

Medizintechnik / eHealth systems

## The utilization of mobile phones for clinical outcome trials in the scope of regulatory compliance and trial duration

Peter Kastner, Alexander Kollmann,  
Günter Rauchegger und Günter Schreier

ARC Seibersdorf research GmbH  
Medizintechnik / eHealth systems  
A - 8020 Graz, Reininghausstraße 13/1  
[www.arcsmed.at/eHs](http://www.arcsmed.at/eHs)  
[peter.kastner@arcsmed.at](mailto:peter.kastner@arcsmed.at)

**seibersdorf research**  
Ein Unternehmen der Austria Research Centers



51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gmds)

13. September 2006, Mi B 1 Elektronische Datenerfassung



eHealth systems

### Hintergrund

- EDC Systeme sind heutzutage weitgehend etabliert
- **Neue Herausforderung**  
Wie können Daten, die vom Studienteilnehmer selbst erfasst werden (Outcome-Daten), in ein klinisches Studiensystem eingespielt werden?

**seibersdorf research**  
Ein Unternehmen der Austria Research Centers

2



## Um welche Art von Daten handelt es sich?

- **Symptomatische Daten bezüglich Lebensqualität**
  - Schmerz
  - Wohlbefinden, Beschwerden
  - Müdigkeit, Juckreiz, ...
  
- **Quantitative Werte**
  - Blutdruck, Herzrate, Körpergewicht
  - Blutzucker, Peak-Flow
  - Medikamentendosis, ...



## Warum sind Outcome-Daten wichtig ...

- Manche Behandlungseffekte können nur vom Patienten beurteilt werden (Schmerzen, subjektive Beschwerden, ...)
- Patienten können Ihre Empfindungen bezüglich des Behandlungserfolgs unmittelbar wiedergeben (nicht erst beim nächsten Arztbesuch)
- Formale Datenerfassung kann „genauere“ Ergebnisse als informelle Interviews liefern (ohne „Filterung“ durch den Arzt)
- Wiederholte Messwerte über einen längeren Zeitraum sind aussagekräftiger als Einzelmessungen beim Arzt (zB Blutdruck oder Blutzucker)

### LITERATUR

Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims, FDA, Feb. 2006



## Herausforderungen

- **Datenqualität, Zuverlässigkeit**
  - Übereinstimmung mit regulatorischen Vorgaben
  - Zulassungs- bzw. Audit-Tauglichkeit
  
- **technisch und organisatorisch**
  - Benutzerfreundlichkeit
  - Geräteverwaltung und Verteilungslogistik
  - Training und Help Desk
  
- **Kosten**



## Good Clinical Practice (GCP)

Studienarzt ist für Originaldaten (Patientenakte) verantwortlich  
Sponsor ist für CRF-Daten verantwortlich

- Abschnitt 1.52  
**Patiententagebücher** werden auch als **Originaldaten** definiert  
(obwohl sie nicht vom Arzt erhoben werden)
  
- Abschnitt 4.9.1  
" ... der **Investigator** sollte gewährleisten, dass die Daten **richtig, vollständig, lesbar und zeitgerecht** erfasst und an den Sponsor übertragen werden ..."

### LITERATUR

Note for Guideline on Good Clinical Practices. ICH Topic E6, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA, 2002



## FDA - Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures ...

- Seite 10

"If a patient diary or some other form of unsupervised data entry is used, the **FDA plans to review** the protocol to determine what measures are taken to **ensure that patients make entries according to the study design** and **not**, for example, **just before a clinic visit** when their reports will be collected."

### LITERATUR

*Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims, FDA, Feb. 2006*



## Beispiel

- Studiendesign verlangt eine tägliche Erfassung des subjektiven Empfindens bezüglich Kopfschmerzen (morgens und abends)

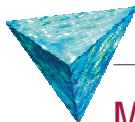
### → Audit:

Bei der Verwendung schriftlicher Tagebücher ist es nicht möglich zu gewährleisten, dass die Daten tatsächlich zum jeweiligen Zeitpunkt eingetragen wurden.

