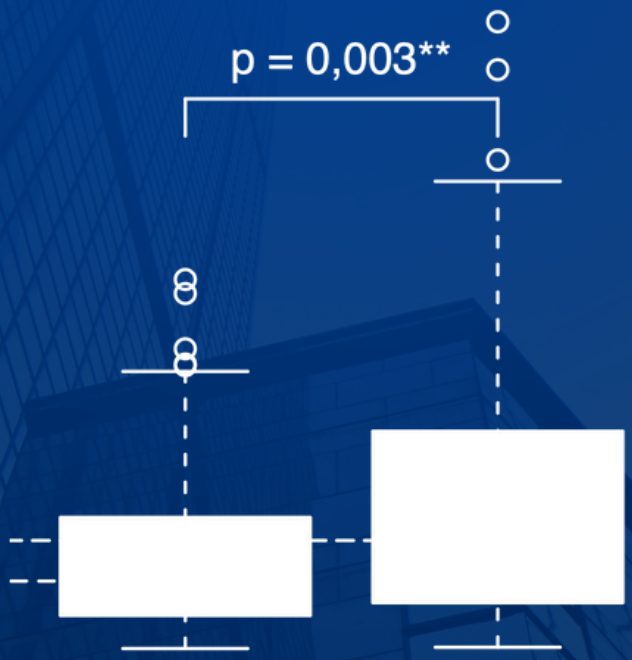
BioStats GmbH

DiGA-Report Studienmethodik

Dr. Alexander Krannich



2025

www.biostats-cro.de

Planung und Auswertung von Studien zur Aufnahme in das DiGA-Verzeichnis

Damit eine Digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) in das DiGA-Verzeichnis aufgenommen werden kann, muss im Rahmen von Studien ein Evidenznachweis für die DiGA erbracht werden. Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stellt hohe Anforderungen an die Methodik solcher Studien. Der vom BfArM zur Verfügung gestellte DiGA-Leitfaden geht jedoch nicht auf alle Aspekte rund um die Studienplanung und Analyse ein. In diesem Report finden Sie wichtige Anhaltspunkte, die Sie bei der Studienplanung und der Analyse beachten sollten. Die beschriebenen Methoden sind auch für die anwendungsbegleitende Erfolgsmessung (AbEM) relevant, die zukünftig gesetzlich vorgeschrieben ist.

Was sind Endpunkte und warum sind sie wichtig?

Endpunkte beschreiben die Zielkriterien einer Studie. Sie können sich beispielsweise auf bestimmte medizinische Werte oder auf Ereignisse beziehen. Endpunkte helfen somit, den Erfolg einer Digitalen Gesundheitsanwendung (DiGA) zu bewerten. Sie zeigen, ob die DiGA tatsächlich einen positiven Einfluss auf die Gesundheit oder das Wohlbefinden der Nutzerinnen und Nutzer hat. Es wird zwischen zwei Arten von Endpunkten unterschieden: Primäre Endpunkte beschreiben die Hauptziele der Studie. Sekundäre Endpunkte erfassen zusätzliche Ziele. Bei einer DiGA könnte sich ein primärer Endpunkt beispielsweise auf die Verbesserung des Gesundheitszustands beziehen, während ein sekundärer Endpunkt die Nutzerzufriedenheit oder die Nutzungshäufigkeit der Anwendung misst.

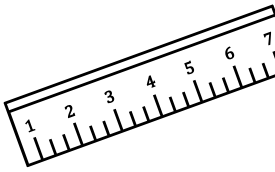
Welche Studienart eignet sich für eine DiGA?

Häufig werden für den Evidenznachweis von DiGAs sogenannte randomisierte kontrollierte Studien (RCT) durchgeführt. RCTs gelten als Goldstandard in der klinischen Forschung, da sie Verzerrungen minimieren und zuverlässige Ergebnisse liefern. Bei diesem Studiendesign werden die Teilnehmenden meist zufällig in zwei Gruppen eingeteilt: Eine Gruppe nutzt die DiGA, die andere Gruppe erhält die Standardtherapie (Care-As-Usual – CAU). Dies stellt sicher, dass Unterschiede in den Ergebnissen tatsächlich auf die Nutzung der DiGA zurückzuführen sind und nicht auf andere Faktoren. So kann eine fundierte Aussage über die Wirksamkeit der DiGA getroffen werden. In manchen Fällen sowie in AbEM können sich auch andere Studiendesigns eignen, etwa Beobachtungsstudien oder Vergleichsstudien.

