



Federal Institute  
for Drugs  
and Medical Devices



# From Big Data to Real World Data: Hype or meaningful for regulators?

21st DGRA Annual Congress | 23 May 2019 |  
Prof. Dr. Karl Broich, President, BfArM

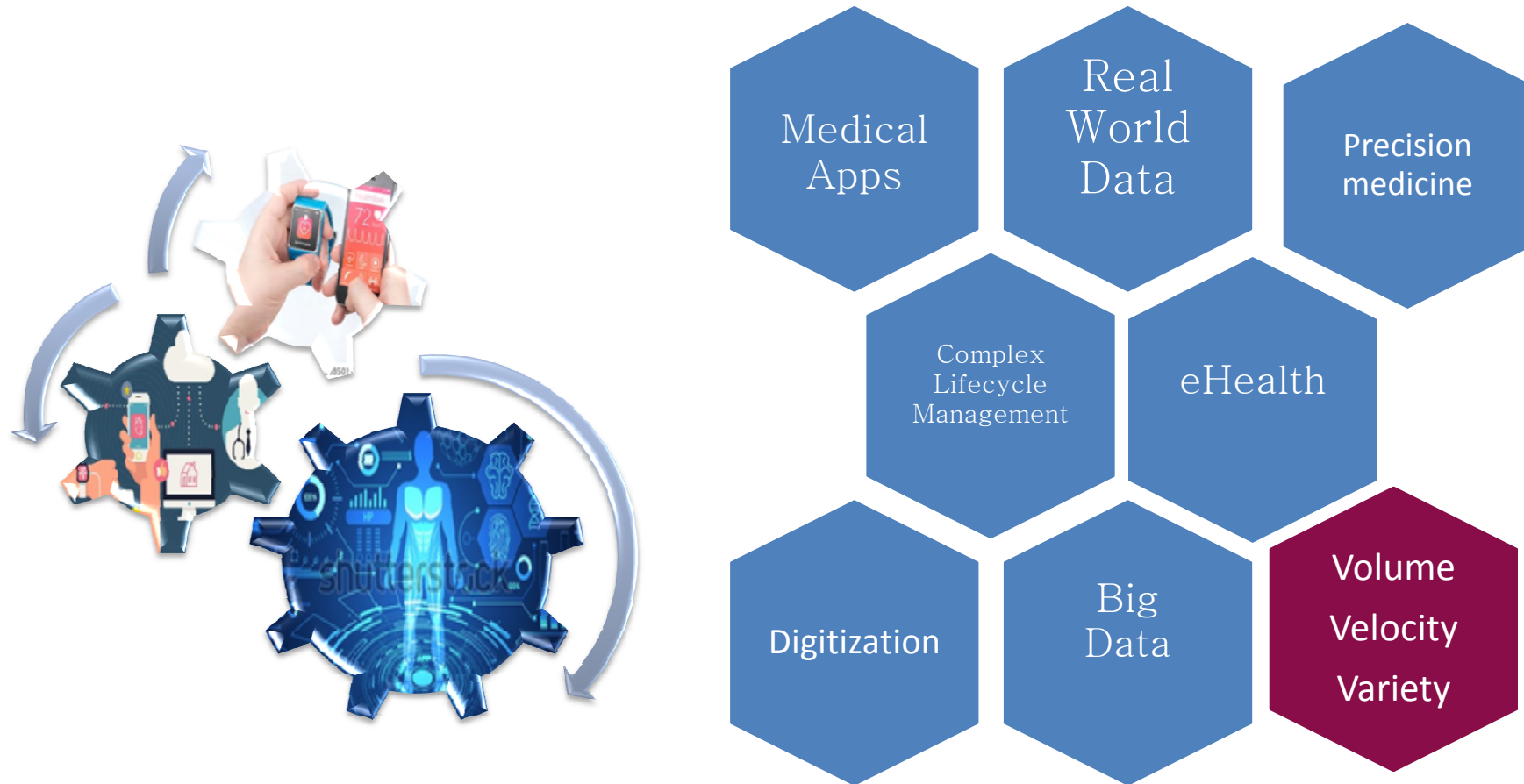
Changes



Challenges

Approaches

# Rapid changes to the current health care system

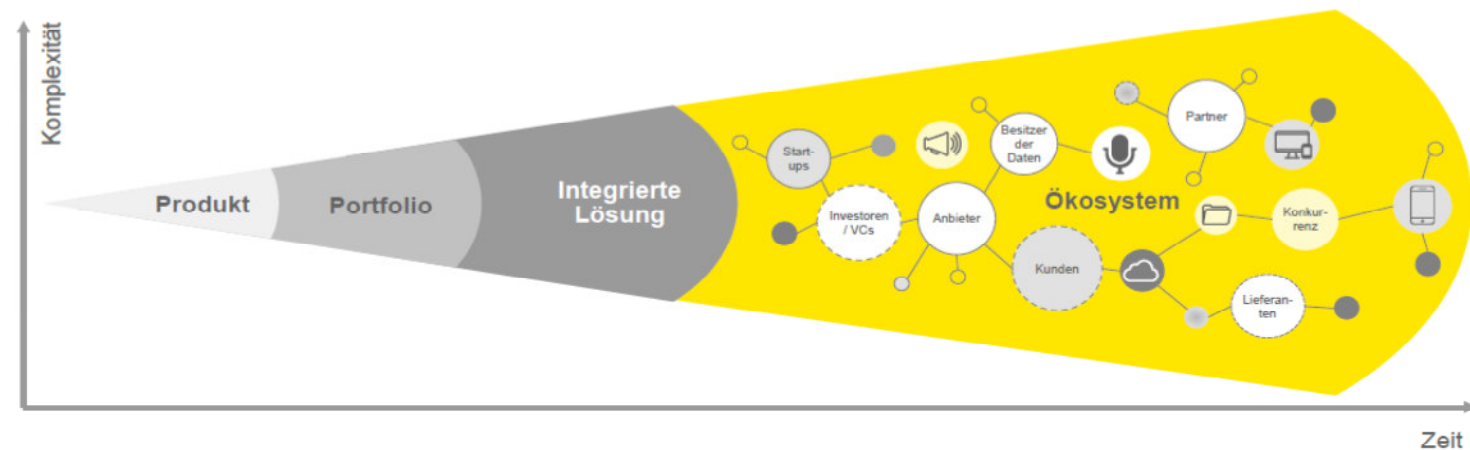


... Challenges and Opportunities for the EU Regulatory Network

# Increasing complexity in the health care system

- **Challenge: Increasing disruption of the pharmaceuticals market through**

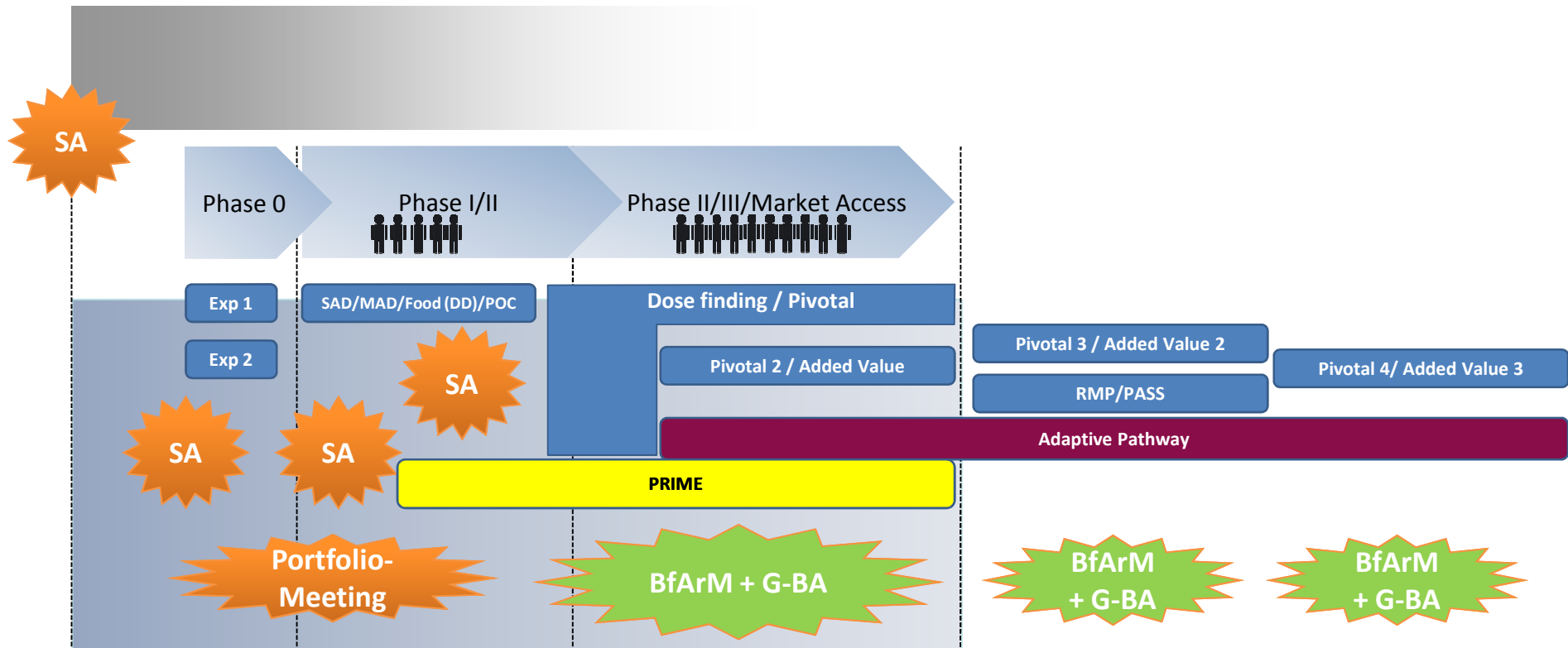
- Increasing networking of actors
- Increasing digitization
- Changing business models in shorter cycles