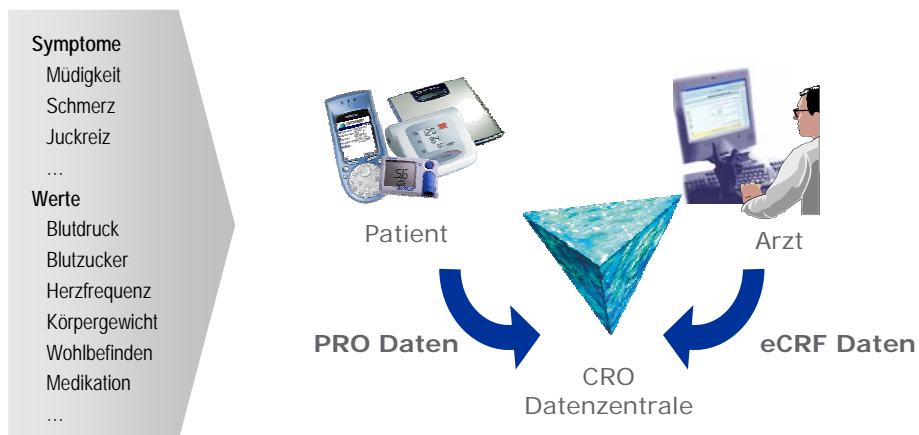


## PRO Methoden

- ~~schriftliche Tagebücher~~
- Telefoninterview
- Internet-Formulare (PC, WEB)
- Interactive Voice Response (IVR)
- Personal Digital Assistant (PDA)
- Mobiltelefone (mobiles Internet, ...)



## Mobile ePRO Technologie





## Beispiele von Pilotstudien mit mobiler Datenerfassung

- Indikationen
  - Hypertonie & Herzinsuffizienz
  - Diabetes mellitus Typ 1



## Herzinsuffizienz & Hypertonie



90 Tage, tägliche Datenübertragung

Blutdruck, Puls, Körpergewicht, Befinden

→ Mobiles Internet (WAP, WML, XHTML)

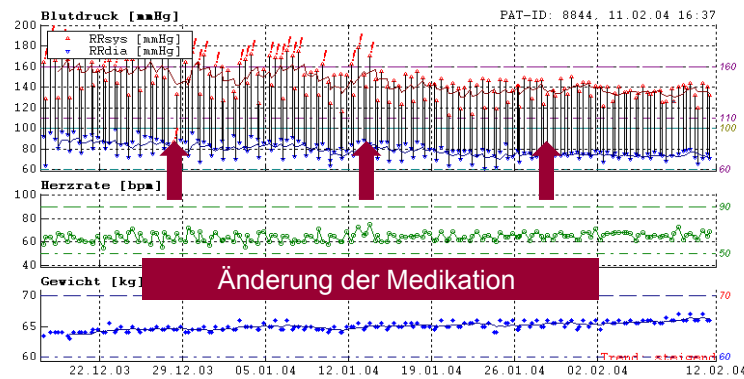
<i>Cardio-Memory</i>	<i>Ergebnisse</i>
<i>Anzahl der Patienten (w)</i>	20(4)
<i>Mittleres Alter [Jahre]</i>	50 ± 5
<i>Kumulative Monitoringdauer [Tage]</i>	1.800 (90 ± 0)
<i>Empfangene Parameter</i>	10.200 (450 ± 30)
<i>Erfolgreiche Datentransferrate</i>	91,1 ± 9%
<i>Drop outs</i>	0



## Blutdruckdaten von Patientin erfasst



3 Monate (Patient: 65 Jahre, w.)



## Diabetes mellitus Typ 1



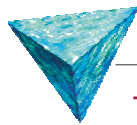
90 Tage, mind. 4 Werte / Tag

Blutzucker, Insulindosis, Proteineinheiten, Aktivität, Hyperglykämie

→ Offline-Datenerfassung und Synchronisierung (J2ME-Applikation)

Diab-Memory	Ergebnisse
Anzahl der Patienten (w)	10(4)
Mittleres Alter [Jahre]	36,6 ± 11
Kumulative Monitoringdauer [Tage]	900 (90 ± 0)
Empfangene Parameter	13.003 (1300 ± 315)
Compliance	85 ± 20%
Drop outs	0

Lit: Riedl M, Kastner P, Kollmann A, Pusch W, Schreier G, Ludvik B. Smart phone based data service for intensified insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus. American Diabetes Association (ADA 65th), San Diego, 2005

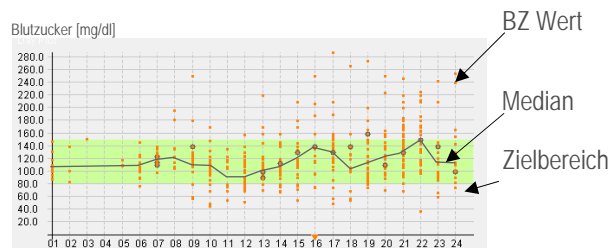


eHealth systems

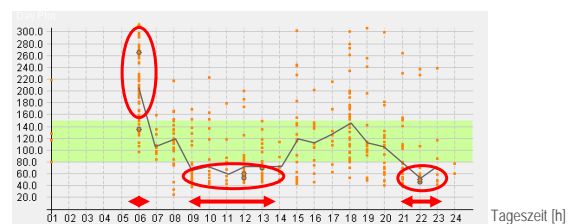
## Typische Blutzucker-Profile im Tagesverlauf



