Ein Jahr DiGAs im Leistungsverzeichnis der GKV

Was haben wir gelernt?

Der DiGA-Fast-Track ermöglicht eine probeweise Aufnahme digitaler Gesundheitsanwendungen in das Leistungsverzeichnis nach § 139e SGB V. Am 25.09.2020 erhielt die erste Gesundheitsanwendung die vorläufige Zulassung, gefolgt von sechs weiteren Produkten, die bis Ende 2020 ins Verzeichnis aufgenommen wurden. Für die permanente Zulassung ist ein Evidenznachweis erforderlich, zur Erbringung dieses Nachweises wurde den Herzstellern eine zwölfmonatige Frist gewährt. Diese 12-Monats-Frist neigt sich im weiteren Verlauf des Jahres 2021 für die ersten Produkte dem Ende zu.

>> Stand Ende August 2021 umfasst das Verzeichnis des BfArM 20 DiGAs, von denen 15 zur Erprobung und fünf permanent gelistet sind. Ein Schwerpunkt liegt bei Anwendungen, die sich auf Behandlungsfelder der Psychotherapie, Psychosomatik und Psychiatrie fokussieren. Dies kann sich aber im weiteren Zeitverlauf noch verändern.

Interessant ist auch ein Blick auf die preisliche Entwicklung. So gab es in den vergangenen Monaten seitens der Hersteller nur eine Preiserhöhung (Kalmeda). Der Preismedian der DiGAs liegt aktuell bei 456,00 Euro bei einer Spanne von 119,00 Euro bis 743,75 Euro. Gleichwohl ist die eigentlich interessante Frage, mit welchen Preisen die ersten DiGAs final aus den Preisverhandlungen herauskommen, die im August begannen. Die folgende Tabelle 1 bietet einen schnellen Überblick zu ausgewählten Kennzeichen der DiGAs.

DiGA	HERSTELLER	RK	INDIKATION	APP/ WEB	LISTUNG § 139e SGB V	EVIDENZ	ANWENDUNGS-DAUER Min./Max.	PREIS PRO QUARTAL
CANKADO PRO-React Onco	CANKADO Service GmbH	I	Unterstützung Brustkrebs	A/W	vorläufig	GK	6 Monate / unbegrenzt	499,80 €
deprexis	GAIA AG	I	Depressive Episode	W	permanent	MN, VGZ	90 Tage / nach Symptomatik	297,50 €
elevida	GAIA AG	I	Multiple Sklerose	W	permanent	MN, VGZ	90 Tage / nach Symptomatik	743,75 €
ESYSTA App & Portal – Digitales Diabetesmanagement	Emperra GmbH E-Health Technologies	I	Diabetes mellitus, Typ 1 und 2	A/W	vorläufig	MN, VGZ	1 Jahr / unbegrenzt	249,86 €
Invirto	Sympatient GmbH	I	Panik-, Angststörungen, soziale Phobien	A	vorläufig	MN, LQ, VGZ	8 Wochen / nach Symptomatik	428,40 €
Kalmeda	mynoise GmbH	I	Tinnitus	A	vorläufig	MN, VGZ	1 Jahr / 1 Jahr	203,97 €
M-sense Migräne	Newsenselab GmbH	I	Migräne	A	vorläufig	MN, GK, PS	90 Tage / nach Symptomatik	219,98 €
Mawendo	Mawendo GmbH	I	Krankheiten der Patella	W	vorläufig	MN, VGZ	90 Tage / nach Symptomatik	119,00 €
Mika	Fosanis GmbH	I	Bösartige Neubildungen (89)	A	vorläufig	MN, LQ	4 Wochen / k.A.	419,00 €
Mindable: Panikstörung und Agoraphobie	Mindable Health GmbH	I	Angst-, Panikstörungen	A	vorläufig	MN, VGZ, LQ, PS, BkS	8 Wochen / nach Symptomatik	576,00 €
NichtraucherHelden-App	NichtraucherHelden GmbH	I	Rauchentwöhnung	A	vorläufig	MN, VGZ, LQ	90 Tage / nach Symptomatik	239,00 €
Rehappy	Rehappy GmbH	I	Schlaganfallnachsorge	A	vorläufig	MN, VGZ, LQ, GK, PS, BkS, A	90 Tage / nach Symptomatik	449,00 €
Selfapys Online-Kurs bei Generalisierter Angststörung	Selfapy GmbH	I	Generalisierte Angststörung	W	vorläufig	MN, VGZ, LQ	90 Tage / nach Symptomatik	540,00 €
Selfapys Online-Kurs bei Panikstörung	Selfapy GmbH	I	Panikstörung	W	vorläufig	MN, VGZ, LQ	90 Tage / nach Symptomatik	540,00 €
somnio	mementor DE GmbH	I	Nichtorganische Insomie	A	permanent	MN, VGZ	90 Tage / nach Symptomatik	464,00 €
Selfapys Online-Kurs bei Depression	Selfapy GmbH	I	Depression	W	vorläufig	MN, VGZ	90 Tage / nach Symptomatik	540,00 €
velibra	GAIA AG	I	Angst-, Panikstörungen, Soz. Phobien	W	permanent	MN, VGZ, RtA	1 Woche / nach Symptomatik	476,00 €
vorvida	GAIA AG	I	Alkoholentwöhnung	W	permanent	MN, PS	90 Tage / nach Symptomatik	476,00 €
Vivira	Vivira Health Lab GmbH	I	Koxarthrosen	A	vorläufig	MN, VGZ, VK, LQ		239,97 €
zanadio	aidhere GmbH	I	Adipositas	A	vorläufig	MN, VGZ, LQ		499,80 €