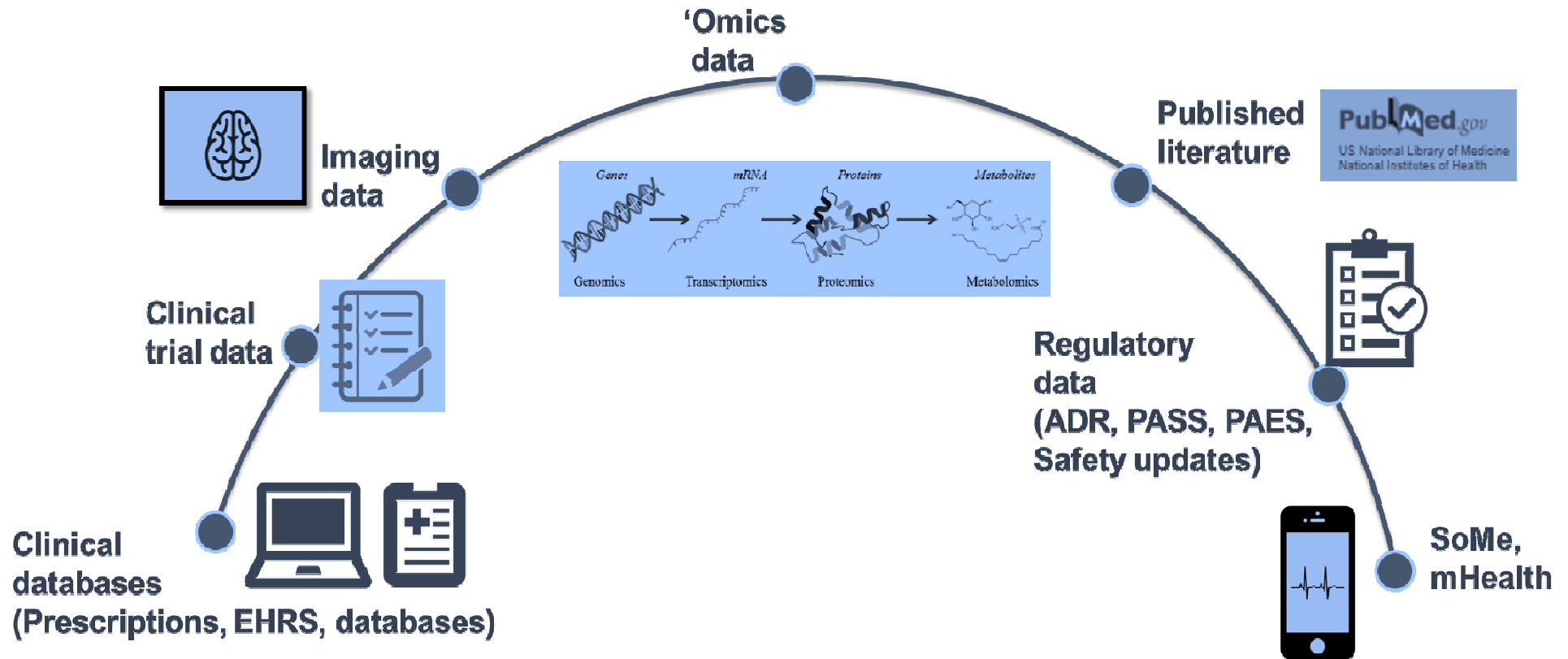
Pharma 1.0	Pharma 2.0	Pharma 3.0	Pharma 4.0
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Blockbuster Modell</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Portfolio an Produkten in mehreren therapeutischen Bereichen</li> <li>▶ Fokus auf Geschäftseinheiten und Kostenreduzierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Engere Vernetzung von Patienten, Ärzten, Kostenträgern</li> <li>▶ Fokus auf verbesserte Resultate (health outcomes)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Die Digitalisierung disruptiert das traditionelle Geschäftsmodell und Wettbewerbsumfeld</li> <li>▶ Agile Startups, Technologieunternehmen und andere sektorfremde Dienstleister (z.B. Health IT) drängen in den Markt</li> </ul>



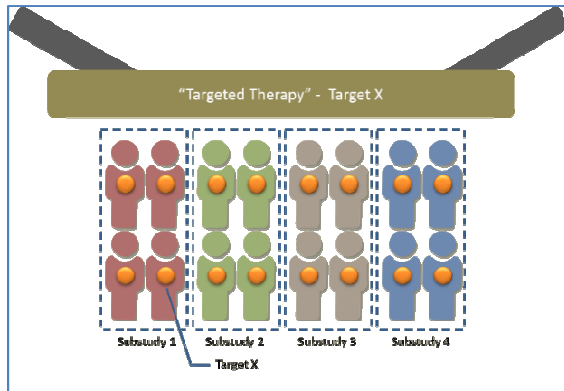
# Complex „Lifecycle“-Management



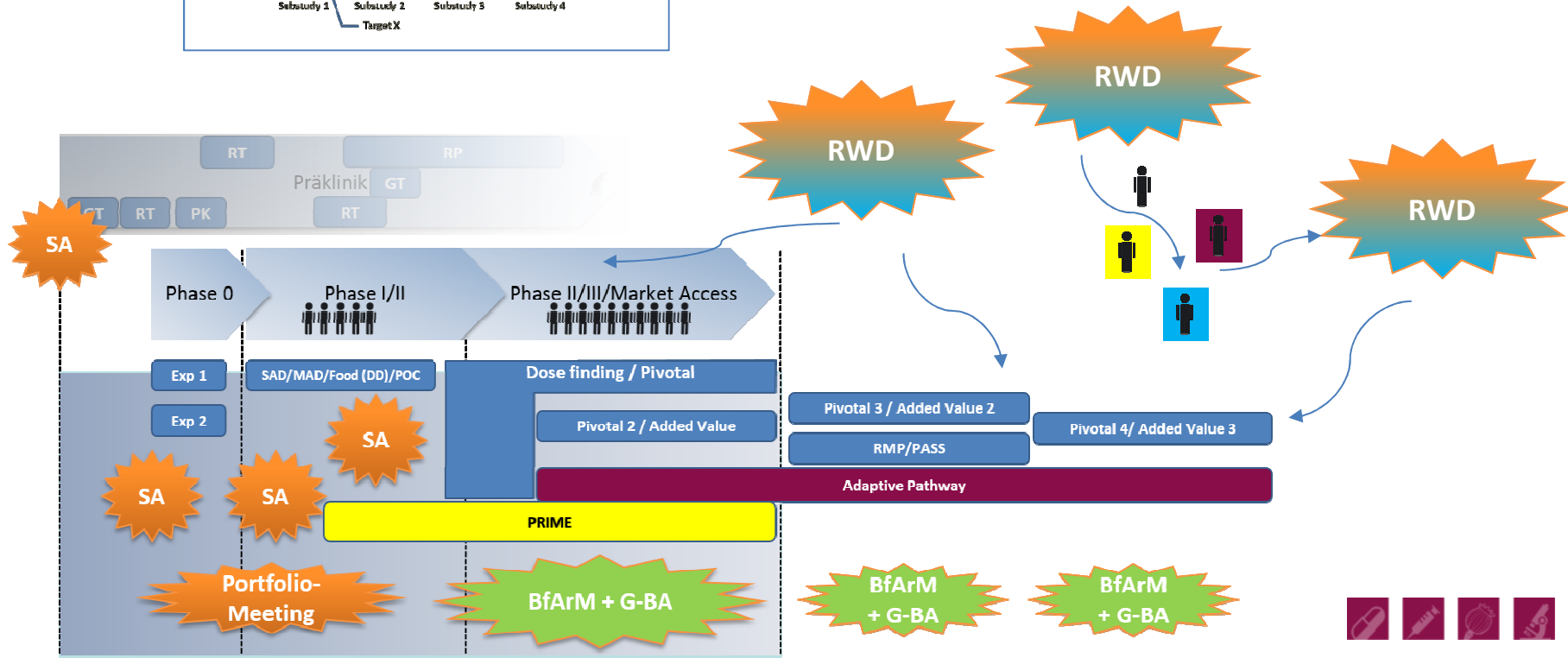
# Big Data – Challenges and Chances



# Complex „Lifecycle“-Management – Digitization, patient centricity



- Shifts towards:
- increasing patient differentiation, individualized therapies
  - Patient centricity
  - Earlier B/R assessment
  - Ongoing collection & analysis of (*unstructured*) data (RWD)



## Die Medizin der Zukunft

Wie uns Künstliche Intelligenz vor Krebs und Herzinfarkt schützt



Handelsblatt  
Print

„... It is about the transfer of 2 key technologies... to medicine: KI and Big Data...“

Drei Schauplätze der Medizin sind es vor allem, die sich durch Datenmassen gepaart mit Künstlicher Intelligenz grundlegend verändern dürften.

Monitoring

Diagnostic

More efficient drug discovery and drug development



# Applications of Big Data and Algorithms



- Optimization of processes in health care
- Research on the complexity and mechanisms of diseases
- "Personalised" prevention
- Prediction and risk profiling
- Better diagnostics
- Novel, more "individualized" therapies  
(effect; interaction; side effect)
- Individual (disease) prognoses

# New Digital Devices

New products, new chances, new risks:

Medical Apps

Cybersecurity

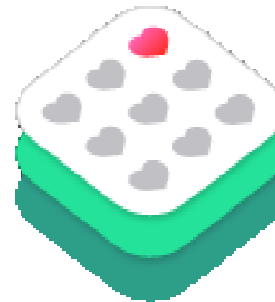
# New possibilities regarding information, diagnosis and therapy...



