza: rilevazione degli eventi avversi.

Lo studio di *Au-Yeung et al, 2011* è un overview che descrive 4 studi prospettici, osservazionali, su piccola scala condotti in 4 popolazioni in 19 mesi. Sono stati reclutati 111 pazienti su base volontaria, con patologie differenti (30 con tubercolosi, 8 con scompenso cardiaco, 43 con ipertensione, 30 sani). I principali outcome comuni ai 4 studi riguardano la performance tecnica e la sicurezza della tecnologia. Gli studi comparano la tecnologia con la DOT (Directly observed therapy) considerata il gold standard. I risultati sono così descritti: i dati relativi a 111 pazienti sono stati usati per la valutazione della sicurezza e, di questi, 103 sono stati utilizzati per la valutazione della performance tecnica del dispositivo. Sul totale dei marker ingeriti è stato eliminato il 8.5% per motivi tecnici e, sul totale rimanente, il 50.4% sono stati somministrati in DOT mentre il restante 49.6% in un contesto non supervisionato (casa). Usando i risultati dell'osservazione diretta, la PDA è risultata pari a 97,1%. Sono stati utilizzati tre differenti metodi di ingerimento: 1) il sensore viene ingerito da solo; 2) il sensore è ingerito insieme al farmaco; 3) il sensore è incapsulato nel farmaco ed ingerito. I risultati sono stati così descritti: per il metodo a) una PDA pari 96,7%, per il metodo b) PDA pari a 98,1% mentre per il metodo c) una PDA pari a 96.7%.

In merito ai marker ingeriti secondo il metodo "non supervisionato" (a casa), lo studio ha voluto catturare l'aderenza alla terapia; è stato così valutato il livello medio di aderenza e l'aderenza temporale risultanti pari, rispettivamente, a 85,4% e 68,5% nei pazienti scompensati e 90% e 82,8% nei pazienti ipertesi, mentre

l'accuratezza dell'identificazione (che misura la capacità del sensore portatile di individuare la firma esclusiva del singolo sensore ingeribile) è risultata pari al 100%. Con riferimento alla sicurezza i risultati riportano 69 eventi avversi (*definiti come "qualsiasi evento medico indesiderabile verificatosi in un soggetto, nel caso in cui sia o non sia correlato al dispositivo"*), in 45 soggetti, di cui 67 non gravi e 2 gravi ma non associati alla tecnologia.

Dal precedente studio descritto *Belknap R. et al, 2013* hanno estratto e riportato in un successivo studio i risultati esclusivamente della popolazione affetta da Tuberculosis (30 pazienti) che ricevono il trattamento farmacologico in DOT con l'obiettivo di rilevarne l'accuratezza e la sicurezza. Lo studio è prospettico, non randomizzato e descrittivo. L'analisi primaria ha prodotto come risultato una PDA pari al 95%. L'accuratezza dell'identificazione è risultata pari al 100%. In merito alla sicurezza lo studio ha rilevato 11 eventi avversi in 8 pazienti, di cui 3 considerati collegati alla tecnologia (Rash cutaneo).

DiCarlo, 2012 intende fornire un overview al fine di dimostrare quanto l'aderenza ad un trattamento farmacologico possa avere un rilevante impatto sull'attendibilità dei risultati di studi clinici condotti sullo sviluppo farmaceutico, in cui si assume che la dose utilizzata coincida con quella prescritta. Lo studio riporta i risultati di diversi studi pubblicati e condotti fino al 2012 oltre a riportare i risultati di uno studio condotto su 10 pazienti, e non pubblicato, da cui risulta l'accuratezza (PDA) pari a 99,3% quando la tecnologia è comparata con la DOT.

