

# 卫生信息化国际发展动态

## （五） 数字治疗

### 1. 标题：数字治疗的实证框架—循证数字治疗的设计、开发、测试和监测的方法指导

**来源：** J Med Internet Res.

**时间：** 2024 年 5 月.

**链接：** <https://www.jmir.org/2024/1/e49208>.

**概要：** 数字治疗 (DTx) 是一种很有前途的方式, 可以提供安全、有效、可访问、可持续、可扩展和公平的方法, 以促进个人和人群健康。然而, 开发和部署 DTx 是一个非常复杂的过程, 因为 DTx 包含多个交互组件, 例如支持药物依从性、健康行为目标设定或自我监测等活动的工具, 以及根据可能随时间变化的个人需求调整提供这些组件的算法。虽然 DTx 开发的不同阶段存在无数框架, 但是目前尚无一个独立框架来指导 DTx 从最初的 DTx 开发到长期使用的整个生命周期的证据生成。为了填补这一空白, 研究提出了 DTx 真实世界证据 (RWE) 框架, 作为开发 DTx 的实用、迭代、阶段驱动的方法。DTx RWE 框架源自用于行为干预的 4 阶段开发模型 (第一阶段: 设计; 第二阶段: 开发; 第三阶段: 测试; 第四阶段: 监控), 主要目标是 (1) 为用户创建以决策为中心的流程图, 其中包含开发 DTx 的关键步骤, 以及在 DTx RWE 生成阶段间移动所需的明确是否通过的阶段, 以映射监管决策的需求; (2) 就如何使用 RWD 开发此 RWE 提供指导。该框架中的 RWD 方法借鉴了最近关于将用于药品的建议, 以及关于开放科学最佳做法的建议, 这些建议被纳入了每个阶段, 其他建议也在“讨论”部分进行了总结。为了确保对用户需求的最高真实度, 该框架还整合了 DTx 开发和使用的整个生命周期中的真实世界数据 (RWD)。DTx RWE 框架适用于任何在现实环境中开发和部署 DTx 的团队, 包括工业、医疗保健、公共卫生和学术界的群体, 能够帮助解决 DTx 常见问题, 包括 DTx 吸收率低、长期可持续性以及对健康差异的关注不足, 更公平地改善个人和人群的健康机会。

## 2. 标题：对数字治疗保险的建议：美国付款人想法的定性研究

**来源：** J Manag Care Spec Pharm.

**时间：** 2024 年 4 月.

**链接：** <https://doi.org/10.18553/jmcp.2024.30.4.313>

**概要：** 在过去十年中，旨在预防、管理或治疗医学障碍或疾病的数字治疗（DTx）产品的开发和营销都在不断增加，但是这些产品的健康保险覆盖范围尚未确立，付款人面临着越来越大的压力，需要将这些产品作为承保福利。本研究将从美国支付方和承保决策者的角度研究可能推动 DTx 产品健康保险覆盖的因素和特征。本研究是一项定性的非介入横断面调查研究，在 2022 年 8 月-10 月开展。研究根据半结构化访谈指南，与代表一系列健康保险组织的药房福利管理人员/主任或医务主任举行了虚拟焦点小组会议，使用便利和滚雪球抽样技术来确定参与者。用 Atlas 进行编码和分析转录本，用 Ti 软件识别共同主题和子主题。研究分析结果为：2022 年 8 月至 10 月共进行了 5 次焦点小组会议和 1 次个人访谈。参与者 (n=22) 大多为药剂师 (n=18, 85%)，经验超过 15 年 (n=18, 85%)。一些与会者表示，用于糖尿病 (n=6, 29%)、精神/行为健康 (n=3, 14%) 和药物滥用障碍 (n=3, 14%) 的 DTx 产品已被其组织涵盖。按代码分组产生最多评论的主题是围绕 DTx 证据 (67 条) 和覆盖障碍 (60 条) 的问题。与会者表示，他们希望有类似于传统药品的有效性证据。覆盖的障碍包括需要修改福利政策、排除非处方产品和计费机制。具有心理/行为健康指征的 DTx 产品被认为最有可能得到报销。DTx 产品的承保范围可能在药房或医疗福利下发生。研究由此得出结论：医疗保健支付方表示，有效性证据是 DTx 产品健康保险覆盖的必要条件。鉴于这些产品在医疗保健领域相对较新，付款人对于如何将它们整合到健康福利中还问题多于答案。

（徐健编辑）

译文一：

# 数字治疗的实证框架-循证数字治疗的设计、开发、测试和监测的方法指导

Meelim Kim<sup>1</sup>, Kevin Patrick<sup>1</sup>, Camille Nebeker<sup>1</sup>, Job Godino<sup>1</sup>, Spencer Stein<sup>6</sup>, Predrag Klasnja, Olga Perski<sup>1</sup>, Clare Viglione<sup>1</sup>, Aaron Coleman, Eric Hekler, 徐健 (译)

## 介绍

数字治疗 (DTx) 是一种健康软件工具,旨在通过提供对个人健康具有明显积极治疗效果并产生真实结果的干预措施来预防、治疗或缓解疾病、紊乱、病症或伤害。DTx 通常是一种复杂的干预措施,因为它们包括多个组件,例如目标设定或解决问题的元素,以及根据每个人不断变化的需求调整提供支持的算法。DTx 的常见目标包括提高药物依从性或定期使用医疗设备(如血糖仪),促进行为改变,如改善饮食、身体活动或睡眠,或改善心理健康,如治疗抑郁、焦虑或压力。DTx 还可以补充其他护理,例如在门诊就诊之间提供额外支持。人们希望 DTx 可以改善患者的健康结果,减轻医疗保健专业人员的负担,并增加干预措施的可及性和可用性,为个人和群体健康提供安全、有效和公平的支持。虽然 DTx 开发存在无数框架,但迄今为止,还没有一个统一的框架来指导 DTx 证据的制作和监管决策。证据生成,是指使用科学方法和过程来产生有关干预措施的有意义的数据,例如 DTx,包括定性和定量。监管决策,指的是美国食品和药物管理局 (FDA) 等管理机构参与的一系列监督活动,以确保目标行业(例如制药行业)的产品或服务安全、有效并符合个人和社会需求。我们相信,一个简化 DTx 证据生成和监管决策之间联系的框架将加速 DTx 的开发、采用和影响。

为使一个综合框架取得成功,将 DTx 与医疗保健中常用的其他疗法区分开来,必须解决两大问题。第一个问题是,DTx 是大型软件,因此受益于数十年来在软件开发、使用和改进方面的经验。第二个问题涉及相对较新的 DTx 监管环境,随着 DTx 领域的发展,其独特的需求可能会进一步发展。关于第一个问题,DTx 在软件中的基础使它们成为动态实体,它们受益于且确实需要定期升级和定期维护,以确保它们

适应不断变化的用户需求和技术变革。DTx 需要与医疗保健中使用的其他软件解决方案的不断变化的环境进行互操作，并且需要基于嵌入到大型系统架构中企业级编码的高水平复杂的软件，以支持安全、隐私和持续维护。研究级的代码通常具有很好的质量，可以使新型数字健康工具能够在小型研究和功效试验中进行测试，例如学者在参与肥胖相关行为干预试验（ORBIT）等框架时通常进行的活动，但它的质量很少足以在现实世界中可持续地部署。因此，要想取得成功，一个新的框架必须能够指导适当的证据生成，以匹配 DTx 固有的动态和通常依赖于上下文的性质。

新框架必须解决的第二个首要问题与监管问题有关。迄今为止，对 DTx 的监管通常遵循以下三种方法之一：（1）对证据制作提供相对有限的指导，偏向于 DTx 公司的可信度，如 FDA 预认证（Pre-Cert）计划；（2）使用与真实世界数据（RWD）和真实世界证据（RWE）相关的新兴标准，例如依赖数据质量标准，使用 RWD 有效地运行模拟临床试验和开放科学实践；或（3）简单地遵循 4 阶段模型变化、初始是为制药而建的。付款人没有提供足够的报销系统，部分原因可能是这些问题，导致一些 DTx 公司宣布破产。我们认为，一个包含这些方法要素的新框架可能对多个利益相关者有所帮助。

## 方法

基于这一背景，我们提出 DTx RWE 框架（以下简称“框架”）的两个主要目的是：（1）为用户创建以决策为中心的流程图，其中包含开发 DTx 的关键步骤，以及在 DTx RWE 生产阶段之间移动所需的明确是否通过的里程碑，以映射监管决策的需求；（2）就如何使用 RWD 开发此 RWE 提供指导。二阶段模型改编自美国国立卫生研究院（NIH）支持的 ORBIT 行为干预开发模型，阶段侧重于设计、开发、测试和监控。研究认为，该框架必须根据安全、及时、有效、高效、公平和以患者为中心（STEEEP）的目标，为 RWD 的使用和证据生成提供指导，以及可访问性、可持续性和可伸缩性。

为了实现这一目标，我们综合了相关领域的框架和最佳实践方法，包括但不限于行为医学、心理学、公共卫生、医学、以人为本的设计、人机交互、生物信息学、敏捷软件开发、计算机工程、健康公平研究和基于社区的参与式研究。我们借鉴了一系列对 DTx 证据生成框架的不同范围审查（如 Torous 等人和 Lagan 等人）。然而，我们没有使用范围界定审查流程或其他正式的专家共识方法，而是先以上述总结的