...and new opportunities for clinical trials

## Download Apple Research Kit (Beta-Apps):

- MyHeart Counts:  
**11.000** participants in 24 h
- mPower:  
**5.589** participants in 24 h
- Asthma Health:  
**2.500** participants in 24 h
- ...



# ... but also new risks

**2.1.1-EU** Vor 1

Behebung von Problemen mit Bolusvorschlag, App-Abstürzen und Foto-Upload  
 Aktualisieren Sie auf die aktuelle App-Version, um ein Sicherheitsproblem mit dem Bolusvorschlag zu beheben. Weitere Infos erhalten Sie vom Accu-Chek Kundendienst oder unter [www.accu-chek.com](http://www.accu-chek.com)  
 Zu behebende Probleme in zukünftigen Versionen: Beachten Sie die wichtigen Informationen in der Beschreibung.

Technical problems  
 e.g. with dosage calculation

### Empfehlungen des BfArM

STARTSEITE → MEDIZINPRODUKTE → RISIKOERFASSUNG UND -BEWERTUNG  
 → EMPFEHLUNGEN DES BFARM  
 → RISIKEN DURCH UNGENÜGEND ABGESICHERTE WLAN-/NETZWERKSCHNITTSTELLEN BEI MEDIZINPRODUKTEN

Risiken durch ungenügend abgesicherte WLAN-/Netzwerkschnittstellen bei Medizinprodukten  
 Referenz-Nr.: 3137/15

Das BfArM nimmt die aktuelle Diskussion um Sicherheitslücken bei Gesundheitseinrichtungen zum Anlass, Hersteller und Betreiber von WLAN- und Netzwerkschnittstellen bei Medizinprodukten hinzuweisen. Bei Tests konnten Angreifer in Einzelfällen z.B. den nur ungenügend im Klartext auslesbar und infolge dessen die Produkte bis hin zur Fernsteuerung im Falle von WLAN-Netzwerken.

Da entsprechende Sicherheitsprobleme potentiell alle Medizinprodukte-Netzwerkschnittstelle mit einem IT-Netzwerk verbunden sind, sind Hersteller, Betreiber und Anwender auf diesen Aspekt hin zu überprüfen. Hersteller sollten im Rahmen des Risikomanagements nach EN 14119 Medizinprodukte auf diesen Aspekt hin überprüfen. Betreiber und Anwender sollten diesen Aspekt bei der Einbindung in ein IT-Netzwerk nach EN 80001 berücksichtigen. Je nach Ergebnis der diesbezüglich durchzuführenden Risikoanalyse sind entsprechende Maßnahmen zu ergreifen.

Das BfArM weist darauf hin, dass die in der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV) genannten Meldekriterien und -pflichten auch für Risiken bzgl. Ereignisse gem. § 2 Abs. 1 MPSV gelten, die im Zusammenhang mit der Vernetzung von Medizinprodukten stehen. Weitere Informationen zur Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung finden Sie unter <http://www.bfarm.de/risiken/risikenmeldungen/artikel>.

### Cybersicherheit von Medizinprodukten

STARTSEITE → MEDIZINPRODUKTE → RISIKOERFASSUNG UND -BEWERTUNG  
 → CYBERSICHERHEIT VON MEDIZINPRODUKTEN

Bei Medizinprodukten, die über Vernetzungsschnittstellen (z.B. LAN, WLAN, Bluetooth) verfügen und entsprechend in IT-Netzwerke eingebunden sind oder eingebunden werden können, sind auch vernetzungsbezogene Risiken von hoher Relevanz für die Sicherheit und Leistungsfähigkeit.

Diese umfassen u.a. die versehentliche oder beabsichtigte (z.B. Cyberangriff) Einflussnahme auf die Funktion des entsprechenden Medizinproduktes mittels seiner IT-Schnittstelle(n) bzw. daraus resultierende Gefährdungssituationen für Patienten und Patientinnen, Anwender oder Dritte.

Wesentlicher Bestandteil der Grundlegenden Anforderungen an entsprechende Medizinprodukte ist daher u.a. die umfassende Absicherung ggfs. vorhandener IT-Schnittstellen. Die Verantwortliche nach § 5 MPSV (in der Regel der Hersteller) steht damit in der Pflicht, diesbezügliche Risiken im Rahmen seiner Produktgestaltung und Risikoanalyse zu berücksichtigen sowie mögliche Risikoinformationen nach dem Inverkehrbringen zu erfassen, zu bewerten und ggfs. korrekative Maßnahmen zu ergreifen.

Das BfArM weist darauf hin, dass die in der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV) genannten Meldekriterien und -pflichten auch für Risiken bzgl. Ereignisse gem. § 2 Abs. 1 MPSV gelten, die im Zusammenhang mit der Vernetzung von Medizinprodukten stehen. Weitere Informationen zur Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung finden Sie unter <http://www.bfarm.de/risiken/risikenmeldungen/artikel>.

IT-Sicherheitsrisiken, die im Zusammenhang mit Medizinprodukten auftreten, können darüber hinaus auch nach anderen rechtlichen Vorgaben meldepflichtig sein. Nähere Informationen zu diesen Meldepflichten sowie resultierende Maßnahmenempfehlungen zur IT-Sicherheit finden Sie auf den Webseiten des Bundesamtes für Sicherheit in der Informationstechnik (BSI).

Im Ergebnis seiner Risikobewertung kann das BfArM zu Empfehlungen für entsprechende Medizinprodukte kommen, die hier dargestellt wurden.

Darüber hinaus veröffentlicht das BfArM auf seiner Webseite Maßnahmenempfehlungen der Hersteller, die diese an ihre Kunden versenden (Mitteilungen gemäß § 2 Nr. 4 MPSV). Entsprechende Kundeninformationen enthalten beispielsweise Informationen der Hersteller über eigenverantwortlich durchgeführte Rückrufe von Medizinprodukten. Für den Inhalt der Kundeninformationen sind die angegebenen Firmen verantwortlich. Um die Auffindbarkeit entsprechender Mitteilungen zur Cybersicherheit von Medizinprodukten zu erleichtern, sind im Folgenden nur solche Mitteilungen aufgelistet, die aus heutziger Sicht einen klar erkennbaren Bezug zum Thema aufweisen. Für die Vollständigkeit der Auswahl wird keine Gewähr übernommen, eine Auflistung aller Maßnahmenempfehlungen von Herstellern finden Sie [hier](#).

Maßnahmen von Herstellern mit Bezug Cybersicherheit

Datum	Titel	
		①
20.04.2018	Dringende Sicherheitsinformation zu ICD and CRT-D von S. Jude Medical Inc., Cardiac Rhythm Management Division Aktive implantierbare medizinische Geräte - Defibrillatoren	PDF 199KB
05.02.2018	Dringende Sicherheitsinformation zu IQon Spectral CT von Philips Healthcare (Cleveland)	PDF 445KB

**Weitere Informationen**

- Pressemitteilung vom 25.06.2018
- Dialog-Veranstaltung am 25.06.2018
- Medizinproduktevigilanz
- Empfehlungen des BfArM
- Alle Maßnahmen von Herstellern

**Externe Links**

- Bundesamt für Sicherheit in der Informationstechnik (BSI)
- BSI: Maßnahmenempfehlungen zur IT-Sicherheit
- BSI: Kritische Infrastrukturen

**Service**

- Ansprechpartner Medizinprodukte
- Formulare Medizinprodukte
- FAQ Medizinprodukte

## Cyber Security



# Regulatory Questions

When are apps regulated as medical devices?

To which medical device risk class do they belong?

Which consequences does it have?

Who is responsible for risk management?

**Are app-developers and users aware of these aspects?**

# „BfArM in Dialogue - Medical Apps“

## Medical Apps 2015

- What happens in clinical reality?
- What is the regulatory framework?
- What are the patient's needs?
- Which support do authorities and notified bodies provide?
- What are we going to see 2025?

## Update 2016


- Results of surveys and studies
- BfArM Web-Guidance for Medical Apps
- Apps in clinical trials
- Data safety and security
- From idea to reimbursement – needs, wishes and possibilities

📄
**BfArM im Dialog**

[STARTSEITE](#) → [SERVICE](#) → [VERANSTALTUNGEN](#) → [BFARM IM DIALOG](#)  
 → [BFARM IM DIALOG: MEDICAL APPS - CHANCEN, RISIKEN, HERAUSFORDERUNGEN](#)

**Weitere Informationen**  
[▶ Programm-Flyer \(PDF, 637KB, Datei ist nicht barrierefrei\)](#)

**BfArM im Dialog: Medical Apps - Chancen, Risiken, Herausforderungen**  
 Veranstaltung am 8. Juni 2016



Softwareanwendungen für Mobiltelefone und Tablets, sogenannte „Apps“, sind inzwischen alltägliche Begleiter in Beruf und Freizeit. Auch im Gesundheitsbereich ist das Angebot in den letzten Jahren rasant gestiegen. Apps vermessen unsere Fitness, geben Gesundheitstipps, analysieren physiologische Daten und berechnen die Dosierung von Medikamenten.

Das BfArM hatte dieses aktuelle und sehr dynamische Thema bereits im vergangenen Jahr aufgegriffen und in seiner ▶ Dialogveranstaltung insbesondere den Bedarf der Anwender, Fragen der Abgrenzung zwischen Wellness- und Medizinprodukten sowie rechtliche Besonderheiten bei Medical Apps mit vielen Interessierten aus Anwendung, Industrie, Forschung und Politik diskutiert.