Kane J.M. et al, 2012 illustrano uno studio di tipo osservazionale, condotto in 4 settimane su piccola scala, 28 pazienti, di cui 12 con disturbi bipolari e 16 affetti da schizofrenia. Obiettivo primario dello studio è comparare l'accuratezza del sistema con l'osservazione diretta (DOT), mentre obiettivo secondario è la caratterizzazione dell'aderenza e le misure psicologiche. Dei 28 pazienti 27 hanno completato lo studio. I risultati riportati dallo studio sono i seguenti: l'accuratezza positiva di assunzione (PDA), quando comparata con la DOT, è pari al 94%; il livello di aderenza è pari a 74% mentre l'aderenza temporale è pari a 67% per dosi che devono essere assunte all'interno dell'orizzonte temporale di 2 ore. Con riferimento alla sicurezza non sono stati rilevati eventi avversi e effetti avversi non anticipati; 9 eventi avversi non seri si sono manifestati in 6 soggetti di cui 6 collegati al device in 5 soggetti (Skin rash).

Lo studio di *Eisenberger et al, 2013* è finalizzato a valutare l'accuratezza, l'utilizzo e la sicurezza della tecnologia, combinata con differenti rivestimenti enterici, nei pazienti trapiantati di rene. Lo studio è un pilota non controllato, con 20 pazienti trapiantati arruolati.

I risultati degli outcome sono così descritti: nella valutazione dell'accuratezza (PDA) lo studio riporta un risultato pari al 100% nel caso in cui la tecnologia è adottata durante la DOI (directly observed ingestions), mentre quando non è assunta contemporaneamente alla DOI risulta pari al 68%; il livello di aderenza complessivo, indipendentemente dal numero di farmaci assunti giornalmente, risulta pari a 99,4%; l'aderenza temporale è risultata pari a 84,5%. Non sono stati registrati eventi avversi significativi e nessun episodio di rigetto (solo 7 pazienti hanno rilevato un rash cutaneo al cerotto).

I 3 studi inclusi, risultanti dal database clinicaltrials.gov, riguardano il sistema prodotto da Proteus Digital Health, Inc., composto da un sensore ingeribile e un sensore applicato sulla pelle del paziente.

Uno studio, ancora in corso, è randomizzato e confronta l'efficacia del sistema, nel monitorare l'assunzione del trattamento farmacologico, rispetto al metodo dell'osservazione diretta. Gli altri due studi, a braccio singolo, sono stati completati; tuttavia non è riportata nessuna pubblicazione relativa ai risultati degli studi sul sito clinicaltrials.gov. L'outcome primario di tutti gli studi è l'idoneità del sistema ad individuare accuratamente l'assunzione del sensore ingeribile (PDA), contenuto o meno nel farmaco, in tre popolazioni di pazienti con diverse condizioni croniche: schizofrenia o disturbo bipolare, trapianto del rene e tubercolosi. Outcome secondari sono la sicurezza del sistema, l'aderenza all'assunzione e ai tempi di assunzione del trattamento farmacologico prescritto e la valutazione dell'esperienza, del livello di soddisfazione e della facilità di utilizzo del sistema da parte dei pazienti. Due studi sono condotti negli Stati Uniti e uno (NCT01320358) in Svizzera. I tre studi sono stati finanziati da Proteus Digital Health, Inc, Novartis e mHealth

UCSD, anche se la ditta produttrice ha preso parte a tutti gli studi.

Benefici potenziali per i pazienti

L'aderenza alla terapia prescritta, se appropriata, rappresenta una garanzia in termini di salute per il paziente. L'utilizzo di una tecnologia capace di rilevare, in maniera diretta e non invasiva, il livello di aderenza diminuendo il numero delle variabili che possono incidere negativamente su di essa, rappresenterebbe un'importante fattore in termini appropriatezza terapeutica e quindi in termini di garanzia di salute.

<input type="checkbox"/> Riduzione della mortalità o aumento della sopravvivenza	<input type="checkbox"/> Riduzione della morbilità	<input checked="" type="checkbox"/> Miglioramento della qualità della vita (del paziente o degli utilizzatori)
<input type="checkbox"/> Monitoraggio più accurato delle condizioni del paziente	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificati

Costo della tecnologia

Per la rilevazione del costo di acquisto della tecnologia abbiamo inviato al produttore, in data 27 novembre 2013, un questionario costruito ad hoc, in cui sono state richieste informazioni di carattere tecnico, organizzativo ed economico relative alla tecnologia, a cui il produttore non ha fornito alcuna risposta. Precedentemente all'invio del questionario erano state formulate al produttore domande di carattere tecnico, via e-mail, a cui il produttore ha fornito risposte alquanto sintetiche. Consultando il sito del produttore risulta che il "costo della tecnologia dipende dal contesto in cui è usato".

