

Erfahrungen bei der App-Entwicklung für die klinische Anwendung

Rüdiger Pryss

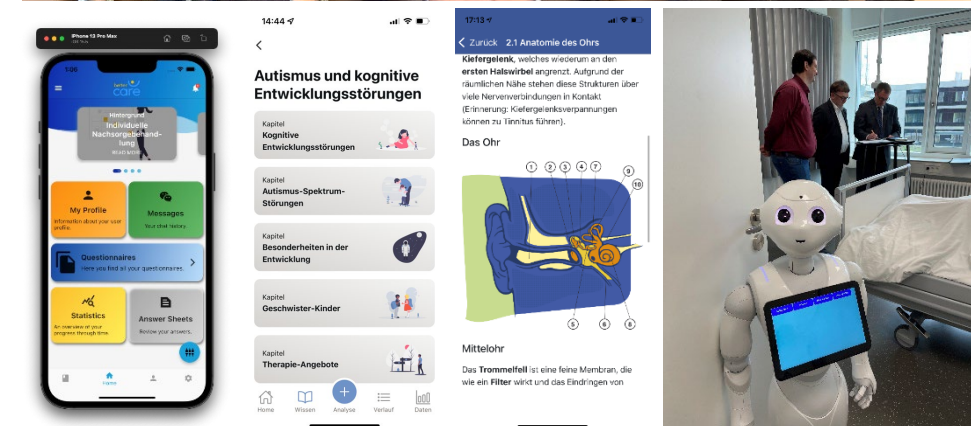


40. Jahrestagung des
Arbeitskreises Medizinischer
Ethik-Kommissionen in der
Bundesrepublik Deutschland
e.V. am 24. November 2022

**Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B)
AG Medizininformatik**

- ❖ *Arbeitsgruppe*
- ❖ *Hintergrundinformationen*
- ❖ *Die Störmatrix*
- ❖ *Die Erfahrungen (entlang der Beispiele CoronaHealth und BetterCARE)*

- ▶ Forschungsgebiete Arbeitsgruppe Medizininformatik
 - Mobile Health (mHealth)
 - Electronic Health (eHealth)
 - Mobile Sensorik
 - Künstliche Intelligenz in der Medizin (mHealth/eHealth) (Maschinelles Lernen, Robotik)
 - Medizinische Informationssysteme
 - Digitale Prozesse



- ▶ Bislang 34 durchgeführte mHealth App-Projekte seit 2012 (davon 9 am UKW)
- ▶ Unterstützte Studientypen
 - Beobachtungsstudien und Interventionsstudien
 - Randomisierte kontrollierte Studien
 - Querschnittstudien und Längsschnittstudien
 - Randomisierte kontrollierte Studien
 - Prospektive und retrospektive Studien
- ▶ Nach bestem Wissen, nahezu einziges wissenschaftliches Team, das nach internationalen Standards (GAMP5, DIN 62304 und DIN 82304) Apps medizinproduktkonform entwickelt [1]
- ▶ Entwickelte Technologien erfüllen aktuell 14 der 16 möglichen Kriterien der WHO mERA Checkliste [2]
- ▶ Kompetenzen werden derzeit gebündelt, um mithilfe der Zentrale für Klinische Studien für Digitale Gesundheitsanwendungen (DIGAs) am Universitätsklinikum Anlaufstelle zu sein
- ▶ Bereits sehr viele wissenschaftliche Arbeiten dazu entstanden
 - seit 3-4 Jahren verstärkt mithilfe von Methoden der Künstlichen Intelligenz [3]

[1] Holfelder, M.; Mulansky, L.; Schlee, W.; Baumeister, H.; Schobel, J.; Greger, H.; Hoff, A.; Pryss, R. Medical Device Regulation Efforts for mHealth Apps during the COVID-19 Pandemic—An Experience Report of Corona Check and Corona Health. *J* 2021, 4, 206-222. <https://doi.org/10.3390/j4020017>

[2] Agarwal, S., LeFevre, A. E., Lee, J., L'engle, K., Mehl, G., Sinha, C., & Labrique, A. (2016). Guidelines for reporting of health interventions using mobile phones: mobile health (mHealth) evidence reporting and assessment (mERA) checklist. *bmj*, 352.







[3] Allgaier, J., Schlee, W., Langguth, B., Probst, T., & Pryss, R. (2021). Predicting the gender of individuals with tinnitus based on daily life data of the TrackYourTinnitus mHealth platform. *Scientific Reports*, 11(1), 1-14.

