

## Terapie digitali, HTA e rimborso in Italia

Il presente documento fornisce informazioni e proposte per promuovere in Italia una conoscenza e una cultura sulle Terapie Digitali (DTx) e per attivare le procedure di valutazione scientifica, di accesso e di rimborsabilità delle DTx.

In alcuni Paesi europei, come descritto in un'altra sezione di questo Documento, sono state attivate differenti procedure per l'accesso e la rimborsabilità delle DTx. Si tratta tuttavia di iniziative singole e non coordinate tra di loro, in assenza completa di un quadro di riferimento legislativo, regolatorio, di valutazione tecnologica (HTA), di accesso e rimborso che possa uniformare le procedure nei diversi Paesi europei.

Di seguito vengono approfonditi alcuni aspetti fondamentali relativi alla valutazione tecnologica e al rimborso delle DTx:

1. DTx - Cornice normativa
2. DTx - Percorsi regolatori di valutazione e rimborso
3. DTx e Valutazione Tecnologica – HTA
4. DTx in Italia e il Piano Nazionale della Cronicità.

---

### 1. DTx - Cornice normativa

Una coerente e condivisa cornice normativa e procedurale a livello europeo è utile per regolamentare lo sviluppo delle DTx, le procedure

---

<sup>1</sup>Fondazione ReS (Ricerca e Salute - Research and Health Foundation), Roma

<sup>2</sup>Fondazione Smith Kline, Verona

<sup>3</sup>daVinci Digital Therapeutics, Milano

<sup>4</sup>Dipartimento per la Ricerca Clinica "Centro Studi" FADOI, Milano

<sup>5</sup>CERGAS, SDA Bocconi School of Management, Milano

autorizzative, i criteri e le modalità di valutazione e le procedure di accesso e di rimborso. Tali procedure variano all'interno dei diversi sistemi di *welfare* nei Paesi europei; con specifico riferimento in Italia, ci riferiamo ovviamente al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e ai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

Attualmente in Europa per le DTx si fa riferimento al nuovo Regolamento UE dei dispositivi medici 2017/745 del 5 aprile 2017, che abroga le direttive 90/385/CE (Dispositivi Medici Impiantabili Attivi) e 93/42/CE (Dispositivi Medici).

Tale Regolamento pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 5/5/2017, entrato in vigore il 25/5/2017, avrebbe dovuto essere recepito dall'Italia entro il 25/5/2020, ma è stato posticipato di un anno a causa dell'emergenza COVID-19.

Nel Regolamento europeo manca una trattazione specifica delle DTx, in quanto è stato concepito e scritto prima della nascita concettuale delle terapie digitali da prescrizione medica. Rimane inoltre aperta una questione di fondo in Italia, cioè se la materia delle DTx sarà esclusivamente di competenza del Ministero della Salute - Dipartimento dei Farmaci e dei Dispositivi Medici (in quanto le DTx rientrano nella definizione di *Medical Device*) o se debba essere coinvolta l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per quanto riguarda le finalità di valutazione HTA e rimborso. Il confine tra dispositivi medici e farmaci, nell'ambito delle DTx, risulta ancora più labile sul piano normativo e delle procedure regolatorie per quelle DTx che prevedono un'associazione con una molecola.

---

## 2. DTx - Percorsi regolatori di valutazione e rimborso

La domanda fondamentale da porre ai fini della tutela della salute dei pazienti riguarda la modalità ottimale di valutazione di tali terapie e di conseguenza, indipendentemente dalla natura tecnologica della terapia, i percorsi regolatori di valutazione e di approvazione che offrono al paziente le migliori condizioni per l'uso delle DTx.

Il nuovo Regolamento 2017/745 richiede che i Dispositivi Medici non siano solo sicuri, ma anche clinicamente efficaci, spostando almeno in parte sulla efficacia l'enfasi posta in passato sulla sola sicurezza.