Ad oggi (dicembre 2013) sono disponibili alcuni studi economici, che valutano il potenziale impatto economico che la mancata aderenza ad una terapia farmacologica potrebbe generare per il sistema sanitario di riferimento. Uno studio di *Fine R.N. et al (2009)*, riferito ai trapianti, ha indicato che nonostante i dati sull'impatto economico della non aderenza siano molto scarsi, i costi possono essere stimati considerando i costi aggiuntivi dei test diagnostici, l'aumento dei costi per gli immunosoppressori ed i costi di trapianto. Un report del WHO del 2003 ha stimato l'impatto economico della non aderenza alla terapia in pazienti con malattie croniche da \$100 a \$300 miliardi annui.

Au-Yeung e DiCarlo, 2012 nel loro studio, basato su dati pubblicati, comparano la wireless con la DOT per la valutazione dell'aderenza farmacologica nel trattamento anti-tubercolotico. Obiettivo dello studio è valutare il potenziale costo evitato dall'utilizzo del WOT (*Wirelessly observed therapy*) quando comparato con la DOT (*Directly observed therapy*); è stato creato un modello per comparare i costi di cura standard per il trattamento della tubercolosi monitorando l'utilizzo della DOT e della WOT durante il periodo di terapia.

L'outcome considerato è il Tasso di fallimento del trattamento. Il modello di costo sviluppato suggerisce che la WOT dovrebbe essere finanziata al fine di continuare la fase di trattamento per la tubercolosi, conseguendo risparmi di costo rispetto alla DOT. I risultati indicano che il trattamento della tubercolosi con la WOT dovrebbe essere finanziato soprattutto in quei Paesi dove la DOT è limitata o dove la malattia ha sviluppato farmaco-resistenza.

<input type="checkbox"/> Aumento del costo incrementale unitario rispetto all'alternativa	<input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato all'aumento della domanda	<input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato agli investimenti richiesti
<input type="checkbox"/> Nuove voci di costo	<input type="checkbox"/> Altro:	<input checked="" type="checkbox"/> Non identificati

Potenziale impatto strutturale ed organizzativo

Impatto strutturale

La tecnologia non necessita di alcuna struttura salvo che per il data storage (server) in merito al quale non è chiaro se viene fornito con il dispositivo e, quindi, ospitato dalla struttura sanitaria che adotta la tecnologia oppure è installato presso la ditta produttrice.

<input type="checkbox"/> Aumento del numero di attrezzature	<input type="checkbox"/> Utilizzabile sempre	<input type="checkbox"/> Utilizzabile solo in condizioni specifiche
<input type="checkbox"/> Riduzione del numero di attrezzature	<input type="checkbox"/> Altro:	<input checked="" type="checkbox"/> Non identificato

Impatto organizzativo

Dal punto di vista organizzativo, considerando che l'utilizzo della tecnologia è previsto presso il domicilio del paziente o presso l'ambulatorio del medico, il sistema sanitario dovrà provvedere alla creazione del percorso, così come ideato dal produttore, in termini di personale addetto al monitoraggio delle informazioni raccolte e di eventuale sistema di reporting periodico al fine di intervenire tempestivamente su eventuali risultati negativi in termini di aderenza. Inoltre, dovrebbe essere prevista la formazione agli operatori sanitari e al paziente. Nessun studio rileva tale tipo di informazione.

