



Beratung für Hersteller von Arzneimitteln,
Diagnostika und Medizinprodukten

 Jetzt auch für DiGA-Hersteller

Dr. Johannes Klaus
Janik Beuermann
Hamburg, 07.06.2022

Hohe Hürden meistern

Evidenzanforderungen des BfArM nach 1,5 Jahren DiGA



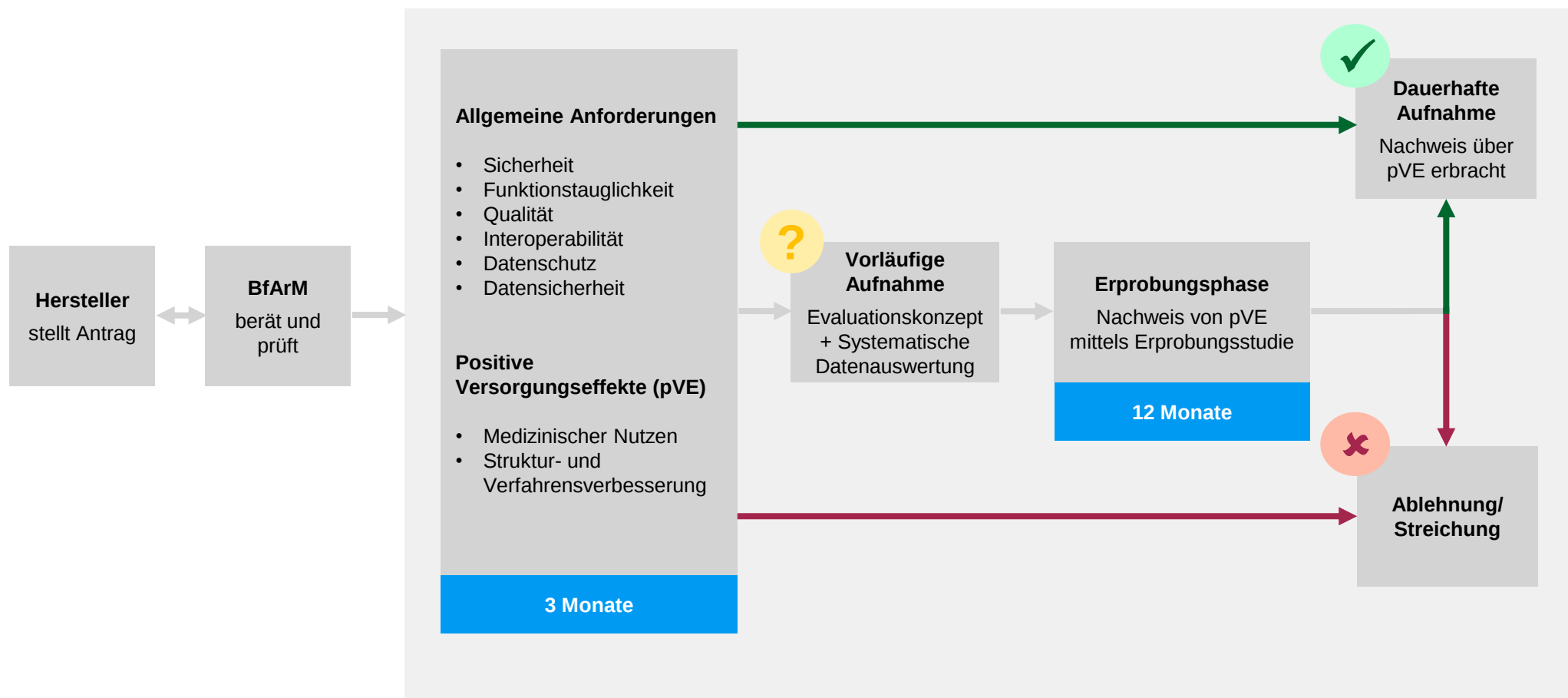
Agenda

- 1 Einführung: Evidenzanforderungen nach 1,5 Jahren DiGA
- 2 Anforderungen an die systematische Datenauswertung
- 3 Anforderungen an die Erprobungsstudie