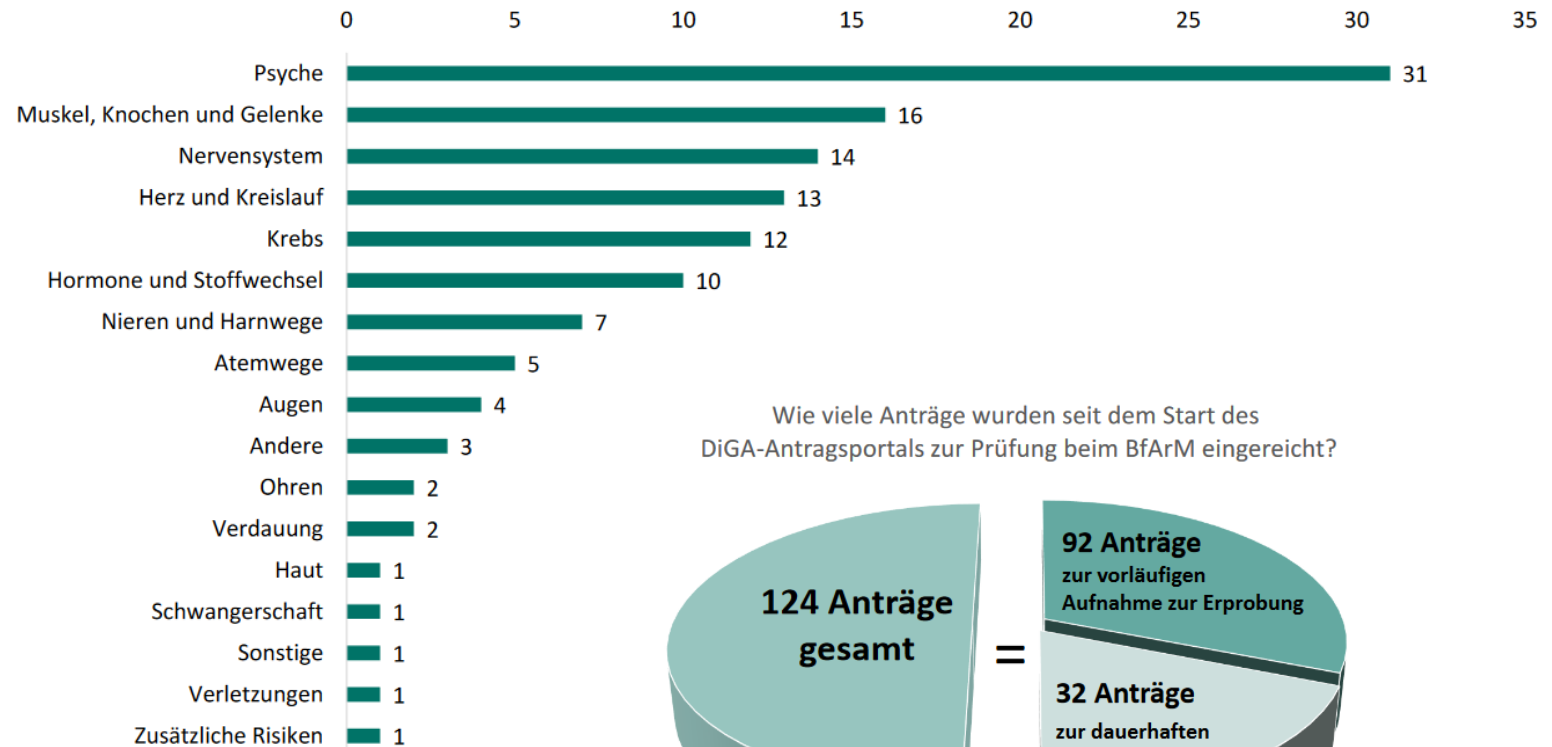
- ❖ *Arbeitsgruppe*
- ❖ *Hintergrundinformationen*
- ❖ *Die Störmatrix*
- ❖ *Die Erfahrungen (entlang der Beispiele CoronaHealth und BetterCARE)*

Der generelle mHealth-Trend am Beispiel von Digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGAs) – „Apps auf Rezept“

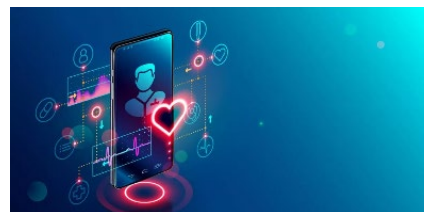
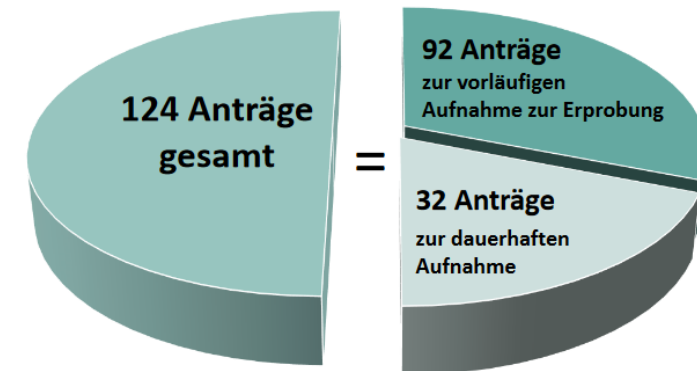
Was ist eine DiGA?



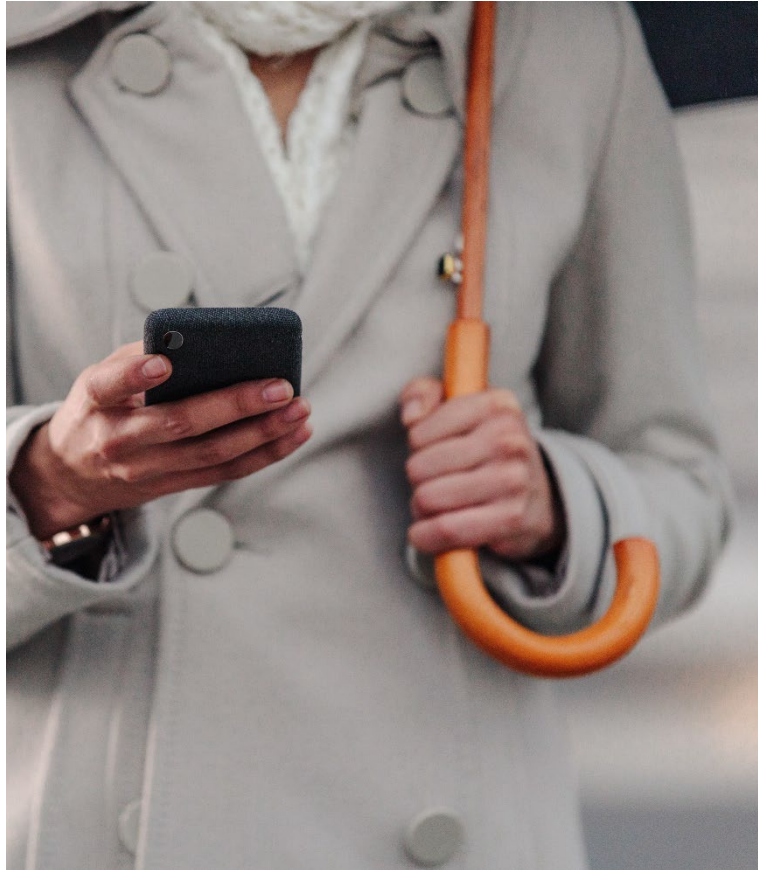
-  Medizinprodukt
-  niedrige Risikoklasse (I oder IIa)
-  digitale Hauptfunktion
-  medizinische Zweckbestimmung
-  positiver Versorgungseffekt
-  DiGA wird vom Patient oder von Leistungserbringer und Patient gemeinsam genutzt



Wie viele Anträge wurden seit dem Start des DiGA-Antragsportals zur Prüfung beim BfArM eingereicht?