<input type="checkbox"/> Aumento del numero di procedure	<input checked="" type="checkbox"/> Necessità di riorganizzazione	<input checked="" type="checkbox"/> Necessità di formazione degli operatori
<input type="checkbox"/> Riduzione del numero di procedure	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificato

Osservazioni conclusive

Il "Proteus Personal Monitor – IEM" per il monitoraggio dell'aderenza farmacologica ad un trattamento terapeutico rappresenta una tecnologia di recente introduzione sul mercato. La recentissima acquisizione del marchio CE di alcune componenti del sistema e la ancor più recente acquisizione dell'approvazione FDA, associate alla scarsissima evidenza disponibile, non raccomandano l'introduzione di tale tecnologia nel nostro sistema sanitario nazionale.

Dalla ricerca della letteratura è emerso che gli studi clinici, ad oggi disponibili, condotti sulle pillole Raisin System, sono studi di fattibilità che valutano principalmente l'accuratezza della rilevazione del sensore ingeribile. Gli studi sono stati sviluppati su piccola scala e, alcuni di essi, valutano un numero esiguo di pazienti concentrandosi su popolazioni affette da una specifica patologia cronica. L'accuratezza della rilevazione risulta comunque avere valori percentuali abbastanza elevati quando comparata con il metodo di Osservazione diretta. In termini di sicurezza non sono stati rilevati particolari eventi avversi gravi; l'unico evento avverso comune a più studi è il rash cutaneo rilevato su una percentuale esigua di pazienti. La maggior parte degli autori risultano comunque affiliati alla casa produttrice e gli studi sono stati finanziati dal produttore. Con riferimento ai trial in corso l'assenza della disponibilità dei risultati non consente alcun tipo di considerazione.

Con riferimento alla parte economica, non è stato possibile rilevare il valore del costo della tecnologia, data l'indisponibilità del produttore a fornire tale tipo di informazione e, inoltre, nessuno studio rileva tale dato. Gli studi economici disponibili non consentono di effettuare alcun tipo di valutazione poiché considerano solo macro categorie di spesa legate alle malattie croniche nella loro complessità e alla relativa non aderenza.

Prospettive future

La tecnologia è in una fase primordiale in cui l'utilizzo del sensore serve a monitorare il comportamento dei pazienti rispetto all'evento dell'assunzione farmacologica.

Nei prossimi anni, secondo quanto indicato dal produttore, la tecnologia subirà un'evoluzione poiché il sensore sarà integrato direttamente nella dose del medicinale e ciò consentirà di rilevare se uno specifico farmaco è stato ingerito. Ciò consentirebbe di rilevare, in maniera diretta, l'assunzione del farmaco prescritto e garantirebbe un reale monitoraggio dell'aderenza ad un trattamento migliorandone l'attendibilità dei risultati.

Alla luce della scarsa evidenza ad oggi disponibile non è possibile raccomandare l'introduzione di "Proteus Personal Monitor – IEM" all'interno di un potenziale programma di monitoraggio dell'aderenza a trattamenti farmacologici per malattie di lungo periodo e, per poter valutare il potenziale impatto che tale tecnologia potrebbe generare nella pratica clinica, si rende necessaria la realizzazione di studi indipendenti e comparativi di accuratezza, efficacia e sicurezza e di valutazioni economiche metodologicamente solidi.

Ricerche bibliografiche

Le ricerche sulle banche-dati sono state effettuate utilizzando le seguenti parole chiave per indicare:

- **la tecnologia di interesse:** ingestible sensor system, medication event monitoring device, ingestible sensor based system, Wireless Observed Therapy, WOT, digital health feedback system, DHFS, Raisin system, monitoring adherence therapy system, digital tablet
- **outcome:** medication adherence monitoring, confirming medication ingestion, medication compliance monitoring, treatment compliance monitoring