L'articolo 2 del Regolamento, ai punti 52 e 53 stabilisce in particolare:

- **prestazione clinica:** la capacità di un dispositivo, dovuta a effetti medici, diretti o indiretti, derivanti dalle sue caratteristiche tecniche o funzionali, ivi comprese quelle diagnostiche, di ottenere la destinazione d'uso dichiarata dal fabbricante, procurando in tal modo un beneficio clinico per i pazienti, quando è utilizzato come previsto dal fabbricante;
- **beneficio clinico:** l'impatto positivo di un dispositivo sulla salute di una persona, espresso in termini di un esito clinico significativo, misurabile e rilevante per il paziente, ivi compreso l'esito connesso con la diagnosi, ovvero un impatto positivo sulla gestione del paziente o sulla salute pubblica.

Il Regolamento fa riferimento all'indagine clinica per documentare tale beneficio, senza precisare, diversamente da quanto avviene per il farmaco, se tale indagine debba essere sperimentale od osservazionale e quali caratteristiche debba avere la sperimentazione clinica. Gruppi di lavoro e tavoli tecnici stanno lavorando a livello europeo per formulare linee di indirizzo rispetto agli *standard* qualitativi da verificare in queste indagini cliniche, per classi di dispositivo, per esempio dispositivi impiantabili ad alto rischio.

Riteniamo necessario un approfondimento di questo tipo anche relativamente alle DTx per assicurare che la marcatura CE possa essere ottenuta solo con indagini cliniche che abbiano le caratteristiche di sperimentazione clinica confermatrice, pertanto basata su metodologia (randomizzazione e controllo), dimensione del campione, durata del trattamento e dell'eventuale osservazione di *follow-up*, ovvero le stesse condizioni utilizzate per la valutazione delle terapie farmacologiche. Indicazioni generiche e riferite a "indagini cliniche" non limitano il rischio di concessione della marcatura CE sulla base di dati clinici ottenuti, ad esempio, da sperimentazioni cliniche a finalità esplorativa, non confermatrice. In tutti i casi, il protocollo di ricerca deve essere disponibile alla valutazione in un registro.

In termini di obiettivi terapeutici, un *antidepressivo digitale* non è diverso da un *antidepressivo chimico* e probabilmente lo stesso si potrà dire rispetto alla sua posizione nel percorso terapeutico. Lo scenario verosimile nel prossimo futuro è quello del medico che prescrive un *antidepressivo digitale* in sostituzione o in aggiunta a un *antidepressivo chimico*.

Sebbene il meccanismo di azione sia completamente diverso, il fatto che il principio attivo sia chimico o digitale non cambia l'effetto terapeutico.

tico che si vuole ottenere, ovvero ridurre la severità o i sintomi dello stato depressivo. La natura del principio attivo responsabile dell'effetto terapeutico è secondaria rispetto all'obiettivo terapeutico.

Per tale motivo, il medico si aspetta che entrambi gli antidepressivi (indipendentemente dalla tecnologia che sostiene tale effetto) diano la medesima garanzia in merito all'efficacia e alla tollerabilità: non è possibile creare una situazione nella quale vi siano certezze quando prescrive la forma chimica e dubbi quando prescrive la forma digitale. In questo contesto non possono essere accettate prove di evidenza inferiori per DTx rispetto a una terapia farmacologica *standard*.

Indipendentemente dalla natura del principio attivo e del percorso regolatorio, le prove cliniche devono pertanto essere le stesse, sia per quantità che per metodologia della loro generazione.

È inoltre lecito attendersi che, qualora l'*antidepressivo chimico* sia rimborsato dal SSN, lo sia anche l'*antidepressivo digitale*, se non diverso dal primo per efficacia e tollerabilità.

Bisognerà evitare che percorsi di valutazione diversi, basati sulla natura dell'elemento responsabile dell'effetto terapeutico e non sull'obiettivo terapeutico, risultino controproducenti nella prospettiva ultima del beneficio per il paziente. Occorre altresì evitare - all'interno della medesima indicazione terapeutica - una sottostima del valore terapeutico della DTx nella scala gerarchica delle opzioni terapeutiche possibili, ciò che renderà ragionevolmente necessaria una estesa attività di formazione dei medici.

In ultima analisi, questo potrebbe portare danno al paziente, privato in alcune occasioni di una terapia efficace quanto il farmaco e probabilmente meglio tollerata.

Riteniamo necessario, per tutti i casi nei quali viene richiesto il rimborso delle terapie digitali, che tale terapia sia prescritta dal medico e che il suo utilizzo avvenga sotto il suo controllo. Il medico, se autorizzato dal paziente, deve poter monitorare attraverso un *dashboard* installato sul proprio PC la progressione della cura seguita dal paziente stesso.