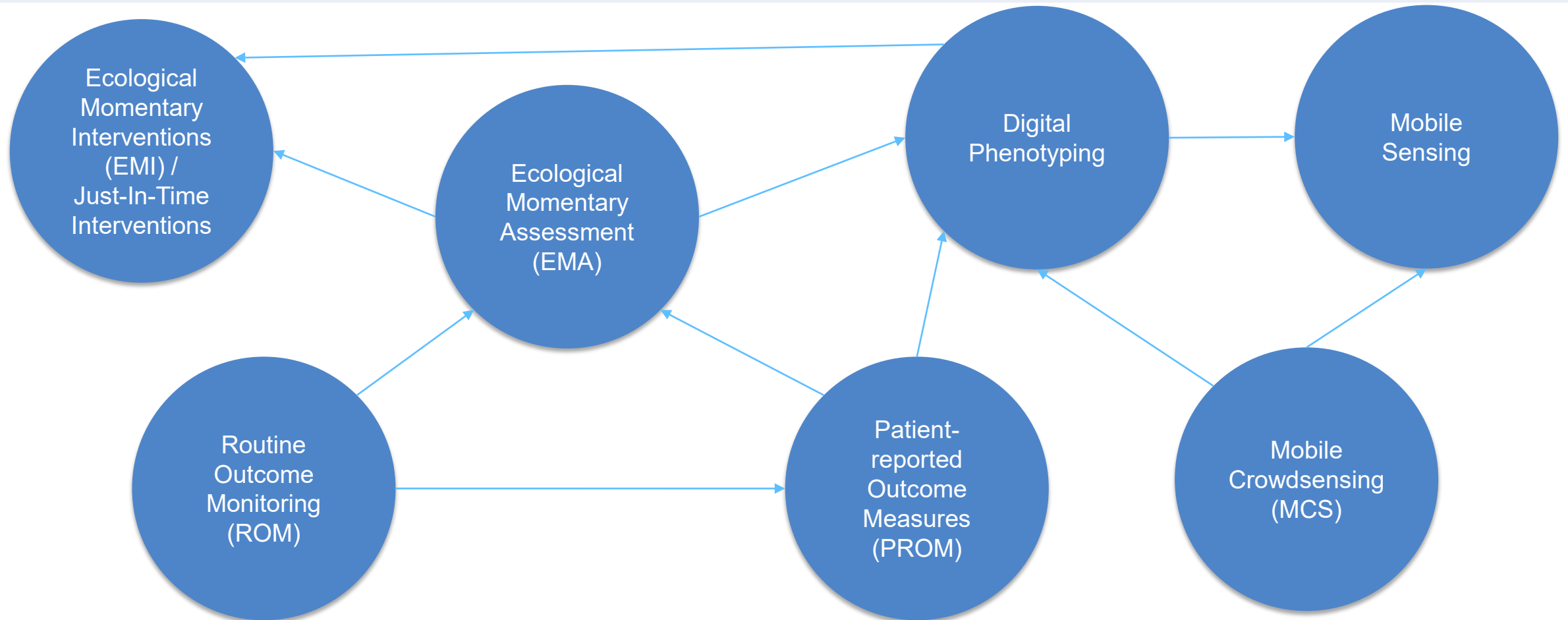
Quelle: Evidenz bei DiGA – Anforderungen und Erfahrungen (Webinar) | BfArM | 22.03.2022



In-situ Messungen



Multi-modale Datenfusion mittels Smartphones



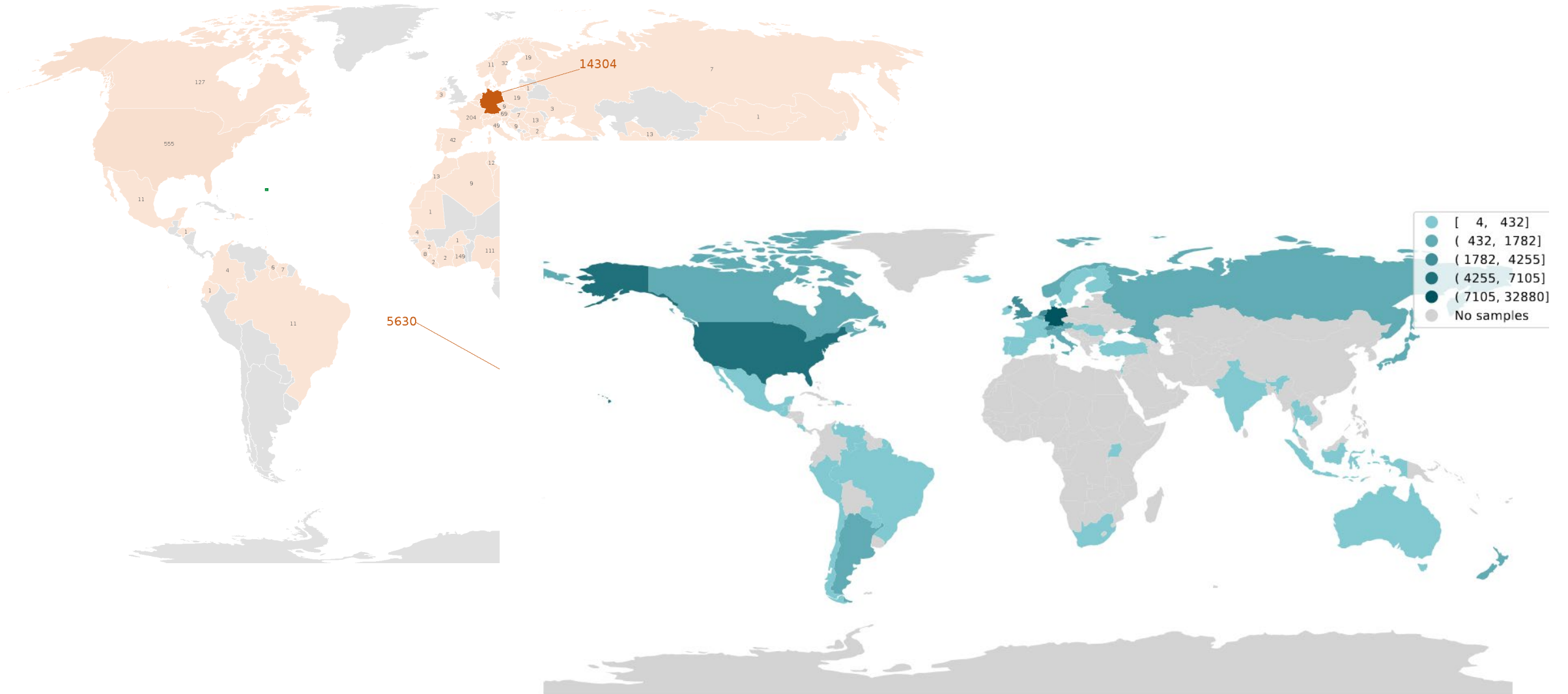
[1] Pryss R, Langguth B, Probst T, Schlee W, Spiliopoulou M and Reichert M (2021) Editorial: Smart Mobile Data Collection in the Context of Neuroscience. *Front. Neurosci.* 15:698597. doi: 10.3389/fnins.2021.698597