问题为指导，因为我们认为这些问题对于开发成功的 DTx 至关重要，但迄今为止尚未得到重视。

虽然我们从许多来源汲取了灵感，但 ORBIT 模型是一种 NIH 认可的行为干预开发方法，它使用类似于药物开发的 4 个阶段，是一个基础来源。然而，就我们的目的而言，ORBIT 模型具有重要的局限性。它的设置范围很广，可以适应各种不同类型的行为干预的开发和测试。对于那些可能对行为科学不熟悉的人来说，这种领域特异性可能很难知道如何将其用于他们的特定需求。此外，ORBIT 模型侧重于证据生成，以支持 III 期疗效试验的设计。这与在理想条件下研究新的干预措施或技术的功效非常匹配，但它与我们随着时间的推移优化 DTx 开发和可持续部署的目标有很大不同。

我们还借鉴了专家共识建议，包括世界卫生组织（WHO）的建议以及美国国立卫生研究院（NIH）主办的相关研讨会的共识声明，在美国境内，在创建框架时。必要时，作者根据参与相关领域的专家共识声明，使用第一手知识；在框架中描述的研究方法和社区实践方面的经验；关于框架中涵盖的主题教授研究生水平方法课程的经验；以及作为创新者参与开发、使用和评估明确为数字健康证据生成而创建的新方法。

此外，我们还借鉴了 FDA 的 Pre-Cert 计划，该计划旨在评估一个团队参与 DTx 证据制作的可信度和准备情况。FDA 预认证计划从卓越评估开始，旨在通过评估组织卓越和质量文化来证明公司的准备情况，从而建立信誉。之后，产品经过简化的审查流程，以保证合理的安全性和有效性，从而决定是否批准商业分销。一旦产品上市，他们就被要求在指定时间段内提供基于 RWD 的 RWE 和有限的临床试验设计清单。Pre-Cert 计划确保公司具有高标准的卓越组织，他们在软件使用时对软件进行实际监控，并且至关重要，提供一种机制，可用于在 RWE 生产发生时以某种方式报销 DTx 组。

## **DTx RWE 框架**

### **概述**

框架（图 1）以流程图为中心，该流程图包含 4 个阶段，类似于 ORBIT 模型，

但适用于 DTxRWE 生产（第一阶段：设计；第二阶段：开发；第三阶段：测试；第四阶段：监控）。第一阶段的活动与“双钻石”法相对应，用于以人为本的设计以及描述问题和解决方案规范的相关方法。第二阶段的活动主要来自 ORBIT，其扩展和多相优化策略（MOST）。第三阶段活动基于务实临床试验最佳实践的见解，包括务实的解释性连续体指标摘要-2(PRECIS-2)，达到有效性、采用、实施和维护(RE-AIM)，以及 NIH 认可的关于行为干预比较选择的专家小组的建议。第四阶段的活动来自实施科学，以及 WHO 关于使用 RWE 进行上市后监测的新建议。该框架中的 RWD 方法借鉴了最近关于将 RWD 用于药品的建议，以及关于开放科学最佳做法的建议，这些建议被纳入了每个阶段，其他建议也在“讨论”部分进行了总结。

该框架有 4 个阶段，详见下文。如果要取得成功，就需要在这个过程的开始和整个开发生命周期中提供足够的资源。此外，与我们上面概述的 FDA 预认证流程类似，我们建议执行此流程的团体自行或通过一个或多个合作伙伴关系承诺以下内容，如多媒体附录 1。因此，必须存在 3 个关键角色：

- 指定能够提供持续、持续部署 DTx 的 DTx 实施者。例如，具有成熟软件开发和管理能力的行业、医疗中心或公共卫生部门。
- 指定一个社区服务组织，该组织正在与可以提供 RWD 的目标人群合作并为其提供服务。这些可以是医院和诊所、联邦合格的健康中心、社区诊所或公共卫生部门。
- 指定一名 DTx 评估员，在研究活动流程图和 RWD 的使用方面，在整个框架中推荐的相关方法和途径方面具有专业知识。

框架所有阶段的主要利益相关者的责任是有意识地考虑 DTx 管道的相关伦理、法律和社会影响。在团队中包括一位精通思考的顾问，例如，参与者的特征和注册、数据管理（例如，收集、存储、分析和共享）以及相关的偏见和隐私问题，在框架的整个过程中都很重要。与伦理审查委员会（如研究伦理委员会或机构审查委员会）合作，在过程的各个阶段也很有用。

图 1. 数字治疗真实世界证据框架流程图。在数字治疗（DTx）的设计、开发、测试和监测阶段，为产生真实世界证据（RWE）提供实用、迭代和里程碑驱动的指导。椭圆形代表研究或运营活动，菱形代表决策或审查活动。MVP：最小可行产品。

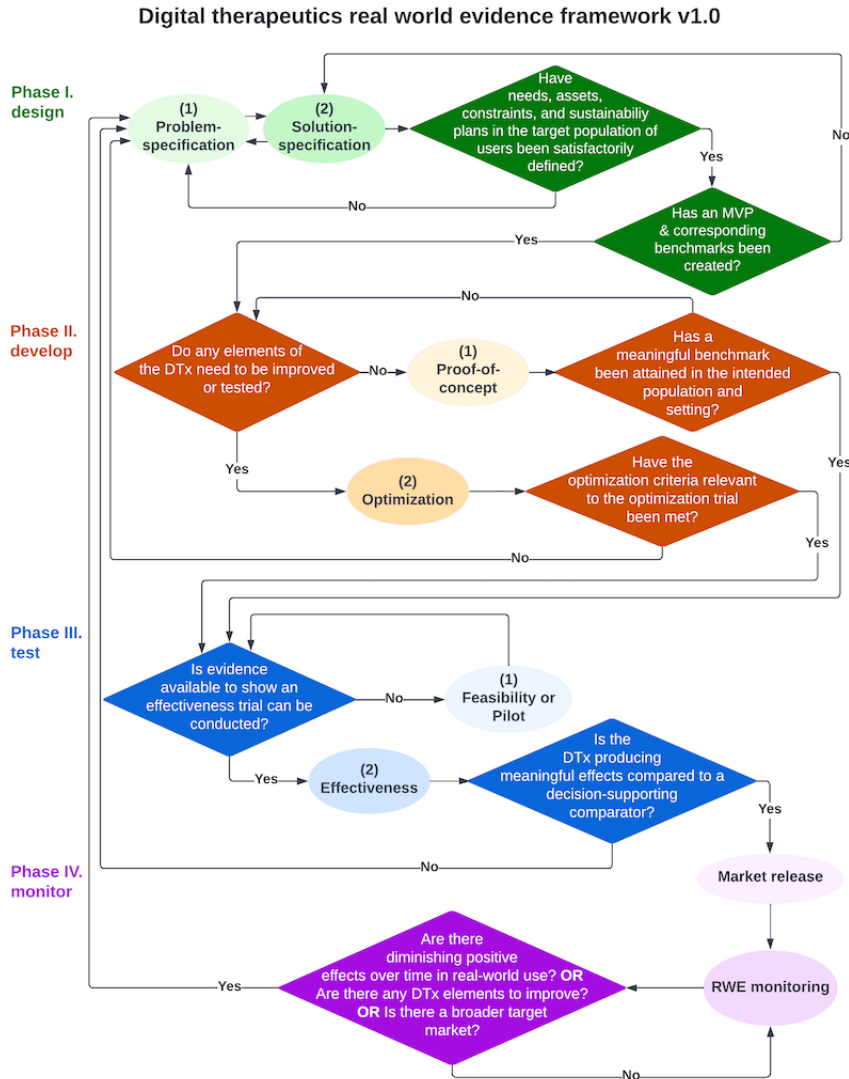


图 1. 数字治疗真实世界证据框架流程图。在数字治疗（DTx）的设计、开发、测试和监测阶段，为产生真实世界证据（RWE）提供实用、迭代和里程碑驱动的指导。椭圆形代表研究或运营活动，菱形代表决策或审查活动。MVP：最小可行产品

## 第一阶段：设计

### 概述

第一阶段的目标是设计 DTx 产品。这两个活动迭代地协同工作：（1）问题规范和（2）解决方案规范，符合以人为本设计中公认的“双钻”。问题规范包括描述现实世界的需求、限制、资产和方法，以支持未来的可持续性，包括财务和生态。解决方案规范侧重于通过敏捷开发和原型设计从低保真（例如，纸质概念和故事板）到高保真（全功能代码）原型，以迭代方式创建 DTx，这种迭代工作位于伦理实现中，

并探索在可能的情况下重用 DTx 中组件或功能的潜力，符合开放科学实践。

干预合理性声明是第一阶段和第二阶段的重点。鉴于新出现的命名建议，我们明确使用“合理”一词而不是“可行”一词。通过“干预合理性”，我们指的是关于 DTx 与目标人群和环境之间相互作用的上下文相关概率声明，例如可接受性、需求、适应当地环境的能力等（合理性目标的完整列表，注：鉴于本文在新兴命名建议之前发表，因此在本文中将其标记为可行性）。第一阶段的进展可以通过符合具体、可衡量、可操作、现实和及时（SMART）目标概念的基准规范来确定，但适用于建立基准。如果定义了至少与安全性和有效性相关的基准，并且已经生产出满足基本道德、功能和可用性要求的最小可行产品（MVP）DTx，则从第一阶段到 II 阶段的过渡是合理的。

**问题 1a: 目标用户群体的需求、资产、制约因素和可持续性计划是否得到令人满意的定义？**

这项工作指定了目标人群和设置，并回答了与 DTx 相关的其他关键问题。其基础是来自社区服务组织的 RWD，用于识别未满足的需求、流动资产（例如，与目标 DTx 相关的标准做法和计费活动）和限制（例如，可能的计费会话数和实际需求的范围，如果扩展）。除了 RWD 之外，建议在此阶段采用混合方法。这包括形成性研究，如民族志研究、焦点小组和访谈；基于社区的参与和社区驱动的方法；文献综述，例如回顾既往干预和流行病学研究；以及市场调查和分析。通过达成共识以确定利益攸关方之间是否达成总体一致意见，可以确定这些是否得到了令人满意的定义，这涉及在没有人反对的情况下做出决定。