Tabella 1: Sommario degli studi clinici registrati su *clinicaltrial.gov*

Numero di registrazione e titolo ufficiale	Disegno	Obiettivo	Outcome	Fase	N° pazienti	Inizio e fine
<i>Event Marker Ingested To Trigger Event Recorder 3.0 Psychiatry Study (EMITTER 3.0 PSY) (NCT01804257)</i>	Assegnazione ad un unico gruppo	“Studio di fattibilità di un sistema digitale di feedback di salute (DHFS) per monitorare l’assunzione di medicinali ed i parametri psicologici e comportamentali nei pazienti con disordine bipolare o schizofrenia”	<ul style="list-style-type: none"> • Accuratezza di rilevazione positiva (PDA) • Sicurezza del sistema 	NR	28	Maggio 2010 Maggio 2011
<i>Reliability, Safety and Usability of the Transplantation Sensor System Combined With Myfortic® in Adult Kidney Transplant Patients (NCT01320358)</i>	Assegnazione ad un unico gruppo	“Valutare la affidabilità, sicurezza e utilizzo del Raisin System quando il sensore ingeribile è combinato con le pillole di 360 mg ECMPs in pazienti adulti con trapianto del rene”	<ul style="list-style-type: none"> • Accuratezza e precisione nell’individuare l’assunzione osservata direttamente • Aderenza (assunzione e tempo di assunzione) ai medicinali prescritti • Incidenza e gravità degli eventi avversi • Soddisfazione e facilità di utilizzo del sistema da parte dei pazienti 	II	30	Aprile 2011 Novembre 2011
<i>Wirelessly Observed Therapy in Comparison to Directly Observed Therapy for the Continuation Phase of Tuberculosis Treatment (NCT01960257)</i>	Randomizzato o assegnazione parallela	“Accertare che l’uso della tecnologia DHFS è efficace quanto il metodo standard di osservazione diretta nell’assunzione della terapia antitubercolotica da parte dei pazienti”	<ul style="list-style-type: none"> • Accuratezza di rilevazione positiva (PDA) • Percentuale di dosi osservate • Esperienza personale e facilità di utilizzo del sistema da parte dei pazienti • Soddisfazione da parte dei pazienti 	IV	100	Ottobre 2013 Giugno 2015

Legenda: mg=milligrammi.

Tabella 2: Sommario degli studi clinici inclusi

Titolo dello studio	Disegno di studio	Obiettivo	Outcome (indicatori)	N° pazienti
<i>Au-Yeung KY, et al, 2011. Early clinical experience with networked system for promoting patient self-management. The American Journal of Managed Care.</i>	4 studi prospettici, osservazionali	Valutare l'aderenza dei pazienti alla terapia farmacologica in ambulatorio o presso il domicilio del paziente attraverso l'utilizzo di un networked system comparato con la DOT.	PDA: 97,1% e 96,7% (sensore incapsulato) Livello di aderenza: 85,4% (pz scompensati); 90% (pz ipertesi) Aderenza temporale: 68,5% (pz scompensati); 82,8% (pz ipertesi) Sicurezza: 69 EA in 45 pz (2 gravi ma non collegati alla tecnologia)	111
<i>Belknap R, et al, 2013. Feasibility of an ingestible sensor-based system for monitoring adherence to tuberculosis therapy. PLOS ONE, Vol.8, Issue 1.</i>	Studio prospettico, non-randomizzato, descrittivo	Valutare l'accuratezza, la sicurezza e l'accettabilità del sistema da parte dei pazienti sottoposti a trattamento con DOT.	PDA: 95% Livello di aderenza: - Accuratezza di identificazione: 100% Aderenza temporale: - Sicurezza: 11 EA in 8 pz (3 associati alla tecnologia)	30
<i>DiCarlo LA, 2012. Role for direct electronic verification of pharmaceutical ingestion in pharmaceutical development. Contemporary Clinical Trials 33 (2012) 593-600</i>	Overview + Studio prospettico, non-randomizzato a braccio singolo (non pubblicato)	Dimostrare come l'aderenza ad un trattamento farmacologico può avere un rilevante impatto sull'attendibilità dei risultati clinici sullo sviluppo farmacologico.	PDA: 99,3% Livello di aderenza: - Aderenza temporale: - Sicurezza: -	10
<i>Kane JM, et al, 2013. First experience with a wireless system incorporating physiologic assessments and direct confirmation of digital tablet ingestions in ambulatory patients with schizophrenia or bipolar disorder. J Clin Psychiatry 74:6.</i>	Studio osservazionale	Comparare l'accuratezza del dispositivo con DOT.	PDA: 94% Livello di aderenza: 74% Aderenza temporale: 67% Sicurezza: 9 EA su 6 pz (6 collegati alla tecnologia)	28
<i>Eisenberger U, et al, 2013. Medication adherence assessment: high accuracy of the new ingestible sensor system in kidney transplants. Transplantation, Vol.96, Number 3.</i>	Studio pilota non controllato	Valutare l'accuratezza, l'utilizzo e la sicurezza della tecnologia quando combinata con specifici rivestimenti enterici	PDA: 100% (vs DOI) 68% (no DOI) Livello di aderenza: 99,4% Aderenza temporale: 84,5% Sicurezza: 7 pz, EA collegati alla tecnologia	20