Mit dieser Dialogveranstaltung werden Themen wie z.B.

- Wo stehen wir?
- Welche Unterstützung?
- Welche Rollen?
- Wie lassen sich...

**Vorträge**

**Fokus 1: Wo stehen wir?**

<ul style="list-style-type: none"> <li>📄 Ergebnisse der Studie „CHARISMHA - Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps“ (PDF, 975KB, Datei ist barrierefrei / barrierearm)</li> <li>📄 Die BfArM-Orientierungshilfe - Unterstützung für App-Entwickler (PDF, 2MB, Datei ist barrierefrei / barrierearm)</li> </ul>	<p>Dr. Urs-Vito Albrecht, Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik an der Technischen Universität Braunschweig und der Medizinischen Hochschule Hannover (PLRI)</p> <p>Dr. Nicole Rämisch-Günther, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)</p>
---	---

**Fokus 2: Apps in klinischen Studien**

<ul style="list-style-type: none"> <li>📄 Das Apple-ResearchKit - eine neue Dimension für klinische Studien? (PDF, 7MB, Datei ist barrierefrei / barrierearm)</li> <li>📄 Apps in klinischen Prüfungen bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (PDF, 2MB, Datei ist barrierefrei / barrierearm)</li> </ul>	<p>Dr. Martin Zens, Klinikum Augsburg und Universitätsklinikum Freiburg</p> <p>PD Dr. Thomas Sudhop, Dr. Ulf Schriever, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)</p>
---	---

**Fokus 3: Datenschutz und Datensicherheit**

<ul style="list-style-type: none"> <li>📄 Herausforderungen des Datenschutzes bei Medical Apps (PDF, 239KB, Datei ist barrierefrei / barrierearm)</li> <li>📄 Dos und Don'ts bei Datenschutz und Datensicherheit (PDF, 639KB, Datei ist barrierefrei / barrierearm)</li> </ul>	<p>Gerald Spyra, Kanzlei Spyra</p> <p>René Salamon, Bundesamt für Sicherheit in der Informationstechnik (BSI)</p>
--	---

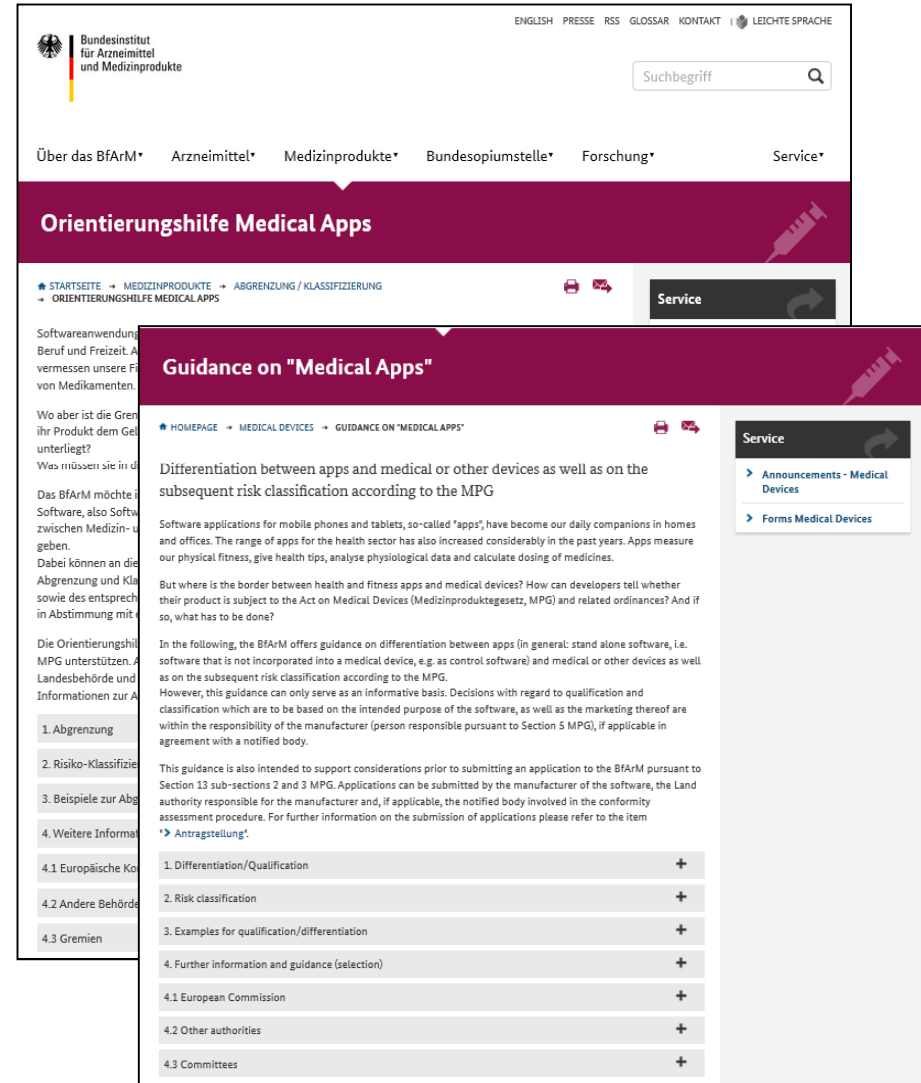


# Guidance on Borderline and Classification Decisions

## Guidance for App developers:

- Wellness App vs. Medical Device
- Risk Classification
- Examples
- Links to further guidance info by other EU CAs / FDA

Additional information /  
FAQ for applicants for BfArM  
borderline / classification decisions



The screenshot displays the BfArM website's guidance on 'Medical Apps'. The page title is 'Orientierungshilfe Medical Apps' and the sub-page title is 'Guidance on "Medical Apps"'. The main heading is 'Differentiation between apps and medical or other devices as well as on the subsequent risk classification according to the MPG'. The text explains that software applications for mobile phones and tablets, so-called 'apps', have become daily companions in homes and offices. It discusses the range of apps for the health sector and how they measure physical fitness, give health tips, and analyze physiological data. The text also addresses the question of where the border between health and fitness apps and medical devices lies, and how developers can tell whether their product is subject to the Act on Medical Devices (Medizinproduktegesetz, MPG) and related ordinances. The BfArM offers guidance on differentiation between apps (in general: stand alone software, i.e. software that is not incorporated into a medical device, e.g. as control software) and medical or other devices as well as on the subsequent risk classification according to the MPG. However, this guidance can only serve as an informative basis. Decisions with regard to qualification and classification which are to be based on the intended purpose of the software, as well as the marketing thereof are within the responsibility of the manufacturer (person responsible pursuant to Section 5 MPG), if applicable in agreement with a notified body. This guidance is also intended to support considerations prior to submitting an application to the BfArM pursuant to Section 13 sub-sections 2 and 3 MPG. Applications can be submitted by the manufacturer of the software, the Land authority responsible for the manufacturer and, if applicable, the notified body involved in the conformity assessment procedure. For further information on the submission of applications please refer to the item 'Antragstellung'.

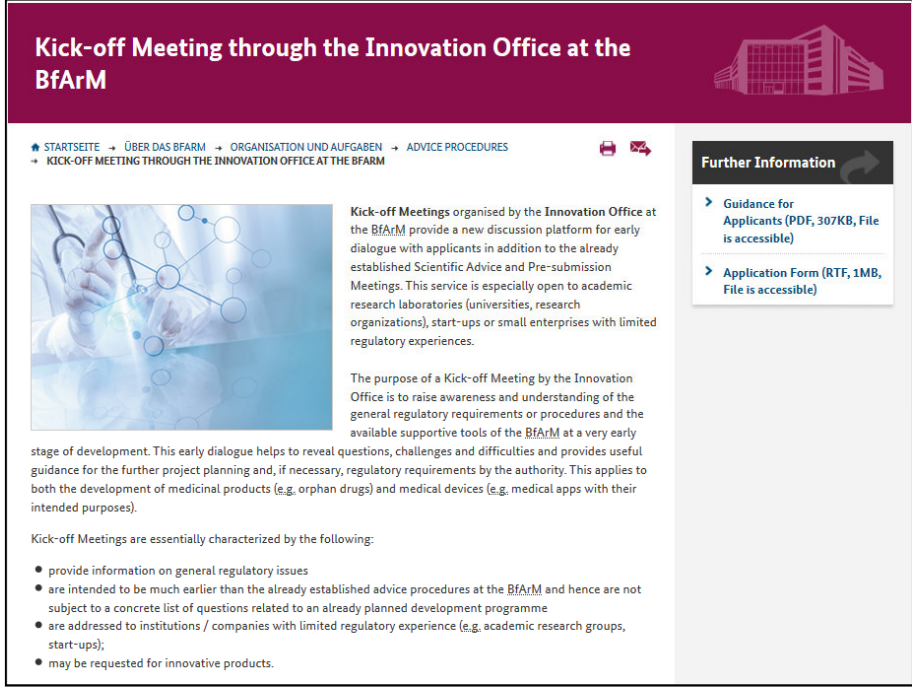
1. Differentiation/Qualification	+
2. Risk classification	+
3. Examples for qualification/differentiation	+
4. Further information and guidance (selection)	+
4.1 European Commission	+
4.2 Other authorities	+
4.3 Committees	+



# BfArM „Innovation Office“

## Regulatory advice at an early stage

- contact point for researchers and start-ups (“brainstorming”)
- provides information on general regulatory issues (“travel guide”)
- intended to be much earlier than the “scientific advice” procedures at BfArM
- may be requested for innovative products (medicines, medical devices, apps...)
- moderate fees



**Kick-off Meeting through the Innovation Office at the BfArM**

STARTSEITE → ÜBER DAS BFARM → ORGANISATION UND AUFGABEN → ADVICE PROCEDURES  
→ KICK-OFF MEETING THROUGH THE INNOVATION OFFICE AT THE BFARM

**Further Information**

- > [Guidance for Applicants \(PDF, 307KB, File is accessible\)](#)
- > [Application Form \(RTF, 1MB, File is accessible\)](#)

**Kick-off Meetings** organised by the **Innovation Office** at the **BfArM** provide a new discussion platform for early dialogue with applicants in addition to the already established **Scientific Advice** and **Pre-submission Meetings**. This service is especially open to academic research laboratories (universities, research organizations), start-ups or small enterprises with limited regulatory experiences.