[2] Kraft R, Schlee W, Stach M, Reichert M, Langguth B, Baumeister H, Probst T, Hannemann R and Pryss R (2020) Combining Mobile Crowdsensing and Ecological Momentary Assessments in the Healthcare Domain. *Front. Neurosci.* 14:164. doi: 10.3389/fnins.2020.00164

[3] Pryss, R. (2019). Mobile crowdsensing in healthcare scenarios: Taxonomy, conceptual pillars, smart mobile crowdsensing services. In *Digital Phenotyping and Mobile Sensing* (pp. 221-234). Springer, Cham.

[4] Pryss, R. et al. (2022). Using Machine Learning on mHealth-based Data Sources. *Proceedings Artificial Intelligence in Medicine, 2022*, Springer, Cham.

Um ein Gefühl zu bekommen ... CoronaCheck und TrackYourTinnitus



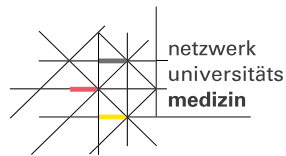
Aber:

Literaturanalyse NUM-Compass Projekt, 2021 [1]

Ziel:

Evidenz bei mHealth-Projekten und Studien untersuchen

Gefundene Literatur: 25000 Arbeiten
am Ende eingeschlossen: 7 Arbeiten



[1] NUM Compass-Projekt (FKZ BMBF 01KX2021). Jírů-Hillmann, S., Kammerer, K., Heuschmann, P., Pryss, R.

Und noch:

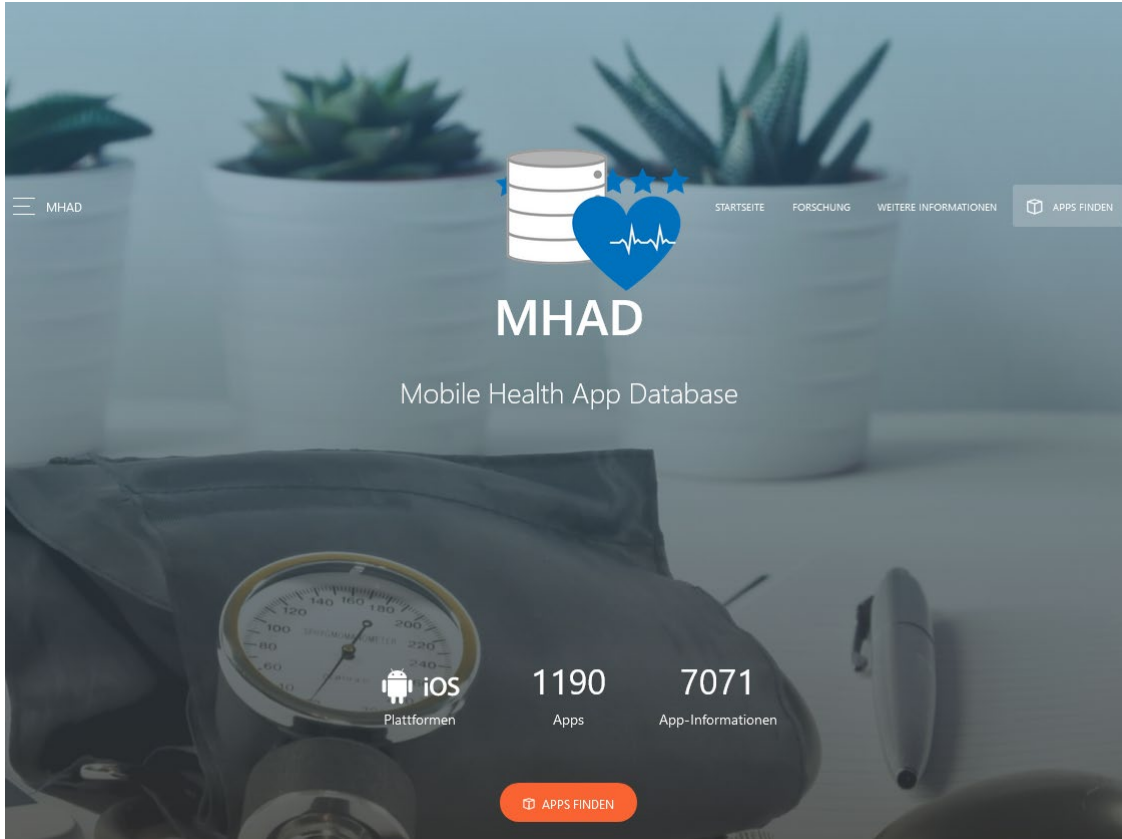
Literaturanalyse zu quell-offenen Frameworks 2022 [2]

Ziel:

Tools zu finden, wo der Quellcode inspiziert werden kann

Gefundene Tools auf GitHub und bei Google:
405 Arbeiten
am Ende eingeschlossen: 6 Tools

[2] Free Technical Solutions for Ecological Momentary Assessments - Searching GitHub plus Google. Accepted for publication: 9th Annual Conf. on Computational Science & Computational Intelligence (CSCI'22)



The screenshot shows the homepage of the Mobile Health App Database (MHAD). The background features a blurred image of a desk with a blood pressure monitor, a pen, and several potted succulents. The MHAD logo, consisting of a blue heart with a white ECG line and a database cylinder, is centered. Below the logo, the text 'MHAD' and 'Mobile Health App Database' are displayed. A navigation menu at the top includes 'STARTSEITE', 'FORSCHUNG', 'WEITERE INFORMATIONEN', and 'APPS FINDEN'. At the bottom, statistics are shown: '1190 Apps' and '7071 App-Informationen' across 'iOS' and 'Android' platforms. A red 'APPS FINDEN' button is located at the bottom center.