Vi è poi un ulteriore aspetto meritevole di riflessione. Vi sono casi in cui una DTx sviluppata e autorizzata in contesti sanitari specifici (esempio Stati Uniti o Asia) potrebbe collocarsi nella realtà sanitaria italiana senza verosimili differenze di esito, e beneficiare quindi di un percorso autorizzativo e di rimborso semplificato. Vi possono però essere DTx per le quali la trasferibilità all'Italia/Europa delle evidenze ottenute in ambiti socio-assistenziali, epidemiologici e culturali diversi potrebbe apparire

incerta (per esempio nel caso di trattamenti per disturbi dell'umore, o del neurosviluppo, psicosi o dolore cronico). In questo caso è ipotizzabile che una Autorità Sanitaria come potrebbe essere quella italiana, per concedere l'autorizzazione all'impiego della DTx possa chiedere al Fabbri-cante un supplemento di documentazione, con indagini condotte a livello locale secondo un processo di adattamento transculturale simile a quello realizzato, ad esempio, per i questionari di valutazione della qualità della vita, e che permetta di documentare l'effettiva "biodisponibilità digitale" del prodotto.

Segnaliamo infine la necessità di istituire l'*Osservatorio Nazionale su Digital Therapeutics/Terapie Digitali*, al fine di consentire la registrazione e la successiva valutazione dei protocolli di ricerca e di sperimentazione clinica delle *Digital Therapeutics* sperimentali in Italia e dei prodotti autorizzati all'uso in Italia, con il fine di garantire il medico e il paziente sulla coerenza tra sviluppo clinico e finalità di uso indicate dai produttori, e sull'appropriatezza dei *claim* promozionali dei prodotti.

---

### 3. DTx e Valutazione della Tecnologia - HTA

Ogni nuova tecnologia sanitaria - incluse le terapie digitali - dopo l'approvazione regolatoria deve essere sottoposta ad HTA (*Health Technology Assessment*). Questa valutazione oggi diviene necessaria per determinare il valore terapeutico e la posizione nel percorso di cura delle Tecnologie Digitali per la Salute, con il fine di uniformare le decisioni relative all'acquisto, al rimborso e all'utilizzo.

Il concetto di tecnologia sanitaria è ampio e comprende le attrezzature sanitarie, i dispositivi medici, i farmaci, i sistemi diagnostici, le procedure mediche e chirurgiche, i percorsi assistenziali e gli assetti strutturali, organizzativi e manageriali attraverso i quali viene erogata l'assistenza sanitaria. Queste tecnologie consistono, quindi, in tutte le applicazioni pratiche della conoscenza, comprese le terapie digitali, che vengono utilizzate per promuovere la salute e prevenire, diagnosticare e curare le malattie.

L'HTA consiste in una valutazione sistematica e multidisciplinare, comprendente la descrizione, l'esame e il giudizio delle conseguenze assistenziali, economiche, sociali ed etiche provocate in modo diretto e indiretto, nel breve e nel lungo periodo, dalle tecnologie sanitarie esistenti

e da quelle di nuova introduzione. Nel caso di tecnologie sanitarie emergenti, quali le terapie digitali, la necessità di tale valutazione all'interno della pratica clinica diviene ancora più critica e rilevante.

Per i sistemi sanitari e per i *payers* non vale e non è accettabile l'equazione in base alla quale una nuova tecnologia costituisce di per sé una innovazione terapeutica. È quindi necessario stabilire per le singole DTx il valore terapeutico aggiuntivo, il guadagno in salute per il paziente, l'impatto sul *budget* e il profilo di costo-efficacia della terapia. In un contesto di risorse limitate e bisogni crescenti, è infatti fondamentale investire in modo efficiente, ovvero massimizzando i benefici e minimizzando i costi.