**问题 1b: 是否创建了 MVP 和相应的基准？**

重点是迭代构建 DTx 并最终确定基准测试。在 DTx 创建方面，当一个小组提供了证据，表明 MVP 正在根据最低可用性和可访问性要求运行，并达到作为启用第二阶段活动的工具的合理阈值时，进入第二阶段是合理的。这可以通过没有“错误”并满足基本可用性要求的 DTx 来证明（例如，良好的系统可用性得分。理想情况下，应根据 STEEEP 目标建立基准以及可访问性、可持续性和可伸缩性。为了指导未来的实施，可以收集有关关键实施问题的数据。安全性和有效性需要最低限度的基准。

在设定基准时，团队应平衡相对于当前最佳实践有意义的内容与目标人群和设



置的合理目标。理想情况下，这些基准应基于 RWD，并建立一个阈值，以定义拟议的 DTx 相对于当前实践是否可以合理地安全地产生预期的效果。基准示例包括“干预 3 个月后，1% 的 DTx 用户的血红蛋白 A60c 下降了 6%”，以及“不到 10% 的 DTx 用户在干预一个月后经历了与数字治疗相关的非严重不良事件”。在定义了有效的 MVP 和基准后，该团队已经产生了过渡到第二阶段的必要信息。这里的关键方法包括敏捷或精益开发实践、原型测试和开发、快速原型测试和定性方法。看多媒体附录 1 举例。

## 第二阶段：开发

### 概述

第二阶段的目标是指导 DTx 的开发和优化。有两种类型的活动：（1）概念验证试验和（2）优化试验。从 II 期到 III 期的转变需要 RWE（由概念验证试验或优化试验产生），证明 DTx 可以在目标人群和环境中产生具有临床意义的效果，同时满足必要的实施要求。鉴于 ORBIT 是我们的主要起点，重要的是要表明我们正在重新安排这些试验的地点。具体来说，在 ORBIT 中，优化试验发生在 I 期后期（即 Ib 期）。相比之下，概念验证试验发生在 ORBIT 的 IIa 阶段。在作者看来，ORBIT 中使用的方法产生了两个问题。首先，它将许多重要活动定为第一阶段。其次，它隐含地表明，第一阶段和第二阶段的的活动从属于第三阶段的的活动（我们在讨论《框架》第三阶段时会回到这一点）。在框架中，我们解开了 ORBIT 第一阶段的活动，将它们分散到第一阶段和第二阶段，并为每个阶段（即设计和开发）的关键目的提供了更明确的标签。因此，我们的目的是为一个人如何在阶段之间取得进展提供更清晰的指导，并暗示每个阶段的独特价值，而不需要一个阶段屈从于另一个阶段；相反，该阶段是根据所需的证据生成类型来选择的。

在此阶段，RWD 应用于支持有针对性的招募和选择研究参与者，特别关注在定义目标人群时考虑健康公平性（如针对明显未充分利用当前护理标准的人群）。此外，RWD 还可用于监测在开发试验中使用 DTx 的意外后果，包括正面和负面后果。RWD 也可用于进行数据驱动算法开发，特别是与已部署的 DTx 一起使用。

**问题 2a：DTx 的任何元素是否需要改进或测试？**

概念验证试验主要侧重于干预合理性测试，以确定整个一揽子计划是否产生了有意义的结果，如第一阶段建立的基准所定义的那样。例如，优化试验可用于支持基于证据的 DTx 组件选择（析因试验），成分的细化，特别是那些随时间使用（微随机试验），并改进适应算法，以匹配根据上下文、个体差异和时间提供支持（微随机试验和序贯多项分配随机试验）。另请注意，也可以进行明确用于支持算法开发的优化试验（例如，系统识别实验或更多来自 RWD 的数据驱动算法开发）。与第一阶段一样，概念验证和优化试验可以迭代使用。确定是否需要优化取决于是否需要改进 DTx 的任何元素。如果不需要改进 DTx 包的元素，则进行概念验证试验是合适的。如果需要测试或改进 DTx 软件包的某些元素，则需要优化试验。

### **问题 2b：在目标人群和环境是否达到了有意义的基准？**

这是概念验证试验的一个基本问题，概念验证试验是行为试验中的一种新兴方法，它测试小组（例如，10-20）的 DTx 与基准（例如，70 名患者中有 10% 从高血压转变为收缩压 < 120 毫米汞柱）。之所以使用这种方法，是因为形成性工作中的小样本试验存在 2 个已知问题。首先，小样本使得使用频率推论统计量存在问题。其次，人类有确认偏见，这是指个人倾向于以与先前的信念、期望或希望相一致的方式寻找或解释证据。概念验证试验克服了这些挑战，而无需进行更大规模的试验，使用明确指定的先验基准，可以使用描述性统计进行测试。它使用基准使资源节约型研究成为可能，并具有明确的通过/不通过决策，从而降低了成为验证性偏倚牺牲品的风险。以参与者作为自己的对照的准实验、单病例或参与者内设计是概念验证试验的合适设计选项。此外，混合方法，其中定性和定量数据都与证据生成的目标和真实世界的干预实施合理性相关目标，应使用。概念验证试验提供了先验建立的明确的通过/不通过里程碑，从而降低了在不合理的情况下继续进行的风险，这在更传统的试点研究方法中很常见。如果达到基准，该小组可以转向优化试验或过渡到 III 期。如果未达到基准，则团队应考虑返回第一阶段或专注于 DTx 优化。

### **问题 2c：是否满足与优化试验相关的优化标准？**

优化是一个源自工程的概念，强调 DTx 的数据驱动改进。优化支持 DTx 出现的任何问题，例如 DTx 成本过高、未得到充分遵守、难以在实际环境中实施、目标人群无法访问等。与基准测试一样，这里的关键逻辑是指定明确的优化标准，这意味

着可以使用适当选择的优化试验来测试成功的定义。优化标准的规范是 MOST。目标是创建可衡量的优化标准，理想情况下，要考虑实际约束条件。例如，可以建立优化标准，即 DTx 仅包含具有已证明有效性的干预组件，每个客户端的部署成本低于 50 美元，或者每周与 DTx 的总交互时间保持在 30 分钟以下。这些标准可以转化为明确的通过/不通过标准，可以在优化试验中进行评估。如果满足优化标准，那么这通常可以证明进入第三阶段是合理的。此阶段的合理优化试验可能包括但不限于：A/B 测试（在技术行业中用于提高可用性），MOST 中使用的析因试验、序贯多项随机试验、微随机试验、系统识别实验，明确设计用于支持算法开发的研究和控制优化试验。Nahum-Shani 等人提供有关何时使用常见优化试验设计的指导。看多媒体附录 1 举例。

## 第三阶段：测试

### 概述

第三阶段的目标是测试 DTx 在现实世界中相对于比较器是否产生有意义的改进。有两类活动：（1）可行性或试点研究；或（2）有效性试验。与第二阶段一样，我们已经从原始的 ORBIT 模型中转移了相位标记，同时仍然尊重 ORBIT 通常倡导的证据生成类型。具体而言，在 ORBIT 模型中，可行性或试点研究在 IIb 阶段进行。在 ORBIT 中，III 期纯粹用于疗效试验，以测试干预措施是否会影响健康结果。我们有意在框架中重新标记了每个阶段，以允许每个阶段的工作进行，并产生有价值的见解，没有一个阶段被视为从属于其他阶段。因此，我们试图让开发阶段的活动在证据生成方面具有独特的价值。我们建议这种思维转变，以明确指出每个工作阶段的关键、独立的重要性，尤其是第二阶段的开发，这完全可以作为持续质量改进的严格方法永久使用。虽然是推测性的，但我们认为，ORBIT 和相关证据生成模型隐含或明确地将早期阶段视为从属于 III 期试验，特别是理想条件下的疗效试验，发出了一种信息，即以牺牲其他证据为代价来优先于一种类型的证据。这是有问题的，因为其他阶段的证据对于促进现实世界的实施和健康公平尤为重要。此外，将一种类型的证据优先于其他类型的证据会建立科学知识中单一方法偏差的风险。这给培养可信赖的科学知识带来了问题，因过分强调某一特定类型的证据而降低对任何共识陈述的信心，并可能减缓学习和进步的步伐。当证据生成优先考虑在理想条件下

进行的测试时尤其如此，这是新干预措施的宝贵焦点。当小组正在开发新的干预措施时，他们应该使用 ORBIT 模型，因为它强调确保产生适当的证据以完成高质量的疗效试验。在框架的第三阶段，我们的重点是测试 DTx 包是否在现实世界中产生有意义的结果，以促进具有高生态有效性的证据生成。因此，在框架中，我们偏向实用主义，通过关注有效性试验，将基准添加到由 RE-AIM 指导的修改后的 CONSORT（报告试验综合标准）图中来证明泛化主张、使用面向决策的比较器选择以及新兴的功效计算最佳实践的合理性。此外，使用混合临床试验，其重点是测试有效性和实施结果可以作为框架第三阶段测试中使用的另一种选择。