<http://www.mhad.science/>



The screenshot shows the homepage of kvappradar.de. The top section has a blue header with the title 'Ärzte und Psychotherapeuten bewerten Gesundheits-Apps' and a subtitle 'Informationen aus Praxis und Wissenschaft. Für Patient*innen, von und für Ärzt*innen und Psychotherapeut*innen'. Below this is a dark grey section with the question 'Wollen Sie unser Portal testen?' and a sub-question 'Sind Sie Arzt/Ärztin oder Psychotherapeut/-in und ambulant tätig?'. A green 'Jetzt testen!' button is positioned below the sub-question. The main content area is white and titled 'Was bieten wir?'. It lists four benefits: '100% gemeinnütziges Angebot', 'Ein Forum zur Diskussion und Bewertung von Apps', 'Über 3800 Gesundheits-Apps im Katalog', and 'Umfassende Marktübersicht für registrierte Nutzer.'

<https://www.kvappradar.de/>

- ❖ *Arbeitsgruppe*
- ❖ *Hintergrundinformationen*
- ❖ *Die Störmatrix*
- ❖ *Die Erfahrungen (entlang der Beispiele CoronaHealth und BetterCARE)*

Die Störmatrix (hier ohne zeitlichen Bezug)

▶ 1. Entscheidung der Ethik-Kommission (bei multi-zentrischen Studien eventuell mehr als 1 Entscheidung)

▶ 2. Phase der App-Entwicklung ist entscheidend, schon entwickelt oder erst am Anfang?

▶ 3. Entscheidung der Store-Betreiber (Google, Apple) plus schnelle Wechsel hier

▶ 4. Erfahrungen des App-Entwicklerteams, auch im interdisziplinären Zusammenspiel

▶ 5. Verfügbarkeit notwendiger Experten

▶ 6. Berücksichtigung von Geldern bei der Antragstellung (in verlässlicher Höhe)

▶ 7. Neue Anforderungen wie Barrierefreiheit

▶ (gematik, etc. weggelassen, weil ...)

► Ergebnis aus NUM Codex+ WP9

CODEX+: Collaborative Data Exchange and Usage

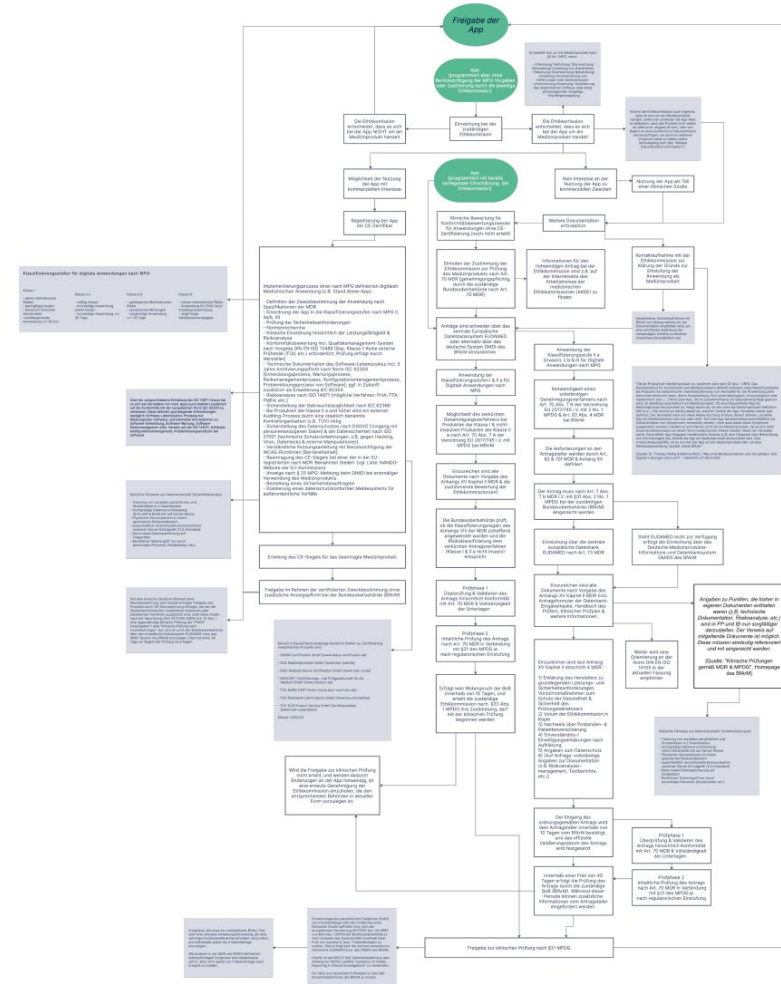
Netzwerk Universitätsmedizin (NUM)