-
- 1 Einführung: Evidenzanforderungen nach 1,5 Jahren DiGA
 - 2 Anforderungen an die systematische Datenauswertung
 - 3 Anforderungen an die Erprobungsstudie



Das Fast-Track-Verfahren sieht zwei Wege zur dauerhaften Aufnahme in das DiGA-Verzeichnis vor

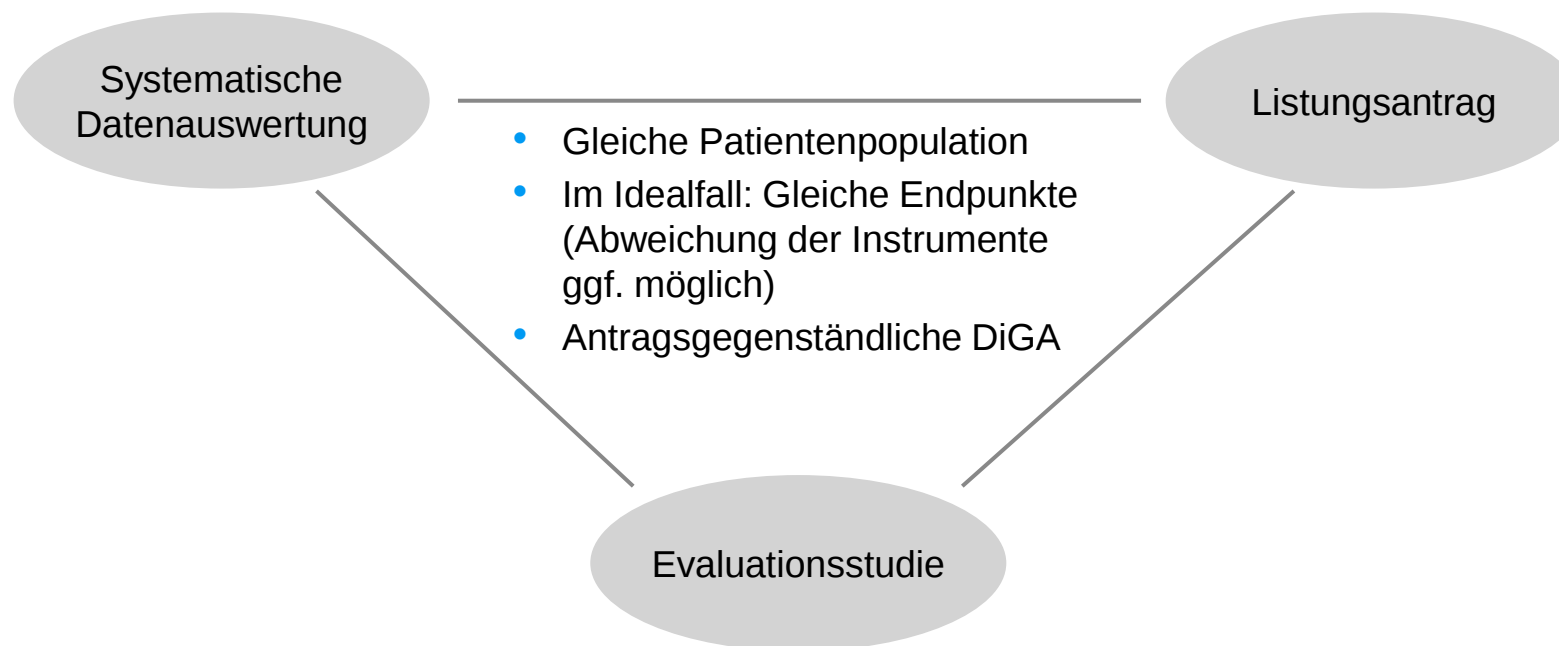




Das Ziel der systematischen Datenauswertung (SDA) ist eine Plausibilisierung des Nutzens der DiGA

Plausible Darlegung des medizinischen Nutzens

- Plausibilisierung des voraussichtlichen Erfolgs der Erprobungsstudie
- Plausibilisierung der klinischen Relevanz der Ergebnisse
- Beobachtung der Nutzung der DiGA