Tabelle 1: Überblick zu ausgewählten Kennzeichen der DiGAs, Quelle: inav GmbH, eigene Darstellung basierend auf den Angaben des BfArM, https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis, Abruf: 25.08.2021. Legende: RK = Risikoklasse; Evidenz: MN = Medizinischer Nutzen: VGZ = Verbesserung Gesundheitszustand, LQ = Lebensqualität, VK = Verkürzung der Krankheitsdauer; Patientenrelevante Struktur- und Verfahrensverbesserungen: GK = Gesundheitskompetenz, PS = Patientensouveränität, BkS = Bewältigung krankheitsbedingter Schwierigkeiten im Alltag, A = Adhärenz, RtA = Reduzierung therapiebedingter Aufwände und Belastungen der Patienten und ihrer Angehörigen

Mit den ersten Produkten, die den Fast-Track durchlaufen haben, wird nun auch eine erste Reflektion über den Zulassungsprozess selbst notwendig. Auf Basis der Erfahrungen in der Begleitung unterschiedlicher Hersteller auf dem Weg zur vorläufigen Zulassung, wurden erste Hürden in diesem Prozess identifiziert, aus denen sich mögliche Verbesserungsansätze ableiten lassen.

Herausforderungen im DiGA Zulassungsprozess werden häufig unterschätzt

In Vorbereitung auf den Antrag auf vorläufige Zulassung müssen vier Arbeitsströme parallel bearbeitet werden, um die notwendigen fünf Dokumente zu erstellen (s. Abb. 1). Erfahrungen aus diesem Prozess zeigen, dass ein sequenzielles Vorgehen zu großen Verzögerungen führen kann, da jeder der vier Arbeitsströme eigene Herausforderungen mit sich bringt und unterschiedliche Expertisen benötigt.

Vielfach ist eine Vor-Studie für die systematische Datenauswertung erforderlich

Bereits bei der Antragsstellung muss der Hersteller erste Anhaltspunkte darlegen können, dass seine DiGA einen oder mehrere positive Versorgungseffekte für die gewählte Patientengruppe erzielen kann [1]. Hierfür muss eine systematische Datenauswertung vorgelegt werden. Diese setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: Eine systematische Literaturrecherche und eine systematische Auswertung der eigenen Daten, die im Zuge der DiGA-Nutzung durch Patienten gewonnen wurden. Sollte diese systematische Auswertung nicht bereits im Rahmen einer Studie erfolgt sein, ist es in der Regel notwendig, diese ersten Anhaltspunkte zu generieren – was praktisch einer Vor-Studie vor der Zulassungsstudie entspricht.

Die Vor-Studie soll die Erprobung vorbereiten, die im Rahmen der einjährigen vorläufigen Aufnahme ins DiGA-Verzeichnis durchgeführt wird, und im besten Fall bereits Hinweise zu möglichen Interventionseffekten (und damit auch notwendigen Fallzahlen), Messinstrumenten und Rekrutierungsmethoden liefern. Vonseiten des BfArM wird vorausgesetzt, dass die untersuchten Versorgungseffekte als auch die Patientengruppe der Vor-Studie mit dem Evaluationskonzept für die Erprobungsphase übereinstimmen, um ein möglichst gutes Indiz für die Validität der gezeigten Effekte zu zeigen. Im Einzelnen bedeutet dies, dass sich sowohl die ICD-10-Kriterien der Patientenpopulation decken müssen als auch, dass sich die Geschlechts- und Altersverteilung der Population der bereitgestellten Daten in der vorgeschlagenen Zielpopulation widerspiegeln.