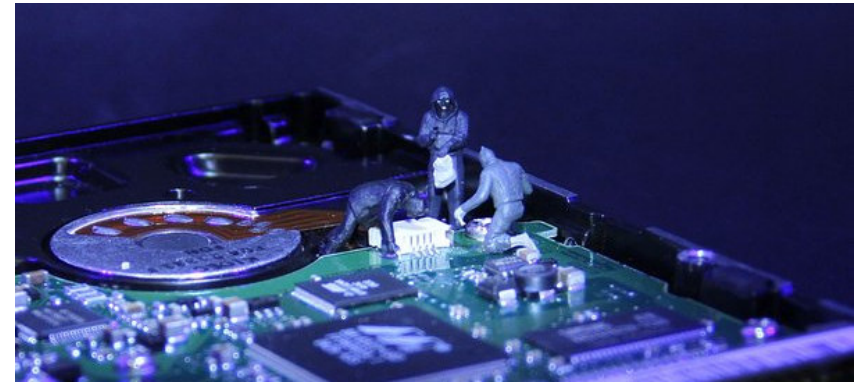
The purpose of a **Kick-off Meeting** by the **Innovation Office** is to raise awareness and understanding of the general regulatory requirements or procedures and the available supportive tools of the **BfArM** at a very early stage of development. This early dialogue helps to reveal questions, challenges and difficulties and provides useful guidance for the further project planning and, if necessary, regulatory requirements by the authority. This applies to both the development of medicinal products (e.g. orphan drugs) and medical devices (e.g. medical apps with their intended purposes).

Kick-off Meetings are essentially characterized by the following:

- provide information on general regulatory issues
- are intended to be much earlier than the already established advice procedures at the **BfArM** and hence are not subject to a concrete list of questions related to an already planned development programme
- are addressed to institutions / companies with limited regulatory experience (e.g. academic research groups, start-ups);
- may be requested for innovative products.

# Challenge - Cyber Security

- Already in 2015 recommendations for manufacturers and hospitals regarding non-secure WiFi/Network interfaces
- Since 2018 joint initiative together with BSI (German Federal Office for Information Security): intense information exchange, joint risk assessment, joint recommendations)
- New BfArM website especially on cybersecurity
- „BfArM in Dialogue“ on 25.06.2018
  - Views of Hacker, Manufacturers, Operators
  - Sensitisation for the topic
  - Information on BfArM-support



# New legislative draft - with new tasks for the BfArM: „Digitale Versorgungs Gesetz“

## Faster access to Medical Apps:

- initial examination of
  - safety
  - quality criteria (e.g. data protection),
  - transparency and
  - user-friendliness



- provisional reimbursement by the statutory health insurance for 1 year
- During this period, the manufacturer must prove to the BfArM that the App has positive effects on health care

# New Approaches for Risk Signal Detection



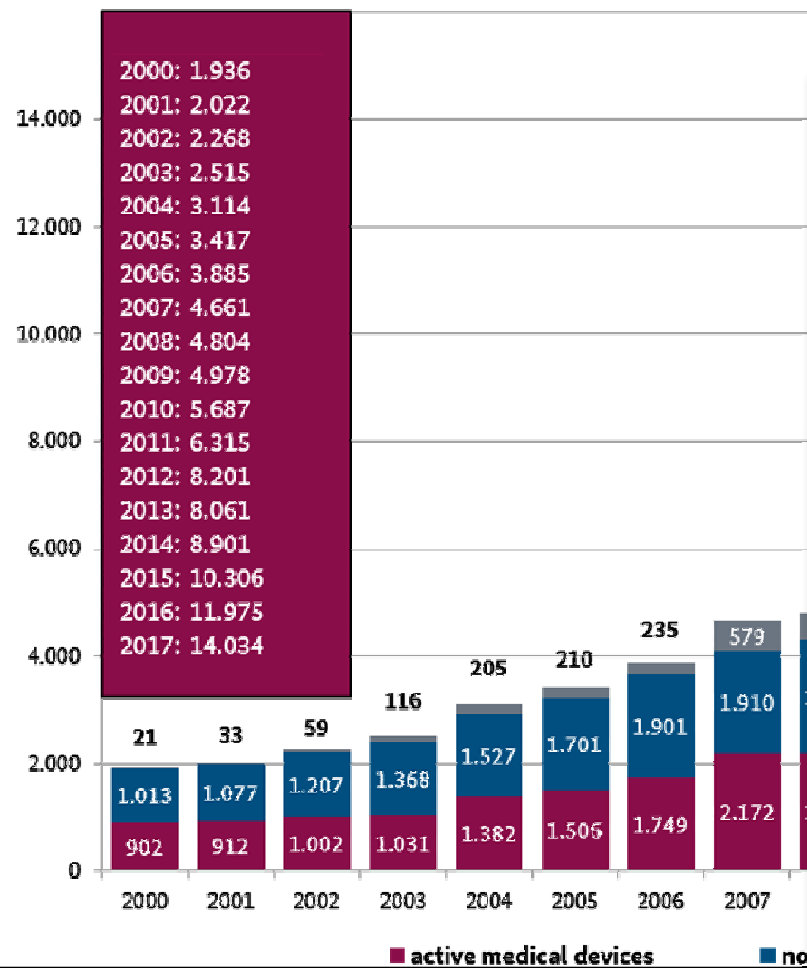
# Medical Devices – challenges



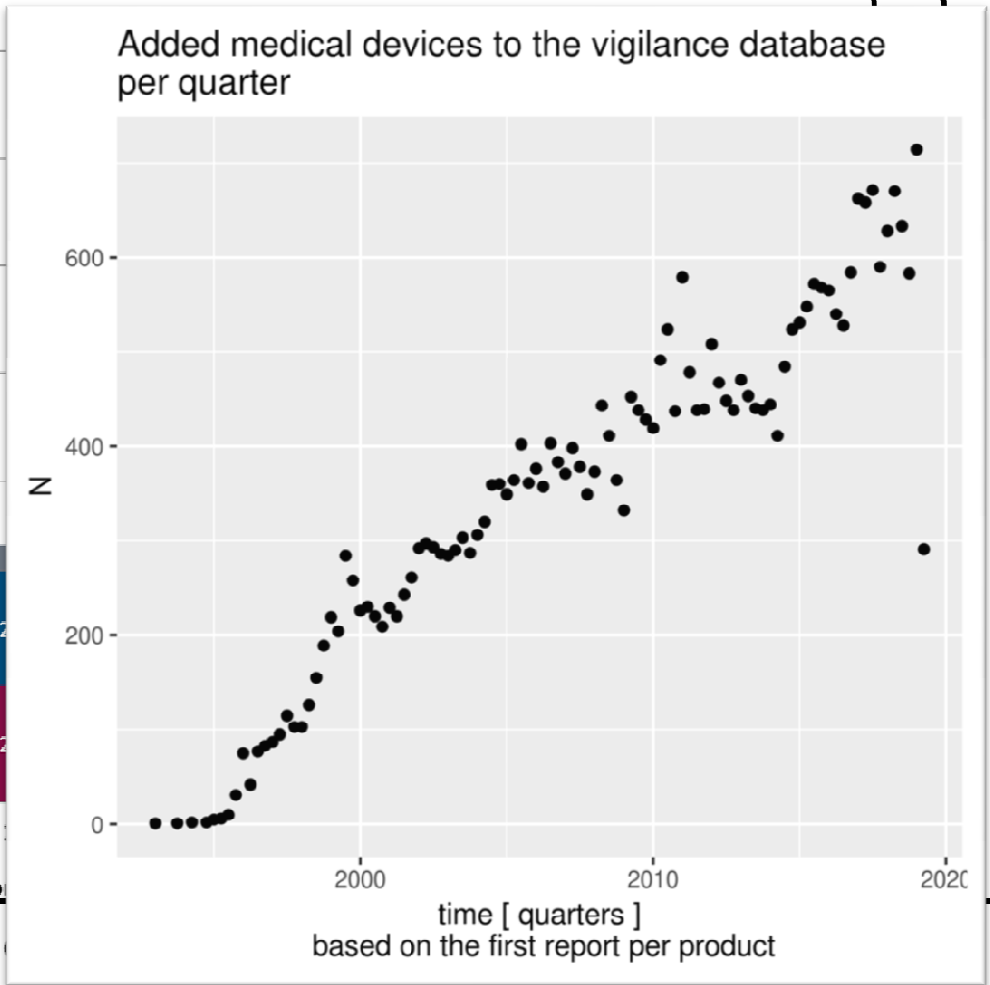
## Early and reliable risk detection and scientific assessment

- Increasing product complexity (material, design, digitisation)
- Increasing amount of information (reports, literature, media, ...)
- Increasing time pressure

# Exponential Increase in Vigilance Reports over the last years



2000: 1.936  
 2001: 2.022  
 2002: 2.268  
 2003: 2.515  
 2004: 3.114  
 2005: 3.417  
 2006: 3.885  
 2007: 4.661  
 2008: 4.804  
 2009: 4.978  
 2010: 5.687  
 2011: 6.315  
 2012: 8.201  
 2013: 8.061  
 2014: 8.901  
 2015: 10.306  
 2016: 11.975  
 2017: 14.034