Das BfArM kommuniziert seine Evidenz-Anforderungen im DiGA-Leitfaden

DiGA-Leitfaden Kapitel 4, insbesondere:

- Kapitel 4.3 Allgemeine Anforderungen an Studien zum Nachweis positiver Versorgungseffekte
- Kapitel 4.5 Antrag auf vorläufige Aufnahme zur Erprobung
 - 4.5.1 Begründung der Versorgungsverbesserung und systematische Datenauswertung
 - 4.5.2 Evaluationskonzept
- Kapitel 4.6 Spezifische Anforderungen an Studientypen und Studiendesigns
 - 4.6.1 Studie für den Nachweis positiver Versorgungseffekte
 - 4.6.2 Studien zur diagnostischen Güte

Sowie neu in **Version 3.1** des Leitfadens:

- **Anlage: Informationen zum Evaluationskonzept**



Die Ausgestaltung vieler Anforderungen zeigt sich im Detail erst in der Praxis (häufig in Form von Mängelschreiben)



Die Anforderungen an die Evidenz bei DiGA entsprechen denen von Arzneimittelstudien

Vorgaben der DiGAV

- (1) 1Der Hersteller legt zum Nachweis der nach § 9 Absatz 1 angegebenen positiven Versorgungseffekte eine vergleichende Studie vor, welche zeigt, dass die Anwendung der digitalen Gesundheitsanwendung besser ist als deren Nichtanwendung. 2Vergleichende Studien im Sinne von Satz 1 sind retrospektive vergleichende Studien einschließlich retrospektiver Studien mit intraindividuellem Vergleich.
- (2) Zum Nachweis der nach § 9 Absatz 1 angegebenen positiven Versorgungseffekte kann der Hersteller alternativ zu den Studien nach Absatz 1 auch prospektive Vergleichsstudien vorlegen.



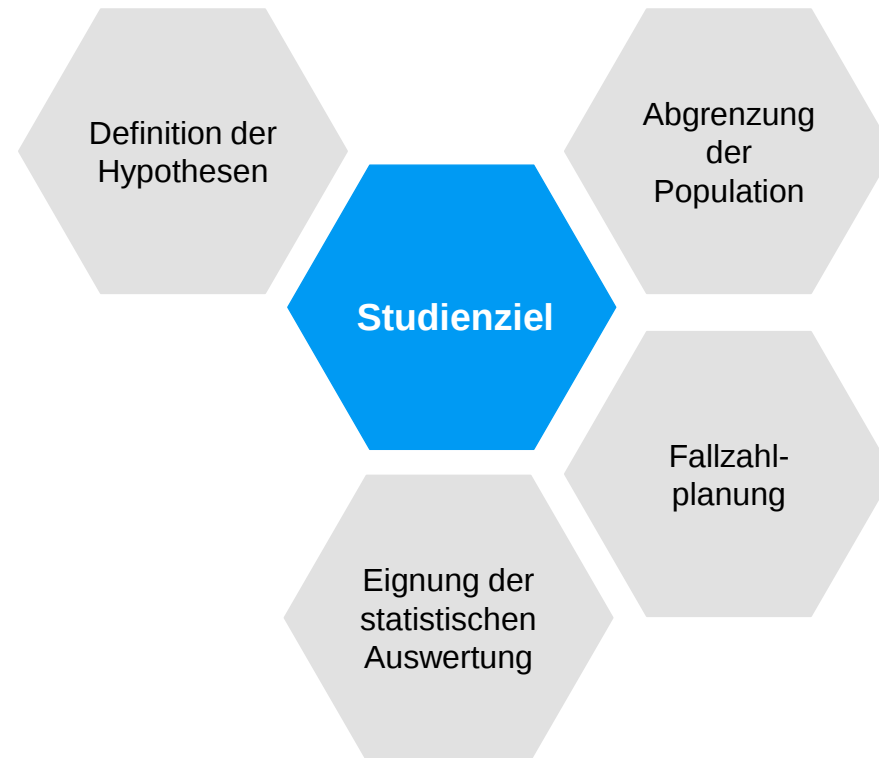
Realität

- Anders als in der DiGAV gefordert in der Regel RCT erforderlich
- Unabhängig vom Studiendesign wichtige Kriterien:
 - Präspezifizierung des Protokolls
 - Korrekt formulierte Studienhypothesen
 - Dem Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation
 - Nachvollziehbare Fallzahlplanung
 - Geeignete Statistische Methodik
 - Definierter Umgang mit fehlenden Werten