Studienteilnehmer 8363  
469 Messwerte  
 $\geq 150$  mg/dl n = 42 9 %  
 $80 < BG < 150$  n = 408 **87 %**  
 $\leq 80$  n = 19 4 %

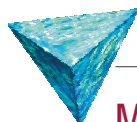


Studienteilnehmer 8370  
351 Messwerte  
 $\geq 150$  mg/dl n = 74 **21 %**  
 $80 < BG < 150$  n = 180 **51 %**  
 $\leq 80$  n = 97 **28 %**



seibersdorf research  
Ein Unternehmen der Austrian Research Centers

15



eHealth systems

## Mobiletelefon basierte ePRO-Lösung

- PROs
  - "Eingabegerät" ist weit verbreitet und bekannt
  - Data entry checks, Time stamp wie bei EDC
  - Zeitnahe Datenerfassung durch die Patienten entsprechend dem Studienprotokoll
  - Versenden von Erinnerungsmeldungen
  - Mobilität der Patienten ist nicht eingeschränkt
  - Selbstständigkeit wird unterstützt
  - Geräte werden immer leistungsfähiger

seibersdorf research  
Ein Unternehmen der Austrian Research Centers

16





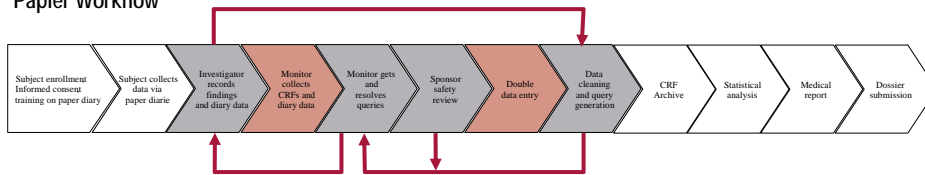
## Mobiletelefon basierte ePRO-Lösung

- **CONS**
  - Enorme Vielfalt von Endgeräten  
→ nicht alle sind für die Datenerfassung geeignet
  - Standardisierte Fragebögen müssen für die elektronische Erfassung überarbeitet und neu validiert werden
  - Zusatzaufwand für Geräteverwaltung
  - Zusatzkosten für Geräte und Datenübertragungsgebühren

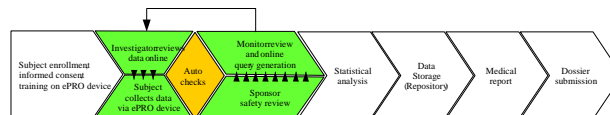


## Studien Workflow

Papier Workflow



ePRO Workflow

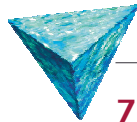




## Studiendauer

- Die Vorteile die von EDC-Systemen bekannt sind
  - Online Monitoring
  - Data Entry Checks
  - rasche Reaktion bei Problemen (Fehlbedienung, Non-compliance)
  - höhere Datenqualität
  - geringerer Monitoringaufwand

... sollten sich in einer verminderten Studiendauer niederschlagen

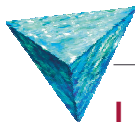


## Zusammenfassung

- Regulatorische Vorgaben stehen gegen die Nutzung von Papier-Tagebüchern bei Zulassungsstudien
- Erste Pilotstudien zeigen positive Ergebnisse bezüglich Systemstabilität und Benutzerfreundlichkeit von ePRO Lösungen mit Mobiltelefonen
- Herausforderungen im Bereich der Logistik (Geräteverwaltung, Training, Help Desk) nicht vernachlässigen



## Kooperationspartner



## Literatur

- Stone, A.A.; Shiffman, S.; Schwartz, J.E.; Broderick, J.E. & Hufford, M.R. Patient non-compliance with paper diaries, *British Medical journal*, 2002, 324, 1193-1194
- Koop, A. & Mosges, R. The use of handheld computers in clinical trials, *Contrl Clin Trials*, 2002, 23/5, 469-480
- Note for Guideline on Good Clinical Practices. ICH Topic E6, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA, 2002, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf>, last access: 2006-04-07
- Food and Drug Administration – Guidance for Industry: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application, 2003, [http://www.fda.gov/ora/compliance\\_ref/part11/](http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/part11/), last access: 2006-04-07
- Food and Drug Administration - Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials, 2004 <http://www.fda.gov/cber/gdlns/compclintrial.htm>, last access: 2006-04-07
- Food and Drug Administration - Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims, FDA, Feb. 2006 <http://www.fda.gov/Cder/guidance/5460dft.pdf>, last access: 2006-09-11
- Kastner, P. ePRO Solutions and the Application to Clinical Trials, Master Theses, Department of Economics and Management Science, Danube University Krems, Austria, 2005