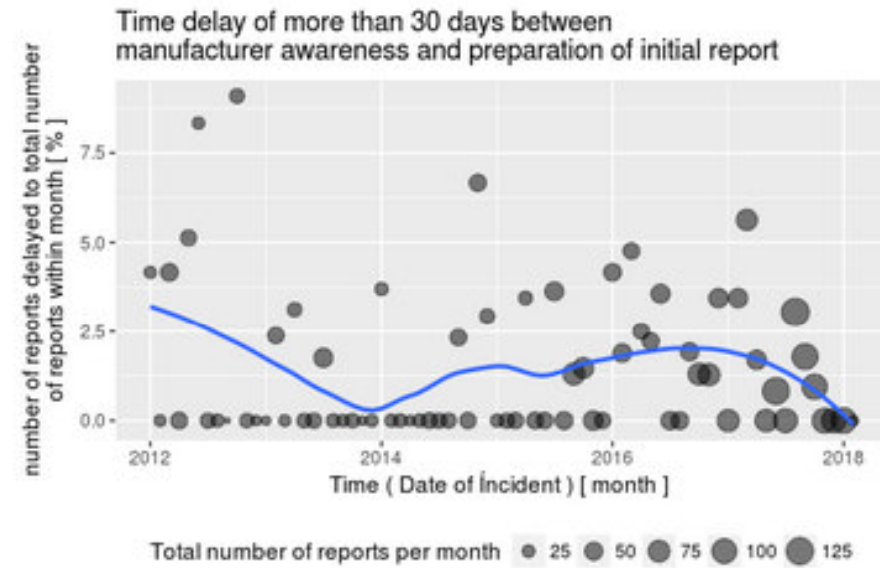
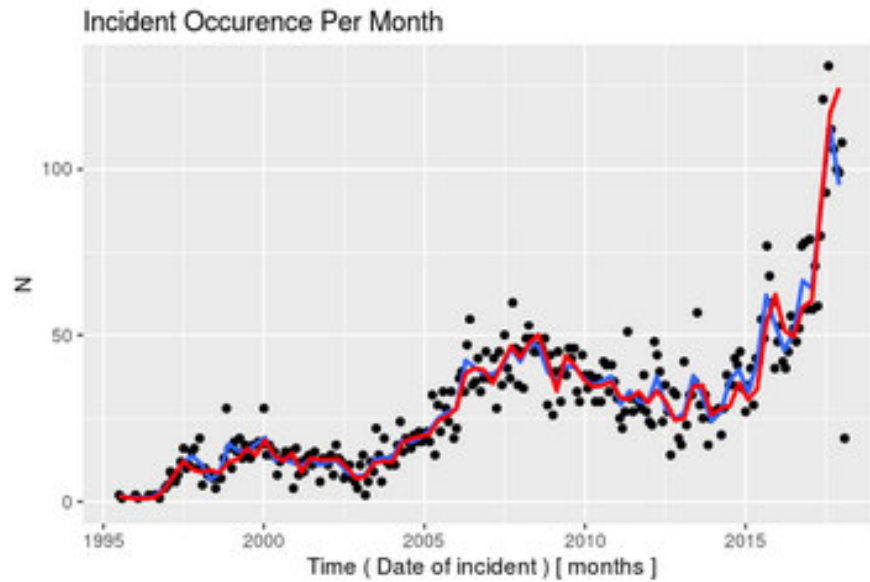


ca. 16.500

MDD: Time to decide if it is not an incident: 15 days (normal incidents) from 05.2020

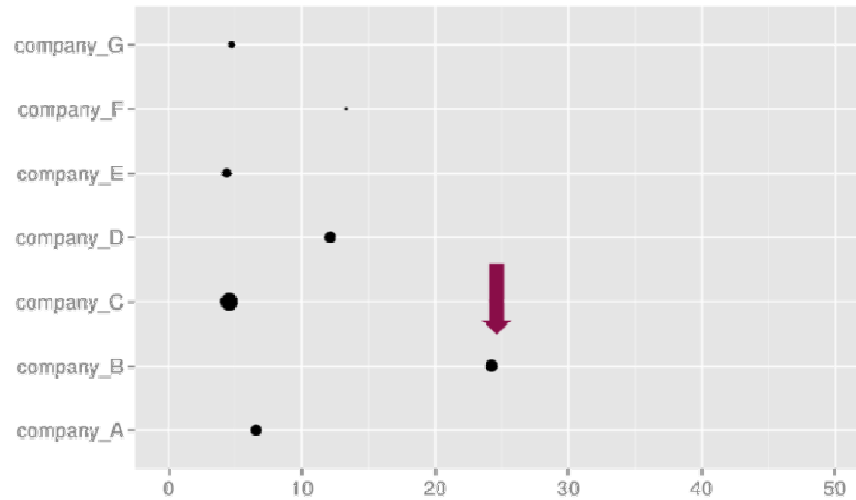
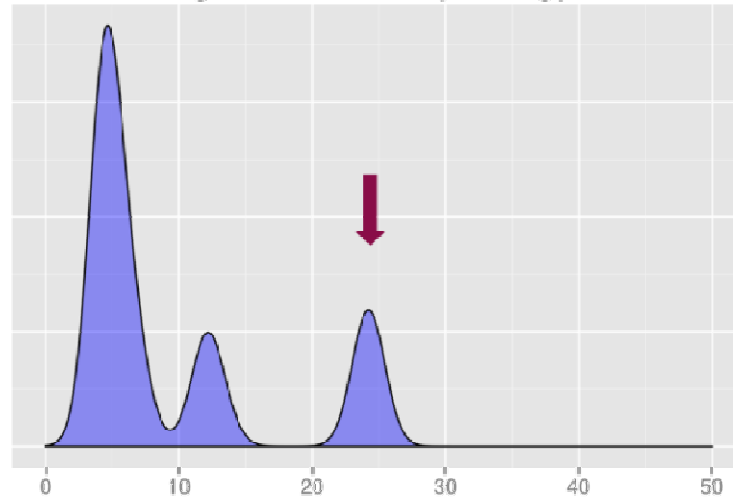
MDR: Time to decide if it is not an incident: 15 days (normal incidents) from 05.2020

# Identifying critical developments in reporting



# Identifying outliers within device classes

Distribution within Manufacturers of Cardiac Pacemakers declaring 'No Root Cause Analysis' being possible





# Entity indexing / text mining in vigilance reports

The root cause of these failures has been identified to be that the bonding wire from the coil to the soldering pads within the loudspeaker does not withstand normal stress and can break during prolonged usage. SuperMD Ltd will be sending each affected customer an Field Safety Notice. The Urgent Medical Device Correction notification will inform the customer about the future replacement of their speaker assemblies.

# Entity indexing / text mining in vigilance reports

The **root cause** of these failures has been identified to be that the **bonding wire** from the **coil** to the **soldering pads** within the **loudspeaker** does not withstand **normal stress** and can **break** during prolonged usage. **SuperMD Ltd** will be sending each affected customer an **Field Safety Notice**. The **Urgent Medical Device Correction notification** will inform the customer about the future **replacement** of their **speaker assemblies**.

# Entity indexing / text mining in vigilance reports

The **root cause** of these failures has been identified to be that the **bonding wire** from the **coil** to the **soldering pads** within the **loudspeaker** does not withstand **normal stress** and can **break** during prolonged usage. **SuperMD Ltd** will be sending each affected customer an **Field Safety Notice**. The **Urgent Medical Device Correction notification** will inform the customer about the future **replacement** of their **speaker assemblies**.