- 
- An die Evidenz von DiGA werden dieselben wissenschaftliche Maßstäbe angelegt wie an Arzneimittel
 - Dies gilt mit Einschränkungen auch für die systematische Datenauswertung



Vom BfArM aufgelistete Mängel betreffen insbesondere 4 Bereiche





Agenda

- 1 Einführung: Evidenzanforderungen nach 1,5 Jahren DiGA
- 2 Anforderungen an die systematische Datenauswertung
- 3 Anforderungen an die Erprobungsstudie



Methodik und Ergebnisse einer SDA müssen ausführlich beschrieben werden

Darstellung der Methodik

1. Ein- und Ausschlusskriterien
2. Art der Rekrutierung
3. Wahl der Zielgrößen und der Messinstrumente
4. Datenquellen (z. B. Fragebögen, Daten aus DiGA, Krankenakten)
5. Beschreibung der erfassten Daten
6. Zeitrahmen
7. Statistische Methodik

Darstellung der Ergebnisse

1. Patientenfluss (Flussdiagramm!)
2. Drop-Outs mit Grund für den Ausschluss
3. Charakteristika der Population
4. Ergebnisse mit den Grundsätzen der deskriptiven Statistik
 - a) Mittelwert, Median
 - b) Standardabweichung, Interquartilsabstand
 - c) Minima und Maxima
 - d) Veränderung zum Ausgangswert mit Konfidenzintervall
 - e) Ggf. Responder-Analysen (klinische Relevanz der Ergebnisse!)

Imputation ggf.
notwendig!

Angabe auf
Originalskala!

Zu hohe Streuung
kann Akzeptanz
der Daten
beeinträchtigen!



Für die SDA kommen verschiedene Studiendesigns in Frage (1/2)

Intraindividuelle Studiendesigns

Design	Beschreibung	Schema
1 Intraindividueller Vergleich	Vergleich des Endwertes mit dem Ausgangswert	<pre>graph LR; IG[IG] --- T0[T0]; T0 --> T1[T1]; T0 --- DiGA[Nutzung der DiGA]; T1 --- DiGA;</pre>



Für die SDA kommen verschiedene Studiendesigns in Frage (1/2)

Intraindividuelle Studiendesigns

Design	Beschreibung	Schema
1 Intraindividueller Vergleich	Vergleich des Endwertes mit dem Ausgangswert	IG <pre>graph LR; A[Nutzung der DiGA] --- B[T0]; A --- C[T1]; B --> C</pre>
2 Intraindividueller Vergleich mit Kontrolle	- Vergleich des Endwertes mit dem Ausgangswert - Eine Kontrollphase (keine Anwendung der DiGA) und eine Interventionsphase (Anwendung der DiGA)	IG/KG <pre>graph LR; A[Keine Nutzung der DiGA] --- B[T0]; A --- C[T1]; C --- D[Nutzung der DiGA]; D --- E[T2]; B --> C; C --> E</pre>



Für die SDA kommen verschiedene Studiendesigns in Frage (2/2)

Studiendesigns mit parallelen Gruppen

Design	Beschreibung	Schema
3 Nicht-randomisierter Vergleich mit (historischer) Kontrolle	• Vergleich mit Kontrolldaten – Anderweitig erhoben – Literatur („historische Kontrolle“) ➤ „natürlicher Krankheitsverlauf“	The diagram illustrates a non-randomized comparison with a historical control. It consists of two parallel horizontal timelines. The top timeline is labeled 'IG' (Interventionsgruppe) on the left. It features a box labeled 'T0' followed by a horizontal arrow pointing to a box labeled 'T1'. Above the arrow is a box labeled 'Nutzung der DiGA'. The bottom timeline is labeled 'KG' (Kontrollgruppe) on the left. It also features a box labeled 'T0' followed by a horizontal arrow pointing to a box labeled 'T1'. Above the arrow is a box labeled 'Keine Nutzung der DiGA'. A horizontal line separates the two timelines.