即使在 RWE 的背景下，我们也认识到实用主义和解释性知识之间的经典张力，如 PRECIS-2 所示（例如，招聘、资格和设置）。对于上下文不变的干预措施，例如疫苗，解释性知识对于产生强大的内部有效性和可推广的知识往往非常有价值。此外，对于高度新颖的干预措施，解释性知识对于确定信号是否存在于新干预措施的理想条件下很有价值。为了指导 DTx 现实世界环境中使用规范的证据生成，我们建议偏向于实用主义而不是解释性知识，以支持生态有效知识作为增加可推广知识可能性的方法。认识到，就像在传统审判中一样，在根据工作目标和已知情况进行的每次审判中，必须平衡这种紧张关系。RWD 应用于支持招募，特别关注在招募真正具有代表性的样本时考虑健康公平。通过明确定义有意义且可实现的覆盖率和采用率基准，可以支持对试验中任何代表性声明的信心，从而支持可推广性，这些基准可以在修改后的 CONSORT 图中进行衡量和报告。此外，一旦 DTx 被广泛部署，RWD 可用于运行模拟临床试验，以测试在现实世界环境中的有效性。

### **问题 3a: 是否有证据表明可以进行有效性试验?**

这是可行性或试点研究的一个关键问题，用于为未来的有效性试验铺平道路。可行性研究检查是否可以以及如何进行拟议或计划的有效性试验，但不要求与未来试验相似。请注意，我们明确使用“可行性”一词仅指代有针对性的未来全动力试验的属性，这与 2010 年 CONSORT 关于临床试验命名法的建议一致。“可行性”一词有时用于指代有关干预的问题，例如它是否可接受、是否有足够的需求或是否可以融入现实世界的背景。为避免混淆，我们将这些目标称为干预合理性。来自科学团体的新建议，例如 2010 年 CONSORT 建议和其他与数字健康更相关的建议，建议使用“可行性”一词来描述特定类型的研究（例如 III 期临床试验）在特定情况下可以

由调查小组以足够的严谨性和保真度进行的可能性。基于此，我们将尊重这一新出现的共识，并仅使用术语“可行性”来指代与上下文相关的概率声明，即特定群体可以在特定环境中进行有针对性的研究，并且具有足够的保真度，以便从中得出结论。同样，我们使用新兴的命名约定，并保留术语“试点”来指代特定类型的可行性试验，该试验实施了完全动力试验的确切最终完整协议，但参与者较少。因此，试点研究的目标是收集有关如果进行全面试验，数据质量足以做出可信推论的可能性的信息。如果有证据表明有效性试验的可行性，团队可以直接进行有效性试验。如果没有这些证据，那么团队应该考虑在有效性试验之前进行可行性研究或试点研究，以增加在进行试验时以足够保真度进行的可能性，以提供足够的质量证据来指导决策。

### **问题 3b：与支持决策的比较器相比，DTx 是否产生了有意义的效果？**

DTx 的复杂性为概括性索赔建立了更高的证据标准。通过概括，我们特别关注可传播性，这意味着从给定研究样本中收集的见解与所述人群和环境相关的程度。最近对健康行为、认知过程和情绪的研究表明，行为、认知和情绪具有多种情境影响，可能因人而异，并且在个体内部随时间波动。因此，旨在产生关于 DTx 有效性的可推广知识的研究，包括给定的 DTx 在何处、对谁以及何时有用，需要考虑这些因素。鉴于 DTx 证据制作的这些复杂性，很难确定可传输性。我们建议，首先，使用修改后的 CONSORT 图，该图整合了 RE-AIM 框架的见解，其次，建立与合理设置和参与者的百分比相关的基准，并完成研究。这个修改后的 CONSORT 图提供了一种方法来量化样本可能代表或可能不代表所述人群和环境的程度。例如，符合条件的人群与入组的患者数量之间存在很大差异，那么可运输性声明将是值得怀疑的。与本框架中的其他阶段一样，建议先验指定与修改后的 CONSORT 图相关的可实现基准（例如，80%的合格诊所将参与，80%的合格工作人员将参加，50%的合格参与者将被注册）。和以前一样，这些基准需要平衡雄心勃勃的需求，同时根据已知情况实现。只有达到基准，才能证明可运输性声明是合理的。修改后的 CONSORT 图上的这些基准应从 RWD 派生。

由于这是一项有效性试验，因此比较选择应支持现实世界的决策。例如，如果临床或社区合作伙伴拥有当前的护理标准，并且他们正在考虑用 DTx 替换它，则护理标准应该比较器。或者，如果 DTx 能够满足新的需求领域，则进行阶梯式楔形

试验，其中 DTx 在诊所中分阶段发布，可以考虑。有关比较器选择的详细指南，请参阅 NIH 专家小组建议。对于 DTx 检测，选项包括但不限于人与人之间的随机对照试验，包括远程随机对照试验、整群随机对照试验、阶梯式楔形试验，以及，当有足够的 RWD 可用时，使用模拟临床试验可以考虑。

我们还建议在功效计算中使用最佳实践建议，这些建议特别不依赖于功效不足的研究来推断效应大小。相反，建议建立 2 个效应量估计值、一个具有临床意义的阈值和一个可以在试验中观察到的合理效应量。临床意义阈值是感兴趣的最小效应量，这将影响基于对明显差异的明确性确定的临床决策。该临床意义阈值应由 RWD 告知，并且可以从 I 期定义的有效性基准中转换。合理的效应量是进行试验时最有可能观察到的效应量。这种合理的效应量可以部分地从概念验证试验的结果中得到信息，特别是如果达到的基准与临床意义的阈值完全匹配。也就是说，鉴于小样本量的不可靠性，应使用 RWD 和先前试验的效应量，这些试验与拟议的研究最相似，用于确定合理的效应量。如果合理的效应量等于或高于临床意义的阈值，则需要进行试验。如果合理的效应量低于临床意义的阈值，则不应进行试验，因为收集的结果不足以提出令人信服的论据来改变临床实践。

如果未达到修改后的 CONSORT 图的基准，或者 DTx 和对照组之间没有观察到临床显著差异，则返回 I 期或 II 期活动是合适的。如果观察到基准和临床意义的差异，则可以将结果提交给监管机构进行官方审查。如果试验是以合乎道德和负责任的方式进行的，并且结果是积极的，那么监管机构可以对 DTx 进行认证，并允许 DTx 向 III 期试验中研究的人群和环境进行营销。看多媒体附录 1 举例。

## **第四阶段：监控**

### **概述**

第四阶段的目标是监测 DTx 在现实世界中的使用情况，使 DTx 实施者能够通过从其临床或社区合作伙伴那里收集的额外 RWD 来改进 DTx，并通过逐步的额外评估来支持 DTx 目标市场的扩展。这类似于传统的非 DTxIV 期活动，包括 RWD 与药物的结合。

**问题 4：在实际使用中，随着时间的推移，积极影响是否会逐渐减弱？是否有任何 DTx 元素需要改进？是否有更广阔的目标市场？**

如前所述及其他情况，DTx 的持续改进不仅是 DTx 所希望的，也是必需的。例如，用户界面对技术的期望和应用程序编程接口的使用推动了技术的发展。在 1990 年代设计和测试的 Web 应用程序，如果它没有不断更新以满足不断变化的用户期望，并与相关的应用程序编程接口保持同步，那么充其量只会被认为是“旧的”，最坏的情况是将无法工作。因此，需要为这些更新使用预先指定的质量控制方法，这可能是监管指南可能有所帮助的一个领域。例如，关于 DTx 的累积变化何时需要运行另一项临床试验，存在积极讨论。

有鉴于此，任何“最终”临床试验的概念（传统上使用的概念）都不适合 DTx。收集有关 DTx 何时满足 STEEEP 和前面列出的相关标准的期望的实用方法对于长期监控至关重要。为了支持这一点，可以从动态可持续性框架中收集科学实践的实施，特别是持续监测、深思熟虑的适应和严格的持续质量改进指导的策略。通过持续监测，可以观察到潜在的效益递减问题（标记的电压降），并用于激发响应。例如，如果有效性水平低于某个预定义的阈值，监管机构可以为 DTx 提供持续营销的限时窗口，同时还要求 DTx 公司与临床或社区合作伙伴重新建立合作伙伴关系，并重新参与流程的早期阶段。随着这种潜在风险的迫在眉睫，它可以激励 DTx 公司在其他 2 个问题的指导下进行持续改进，并保持互惠互利的合作伙伴关系。

这些建议符合世界卫生组织关于监测和评估数字卫生干预措施的建议。根据世界卫生组织的说法，数字健康监测的 4 个主要组成部分（即功能、稳定性、保真度和质量）应指导持续监测，这些问题映射到我们提出的问题：

- 在实际使用中，随着时间的推移，积极影响是否会逐渐减弱？
  - （质量）干预的内容和实施是否足够高质量以产生预期的结果？
  - （质量）干预措施的效果和一致性如何？
- 是否有任何 DTx 元素需要改进？
  - （功能）系统是否按预期运行？
  - （稳定性）系统是否始终如一地按预期运行？
- 是否有更广阔的目标市场？
  - （富达）实地执行的现实情况是否改变了系统的功能和稳定性，使干预偏离了

预期的预期？

正在探索用于上市后监督的 RWE，并且正在阐明与 DTx 相关的机会和陷阱，并应在 DTx 监管方面加以考虑。<sup>48]</sup> 监测可能需要为证据生成的所有关键目标（例如，有效性、安全性和公平性）设定基准，作为在第四阶段培养更严格的监测工作和降低确认偏倚风险的途径之一。

如果 DTx 实施者认为他们的 DTx 可以支持比第三阶段批准的更多样化的市场份额，那么在第四阶段收集的 RWD 可能有助于 DTx 实施者加速这种扩展。例如，监测可用于确定 DTx 的合理新人群、环境或需要改进的领域，特别是如果与其他社区服务组织合作伙伴一起进行，这些合作伙伴可能有提供者将 DTx 开具用于“标签外”用途。在第四阶段监测期间改善证据制作的一种合理方法是将证据制作更多地集中在测试和改进 DTx 的要素（例如，干预组件和适应算法）上，而不是 DTx 包上。更详细的理由详见其他专题。第二个机会是将活动和努力与正在进行的行为本体论工作联系起来，以促进各种 DTx 之间更好的知识比较。话虽如此，RWD 和 RWE 的持续监测标准正在迅速发展；因此，这是继续工作的关键领域。看多媒体附录 1 举例。