AIFA, per esempio, conduce delle valutazioni sul grado di innovatività dei medicinali, adottando criteri quali bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiuntivo e qualità delle prove. Il Ministero della Salute, in collaborazione con AIFA, AGENAS e rappresentanti delle Regioni nell'ambito della Cabina di Regia, ha lavorato alla predisposizione molto articolata di un Programma Nazionale HTA. I riferimenti metodologici e il documento finale del Gruppo di Lavoro "Metodi, Formazione e Comunicazione" sono stati pubblicati nel febbraio 2019 e sono disponibili sul sito del Ministero ([http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=2855](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2855)).

A questo proposito, appare a nostro avviso condivisibile che la metodologia degli studi per la valutazione dell'efficacia e del valore terapeutico delle DTx debba essere sostanzialmente basata su studi clinici controllati di elevata qualità, robusti e condotti secondo gli *standard* promossi dall'*evidence based medicine* e dalla migliore letteratura metodologica disponibile. Un utile riferimento inoltre è rappresentato dall'estensione dei *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) a interventi *web-based* e *m-health* (<https://www.jmir.org/2011/4/e126/>).

Le esperienze finora condotte sono limitate e in Europa riguardano essenzialmente le valutazioni del *National Institute for Health and Care Excellence* - NICE relative a due terapie digitali, *Deprexis* per il trattamento della depressione e *Sleepio* per il trattamento dell'insonnia.

L'analisi delle relazioni sulla valutazione condotta dal NICE può offrire utili indicazioni per lo sviluppo di una modalità strutturata di HTA orientata in modo specifico alle terapie digitali.

Il documento "*Deprexis for adults with depression*" rappresenta il primo esempio di HTA delle Terapie Digitali/*Digital Therapeutics*. Contiene il riassunto e 4 sezioni dove sono descritti:

### Valutazione tecnica

- Tecnologia digitale e sua indicazione
- Situazione regolatoria
- Uso corrente
- Attuale percorso di trattamento
- Campo di applicazione della tecnologia digitale
- Popolazione, ambiti e pazienti previsti
- Posizione nella terapia (*place in therapy*)
- Considerazioni sulla equità

### Contenuto

- Modello di cura
- Misure di esito
- Valutazione del contenuto
- Scalabilità
- Standard tecnici

### Prove cliniche

- Prove cliniche di efficacia
- Valutazione complessiva delle prove di efficacia
- Elementi principali delle prove di efficacia e incertezze su tali prove

### Costo e impatto sulle risorse

- Costi della tecnologia
- Impatto sui costi in confronto al trattamento *standard*
- Potenziale impatto sulle risorse sanitarie.

---

## 4. DTx in Italia e il Piano Nazionale della Cronicità

In Italia un particolare e specifico settore di interesse per l'applicazione e il rimborso delle DTx è rappresentato dai Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) nell'ambito del Piano Nazionale e dei Piani Regionali sulla Cronicità.

Di seguito vengono riportate 5 patologie croniche di cui è stato definito il PDTA nell'ambito del Piano Nazionale della Cronicità (PNC) e che possono rappresentare delle aree *test* per l'implementazione, la valutazione e il rimborso delle DTx:

- Diabete

- Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
- Scompenso cardiaco
- Tumore della mammella
- Tumore del colon-retto.

In particolare risulta di particolare interesse per le DTx:

- il riferimento nell'ambito e come parte integrante del Piano Nazionale sulle Cronicità alla Telemedicina (incluse le DTx) e alla *Web - Salute* (pag. 78-81 del PNC);

- l'implementazione del Nuovo Sistema di Garanzia (NSG) dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) che viene richiamato nel Patto per la Salute 2019-2021 approvato dalla Conferenza Stato-Regioni:

*“A tal fine si conviene di dare impulso operativo al richiamato Nuovo Sistema di Garanzia (NSG), inteso quale strumento di misurazione che, attraverso l'attribuzione di punteggi relativi ad un set di indicatori, è in grado di evidenziare le situazioni di garanzia dei LEA così come le eventuali criticità che possono determinare carenze della Regione nell'erogazione dei livelli essenziali di assistenza, sia a livello complessivo sia a livello di singole aree assistenziali, comprendendo tra le criticità la presenza di grandi variabilità infra-regionali”*

- il Decreto Ministeriale 12 marzo 2019 pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale 14 giugno 2019 “Nuovo Sistema di Garanzia per il Monitoraggio della Assistenza Sanitaria” in cui sono definiti 10 indicatori per il monitoraggio e la valutazione dei 5 PDTA inseriti nel NSG dei LEA.