Minimal Important Difference (MID) und ihre Bedeutung in DiGA-Studien

Die Minimal Important Difference (MID) stellt ein zentrales Konzept in klinischen Studien dar, insbesondere bei Digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA). Sie beschreibt den kleinsten Unterschied in einem gemessenen Ergebnis, der für bzw. von Patientinnen und Patienten als relevant bewertet wird. Die MID wird häufig im Zusammenhang mit patientenberichteten Ergebnissen (Patient-Reported Outcomes – PROs) untersucht. Diese Ergebnisse werden dann zwischen den beiden Studiengruppen verglichen. Die MID kann sich beispielsweise auf das Schmerzempfinden oder auf das psychische Wohlbefinden im Gruppenvergleich beziehen. Damit dient die MID als Maßstab, um zu beurteilen, ob ein statistisch signifikanter Effekt für Patientinnen und Patienten auch spürbar und bedeutsam ist.

In DiGA-Studien ist die MID meist entscheidend für die Bewertung der Wirksamkeit. Somit trägt die Minimal Important Difference dazu bei, dass Studienergebnisse nicht nur wissenschaftlich, sondern auch aus Patientensicht relevant sind.



Messung der Verbesserung

Die Messung von patientenbezogenen Verbesserungen durch die DiGA muss mit einer wissenschaftlich anerkannten Methode erfolgen. Hierbei ist es essenziell, dass die verwendeten Erhebungsinstrumente, wie z. B. Fragebögen, in der entsprechenden medizinischen Indikation wissenschaftlich anerkannt und validiert sind. Nur so kann sichergestellt werden, dass die erhobenen Daten zum einen zuverlässig, aussagekräftig und vergleichbar sind – und dass sie zum anderen tatsächlich die relevanten Aspekte der Patientenerfahrung widerspiegeln.

Bedeutung der MID

Wurde ein validiertes Tool zur Messung einer bestimmten Verbesserung gewählt, ist die Festlegung einer Minimal Important Difference entscheidend, um die klinische Relevanz der Ergebnisse von DiGA-Studien zu bewerten.
Ein Effekt, der kleiner ist als die MID, könnte zwar statistisch signifikant sein, wird jedoch von den Betroffenen möglicherweise nicht als Verbesserung empfunden.
Die MID richtet den Fokus auf den patientenorientierten Nutzen der DiGA und trägt zu einer differenzierteren Interpretation der Studienergebnisse bei.

Herleitung der MID

Eine Möglichkeit, die MID zu definieren, besteht darin, Referenzwerte aus anderen Studien innerhalb derselben Indikation heranzuziehen. Dabei sollten ausschließlich anerkannte wissenschaftliche Publikationen einbezogen werden, die auf robusten methodischen Ansätzen basieren. Bei diesen Publikationen kann es sich beispielsweise um Validierungsstudien, systematische Reviews oder Metaanalysen handeln, die den Zusammenhang zwischen gemessenen Veränderungen und klinisch relevanten Verbesserungen darstellen.

15-Prozent-Regel zur MID

In Fällen, in denen keine geeigneten Literaturquellen verfügbar sind, hilft die Orientierung an der Vorgehensweise des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheits-wesen (IQWiG). Das IQWiG definiert eine relevante MID als 15 Prozent der Spannweite des jeweiligen Scores. Bei einer Skala von 0 bis 100 würde man demnach eine Veränderung von 15 Punkten als klinisch relevant betrachten. Diese Methode stellt rein rechnerisch zwar eine pragmatische Lösung dar, sie berücksichtigt aber keine individuellen Patienten-einschätzungen.

MID im Gruppenvergleich

Es ist wichtig zu beachten, dass die MID nicht nur innerhalb der Gruppe erreicht werden muss, die die DiGA verwendet. Entscheidend ist vielmehr der Vergleich der Veränderungen zwischen der Gruppe, die die DiGA verwendet, und der Kontrollgruppe, die die Standardtherapie erhält. Wenn der Unterschied zwischen diesen Gruppen die MID überschreitet, kann von einem relevanten Nutzen der DiGA ausgegangen werden. So ist gewährleistet, dass der beobachtete Effekt tatsächlich auf die Intervention zurückzuführen ist und nicht durch unspezifische Effekte, wie natürliche Krankheitsverläufe oder andere Einflüsse, erklärt werden kann.