GEFÖRDET VOM

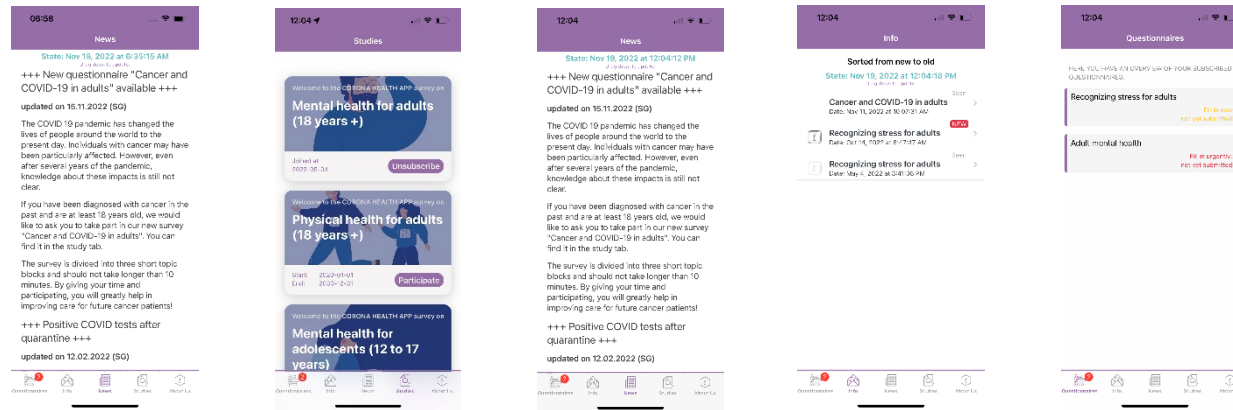


Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

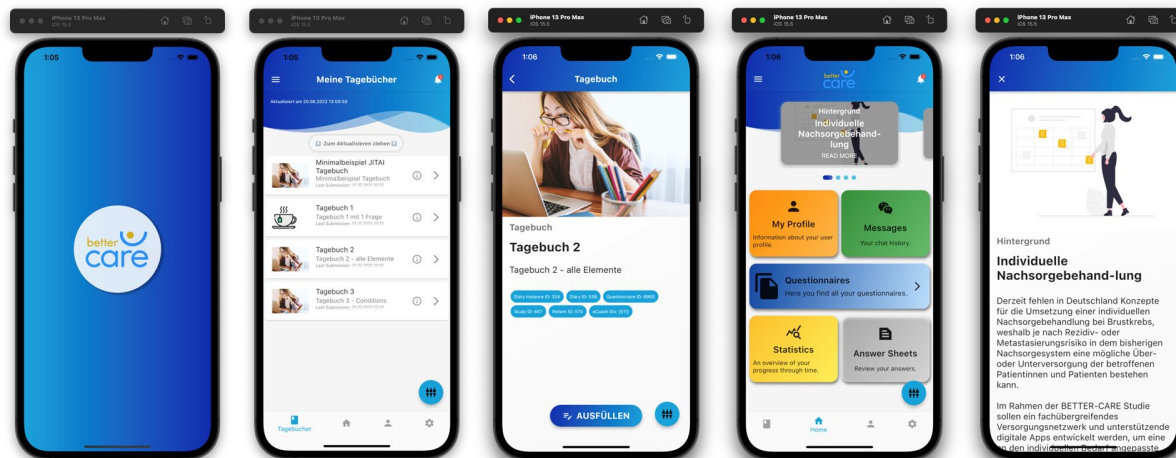


- ❖ *Arbeitsgruppe*
- ❖ *Hintergrundinformationen*
- ❖ *Die Störmatrix*
- ❖ *Die Erfahrungen (entlang der Beispiele CoronaHealth und BetterCARE)*

❖ CoronaHealth: Beispiel, um die Aufwände abzuschätzen



❖ BetterCARE: Beispiel für eine typische Odyssee (aber: mit vorliegenden Erfahrungen)





Соответствие директивам

Система была валидирована и верифицирована в соответствии со стандартами IEC 62304 и IEC 82304 (программное обеспечение для медицинской продукции), а также директивами GAMP 5 (сборник стандартов для фармацевтической промышленности). Базой является гармонизированный подход на основании существующих рисков, разработанный в соответствии с этими нормативными документами.



- 855 Seiten für die Validierung
- Marktpreis ca. 120T Euro
- Sonstige Kosten CE-Kennzeichnung

Konformitätsbeurteilung

CoronaHealth Version 1.0

Das System Corona Health Version 1.0 wurde auf Basis der Normen IEC 62304, bzw. IEC 82304 (Medizinproduktesoftware/Healthcare Apps) sowie des Regelwerks GAMP 5 (Standardwerk der pharmazeutischen Industrie) validiert/verifiziert. Die Grundlage hierfür ist ein harmonisierter, risikobasierter Ansatz, der aus diesen Regelwerken entwickelt wurde.

Bereitgestellte Dokumente:

- Software Qualitätsmanagementplan CoronaHealth Version 1.0, Freigabe am 16.04.2020
- Lastenheft CoronaHealth Version 1.0, Freigabe am 17.04.2020
- Pflichtenheft/Designspezifikation CoronaHealth Version 1.0, Freigabe am 24.04.2020
- Traceability-Matrix „Lastenheft - Pflichtenheft/Designspezifikation“ CoronaHealth Version 1.0, Freigabe am 24.04.2020
- Unit-/Integrationstestspezifikation CoronaHealth Version 1.0, Freigabe am 07.05.2020
- Traceability-Matrix „Pflichtenheft/Designspezifikation - Unit-/Integrationstest-spezifikation“ CoronaHealth Version 1.0, Freigabe am 07.05.2020
- Unit-/Integrationstestprotokoll CoronaHealth (inkl. Bewertung) Version 1.0, Freigabe am 25.05.2020
- Systemtestspezifikation CoronaHealth Version 1.0, Freigabe am 12.05.2020
- Traceability-Matrix „Lastenheft - Systemtestspezifikation“ CoronaHealth Version 1.0, Freigabe am 21.05.2020
- Systemtestprotokoll CoronaHealth (inkl. Bewertung) Version 1.0, Freigabe am 27.05.2020
- Freigabe des Programms zur Anwendung CoronaHealth Version 1.0, Freigabe am 27.05.2020
- Risiko Management Master Plan Version 1.0, Freigabe am 17.04.2020
- Zertifikate durchgeführte Schulung: Normengerechte Software (APP) Entwicklung - im internationalen/regulierten Umfeld Deutschland/Europa/USA
- SOP Import News Informationen, Version-Nr. 1.0, 20.05.2020
- Schulungspässe Julian Haug, Fabian Haug, Rüdiger Pryss, Winfried Schlee, Johannes Schobel, Carsten Vogel.