## 讨论

### 概述

该框架为寻求可持续部署 DTx 以在现实世界中使用的团体提供指导，并可能有助于监管和资助实体为 DTx 提供支持和监督。我们承认，《框架》尚未经过严格审查，需要开展更多工作来确定其价值。这包括确定该框架的使用在 DTx 应用的特定领域是否具有更大或更小的效用，例如用于心理健康、行为健康的领域，或作为癌症、肌肉骨骼疾病和心血管疾病等慢性疾病的药物学和其他干预措施的辅助手段。我们不知道为什么存在这种差异的具体原因，但随着未来发表的 DTx 研究报告的出现，这些差异可能会变得明显。

另一个问题涉及该框架如何协助评估该领域已有的 DTx，包括不符合 DTx 定义的数字健康工具。DTx 大规模可持续部署的时间越长，模拟临床试验方法就越有可能用于根据 STEEEP 标准研究 DTx。这样一来，通过 RWD 的模拟临床试验，可以进一步提高证据生成的效率。未来的工作将受益于继续关注模拟临床试验最佳实践的精



细开发，以提高学习的速度和资源效率。

关于数字健康工具，这些工具通常建立在基本的行为改变技术之上，例如自我监控和目标设定，这些技术有数十年的证据来指导其设计和实施。当存在这样的情况时，举证责任应该是证明为什么目前的证据已经不够充分。这些研究最有可能的差距可能与证据不足有关，证明它们在广泛的用户或环境中的有效性，因此有针对性地调整框架以填补这些差距可能是最好的方法。例如，未来的工作可以探索如何使该框架适用于社区组织和社区服务福利机构，如基督教青年会或犹太家庭服务，以及未由医疗保健系统实施或与医疗保健系统合作的企业健康和相关健康计划。

在认识到这些局限性后，我们在下面扩展了与该框架相关的三个未来工作领域的必要性：（1）使用 RWD 如何促进健康公平；（2）培养可信赖的伙伴关系，促进框架的使用，作为促进健康公平的次要途径；（3）在监管和资金方面提出下一步建议。

## 通过后轮驱动促进健康公平

### 概述

我们认为，提高有效使用 RWD 的复杂性可以成为克服目前在卫生保健方面面临的一些主要挑战的关键工具，包括识别和解决健康差异，以促进所有人的健康公平，并促进更有针对性和资源效率的证据生成。RWD 提供所需的信息，以明确一般未满足的需求，以及当前做法未产生预期结果的个人、社区和人群的需求。这有助于集中资源支出和努力减少健康差距。

未来的工作可以推进 RWD 的使用，以推动基于证据的解决方案的开发，为最需要帮助的社区提供服务。基于 RWD 的具有临床意义的基准提供了一种指导 DTx 开发的方法，无论是针对单个 DTx 还是对于整个 DTx。这将给 DTx 带来压力，不仅要复制现有的护理标准，还要改进它们。事实上，RWD 可用于在各种证据生成目标（例如有效性、安全性和公平性）中建立基准，以提供衡量、监测并推动个人和群体健康公平进展所需的基础数据。

### 培养值得信赖的伙伴关系

如上文介绍该框架的章节所述，我们建议采用三方使用该框架，包括一个致力于维持 DTx 的实体、一个 RWD 来自的社区服务组织，以及一个在 RWE 评估工作方面

具有适当专业知识的实体。虽然这些条件可以在资源充足的环境中得到满足，例如学术医疗中心，但我们建议有机会通过历史上可能没有密切合作的团体之间的伙伴关系来实施该框架，例如与联邦合格健康中心合作并得到学术合作伙伴支持的行业合作伙伴，如所示多媒体附录 1。

必须承认所有有关行为者的可信度是任何证据制作方法的基本起点。这不仅包括认为信任可以通过有效的沟通来实现，而且信任的核心是承认和集中伦理、包容和公平作为工作的核心指导原则。为此，我们建议使用最佳实践来培养和维持已经划定的伙伴关系，例如基于社区的参与式研究、以患者为主导的创新、社区驱动设计、社区心理学实践，以及合乎道德的数字健康研究实践。可以使用在 FDA 预认证计划中进行形式测试的确定企业可信度的方法，包括卓越评估和简化的审查要素（例如，真实世界的绩效计划和审查决定信息）。数字健康检查表还可能有助于指导与 DTx 相关的证据制作的道德实践，涉及可访问性、隐私、数据管理、平衡风险和收益等问题，所有这些都基于基本的道德原则，包括尊重人、仁慈、正义以及尊重法律和公共利益。

## **监管和资金问题**

我们鼓励 DTx 的监管机构和资助者探索该框架是否有助于指导他们的工作。该框架中体现的原则可用于建立对 DTx 的普遍监管期望。澄清这些期望有助于让多个 DTx 开发商和采购商在 DTx 使用的整个生命周期中实现和保持适当的质量标准方面“达成共识”。同样，DTx 研究和开发的资助者，如美国国立卫生研究院（NIH）、医疗保健研究与质量局（Agency for Healthcare Research and Quality）、以患者为中心的结果研究所（Patient-Centered Outcomes Research Institute）和卫生资源与服务管理局（Health Resources and Services Administration），可以鼓励申请人使用该框架，如果他们这样做，则展示他们如何提出实现该框架所包含的基准。

## **结论**

该框架旨在改善证据生成和 DTx 在现实世界中的可持续部署。该框架提供了有

关如何设计、开发、测试和监控 DTx 的指导，无论是在 DTx 开发的早期阶段，还是在实际环境中使用。我们希望该框架能够帮助解决 DTx 常见的问题，包括 DTx 吸收率低、长期可持续性以及对健康差异的关注不足。总体而言，通过 DTx 公平地改善个人和人口健康有相当大的机会，我们希望该框架能够为此做出贡献。

**\*注：原文和译文版权分属作者和译者所有，若转载、引用或发表，请标明出处。**

译文二：

## 对数字治疗保险的建议：美国付款人想法的定性研究

Ainhoa Gomez Lumbreras, Jason T. Hurwitz, Xi Liang, PharmD, Sierra Schippers, PharmD, Katie Phillip, PharmD student, Sandipan Bhattacharjee, BS Pharmacy, Heidi C. Waters, Daniel C. Malone, BS Pharmacy, 徐健（译）

### 概要

现在有很多数字治疗产品正在开发和销售，但是这些产品并未被广泛列为医疗保险的福利。由于证据、政策变化、账单以及处方或非处方状态等问题，这些产品的承保范围仍然不确定。

### 对政府管控的医用药房的影响

数字治疗产品是一项新兴技术，在承保和报销方面仍存在挑战性问题。本研究结果将有助于为付款人是否制定计划以及如何纳入数字治疗的决策提供信息。

数字治疗(DTx)产品在过去十年中出现是作为旨在预防、交付或治疗医疗状况的软件/设备，数字治疗联盟将DTx描述为“基于证据的治疗干预措施，由高质量的软件程序驱动，以预防、管理或治疗医疗障碍或疾病”。在数字健康领域，2017年以来，DTx产品增长最快。美国食品和药物管理局(FDA)已经评估了许多DTx产品，并批准了一些产品上市。2020年，FDA创建了数字健康卓越中心，通过促进负责任和高质量的数字健康创新，使利益相关者能够推进医疗保健目前，许多DTx产品被用于治疗或辅助治疗行为/精神健康状况和糖尿病，还有一些DTx产品正在开发中，以解决许多其他疾病，如泌尿功能障碍或眼科。

数字健康产品的快速发展已经超过了政府和政策制定者制定评估这些产品的指南和程序的速度。所有DTx产品是否都需要监管许可取决于两个因素：DTx产品呈现的风险水平和/或通过临床评估进行的声明验证。由于DTx产品的独特性，DTx应用的覆盖范围以及关于如何评估、营销、提供和覆盖患者的研究存在相当大的不确定性。2021年，管理式医疗药房学院举办了一个合作伙伴论坛，讨论管理式医疗组织如何评估其价值以及如何适应承保福利。与会者指出了几个挑战，例如缺乏

定义、分类和监管途径。确定的 DTx 覆盖率问题（例如，DTx 批准、评估覆盖率的机构以及做出决定的证据）指导了我们的研究。鉴于 DTx 产品的不确定性，重要的是要了解付款人对这些产品的看法以及将影响纳入医疗保险福利的因素。

本研究的总体目的是从美国付款人和承保决策者的角度来研究可能影响 DTx 产品健康保险承保范围的因素和特征。我们试图了解有关 DTx 产品覆盖范围的意见、态度和经验。

## 方法

### 研究设计

这是一项于 2022 年 8 月至 10 月进行的非介入性横断面定性研究。为了深入了解影响 DTx 产品覆盖率的因素，我们使用了一系列由讨论指南促进的焦点小组来探索参与者对 DTx 产品的信念和动机我们遵循定性研究报告的统一标准图 1 显示了整个研究流程图。