Un obiettivo di grande interesse è quello di inserire le DTx di provata efficacia, selezionate sulla base di un processo di HTA, all'interno della sequenza dei PDTA.

A livello di proposta, si tratterebbe quindi di costruire un nuovo PDTA partendo da quello esistente, attraverso un processo di *disassemblaggio* del PDTA - *selezione* della DTx - *riassembaggio* del PDTA. Il documento potrebbe essere selezionato, per esempio, a partire dal *database* di PDTA Net, un progetto di Fondazione ReS che rende inoltre possibile l'analisi approfondita dei PDTA.

Sul piano operativo l'obiettivo sarebbe dunque quello di identificare, per ciascuno dei nuovi PDTA di rinnovata costruzione relativi alla patologia di interesse, il valore terapeutico della DTx oggetto di valutazione, confrontando i PDTA con DTx rispetto a quelli senza, attraverso indicatori di processo e di esito.

Tale processo prevederà pertanto sostanzialmente due parti:



- una metodologica, che illustra rationale e modalità dell'inserimento delle DTx nei PDTA, della scelta degli specifici indicatori, dei biomarcatori digitali utilizzati, della frequenza d'uso, della modalità di raccolta dei dati;
- una operativa, in collaborazione con le ASL, per generare le evidenze in grado di definire il valore terapeutico di tali tecnologie digitali, attraverso l'analisi di impatto su aderenza alla terapia, accessi in Pronto Soccorso, ricoveri, secondo modalità di caso-controllo e altre metodologie di valutazione.

Infine va sottolineato che la pandemia COVID-19 ha enormemente incrementato in Italia l'uso del digitale, e ciò costituisce un elemento di facilitazione per l'accesso e l'impiego delle DTx. Inoltre, il recente Decreto Rilancio ha potenziato l'assistenza territoriale delle patologie croniche con un finanziamento pari a 1.256 milioni di Euro. La dimensione di tale finanziamento costituisce un ambito particolarmente rilevante per lo sviluppo e il rimborso in Italia delle DTx.

---

## Conclusione

Le tecnologie digitali offrono un'opportunità senza precedenti per apportare i cambiamenti necessari a orientare l'assistenza sanitaria europea verso un percorso sostenibile, migliorando al contempo gli esiti di salute per i pazienti.

Creare un ambiente che premi l'innovazione nel campo della salute digitale è fondamentale. I decisori politici devono dare un segnale ai pazienti, ai professionisti sanitari, ai fornitori e alle aziende, sottolineando come le tecnologie digitali siano una componente integrante del futuro della sanità in Europa. Elemento centrale di questo processo sarà focalizzare l'attenzione sugli aspetti del rimborso e dei sistemi di finanziamento, per garantire alle innovazioni digitali una rotta chiara e stabile verso il mercato.

Sensibilizzare sulle esperienze già disponibili e sulle migliori pratiche può aiutare a dimostrare come alcuni *payers* in Europa hanno già previsto condizioni che rendono possibile il posizionamento in clinica di strumenti digitali come dispositivi collegati e telemedicina. Conoscere e diffondere la sensibilità rispetto a questi modelli già disponibili può aiutare a costruire fiducia in tutto il sistema ed ispirare anche l'I-

talia a valorizzare le migliori esperienze di Paesi vicini, contestualizzandole nella nostra specifica e peculiare dimensione sanitaria nazionale. In tal senso va sottolineato che non sono richieste specifiche modifiche di rimborso per le DTx, ma l'applicazione dei criteri e delle modalità di rimborso riferite ai LEA.

In definitiva, proponiamo:

- un approfondimento dal punto di vista regolatorio a livello europeo relativamente alle indagini cliniche di DTx tali da garantire *standard* di efficacia e sicurezza simili a quelli del farmaco per un dispositivo a finalità terapeutica;
- di adottare un modello HTA simile a quello proposto dal NICE e da noi adattato e sviluppato;
- di individuare, all'interno delle modalità di rimborso previste nei LEA, quella che più tutela il paziente nel raggiungimento degli effetti terapeutici attesi alla luce di una molteplicità di opzioni terapeutiche possibili;
- che l'autorizzazione e l'indicazione all'uso delle DTx vengano definite a livello europeo, e nello specifico della realtà italiana, che venga costituita *ex lege* una apposita Commissione presso la Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del Ministero della Salute, per la valutazione, la negoziazione ai fini del rimborso e l'inserimento nei LEA delle DTx.