Da die Studie während der vorläufigen Zulassung in Deutschland durchgeführt werden muss, ist es ratsam, auch die Vor-Studie im deutschen Kontext zu realisieren. Andernfalls ist es erforderlich, die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation zu belegen, was mit einem erheblichen Mehraufwand einhergeht [2]. Die generierte Evidenz muss beispielsweise auf die Zielpopulation der DiGA, den epidemiologischen Kontext als auch auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sein. Somit können beispielsweise Abweichungen in den Versorgungspfaden, der Qualifikationen der Leistungserbringer und den Überweisungsstandards die Übertragbarkeit der Evidenz beeinträchtigen. Die Untersuchung aller möglichen Übertragbarkeitshindernisse führt schnell zu einem recht umfangreichen „Comparison Document", mit dessen Erstellung ein erheblicher Recherche- und Verdichtungsaufwand einhergeht. Vor diesem Hintergrund ist dringend zu empfehlen, bereits bei der Vor-Studie auf Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zurückzugreifen.

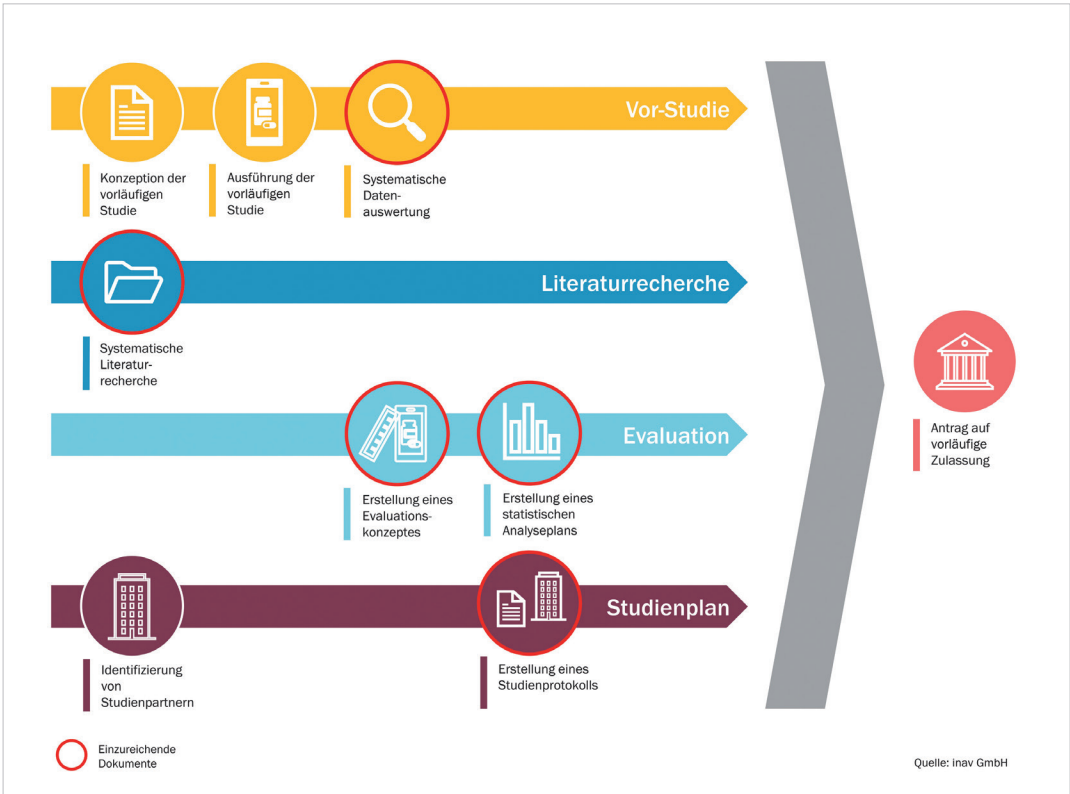


Abbildung 1: Arbeitsströme und Zulassungskomponenten in der Fast-Track-Zulassung, Quelle: inav GmbH