Für die SDA kommen verschiedene Studiendesigns in Frage (2/2)

Studiendesigns mit parallelen Gruppen

Design	Beschreibung	Schema
3 Nicht-randomisierter Vergleich mit (historischer) Kontrolle	• Vergleich mit Kontrolldaten – Anderweitig erhoben – Literatur („historische Kontrolle“) ➤ „natürlicher Krankheitsverlauf“	<pre>graph TD subgraph IG [IG] IG_T0[T0] --> IG_T1[T1] IG_Text[Nutzung der DiGA] IG_T0 --- IG_Text IG_T1 --- IG_Text end subgraph KG [KG] KG_T0[T0] --> KG_T1[T1] KG_Text[Keine Nutzung der DiGA] KG_T0 --- KG_Text KG_T1 --- KG_Text end IG --- KG</pre>
4 Zwischenauswertung der Erprobungsstudie	• Interimsanalyse (muss präspezifiziert sein) • Zur finalen Listung ggf. Sensitivitätsanalysen notwendig (Beratungsgespräch!)	



Für die SDA kommen verschiedene Studiendesigns in Frage (2/2)

Studiendesigns mit parallelen Gruppen

Design	Beschreibung	Schema
3 Nicht-randomisierter Vergleich mit (historischer) Kontrolle	• Vergleich mit Kontrolldaten – Anderweitig erhoben – Literatur („historische Kontrolle“) ➤ „natürlicher Krankheitsverlauf“	
4 Zwischenauswertung der Erprobungsstudie	• Interimsanalyse (muss präspezifiziert sein) • Zur finalen Listung ggf. Sensitivitätsanalysen notwendig (Beratungsgespräch!)	
5 Randomisierte Pilotstudie	• Idealfall	



Die Wahl des Studiendesigns hängt von einer Reihe von Faktoren ab

Population

- Gleiche Population wie in geplanter Erprobungsstudie und Antrag
- Bezieht sich **auch auf demografische und klinische Parameter** (z. B. Geschlecht, Vortherapien)

Intervention

- Antragsgegenständliche DiGA

Kontrolle

- Einfluss von Begleittherapien, Zeit (Saisonalität) oder Placeboeffekt **machen u. U. Kontrolle** notwendig!

Zielvariablen

- Messung **desselben Konstruktes wie in der Erprobungsstudie** (abweichendes Instrument kann akzeptabel sein)



Nachweis der statistischen
Signifikanz nicht immer
notwendig (jedoch: Tendenz
bei $p = 0,1$)



Weitere Anforderungen an die systematische Datenauswertung

Beispiele

▶ Beobachtungszeitraum muss konsistent zur Verordnungsdauer und Mindestnutzungsdauer sein (Abweichungen plausibel begründen!)

▶ Bei Datenerhebung im Ausland: Übertragbarkeit der Effekte auf Deutschland anhand des Versorgungssettings begründen

▶ Statistische Methodik muss auch bei der systematischen Datenauswertung hohen Anforderungen genügen (Fallzahlplanung, Umgang mit fehlenden Werten, Adjustierung für Baselinewerte etc.)

▶ Für alle postulierten pVE muss es Daten aus der systematischen Datenauswertung geben



Agenda

- 1 Einführung: Evidenzanforderungen nach 1,5 Jahren DiGA
 - 2 Anforderungen an die systematische Datenauswertung
 - 3 Anforderungen an die Erprobungsstudie
-



Für einen erfolgreichen DiGA-Antrag auf vorläufige Aufnahme ist eine präzise Planung und Dokumentation der Erprobungsstudie zentral