Company:  
**SuperMD**

Type of evaluation:  
**root cause**

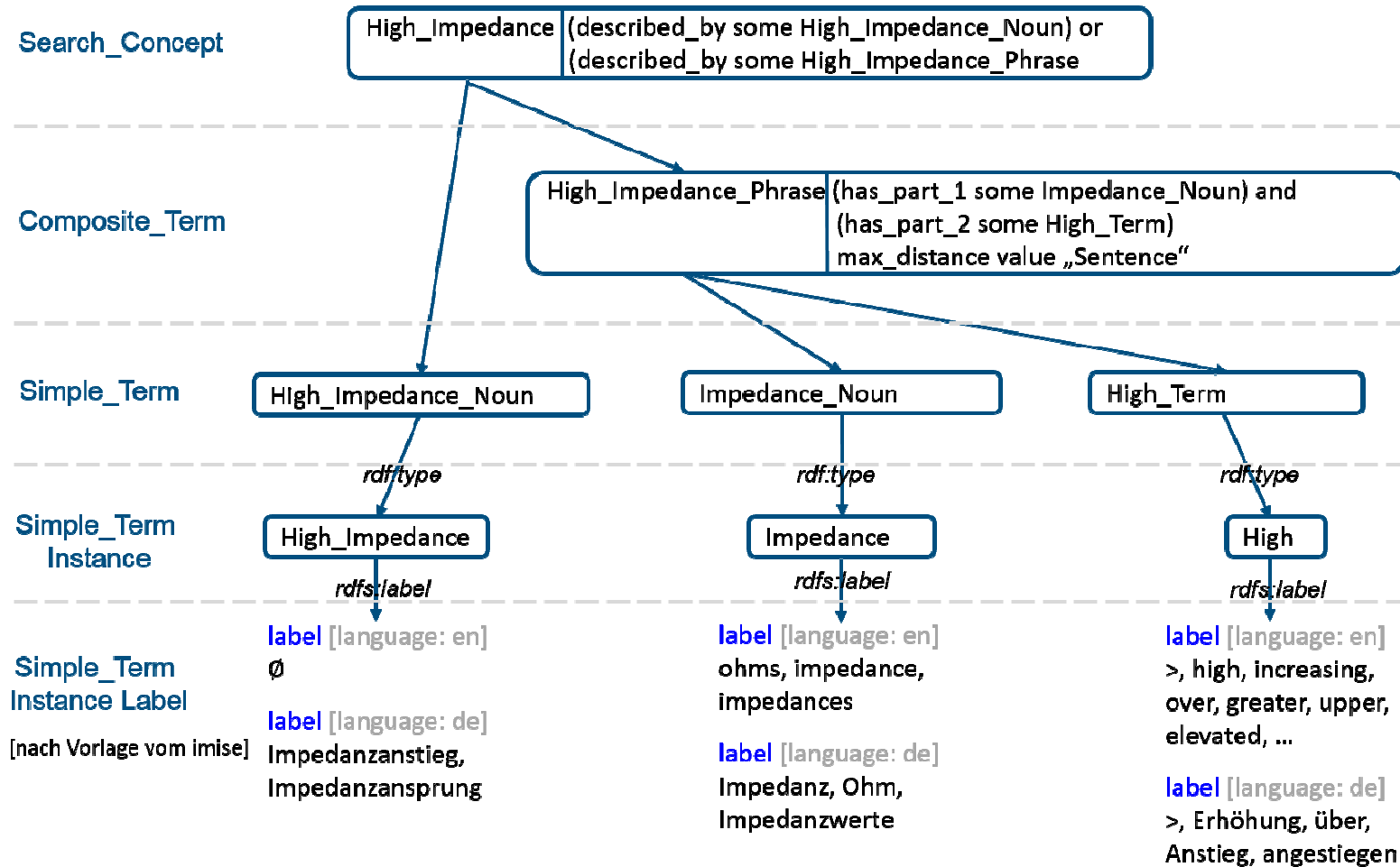
Medical Device Components:  
**bonding wire, coil, soldering pads, loudspeaker, speaker assemblies**

Cause of failure:  
**normal stress**

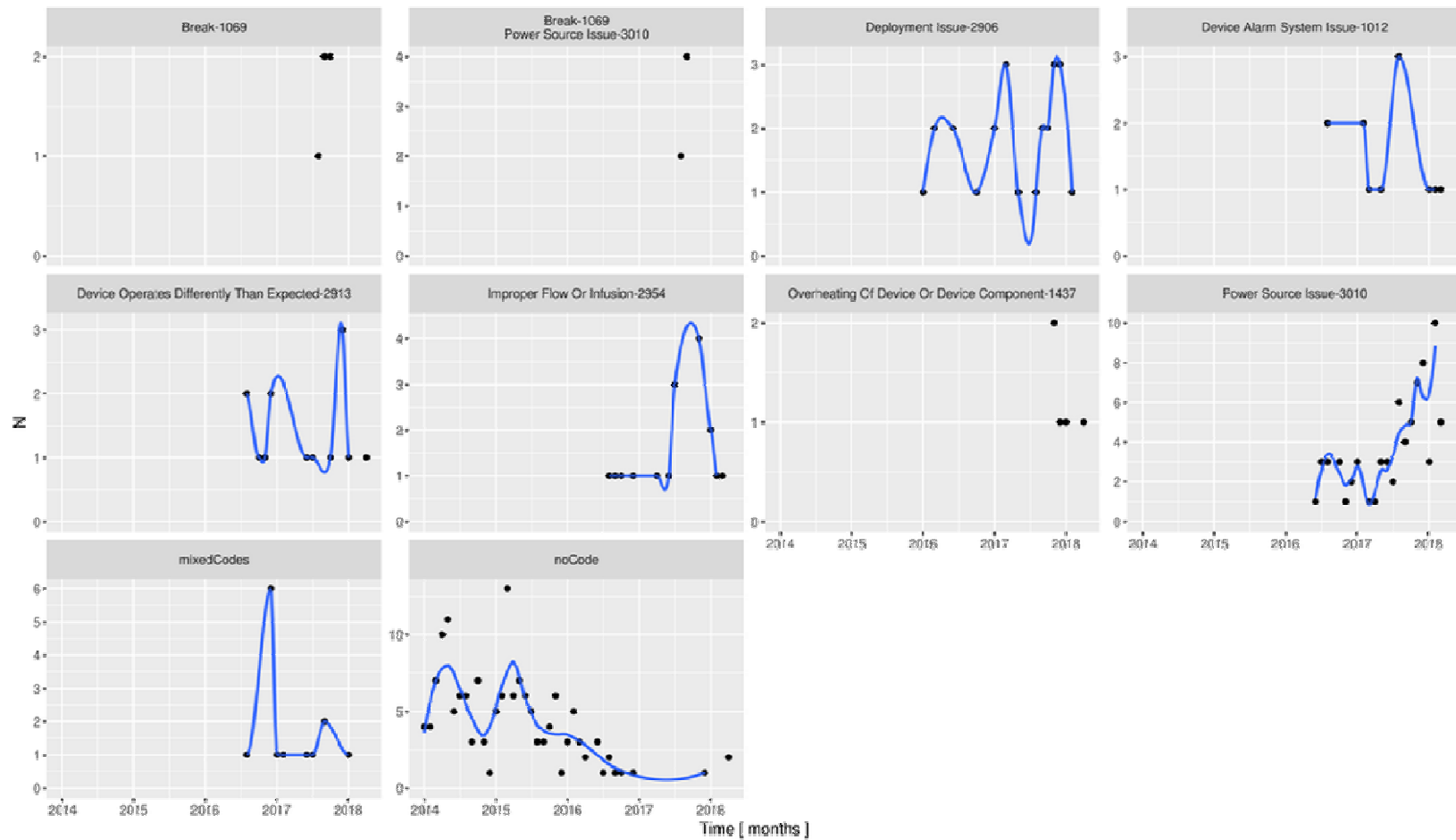
Failure mode:  
**break**

Counter action:  
**Field Safety Notice, Urgent Medical Device Correction notification, replacement**

# Ontology research: example high impedance



# Coding benefit for identifying trends



# Current research: Propose free-text classification by using textmining and similarity scores

**2.5.2 Best Similar**      New incident to be classified      Already classified Incidents      Dissimilarity score      FDA classification      Reference number of the incident already classified

	<p>high impedance of the pace/sense conductor (&gt;3000 ohms) and oversensing after 45 months of service life.</p>	<p>Information [redacted] indicated that the lead was replaced after 46 months of service life because of high impedance of the</p>	<p>0.093</p>	<p>c("High Impedance", "Oversensing")</p>	<p>0298 [redacted]</p>
	<p>high impedance of the pace/sense conductor (&gt;3000 ohms) and oversensing after 45 months of service life. Lead fracture was suspected. No corrective action. Monitoring and trending this type of event.</p>	<p>Information [redacted] indicated that the lead was replaced after 46 months of service life because of high impedance of the pace/sense conductor (&gt;3000 ohms) and oversensing. Suspected lead fracture was reported. No corrective action. Monitoring and trending this type of event.</p>			

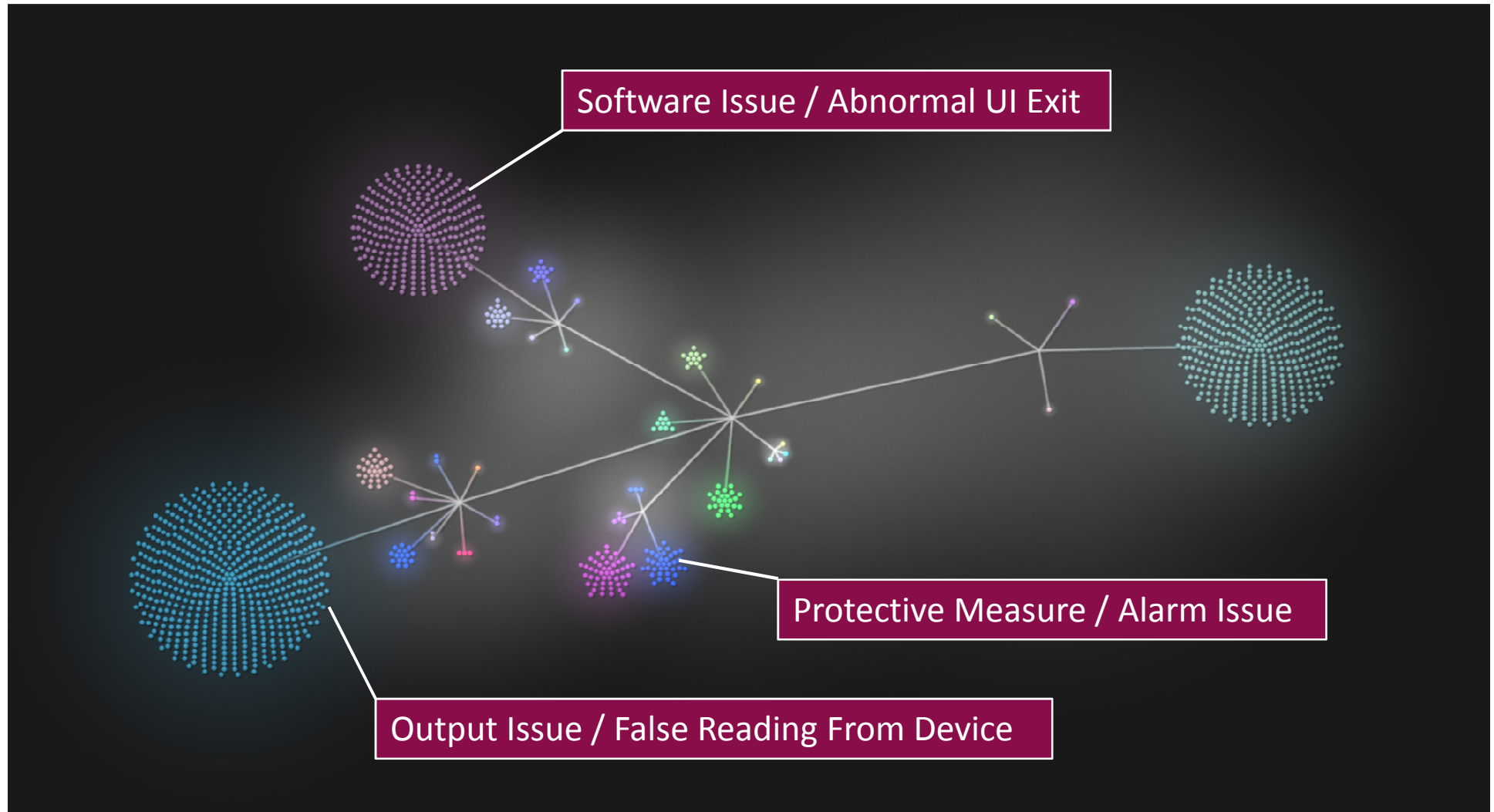
# Our goal: To help our assessors seeing the right details...