Zusammenfassend gesagt müssen die gezeigten Effekte eindeutig auf die DiGA zurückgeführt werden können. Alternative Erklärungen, wie z. B. eine höhere Motivation der ausgewählten DiGA-Anwender, können einen kausalen Zusammenhang zwischen der DiGA und den gezeigten Effekten infrage stellen [3]. Die Plausibilität des kausalen Effektes ist somit bereits bei der Vor-Studie zu beachten und sollte adressiert werden, um ein starkes Indiz für vorläufige Zulassung zu präsentieren. Bei der Aufbereitung der Ergebnisse muss zudem besonders berücksichtigt werden, dass die Datenanalyse systematisch zu erfolgen hat. „Rosinenpickerei" in der systematischen Datenanalyse kann die Evidenz verfälschen [4]. Sollte der Verdacht aufkommen, dass nicht alle Daten ausgewertet wurden oder ungewollte Ergebnisse außen vor geblieben sind, kann dies ein Ausschlusskriterium für die Akzeptanz der aufwendig durchgeführten Vor-Studie bedeuten.

Evaluationskonzept oder Evaluationsplan?

Die Anforderungen an das Evaluationskonzept tauchen im Leitfaden für den DiGA-Fast-Track in Kapitel 4.5.2 auf. Dort wird postuliert, dass ein Evaluationskonzept für die Zulassungsstudie von einer herstellerunabhängigen wissenschaftlichen Institution angefertigt werden muss, dass es anerkannten wissenschaftlichen Standards genügen und die Ergebnisse der systematischen Datenauswertung angemessen berücksichtigen soll [1]. Weiterhin soll das Evaluationskonzept ein Studienprotokoll der angestrebten Studie umfassen, aus dem die Auswertung anhand eines statistischen Analyseplans hervorgeht.

Die Verwendung des Begriffs „Evaluationskonzept" ist etwas missverständlich, da vor dem Hintergrund der Anforderungen klar wird, dass es sich hierbei weniger um ein Konzept als um einen Evaluationsplan handelt. Die beiden Begriffe werden häufig synonym verwendet, aber in vielen wissenschaftlichen Antragsverfahren ist die Bedeutung dieser Begriffe sehr spezifisch [5-7]. In diesen anderen Antragsverfahren wird zunächst ein Konzept vorgeschlagen, das im fortlaufenden Verfahren weiterentwickelt werden muss, bis letztlich ein konkreter Evaluationsplan vorliegt. Der Evaluationsplan wird dann nach Vergabe in einen Prüfplan übersetzt, der die Operationalisierung der Studie maßgeschneidert für die beteiligten Studienzentren und Studienärzte weiter präzisiert [8]. Das hierbei entwickelte Protokoll zur Durchführung der Studie wird deshalb auch Studienprotokoll genannt [9]. Teil dieser Konkretisierung ist auch die statistische Ausarbeitung des Prüfplans, des sogenannten statistischen Analyseplans [10]. Da diese drei Dokumente – Evaluationskonzept, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan – unterschiedliche Zielsetzungen haben, werden diese häufig als eigenständige Dokumente verstanden. Beim DiGA-Fast-Track-Zulassungsverfahren gestaltet sich das anders. Durch das Einfordern aller drei Dokumente bei Antragseinreichung erwartet das BfArM, dass der Hersteller nicht nur ein Konzept für ein Evaluationsvorhaben vorlegt, sondern seinen Antrag bereits konkret mit einem dezidierten Plan für die Durchführung und Auswertung der Studie stellt. Dass die Notwendigkeit eines Studienprotokolls und eines statistischen Analyseplans erst in der Revision im Oktober 2020 in den Leitfaden aufgenommen wurde [1], zeigt, dass hier bereits eine Korrektur notwendig war, um die Anforderungen an das Zulassungsverfahren transparenter zu gestalten und zu verdeutlichen, dass ein bloßes Konzept nicht ausreicht.

Hersteller müssen sich also bereits vor Antragseinreichung eingehend mit der Planung der Studie auseinandersetzen. Der Studienplan sollte somit frühzeitig entwickelt werden, da hier bereits wichtige Weichen für die Durchführung der Studie gestellt werden. Die essenzielle Frage, die im Studienplan zu adressieren ist, lautet: „Wie rekrutiere ich eine repräsentative Studienpopulation?" Das bedeutet, dass geklärt werden muss, wo die Studie durchgeführt wird, wie rekrutiert wird, wer rekrutiert wird und wie sichergestellt ist, dass die notwendige Fallzahl erreicht wird, um nach Ablauf der 12-Monats-Frist eine sauber ausgewertete Studie für die kritische Begutachtung vorlegen zu können.