Studienprotokoll

1. Projekttitle, Versionsnummer, Versionsdatum
2. Zusammenfassung des Projekts
3. Verantwortlichkeiten
4. Wissenschaftlicher Hintergrund
5. Projektziele
6. **Zielgrößen**
7. **Studienpopulation**
8. **Methodik und Durchführung**
9. Nutzen-Risiko-Abwägung
10. **Biometrie**
11. Datenmanagement und Datenschutz
12. Unterschriften

Endpunkte klar den
pVE zuordnen

SAP

1. Versionsnummer, Versionsdatum
2. Verantwortlichkeiten
3. Kurze Zusammenfassung zum Hintergrund und Ziel der Analysen
4. **Studienziele und Endpunkte**
5. **Studien-Methodik**
6. **Zeitpunkt der Analysen**
7. **Analyse-Populationen**
8. Kovariate und Subgruppen
9. **Umgang mit fehlenden Werten**
10. Zwischenauswertung
11. **Multiples Testen**
12. **Wirksamkeitsanalysen**
13. Sensitivitätsanalysen, explorative Analysen

Konfirmatorisch
testen

Erhebungs-
zeitpunkt eindeutig
festlegen



Eine klar und sinnvoll definierte Population entscheidet mit über die Erstattungsfähigkeit der DiGA

Indikationen

Postulierte Indikationen im Antrag:

- Nachweis für mehrere Indikationen ist gesondert zu erbringen – **konfirmatorische Nachweise erforderlich**
- In manchen Fällen Nachweis für mehrere Indikationen zusammen möglich
- Die DiGA kann nur in dem Rahmen verschrieben werden, den die Nachweise aus der Studie ermöglichen

Ggf. Subgruppenanalysen gefordert!

Studienpopulation

- Ein- und Ausschlusskriterien eindeutig definieren und umfassend benennen
- Auf Reduzierung der Heterogenität der Studienpopulation sollte geachtet werden
 - Vorsicht bei Einschränkungen der Population (z. B. Cut-Off-Werte für Symptomschwere etc.) - **mit dem BfArM absprechen**
- Diagnose muss i. d. R. ärztlich gesichert sein (z. B. durch Arztbrief)



Ungenügende Fallzahlberechnung, Teststrategien und der Umgang mit fehlenden Werten stellen oft Probleme im Antragsverfahren dar (1/2)

Fallzahlberechnung

- Fallzahlberechnung anhand der minimalen klinisch relevanten Verbesserung oder des (größeren) zu erwartenden Effekts – **aus Literatur zu belegen!**
 - CAVE: Reduzierter Effekt nach Ersetzen fehlender Werte mittels ITT-Analyse!
- Signifikanzniveau 5% (zweiseitig) oder 2,5% (einseitig), Power 80%-90%
- Primäre Analyse soll die ITT-Population sein

Testhypothesen

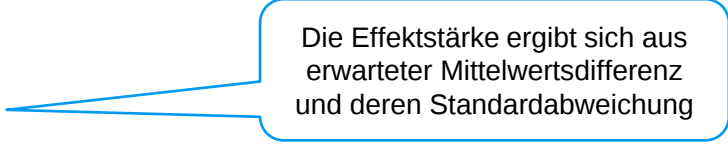
- Die zu testende Hypothese muss eindeutig formuliert werden (Was wird zu welchem Zeitpunkt mit welchem statistischen Test verglichen?)
 - H_0 und H_1 benennen
 - Statistischen Test und einseitige oder zweiseitige Testung definieren
- Adjustierung für Baseline-Werte meistens erforderlich (z. B. mittels Auswertung durch ANCOVA)



Bei der Fallzahlplanung sind erwartete Drop-Outs zu berücksichtigen

In unserer Studie soll der primäre Endpunkt als Mittelwertsvergleich zweier unabhängiger Gruppen erhoben werden. Für die Fallzahlplanung machen wir dabei die folgenden Annahmen:

- Eine erwartete Effektstärke nach Cohens d von 0,5
- Ein Signifikanzniveau bei zweiseitigen Testen von 0,05
- Eine Power von 0,8



Die Effektstärke ergibt sich aus erwarteter Mittelwertsdifferenz und deren Standardabweichung

➤ Wir müssen **64 Patienten pro Behandlungsarm** in unsere Studie aufnehmen!