Legenda:

EA: Eventi avversi
DOT: directly observed therapy
DOI: directly observed ingestion

Bibliografia

1. Au-Yeung KY, DiCarlo L. Cost comparison of wirelessly vs. directly observed therapy for adherence confirmation in anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012.
2. Au-Yeung KY, Moon GD, Robertson TL, DiCarlo LA, Epstein MS, Weis SE, Reves RR, Engel G. Early clinical experience with networked system for promoting patient self-management. *The American Journal of Managed Care*, Vol.17,No.7.
3. Belknap R, Weis S, Brookens A, et al. Feasibility of an Ingestible Sensor-Based System for Monitoring Adherence to Tuberculosis Therapy. *Plos One*, Jenn 2013, Volume 8, Issue 1, e53373.
4. Corrao G. Una miglior compliance ai farmaci antipertensivi riduce il rischio cardiovascolare. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2012; 4 (1): 22-33.
5. Daley CL, Caminero JA. Management of multidrug resistant tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013 Feb;34(1):44-59. doi: 10.1055/s-0032-1333546. Epub 2013 Mar 4.
6. DiCarlo L. Role for direct electronic verification of pharmaceutical ingestion in pharmaceutical development. *Contemporary Clinical Trials* 33 (2012) 593-600.
7. Eisenberger U, Wüthrich RP, Bock A, Ambühl P, Steiger J, Intondi A, Kuranoff S, Maier T, Green D, DiCarlo L, Feutren G, De Geest S. Medication adherence assessment: high accuracy of the new ingestible sensor system in kidney transplants. *Transplantation*, Vol.96, Number 3.
8. FDA, Evaluation of automatic class III designation (De Novo) for Proteus Personal Monitor including Ingestion Event Marker. K113070, May 7, 2012.
9. Fine NR, Beckere Y, De Geest S, Eisen H, Ettenger R, Evans R, Lapointe Rudow D, McKay D, Neu A, Nevins T, Reyes J, Wray J and Dobbels F. Non adherence consensus conference summary report. *American Journal of Transplantation* 2009; 9:35-41.
10. Kane JM, Perlis RH, Di Carli L, et al. First Experience With a Wireless System Incorporating Physiologic Assessment and Direct Confirmation of Digital Tablet Ingestions in Abulotary Patients With Schizophrenia or Bipolar Disorders. *J Clin Psychiatry* 74:6, June 2013.
11. Kit Yee Au-Yeung, Robertson T, Hooman H, et al. A Networked System for Self-Management of Drug Therapy and Wellness. *Wireless Health '10*, October 5-7, 2010, San Diego, USA.
12. <http://www.proteus.com/technology/digital-health-feedback-system>, accesso 9.12.2013
13. Istat Serie storiche. Popolazione per alcune malattie croniche dichiarate e per sesso - Anni 1980, 1983, 1987, 1990, 1993-2011
14. WHO, World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for detection. 2003, ISBN 92 4 154599 2 (NML classification:W5)
15. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf. Published 2003. Accessed June 20, 2011

Glossario

DOI: Directly observed ingestion

DOT: Directly observed therapy

EA: Eventi avversi

FDA: Food and Drug Administration

PDA: Positive Detection Accuracy

RDM: Repertorio Dispositivi Medici

WOT: Wireless observation therapy