Wie könnte der DiGA-Fast-Track verbessert werden?

Nach einem Jahr DiGA-Fast-Track ist der richtige Zeitpunkt gekommen, um von den Lernerfahrungen zu profitieren und diese auch in eine revidierte Version des DiGA-Leitfadens zu übersetzen. Hersteller begegnen auf dem Weg zur vorläufigen Zulassung vielen Hürden, die nur durch frühzeitige Planung erfolgreich gemeistert werden können. Wir sehen insbesondere, dass das Thema der Studienplanung häufig vernachlässigt wird und erst kurz vor Antragseinreichung auf die Agenda kommt. Dies kann zum Teil damit erklärt werden, dass erst mit der Überarbeitung des Leitfadens im Oktober 2020 ein dezidierter Prüfplan erforderlich wurde. Aber selbst ohne diese Anforderungsänderung sollte die Operationalisierung der Zulassungsstudie bereits zu Beginn der Antragsplanung höchste Priorität haben, da sowohl die Zeitanforderungen für Ethikanträge als auch die Herausforderung, geeignete Studienzentren zu finden, berücksichtigt werden müssen. Der 12-Monats-Zeitraum lässt sehr wenig Flexibilität für eventuelle Verzögerungen nach vorläufiger Zulassung, sodass ein Abwarten auf einen positiven Zulassungsbescheid noch nie eine echte Option war.

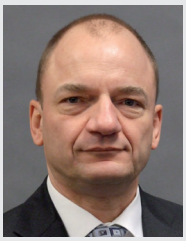
Die Erkenntnis, dass viele Prozesse im Vorfeld der Zulassung parallel vorangetrieben werden müssen und nicht sequenziell geplant werden können, betrifft auch die beiden Arbeitsströme der systematischen Datenanalyse und der Planung der Evaluation. Durch die eher vage Beschreibung der Anforderungen an die systematische Datenanalyse wurde diese häufig in den ersten Monaten des Fast-Tracks als Proof-of-Concept verstanden, indem die operative Funktionalität der DiGA demonstriert werden sollte. Bis heute ist noch nicht klar ersichtlich, was es genau bedeutet, dass die Auswertung erste Anhaltspunkte für die Durchführung der Zulassungsstudie liefern soll. Hier ist eine Beschreibung notwendig, auf welcher konkreten Basis Anhaltspunkte gezeigt werden können.

Abschließend lässt sich festhalten, dass das BfArM zwar mit der Beschreibung des Prozesses im Leitfaden bereits eine sehr gute Vorbereitung liefert. Dass diese auch schon einmal eine Überarbeitung erfahren hat, zeigt ein starkes Commitment. Es muss aber trotzdem festgestellt werden, dass wichtige Details noch nicht ausreichend bzw. transparent genug beschrieben sind. Die Tatsache, dass bis dato 42 Anträge wieder zurückgezogen wurden, lässt vermuten, dass die Anforderungen an die notwendige Evidenz für die Zulassung tatsächlich häufig falsch eingeschätzt werden. Dieses Problem der mangelnden Transparenz gilt auch für die Entscheidungen im Zulassungsprozess, die für Außenstehende nicht einsehbar sind. Da der DiGA-Fast-Track den Anspruch hat, ein lernendes System zu sein, ist der essenzielle Baustein für einen Lernprozess – das Dokumentieren von Erfahrungen, um ein Aufarbeiten von Fehlern zu ermöglichen – bisher noch nicht umgesetzt. Hier gibt es bereits gute Beispiele aus anderen Zulassungsprozessen, bei denen ausführliche Darstellungen und Begründungen jeder Entscheidung aufbereitet werden. Ein solches Vorgehen ermöglicht allen Antragsstellern, den Prozess besser zu verstehen. Dies wäre auch für das DiGA-Verfahren sehr hilfreich und somit anzustreben. <<