Bei der Fallzahlplanung sind erwartete Drop-Outs zu berücksichtigen

In unserer Studie soll der primäre Endpunkt als Mittelwertsvergleich zweier unabhängiger Gruppen erhoben werden. Für die Fallzahlplanung machen wir dabei die folgenden Annahmen:

- Eine erwartete Effektstärke nach Cohens d von 0,5
- Ein Signifikanzniveau bei zweiseitigen Testen von 0,05
- Eine Power von 0,8

Die Effektstärke ergibt sich aus erwarteter Mittelwertsdifferenz und deren Standardabweichung

CAVE: Wir haben bisher keine Drop-Outs berücksichtigt!

➤ Wir müssen **64 Patienten pro Behandlungsarm** in unsere Studie aufnehmen!



Bei der Fallzahlplanung sind erwartete Drop-Outs zu berücksichtigen

In unserer Studie soll der primäre Endpunkt als Mittelwertsvergleich zweier unabhängiger Gruppen erhoben werden. Für die Fallzahlplanung machen wir dabei die folgenden Annahmen:

- Eine erwartete Effektstärke nach Cohens d von 0,5
- Ein Signifikanzniveau bei zweiseitigen Testen von 0,05
- Eine Power von 0,8

Die Effektstärke ergibt sich aus erwarteter Mittelwertsdifferenz und deren Standardabweichung

CAVE: Wir haben bisher keine Drop-Outs berücksichtigt!

- Wir müssen **64 Patienten pro Behandlungsarm** in unsere Studie aufnehmen!
- Bei 20% erwarteter Drop-Outs könnte ein Cohens d von 0,4 eine bessere Schätzung für unsere erwartete Effektstärke sein
- In diesem Szenario müssten wir **100 Patienten pro Behandlungsarm** in unsere Studie aufnehmen!



Ungenügende Fallzahlberechnung, Teststrategien und der Umgang mit fehlenden Werten stellen oft Probleme im Antragsverfahren dar (2/2)

Umgang mit mehreren Endpunkten / pVE

Co-primäre Endpunkte

- Co-primäre Endpunkte, die alle (für sich) erfolgreich sein müssen: keine Adjustierung
- (Co-)primäre Endpunkte, bei denen nur einer erfolgreich sein muss: Adjustierung notwendig

Bei primären und sekundären Endpunkten:

- Adjustierung oder hierarchisches Testen
- Sekundäre Endpunkte ansonsten nur explorativ auswerten

Umgang mit fehlenden Werten

Gründe für Drop-Outs
unbedingt dokumentieren

Primärer Endpunkt:

- Prinzipiell: Erhebung der Endpunkte unabhängig von DiGA-Nutzung oder Abbruch
- Methodik soll plausibel dem Verlauf nach Abbruch entsprechen (z. B. referenzbasierte multiple Imputation)

Sekundäre Endpunkte:

- Testung weiterer Annahmen und Verfahren
- Bewertung erfolgt auf Basis des Gesamtbildes

Weitere Anforderungen an die Erprobungsstudie

Population

- Muss der Zielpopulation für die Erstattung entsprechen (ärztliche Diagnose)
- Soll dem deutschen Versorgungskontext entstammen

ICD-10 Code:
3- oder 4-Steller

Intervention

- Antragsgegenständliche DiGA
- Begleittherapien **unbedingt zu den Erhebungszeitpunkten dokumentieren** (Hinzunahme und Wegfall)

Kontrolle

- Kontrollintervention soll der Versorgungsrealität entsprechen
- *Standard of Care* muss genau beschrieben werden

Zielvariablen

- Klare Zuordnung: positiver Versorgungseffekt → Endpunkt
- (Idealerweise auf Deutsch) validierte Fragebögen
- Gleiche Art der Erhebung im Kontroll- und Interventionsarm
- Klinische Relevanz beachten – Responder-Analysen!

Auch 15 %-Kriterium des
IQWiG möglich



Beratung für Hersteller von Arzneimitteln,
Diagnostika und Medizinprodukten



Jetzt auch für DiGA-Hersteller

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

www.ecker-ecker.de