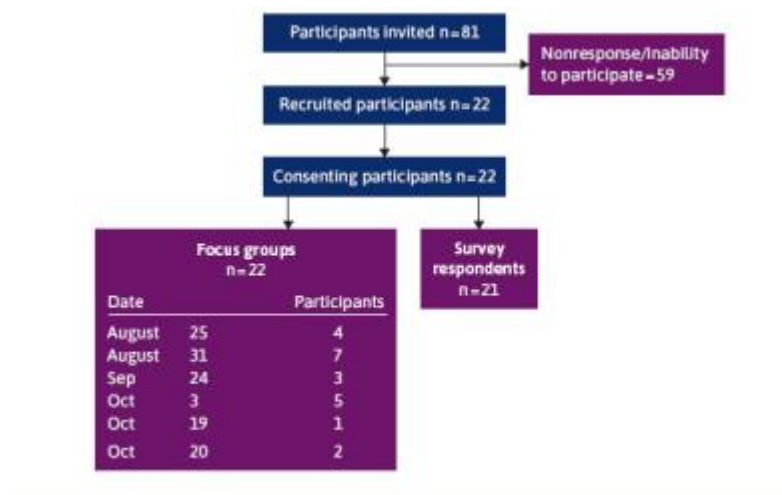


图 1 数字治疗研究流程图

为了确定付款人对 DTx 产品覆盖范围的意见，我们采用了两个阶段过程，包括（1）会前调查，以收集参与者的专业特征和对 DTx 产品覆盖范围的认识/评估/知识，以及（2）焦点小组讨论，以收集付款人对 DTx 产品覆盖范围的看法。这个过程使我们能够在焦点小组之前捕捉个人的看法，以最大限度地减少偏见，同时仍然深入了解到感兴趣的主体。

### 会前调查

在参加焦点小组讨论之前，向所有参与者发送了一份在线问卷，调查 DTx 产品的当前覆盖范围、DTx 产品可以覆盖的潜在迹象以及可能影响覆盖可能性和安全问题的属性（调查问题见补充图表 1，可在在线文章中找到）。会前调查还收集了参与者的人口统计、专业角色和组织特征。

## 焦点小组讨论指南

为了促进和规范焦点小组讨论，我们根据之前对 DTx 产品的研究制定了半结构化讨论指南。本研究的目的是确定影响健康保险计划对 DTx 产品覆盖率的重要问题。焦点小组讨论了以下主题：DTx 产品证据、FDA 审查程序、药房或医疗福利承保范围、福利设计/政策、其他障碍、独立产品、适应症、承保期限、报销流程、处方或非处方，以及立法的潜在影响。

## 招聘

受雇于政府医疗保健机构、健康保险公司、药房福利经理和福利顾问的药剂师和医生的有目的（非概率）样本被邀请参与这项研究。通过专业网络、滚雪球抽样（使用参与者的关系）和便利抽样（那些愿意参与并可以参加焦点小组讨论的人），通过研究首席研究员的电子邮件联系了潜在的参与者。根据研究人员之前与付款人代表进行研究的经验，选择了 20 至 25 人的样本。该样本旨在包括代表一系列雇主组织的医生和药剂师，从小到大的受益人和参保人类型。

## 伦理学

所有参与者在参与前都收到了知情同意书并返回了签署的同意书。犹他大学人类受试者保护计划审查并批准了该研究和相关材料。只有研究团队和参与者参加了会议；研究发起人不得参加会议，也不得访问焦点小组的录音和成绩单。此外，参与者被告知参与是保密的，研究申办者对参与者不知情。

## 纳入和排除标准

被纳入研究的参与者需要有设计或管理健康保险福利的经验。这些人可以是现任或前任药房或医疗主任或代表一系列健康保险组织的经理，包括区域健康计划、国家计划、药房福利经理、健康维护组织和福利咨询小组。除专业要求外，所有参与者必须年满 21 岁，并能用英语交流。目前在拥有 DTx 产品的公司工作或在医疗保健福利决策中没有角色的参与者没有资格参加该研究。

## 程序

我们以虚拟方式举行了焦点小组讨论，每次最多有 5 名参与者。如果参与者表示愿意参与，但与焦点小组的时间有日程安排冲突，他们可以参加单独的一对一访谈。

## 数据分析

我们使用 Microsoft Excel (Microsoft Corporation) 来分析问卷回复的描述性统计。对连续变量进行描述性统计 (n、平均值、SD、中位数、最小值和最大值) 估计，并估计分类变量和名义变量的计数和百分比。我们获得了参与者的许可，可以记录每个焦点小组讨论，然后验证自动生成的成绩单的准确性。研究人员对焦点小组的成绩单进行了全面阅读，并使用 ATLAS.ti 软件 (ATLAS.ti GmbH; 第 22 版) 开发了代码列表。然后，定义这些代码的子主题，并重新组织最终列表以形成带有数据点的类别，这些数据点为每个问题提供了有见地的答案。

## 结果

在被邀请的 81 名参与者中，22 名同意参加 (参与率 27%)。共有 21 名参与者回答了在线问卷，22 名参与者参加了焦点小组 (1 名参与者因个人原因未完成问卷)。在 2022 年 8 月 25 日至 10 月 20 日期间进行了 5 次焦点小组会议和 1 次个人访谈。平均会议时长为 75.5 分钟 (SD=18.9)。

## 参与者特征

参与者主要是 50 岁以上的男性 (n=14, 67%) (n=16, 76%) 和高加索人 (n=17, 81%)。参与者的背景是药剂师 (n=18, 86%) 或医生 (n=3, 14%)。超过四分之一的与会者 (n=7, 34%) 表示，他们的组织在国家一级提供服务。大多数参与者在健康福利领域有 16 年或更长时间的经验 (n=18, 86%)，并将自己的 DTx 产品/应用经验评定为 59.7 (SD=29.6)，范围从 0 (非常低) 到 100 (非常高)。完整的人口统计和职业特征见表 1。

表 1 参与者和组织特点

特性	N=21
年龄, n (%)	
21-29 岁	-
30-39 岁	1 (5)

<b>特性</b>	<b>N=21</b>
40-49 岁	4 (19)
50-59 岁	9 (43)
≥60 年	7 (33)
<b>性别, n (%)</b>	
女性	6 (29)
雄	14 (67)
不想回答	1 (5)
<b>种族和民族, n (%)</b>	
亚洲/太平洋岛民	3 (14)
白人/白种人	17 (81)
失踪	1 (5)
<b>纪律, n (%)</b>	
药剂师	18 (86)
医生	3 (14)
专业执照年限, 平均值 (SD)	29.1 (10.0)
<b>职位名称, n (%)</b>	
临床药师	3 (14)
顾问	4 (19)
医疗领导	3 (14)
药房领导	11 (52)
<b>健康福利年限, n (%)</b>	
<15	3 (14)
≥15	18 (85)
<b>组织, n (%)</b>	
管理式医疗组织	11 (52)
健康福利顾问	4 (19)
PBM 的	3 (14)
HMO/健康计划	2 (9)
药房服务机构	1 (5)
<b>服务级别 (可以选择多个), n (%)</b>	
当地	4
州	6
地域	13
全国性	7
<b>按组织服务的区域 (可以选择多个), n (%)</b>	
东北	12 (57)



特性	N=21
中西部	10 (48)
西	14 (67)
南	10 (8)
健康计划涵盖的成员总数，平均值 (SD) / 最小值-最大值	8,635,632 (17,502,855)/120,000-65,000,000
DTx 产品使用经验 (0=非常低到 100=非常高)，平均值 (SD)	59.7 (29.6)
<b>阅读的有关 DTx 产品的文章范围，n (%)</b>	
没有	1 (5)
<5	13 (62)
5-10	4 (19)
11-20	2 (9)
≥21	1 (5)

DTx= 数字治疗；HMO=健康维护组织；PBM=药房福利经理

## 感兴趣的主题

根据评论/提及的数量，最常讨论的话题是“证据”（67, 14.6%），因为参与者多次强调需要研究的质量和长度来证明 DTx 产品的有效性和安全性。第二个被提及最多的主题是“DTx 覆盖的障碍”（60, 13.1%）。编码主题的完整分布如图 2。“覆盖时间”（16, 3.5%）、“独立 DTx 产品”（独立 DTx 产品不打算与药物联合使用以获得治疗效果）（15, 3.3%）和“编码”（11, 2.4%）是讨论最少的话题。补充图表 2 总结了每个主题的子主题分类。在 3-5 李克特量表中，参与者对最有可能导致产品被覆盖的属性的评级是“诊断或支持医疗状况的护理”（平均 1.0 [SD=1.4]）。在 2-9 李克特量表中，与 DTx 引起的不良反应问题相关的关注程度为 1.0 (SD=1.5)，从不关注 (1) 到非常关注 (5)。这些问题的完整结果见补充表 1。

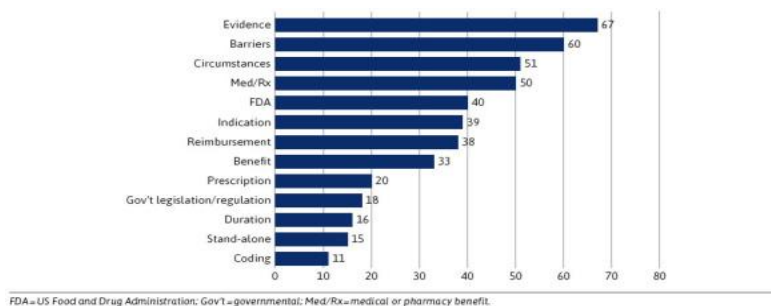


图 2 焦点小组参与者提到的主题：独特报价的数量

**需求证据。**几乎所有受访者（n=19, 90%）表示，他们需要进行临床试验来考虑产品的覆盖范围。与会者表示，目前缺乏关于 DTx 产品的证据，并强调需要高质量的证据来包含这些产品。多次提到需求证据，包括从成本效益角度支持增值或附加效益的功效和有效性：

- “我的意思就像处方药一样。如果它没有临床试验数据，我们就不会覆盖它。”

- “…有证据表明它会影响有意义的健康结果和卫生资源利用。”