#### **What is known**

- Le DTx rientrano nella definizione di *Medical Device*, soggetta alle norme previste dal Regolamento UE per i dispositivi medici 2017/745
- Nel Regolamento europeo manca una trattazione specifica delle DTx
- Il Regolamento 2017/745 richiede che i dispositivi medici non siano solo sicuri ma anche clinicamente efficaci, spostando almeno in parte sulla efficacia l'enfasi posta in passato sulla sola sicurezza
- A fronte della disponibilità di opzioni terapeutiche digitali, il medico pretenderà che queste diano la medesima garanzia in merito alla efficacia e alla sicurezza
- Le DTx sono oggetto di valutazione HTA da parte del NICE
- Le DTx possono essere rimborsate dal Servizio Sanitario, con modalità Paese-specifiche, in Francia e Germania.

### **What is uncertain**

- Quali caratteristiche deve avere la sperimentazione clinica per le DTx? Quali prove di efficacia devono essere generate affinché una DTx ottenga il marchio CE? Le stesse del farmaco?
- In Italia, una DTx con marchio CE con la medesima indicazione terapeutica di un farmaco erogato a carico del Servizio Sanitario Nazionale, riceve le medesime condizioni di rimborso? Con quale percorso regolatorio?
- Chi stabilisce, per le DTx, la necessità di prescrizione da parte del medico?

### **What we recommend**

- Un approfondimento dal punto di vista regolatorio a livello europeo (per esempio nella forma di *Addendum* al Regolamento UE) relativamente alle indagini cliniche specifiche per le DTx, in modo da garantire, per un dispositivo a finalità terapeutica, *standard* di efficacia e sicurezza simili a quelli dei farmaci
- Adottare un modello HTA simile a quello proposto dal NICE (esempio proposto da Fondazione Smith Kline e Fondazione ReS)
- L'autorizzazione e l'indicazione all'uso vengono definite a livello europeo
- In Italia, venga costituita *ex lege* una apposita Commissione presso la Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del Ministero della Salute, per la valutazione, negoziazione ai fini del rimborso e inserimento nei LEA delle DTx.

---

## **Riferimenti bibliografici**

- Recchia G, Capuano DM, Mistri N, Verna R. Digital Therapeutics-What they are, what they will be. *Acta Scientific Medical Sciences* 2020; 4: 1-9.
- Recchia G. Salute Digitale, la corsa è già iniziata *Tendenze Nuove* n.2 - 2019; 3-6.
- Santoro E. Una corsia preferenziale per le terapie digitali. *Forward* 2020; 16: 6-7.
- Sim I. Mobile devices and Health. *N Engl J Med* 2019; 381: 956-8.
- Ganascia IG. Rivoluzione Digitale tra enfasi e distopia. *Forward* 2020; 16: 6-7.

- Agricola E, Di Marzio M. Terapie Digitali - Il panorama regolatorio Europeo e Nazionale. *Forward* 2020; 16: 6-7.
- La mancanza di rimborso limita l'impatto delle terapie digitali nella sanità globale. *GlobalData*, 27.6.2019
- Caiani E. Cardiologia, l'innovazione c'è ma è ignorata: ecco i nodi. *Agenda Digitale*, 31.7.2019
- Frederix I, Caiani EG, Dendale P, et al. ESC e-Cardiology Working Group Position Paper. Overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 1166-77.
- National Institute for Health and Care Excellence. Deprexis for adults with depression. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) (consultato a marzo 2020)
- National Institute for Health and Care Excellence. Health app: Sleeppio for adults with poor sleep. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) (consultato a marzo 2020)
- Bridges J, Jones CA. Patient-based health technology assessment: a vision of the future. *Intern J Techn Assess Health Care* 2007; 23: 30-5.
- AC Powell, MB Bowman, HT Harbin. Reimbursement of Apps for Mental Health: findings from interviews. *JMIR Mental Health* 2019; 6: eI 4724.