Literatur

1. BfArM (2020). Das Fast Track Verfahren für digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) nach § 139e SGB V - Ein Leitfaden für Hersteller, Leistungserbringer und Anwender. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn.
2. Schloemer, T. & Schröder-Bäck, P (2018). Criteria for evaluating transferability of health interventions: a systematic review and thematic synthesis. Implementation Sci 13, 88.
3. Faller H. & Lang H. (2010). Methodische Grundlagen. Medizinische Psychologie und Soziologie. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg.
4. Mayo-Wilson, E., Li, T., Fusco, N., Bertizzolo, L., Canner, J. K., Cowley, T., Doshi, P., Ehmsen, J., Gresham, G., Guo, N., Haythornthwaite, J. A., Heyward, J., Hong, H., Pham, D., Payne, J. L., Rosman, L., Stuart, E. A., Suarez-Cuervo, C., Tolbert, E., . . . Dickersin, K. (2017). Cherry-picking by trialists and meta-analysts can drive conclusions about intervention efficacy. Journal of clinical epidemiology, 91, 95-110.
5. G-BA (2021). Leitfaden für die Erstellung von Anträgen zu der Förderbekanntmachung zur themenspezifischen und themenoffenen Förderung von Versorgungsforschung gemäß § 92a Absatz 2 Satz 1 SGB V: Forschungsprojekte zur Weiterentwicklung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung. Abrufbar unter: https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/media/256/2021-06-07_Leitfaden_VSF_2021.pdf.
6. DFG (2021). Leitfaden für die Antragsstellung. Projektanträge. Abrufbar unter: https://www.dfg.de/formulare/54_01/54_01_de.pdf.
7. Bundesministerium für Bildung und Forschung (2021). Horizon2020 - Antrag: Aufbau und Inhalte. Abrufbar unter: https://www.horizont2020.de/antrag-aufbau.htm.
8. Harnischmacher U. (2014). Prüfplan. In: Lenk C., Duttge G., Fangerau H. (eds) Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen. Springer, Berlin, Heidelberg.
9. Herkner H. & Müllner M. (2011). Das Studienprotokoll. In: Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik. Springer, Vienna.
10. Yuan, I., Topjian, A. A., Kurth, C. D., Kirschen, M. P., Ward, C. G., Zhang, B. & Mensinger, J. L. (2019). Guide to the statistical analysis plan. Pediatric Anesthesia, 29(3), 237-242.

Dr. oec. publ. Matthias Arnold
ist Senior Gesundheitsökonom des inav. Er ist promovierter Gesundheitsökonom der LMU München und hält zusätzliche Abschlüsse als Master of Business Research (LMU München), Master of Science Global Health and Development (UCL) und Diplom-Volkswirt (Uni Heidelberg). Er arbeitet seit über 10 Jahre als Forscher und wissenschaftlicher Berater für ökonomische Fragen internationaler Gesundheitssysteme und unterstützt seit 2020 das inav als Experte für Health Economics and Outcomes Research. Kontakt: arnold@inav-berlin.de

Ann-Kathrin Klähn M.Sc.
ist wissenschaftliche Mitarbeiterin am inav. Sie hat einen B.A. in Rehabilitationspädagogik von der Humboldt-Universität zu Berlin und einen M.Sc. in Public Health von der London School of Hygiene and Tropical Medicine. Sie verfügt über internationale Erfahrungen in der Entwicklungszusammenarbeit im Bereich der Gesundheitsförderung und in der Rehabilitationspädagogik und unterstützt das inav seit 2019 im Bereich innovativer Versorgungsforschungsstudien.
Kontakt: klaehn@inav-berlin.de

Ralph Lägel, MBA
ist Prokurist und Gesellschafter der inav GmbH. Er studierte Medizin und Psychologie an der Universität Leipzig und absolvierte seinen Executive Master of Business Administration in Healthcare Management an den Universitäten Salzburg, Marburg und Trier. Seine berufliche Laufbahn brachte ihn in Führungs- und Strategiefunktionen in Universitätskliniken, Therapiezentren, Ärztenetzen und der pharmazeutischen Industrie, wo er u. a. für ein internationales Großunternehmen einen Start-up-Inkubator aufbaute. Er berät Start-ups im Bereich Digital Health sowie Unternehmen, die Kooperationen mit Start-ups suchen. Ralph Lägel ist in der deutschen Start-up-Szene exzellent vernetzt und betätigt sich als Business Angel. Seit vielen Jahren ist er zudem Mitglied im Vorstand des Bundesverbandes Managed Care e. V. (BMC). Kontakt: laegel@inav-berlin.de