27.5.2020
Prof. Rüdiger Pryss
Universität Würzburg

27.05.2020
PD Dr. Winfried Schlee
Universität Regensburg

27.5.2020
Marc Holfelder
LA2 GmbH

Status: Vertraulich

Holfelder, M.; Mulansky, L.; Schlee, W.; Baumeister, H.; Schobel, J.; Greger, H.; Hoff, A.; Pryss, R. Medical Device Regulation Efforts for mHealth Apps during the COVID-19. Pandemic-An Experience Report of Corona Check and Corona Health. J 2021, 4, 206-222. <https://doi.org/10.3390/j4020017>

und noch zu erwähnen ...
Store-Accountinhaberproblem

Hintergrund und Studienziel

- Komplexe Intervention zur bedarfsorientierten Nachsorge bei Patientinnen nach primären Mammakarzinom
- Aufbau eines multidisziplinären Nachsorgenetzwerks in Kooperation mit zertifizierten Brustzentren
- Cluster randomised controlled trial in 30 zertifizierten Brustkrebszentren in ganz Deutschland, 15 Interventions- und 15 Kontrollregionen, 1140 PatientInnen
- Unterstützung der Intervention durch digitale Interventionen

1. Gespräch mit der Ethik-Kommission Würzburg ✓

bis auf eine Ethik-Kommission (BW) folgen alle der Einschätzung

Beginn mit Entwicklung der App ✓

im persönlichen Gespräch konnten Unklarheiten ausgeräumt werden ✓

Einreichung des Ethik-Antrags bei der EK Würzburg ✓

App-fällt nicht unter die MDR ✓

Hochladen der Apps in Google Play Store und Apple App Store

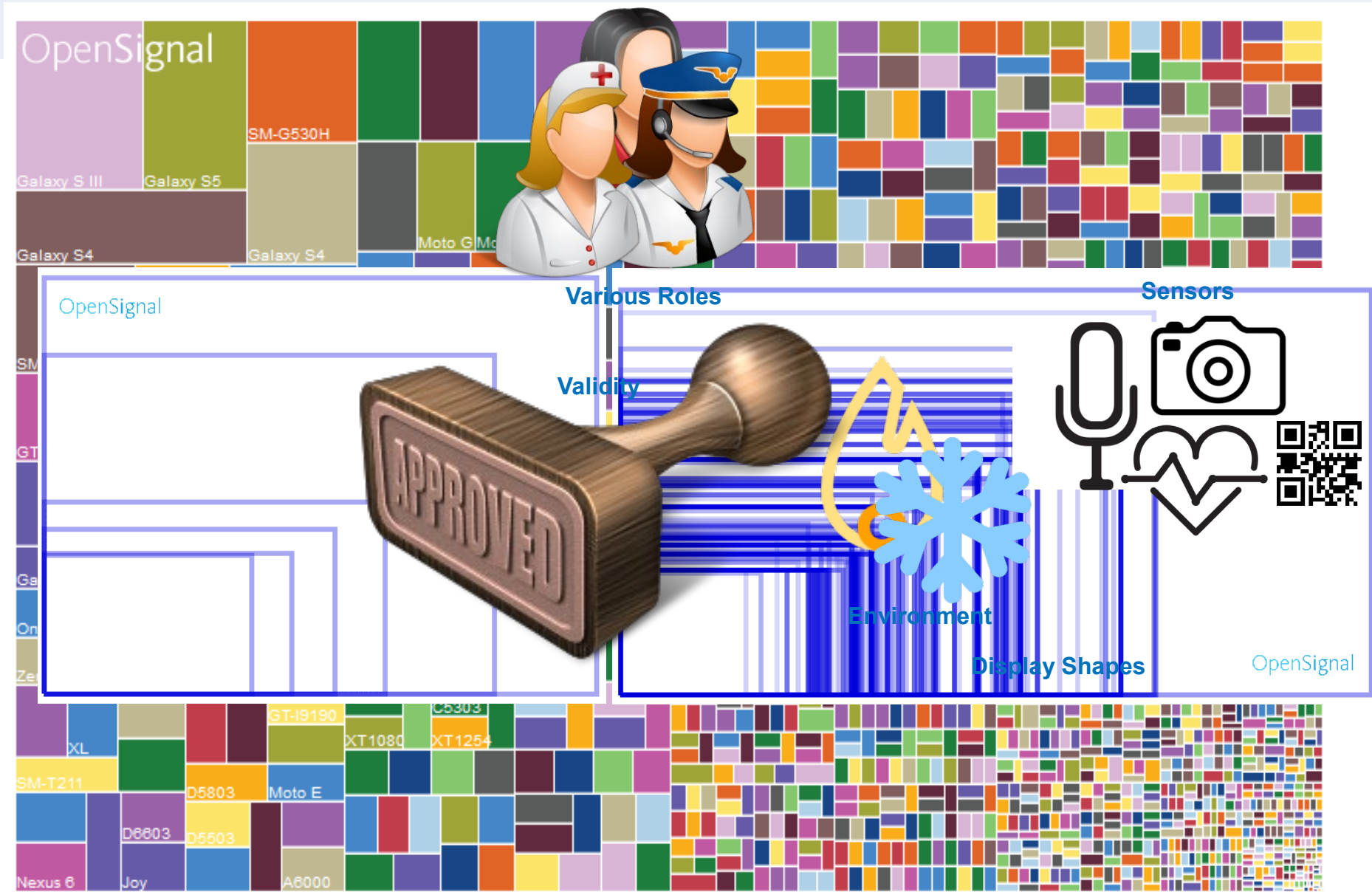
Apple nach 2 Wochen ✓

Apple

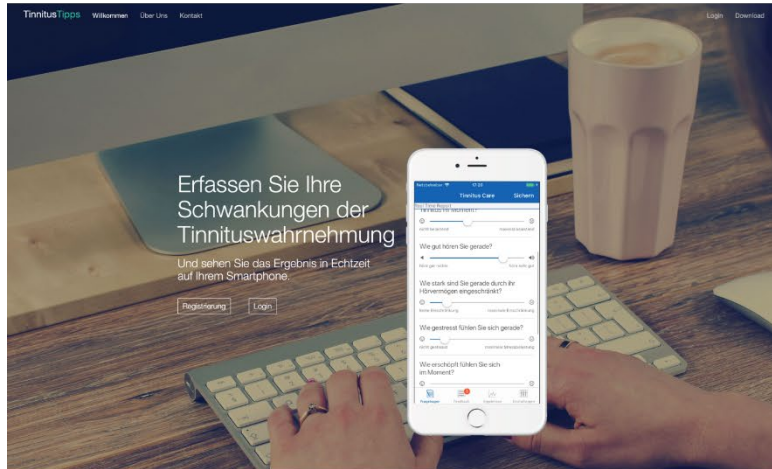
„To ensure that the information provided by your app is accurate, please attach your regulatory approval documentation in the App Review Information section of App Store Connect. Once you have posted this documentation, we will continue the review.“