Minimal Important Difference (MID)

Zusammenfassend ist die MID ein unverzichtbares Instrument zur Bewertung der klinischen Relevanz von DiGA-Studienergebnissen. Ihre fundierte Herleitung erhöht die Aussagekraft der Studie und unterstützt eine patientenorientierte Interpretation der Resultate.

Wie viele Teilnehmende braucht eine DiGA-Studie?

Die Anzahl der Teilnehmenden, auch Fallzahl genannt, ist ein entscheidender Faktor für die Aussagekraft einer Studie. Eine zu kleine Zahl von Teilnehmenden kann dazu führen, dass Unterschiede zwischen den Gruppen nicht zuverlässig festgestellt werden können. Die Fallzahl, die benötigt wird, um ein valides Ergebnis zu erzielen, wird durch eine statistische Berechnung ermittelt. Dabei werden in vielen Fällen die erwartete Wirkung der DiGA und die Streuung der Messwerte berücksichtigt. Je größer die erwartete Wirkung der DiGA ist, desto weniger Teilnehmende werden benötigt. Umgekehrt erfordern kleinere Effekte eine höhere Anzahl an Teilnehmenden, um einen verlässlichen Nachweis zu erbringen.

Was passiert mit fehlenden Daten?

In fast jeder Studie kommt es vor, dass am Ende einige Daten fehlen. Diese Datenlücken ergeben sich beispielsweise, wenn einzelne Teilnehmende nicht alle Fragen beantworten oder Teilnehmende vorzeitig aus der Studie ausscheiden. Um sicherzustellen, dass dies nicht die Ergebnisse verzerrt, werden wissenschaftlich bewährte Methoden zur Datenersetzung verwendet. Eine häufig genutzte Technik stellt die multiple Imputation dar. Dabei werden die fehlenden Werte auf Basis der vorhandenen Daten geschätzt und die Lücken werden durch plausible Werte gefüllt. Dieses Vorgehen hilft, die Genauigkeit der Ergebnisse zu verbessern und den Einfluss fehlender Daten zu minimieren.

Wie geht man mit mehreren Endpunkten um?

Innerhalb einer Studie werden oft mehrere Hypothesen geprüft. So wird manchmal nicht nur untersucht, ob sich ein primärer Endpunkt verbessert, sondern es werden verschiedene co-primäre Endpunkte gemessen. Jeder zusätzliche statistische Test erhöht jedoch das Risiko, zufällig ein falsches Ergebnis zu erhalten. Je mehr Hypothesen innerhalb einer Studie untersucht werden, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, ein falsch-signifikantes Ergebnis zu erhalten. Um dieses Risiko zu minimieren, werden Korrekturmethoden angewendet, mit deren Hilfe das Signifikanzniveau angepasst wird. Auf diese Weise kann sichergestellt werden, dass die gemessenen Effekte tatsächlich auf die DiGA zurückzuführen sind und nicht durch Zufall auftreten.

Was sind Störfaktoren und warum müssen sie berücksichtigt werden?

Nicht alle Unterschiede zwischen den Teilnehmenden einer Studie sind auf die Intervention – also beispielsweise die DiGA – zurückzuführen. Faktoren wie Alter, Geschlecht, Lebensstil oder Vorerkrankungen können das Ergebnis erheblich beeinflussen. So haben Männer beispielsweise tendenziell einen anderen Lebensstil als Frauen. Nehmen an einer Studie, bei der der Lebensstil relevant sind, also vorwiegend Frauen oder vorwiegend Männer teil, könnte dies die Ergebnisse verzerren. Diese sogenannten Störfaktoren (Confounder) sollten in der Analyse berücksichtigt werden, um sicherzustellen, dass die beobachteten Effekte wirklich mit der Nutzung der DiGA zusammenhängen. Dies kann durch statistische Anpassungen oder durch eine gezielte Auswahl der Teilnehmenden erfolgen.

Wie interpretiert man die Ergebnisse?