付款人认为传统的临床证据被认为不足；参与者希望获得有关资源使用和成本的证据。一些评论包括以下内容：

- “因此，他们需要的证据是总护理成本，包括治疗成本和结果，而不仅仅是结果。”

- “他们倾向于做有限的研究，专注于临床终点。他们没有关注的是卫生资源利用率的降低。”

参与者表示，他们希望获得有关 DTx 产品耐用性和通用性的证据。

- “…因发表的证据有限，我们没有看到长期的价值主张和长期有效性。”

- “…耐用性及其他，看看 8-12 周后的样子。”

- “什么人群，你知道多久了，他们使用这项技术？效果的持久性或粘性如何，并从飞行员那里获得见解？在我们弄清楚之前？有 ROI（投资回报率）吗？我们如何部署它？”

还讨论了研究类型和方法。

- “他们通常也不大，他们不会在 52 周内给我们答案。”

- “…设备和程序是否经过审查？它们通过医疗技术，直到有真实世界的证据支持它们的功效，它们才会被覆盖。”

- “我们将研究临床试验，随机对照试验，这些都不是可穿戴设备。”

**当前和未来的覆盖范围。**超过一半的参与者（n=12, 57%）不知道他们公司目前涵盖的 DTx 产品。一些参与者强烈表示，他们不打算在未来承保 DTx 产品，而其他参与者可能会在证据足够有力或财务风险较低的情况下承保 DTx 产品。一位与会者特别讨论了提供 DTx 软件许可证作为覆盖选项的潜力，以更好地控制访问，从而控制成本：

• “我们没有采用这些数字治疗，特别是被他们试图在药房方面获得的方法所强迫，因为我们根本不将其视为一种药物.....”

• “我们把它留给.....健康计划方面...如果他们想掩盖它.....我们将代表他们支持管理，以将其付诸实施，并且正在显示适当的处理。

• “你基本上要么在网站许可的基础上许可它，要么在每个成员每月的基础上许可它，你控制对它的访问。就像他们控制对我们许可的任何其他软件的访问一样。所以，我不必知道它会对我们给予它的一个成员起作用。

**DTx 在承保政策中的位置。**由于 DTx 产品作为无形产品的独特性，受访者不确定报销是否应通过医疗或药房福利进行。当被问及哪个治理机构将评估 DTx 产品时，大多数人认为可能是药房和治疗委员会 (n=15, 71%);然而，一些参与者回答“其他” (n=6, 29%)，表明他们不确定，或者药房和医学委员会都可以评估 DTx 产品。

• “从简单性的角度来看，从运营的角度来看，添加药房更容易。患者也可能会支付一些费用，这也可能有助于他们参与其中。

• “如果产品符合药房条件，那么通过药品利益，反之亦然，取决于产品。”

在代表药房福利经理的参与者中，他们强烈倾向于通过药房提供福利。共有 7 人 (33%) 是药房福利覆盖的支持者，因为操作简单且成本高。一个人表示，医疗福利将是一个更好的承保途径，而其余的参与者则表示，这将取决于其他因素。背景因素会影响产品是否符合药房条件，是否被视为耐用医疗设备 (DME)，或产品用于治疗疾病状态。参与者被特别询问 DTx 产品的处方状态是否是承保要求。大多数参与者广泛支持要求处方才能获得访问权限，但不是全部。如果 DTx 产品要包含在药房福利范围内，则需要处方状态。图 3 显示了他们认为哪个机构将评估 DTx 覆盖率的完整结果。

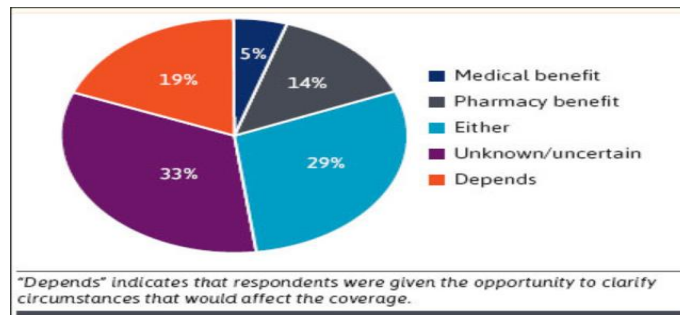


图 3 参与者对数字治疗应报销哪些好处的意见

- “若它被 FDA 批准为处方设备，它可能会通过药房。如果不是，它可能是医疗的，甚至可能是 DME？我们还没有走到那一步。”

**FDA 法规和待定立法。**当被问及 FDA 的作用时，14 名（66.7%）受访者表示，他们需要 FDA 对 DTx 产品进行评估，才能考虑将其纳入保险范围，特别是如果它要根据药房福利获得批准。另一些人则表示，FDA 的评估是有用的，但不一定是覆盖面所必需的。与会者认为 FDA 的审查支持承保范围，但一些付款人指出，除了 FDA 的要求之外，还需要证据来考虑 DTx 产品的承保范围。发言内容如下：

- “…即使它被 FDA 批准，我们仍然需要更多的证据。这就是标准。”

- “这并不意味着我们必须仅仅因为它是处方药或 FDA 批准而承保它……如果所有药物没有很好的价值，我们不会涵盖它们。”

参与者被问及要求医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）承保 DTx 产品的未决立法（在研究时，即 2022 年秋季）是否以及如何影响他们的承保政策，包括商业部门的承保范围。尽管公共部门计划将被要求根据 CMS 的任务涵盖 DTx，但与会者认识到，当通过影响 CMS 的立法时，会对医疗保健部门的其他组成部分产生下游影响。因此，对于 CMS 任务是否会延续到商业范围，意见不一。与会者的意见包括以下内容：

- “它没有强制要求商业报道，但它肯定有帮助。”

- “如果你为一个被授权的业务线而不是另一个业务线覆盖它，那么光学系统看起来会很糟糕。”

**报销机制。**付款人之间关于 DTx 产品报销/计费的讨论表明，可能有多种报销途径，但途径仍不明确。鉴于许多政策不包括非处方产品的报销，许多健康计划都需要处方来报销 DTx 产品。与会者普遍认为，需要一个编码系统，而现行程序术语（CPT）代码或国家药品代码（NDC）将是确保报销的最有效方法。

- “有时它只是归结为你如何计费……有 CPT 代码吗，有 NDC 吗？…它的操作部分……有时是一个挑战。”

- “如果有相关的编码……然后通常，它是与在设备上培训或从设备下载数据相关的程序的 CPT 代码，或者它可以是医生代码的辅助工具，这是协作实践的一部分。”

风险分担协议被讨论为另一种潜在的承保选择，付款人承认，如果患者不按预期使用产品，这些协议可能会限制付款人的财务风险。一位与会者指出

- “...也许需要某种退款或风险分担，我认为这也会减轻很多担忧。”

**覆盖面和证据需求的促进者和障碍。**与会者提出了许多可能影响 DTx 产品潜在覆盖范围的问题，包括对治疗效果的持久性、产品成本和报销/支付机制的担忧。其他问题包括 DTx 产品在患者参与/依从性和政府监督方面的作用。几乎所有焦点小组讨论都讨论了缺乏 DTx 定义以及认为 DTx 产品不是“真正”治疗的想法，这是覆盖的障碍。一些参与者不愿意提供 DTx 产品的报道，因为他们认为它们是“应用程序”，并且认为许多应用程序可以免费下载。

- “这将回到雇主团体，他们的看法是这些是游戏化程序，是应用程序，而且.....它们实际上不是治疗方法，所以说服它们应该被覆盖将是困难的。”

与会者对使用 DTx 产品的患者的治疗效果持续时间以及付款人需要为使用 DTx 产品的患者购买应用程序的频率表示担忧。参与者担心，如果患者不使用 DTx 产品，则需要为多个“会话”付费。一些付款人表示，他们将在保险期限内遵循标签作为指南。其他人特别提到需要额外的证据，4 名与会者建议应该开展试点计划，以确定健康计划的投资回报率。三名与会者表示，他们观察到正在实施的试点方案。试点计划可以帮助减轻付款人对 DTx 产品价值的担忧，正如下面所示的几个人所暗示的那样（引述来自不同的个人）。

- “如果你愿意做试点，甚至可能报销这些，因为它们有临床益处和抵消，那就更容易了.....”

- “我确实认为有计划和付款人支持试点，所以他们这样做就像剥离所有现有集团或商业业务一样.....”