Google ✓

Das generelle Problem aus Entwicklersicht



TinnitusTipps vs. TrackYourTinnitus



- available via Testflight
- only iOS
- german
- Ecological Momentary Assessment & More

VS.



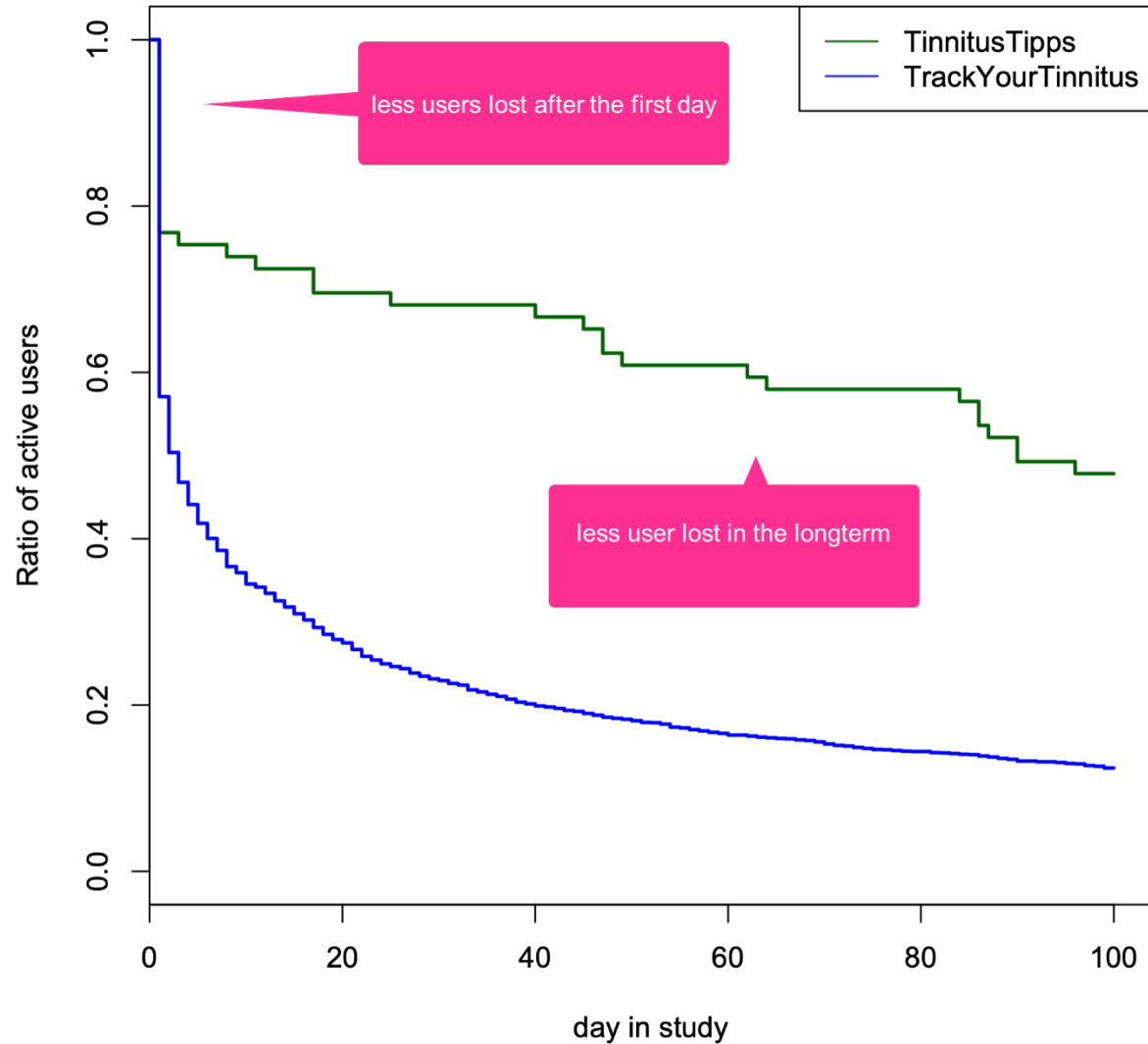
- in the app store
- Android and iOS
- english, german, dutch
- Ecological Momentary Assessment

registered users : 4'550
activated users: 3'602
using users: 2'292

TinnitusTipps vs. TrackYourTinnitus



TinnitusTipps vs. TrackYourTinnitus



TinnitusTipps (Intention to Treat):
6'907 diary entries from 69 participants
mean = 100.1 diary entries pp

TrackYourTinnitus:
69'697 diary entries from 2'428 participants
mean = 28.7 diary entries pp

approx. 4 times more diary entries in TinnitusTipps

- ❖ *Aktuelle Fragestellung: Henne-Ei-Problem bei einem DFG-Antrag*
- ❖ *Unklarheiten, wie die Dokumentation für die Validation zu erfolgen hat (noch zu wenige Erfahrungen)*
- ❖ *Zu wenige Studien, die Evidenz mit mHealth-Anwendungen nachgewiesen haben*
- ❖ *Stimmungsbild: Unklarheiten, ob eine App unter die MDR fällt oder nicht (bei allen Beteiligten)*
 - ❖ *Wenn sich hier ein ja andeutet, dann wird es meistens noch unklarer*

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