Ein statistischer Unterschied allein sagt noch nicht aus, ob die DiGA einen relevanten Nutzen bringt. Neben der Signifikanz eines Ergebnisses ist es wichtig zu betrachten, wie groß der beobachtete Effekt tatsächlich ist und für wie viele Teilnehmende er eine spürbare Verbesserung bedeutet. Daher sollte zusätzlich geprüft werden, ob die Ergebnisse auch aus medizinischer oder praktischer Sicht bedeutsam sind. In diesen Analysen, die auch als Responderanalysen bezeichnet werden, wird die MID als zusätzliches Interpretationselement herangezogen.

Wie werden die Ergebnisse präsentiert?

Eine klare Darstellung der Studienergebnisse ist entscheidend, um sie für Außenstehende verständlich und nachvollziehbar zu machen. Häufig werden verschiedene Formate genutzt:

- **Tabellen geben einen strukturierten Überblick über die wichtigsten Zahlen und Ergebnisse.**
- **Diagramme und Grafiken helfen dabei, Trends und Unterschiede zu visualisieren und Zusammenhänge darzustellen (z. B. Forest-Plots).**
- **Zusammenfassungen und Interpretationen der Ergebnisse in allgemeiner Sprache erleichtern das Verständnis für die Leserinnen und Leser.**

Einschätzung von Dr. Alexander Krannich

Der Austausch im Rahmen der BfArM-Beratung ist essenziell

Im Auftrag unserer Kunden haben wir an mehreren DiGA-Beratungsgesprächen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) teilgenommen. In diesen Gesprächen konnten wir detaillierte und wertvolle Einblicke in die spezifischen Anforderungen an Studien für DiGAs gewinnen. Es wurden dabei nicht nur grundlegende Themen erörtert, sondern auch zahlreiche praxisnahe Fragen zu Studiendesign und Endpunkten diskutiert. Diese Diskussionen führten nicht nur zu einer besseren Planung und Umsetzung der jeweiligen Projekte, sondern erwiesen sich auch als hilfreich für die erfolgreiche Durchführung zukünftiger DiGA-Studien. So konnten wir unser Fachwissen kontinuierlich erweitern und unsere Kunden noch gezielter in der Umsetzung ihrer DiGA-Studien unterstützen. Wenn Sie gemeinsam mit uns den Weg zur Aufnahme Ihrer digitalen Gesundheitsanwendung in das DiGA-Verzeichnen gehen, profitieren Sie von unserer Erfahrung.

BioStats GmbH als erfahrener Partner

Wir haben mehrere, erfolgreich im Verzeichnis gelistete, DiGA-Anbieter betreut und haben unter anderem Erfahrungen in den Bereichen:

- Psychische und Verhaltensstörungen
- Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten
- Krankheiten des Kreislaufsystems
- Krankheiten der Haut und der Unterhaut
- Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde
- Krankheiten des Atmungssystems
- Krankheiten des Nervensystems

Weiterführende Literatur

- ‘BfArM - Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) - DiGA-Leitfaden (Stand: 28.12.2023, Version 3.5)’. Abgerufen: 13.03.2025. [Online]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Medizinprodukte/diga_leitfaden.html

- ‘Allgemeine Methoden | IQWiG.de’. Abgerufen: 13.03.2025. [Online]. URL: https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/

- M. Schumacher, G. Schulgen-Kristiansen, Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung. Springer-Verlag, 2008.

- L. G. Portney, Foundations of Clinical Research: Applications to Evidence-Based Practice. F.A. Davis, 2020.

- R. Storm, Wahrscheinlichkeitsrechnung, mathematische Statistik und statistische Qualitätskontrolle. Österreich: Fachbuchverlag, 2007.

Kostenlose Erstberatung

Wir bieten eine kostenlose und unverbindliche Erstberatung an, in der wir unsere Einschätzung zu Ihrem DiGA-Projekt geben. Erfahrungsgemäß können wir in diesem Gespräch bereits erste Herausforderungen bei der Planung Ihrer DiGA-Studie klären.

Kontaktieren Sie uns:

Telefon:

03321 4600245

0176 47026516

E-Mail:

alexander.krannich@biostats.de

Website :

www.biostats-cro.de

LinkedIn:

www.linkedin.com/in/alexander-krannich

BioStats GmbH
Parkstraße 5
14641 Nauen
Region Berlin/Brandenburg

BioStats GmbH