其他障碍包括保护健康数据、需要向医疗保健提供者支付费用以审查 DTx 产品，以及用户之间的社会障碍，例如识字和语言。

大部分讨论都围绕着 DTx 产品的益处以及这些产品如何适应当前治疗范式的不确定性。然而，与会者提到了几个有助于提高这些产品接受度和覆盖率的属性，包括 FDA 审查和“批准”，以及 CMS 为供应商开发支付编码机制，以证明他们使用 DTx 产品开处方和监测患者的努力。许多与会者提出的另一个好处是医疗保健提供者短缺的问题，以及 DTx 产品如何帮助一些无法获得护理的患者，例如获得心理健

康提供者。与会者对谁将负责评估此类技术表示担忧，因为人们认为 DTx 产品跨越了药房和医疗福利。例如，连续血糖监测仪可能属于医疗福利，而胰岛素产品则属于药房福利。将患者的血糖水平与给予胰岛素的建议相结合的应用程序可能被视为医疗和药房的好处。

**使用 DTx 产品的原因和感兴趣的适应症。** 参与者被要求对 4 个承保理由进行排名（治疗医疗状况、管理或预防医疗状况、优化治疗以及诊断或支持医疗护理）。治疗医疗状况的等级最高（平均 2.0 [SD=1.1]），其次是管理或预防医疗状况（2.2 [0.8]），优化治疗（例如，提高依从性;2.2 [1.0]）以及诊断或支持医疗护理（3.5 [1.0]）。

关于 DTx 产品的适应症，一些参与者的组织已经涵盖了糖尿病（n=6）、心理健康状况（n=3）和物质使用障碍（n=3）的 DTx 产品。就未来承保的可能性而言，不太可能承保的疾病包括泌尿生殖系统疾病（n=8）、消化系统炎症疾病（n=8）、眼科疾病（n=8）和炎症疾病（n=7）。图 4 表明参与者愿意按条件覆盖 DTx 产品。与会者一致认为，与行为健康治疗相关的 DTx 产品最有可能在未来覆盖。

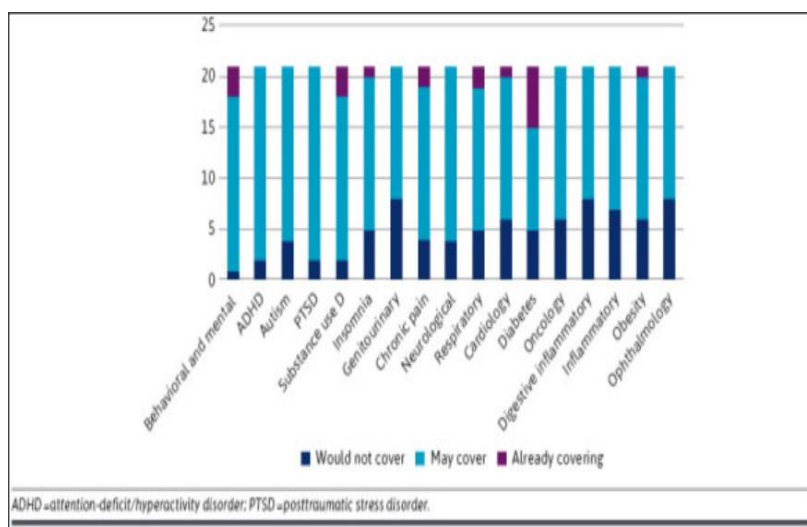


图 4 参与者对按治疗领域划分的数字治疗产品的覆盖意愿

与会者提到了 DTx 产品覆盖的潜在原因，例如覆盖偏远地理区域或提高患者治疗依从性。评论内容如下：

- “远程医疗、第二意见，或者只是对患者的进一步教育……不需要体检的区域。
- “我认为，在我看来，一些真正有针对性的药物在专业领域的依从性逐步提高似乎具有很大的潜力，因为该过程的投资回报率更高。”

由于 DTx 产品可能被设计为与传统药物或其他治疗方法结合使用，因此我们询问受试者这是否会影响他们对覆盖范围的看法。他们对 DTx 配套产品的作用意见不一，有些人说这取决于产品的开发方式。例如，一位与会者表示，它

- “回到试验，他们有没有数据表明它看起来和以前一样好或更好.....”
- “这能帮助我们在临床上达到我们需要达到的目标吗？”

**DTx 产品的付款人管理。**许多技术，包括药物和一些程序，都由付款人通过各种政策积极管理，例如事先授权、步骤编辑、数量限制和各种其他措施。参与者对 DTx 产品的期望是以类似的方式进行管理，但反应各不相同。对于一些人来说，这将取决于其他可用的治疗方案是什么，而另一些人则表示使用处方限制来收集数据（例如，针对特定适应症的事先授权），还有一些人表示他们将使用事先授权来限制 DTx 产品用于单个患者的次数。一位与会者建议，DTx 产品可以成为护理管理计划的一部分，而不是单独涵盖。一些参与者解释说，他们的组织目前正在将 DTx 产品作为临床计划的一部分。

- “我相信这些计划主要属于护理管理，而不是将它们作为 DME 设备或药物来做，它们需要成为程序化的解决方案.....最好的地方是作为复杂的护理管理、疾病管理计划的一部分。”

- “我们已经推出了这些类型的产品作为临床项目.....或作为希望获得额外心理健康服务或药物滥用服务的雇主团体。”

## 讨论

本研究提供了 22 位付款人对 DTx 产品创新领域的见解及其健康保险计划的潜在覆盖范围。总体而言，与会者强调了对高质量证据的期望，以支持 DTx 产品的覆盖，因为证据是讨论最多的话题。关于证据的一个关键属性是比较组的问题。DTx 用户之间存在巨大的选择偏倚，确定合适的对照组可能具有挑战性。在一些 DTx 产品的临床试验中，患者被随机分配到 DTx 产品组或等待名单中。DTx 产品的临床研究已将未随机分配到 DTx 组的参与者置于等待名单组作为对照组。这解决了选择偏差，但并不能完全克服这个问题。参与者经常提到的另一个问题是评估 DTx 产品的研究持续时间。通常可以看到为期 12 周的 DTx 产品研究。付款人表示需要长期结果，特别是因为它们与为慢性病（如糖尿病）和心理健康状况提供 DTx 产品保险有关，这与对药品进行更长时间临床试验的需求是一致的。

这项研究的一个有趣的发现是，覆盖的途径不一定是直截了当的。关于 DTx 产品是否被视为药房福利或医疗福利，存在重大意见分歧。来自药房福利经理的个人更倾向于通过药房福利来管理 DTx 产品，而其他参与者则倾向于医疗保险福利或两者兼而有之，具体取决于 DTx 产品。

FDA 对 DTx 产品的审查和批准与药品有很大不同。然而，与会者一致认为，接受 FDA 审查是有帮助的，但并非所有付款人都认为这是承保范围的要求。有许多例子表明，FDA 的批准足以让健康计划涵盖这些产品。但是，对于如何开发、测试和更新 DTx 产品，目前缺乏监管指南。由于软件可以频繁更换，因此目前尚不清楚 DTx 产品的更新将如何影响监管审查和健康计划覆盖范围。此外，根据大多数付款人参与者的说法，仅通过有执照的处方者开具处方才能获得 DTx 被视为一个积极的属性，可以提高覆盖范围。

考虑到 DTx 产品存在的诸多障碍，数字治疗联盟和其他组织已经支持 CMS 立法，将 DTx 产品纳入医疗保险计划。2023 年 3 月，国会提出了《2023 年处方数字治疗法》法案，以修订《社会保障法》第十八和十九章，为处方 DTx 产品提供报销机制包括管理护理药房学会在内的几个组织都表示支持这项立法。虽然这项立法是在焦点小组讨论之后提出的，但在进行研究时已经有了立法草案。当时，对于立法要求 CMS 覆盖 DTx 产品是否会影响其覆盖政策，与会者表达了相互矛盾的意见，但承认这可能会增加 DTx 产品的采用。该立法的组成部分将提供一个框架来评估 DTx 产品的安全性和有效性，开发真实世界的证据，解决有关数据隐私的问题，并为这些技术的经济评估提供指导。

参与者对投资回报率的担忧也是一个问题，因为他们希望临床益处随着时间的推移而累积，而不是暂时的。尽管几乎没有提供 DTx 产品，但对 DTx 干预的经济影响的兴趣非常浓厚。关于付款，虽然提到了传统的计费方法，一些与会者支持风险分担协议，正如一些药品所采用的那样。随着时间的推移，药品的风险分担协议有所增加，尤其是在肿瘤学领域，这些类型的协议在欧洲比在美国更频繁地进行。

与会者普遍认为，DTx 产品最有可能覆盖的治疗领域是心理健康和相关疾病。付款人普遍认识到无法获得心理健康专业人员的帮助，尤其是在下班后和农村社区，以及 DTx 产品的认知行为成分，导致人们一致认为 DTx 产品可以治疗精神和行为健康状况。参与者还提到，DTx 产品可能在提高依从性方面发挥作用，这与几项



关于心理健康干预的荟萃分析一致，这些分析显示使用行为 DTx 产品时依从性和临床结果有所改善。另一方面，尽管在这些治疗领域有一些支持 DTx 产品的文献，但对 DTx 产品用于尿失禁和眼科的应用存在高度怀疑。

本研究未尝试涵盖可能与 DTx 产品相关的操作问题，例如谁负责以及谁被允许查看 DTx 产品生成的数据。是否会向临床医生提供访问和/或摘要结果？另外，谁拥有 DTx 产品生成的数据？最后，是否有必须分析的结果数据以允许继续访问应用程序，以及谁将做出此决定？

## 局限性

总的来说，我们的研究结果与之前对 40 名雇主和付款人利益相关者的调查问卷报告的结果一致，该问卷显示，已发表的证据、FDA 授权、已发表的随机临床试验和成本抵消是覆盖率最常被提及的驱动因素。<sup>42</sup>我们在 2019 年举办的论坛上的一些编码主题基于 DTx 产品的功能：证据、临床验证、监管、编码和报销。我们研究的另一个优势是参与者在付款人类型方面的多样性和经验，如表 1。

在解释结果时，应牢记几个限制。我们没有试图将问卷的结果与会议期间提供的结果相匹配，并且在会议期间可能会出现期望反应偏倚。在数字健康这样一个快速发展的领域，参与者提供的回答可能会随着新的指导和方法而迅速发展。这项研究涉及的参与者相对较少，结果可能无法推广到其他付款人。也就是说，我们试图招募代表各种健康保险组织的参与者。

## 结论

本研究提供了对 DTx 产品的潜在问题及相关主题的意见。研究结果主要是需要高质量和长期的 DTx 产品研究，并明确监管和覆盖途径。由于 DTx 产品的定义不明确，监管途径指南不明确，医疗保健规划者和健康计划福利设计者对是否以及如何使用 DTx 产品犹豫不决。

**\*注：原文和译文版权分属作者和译者所有，若转载、引用或发表，请标明出处。**