Software Issue / Abnormal UI Exit

Protective Measure / Alarm Issue

Output Issue / False Reading From Device

...within the big picture.





# Application for drug regulation - concrete approaches: Sentinel (FDA)

www.sentinelinitiative.org

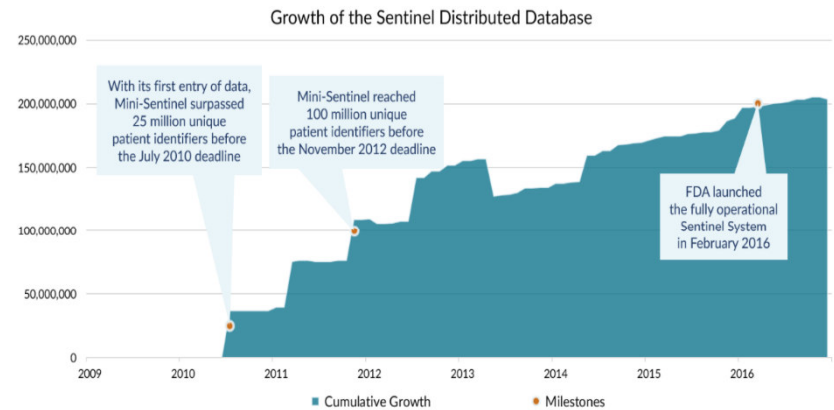
## Sentinel is a National Medical Product Monitoring System

LEARN MORE

- ABOUT**
  - Background
  - Coordinating Center
  - Privacy and Security
  - The Sentinel System Story
  - Reagan-Udall Foundation and IMEDS
- MEDICAL PRODUCT ASSESSMENTS**
  - Active Risk Identification and Analysis System
  - Ongoing ARIA Assessments
  - Assessments of Drugs
  - Assessments of Vaccines, Blood, & Biologics
  - FDA-Catalyst
- DATA AND SURVEILLANCE TOOLS**
  - Distributed Database and Common Data Model
  - Complementary Data Sources
  - Routine Querying Tools
- COMMUNICATIONS**
  - FDA Safety Communications
  - Publications and Presentations
  - Sentinel Initiative Events

**Latest Postings**

- SPOTLIGHT**
  - Registration is Open for the Sentinel Initiative Public Workshop and Training - February 7-8, 2018  
Mon, 12/04/2017
- PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS**
  - Outcomes of Dabigatran and Warfarin for Atrial Fibrillation in Contemporary Practice: A Retrospective Cohort Study  
Fri, 01/12/2018
- MODULAR PROGRAMS AND SUMMARY TABLES**
  - Use of Bortezomib  
Tue, 01/30/2018
  - Characterization of Pediatric Medical Conditions: Respiratory Syncytial Virus (RSV) Associated Illness  
Thu, 01/25/2018



The area above depicts the cumulative number of unique patient identifiers in the Sentinel Distributed Database from 2010 to present. If patients move health plans, they may have more than one patient identifier.



From use for the market (safety) surveillance towards use in benefit/risk assessment?

# Application for drug regulation - concrete approaches: Sentinel (FDA)

	Traditional Sentinel	Medicare Fee-For-Service	Total
Unique person IDs	239 million	53.5 million	292.5 million
People Accruing New Data	44.6 million	22.3 million	66.9 million
Pharmacy Dispensings	6.6 billion	7.7 billion	14.3 billion
Unique Medical Encounters	7.8 billion	5.5 billion	13.3 billion
Members with $\geq 1$ Laboratory Test Result	45.6 million	Laboratory data unavailable	45.6 million

# Application for drug regulation - concrete approaches: Sentinel (FDA)

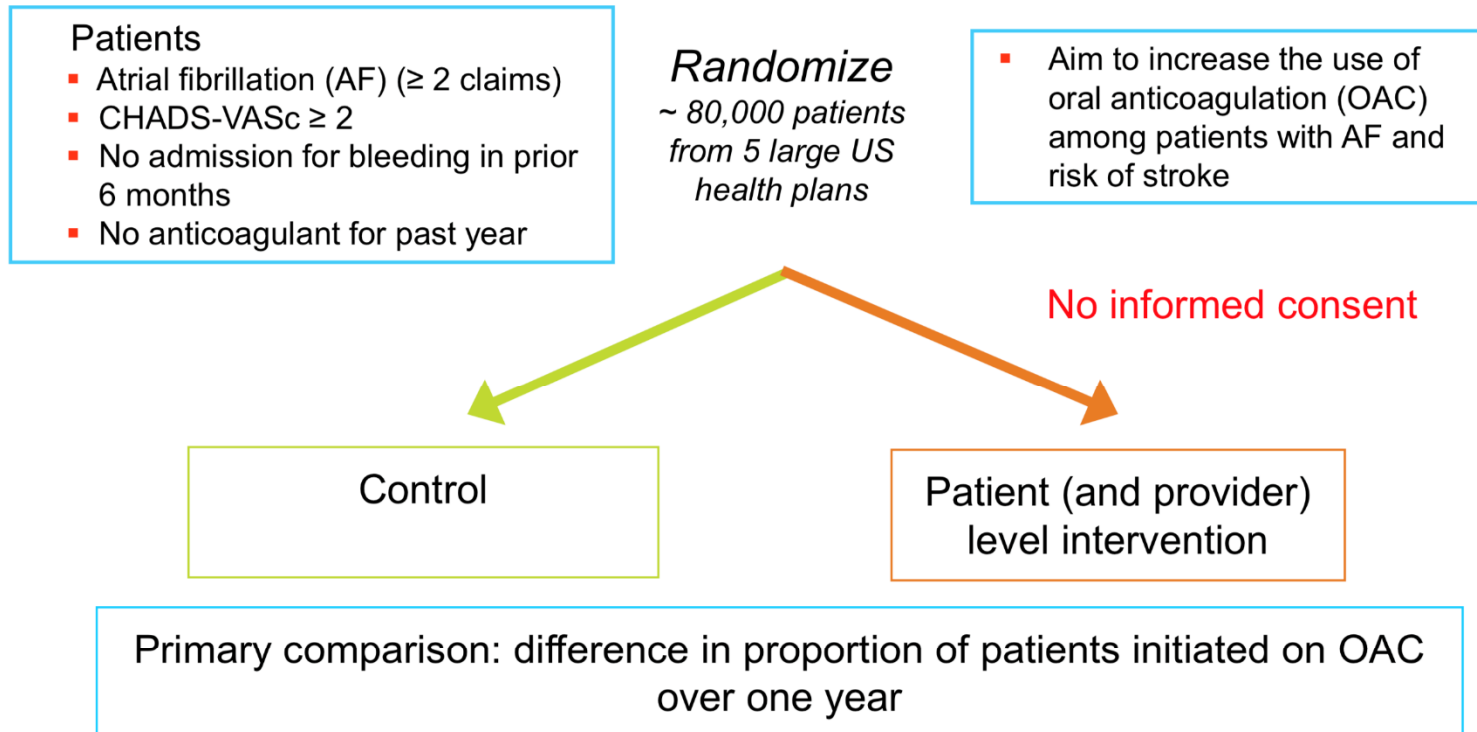


## Sentinel and Real World Evidence

- Plain Sentinel
- Sentinel with full text medical record adjudication
- Sentinel linked to registries
- Sentinel linked to EHRs
- Sentinel and patient generated data
- Sentinel as a home for clinical trials

# Concrete approaches in Sentinel (FDA)


## FDA-Catalyst: IMPACT-AFib Randomized Trial



*Secondary outcomes: admissions for stroke; number of patients on OAC at end of one year; days on OAC; admissions for bleeding; deaths*

# Approaches and ideas in Europe

## Clinical Pharmacology & Therapeutics

State of the Art |  Full Access |

### Data rich, information poor; can we use electronic health records to create a learning healthcare system for pharmaceuticals?

Hans-Georg Eichler, Brigitte Bloechl-Daum, Karl Broich, Paul Alexander Kyrle, Jillian Oderkirk, Guido Rasi, Rui Santos Ivo, Ad Schuurman, ... [See all authors](#) ▾

First published: 04 September 2018 | <https://doi.org/10.1002/cpt.1226>

Judicious use of Real World Data (RWD) is expected to make all steps in the development and utilisation of pharmaceuticals more effective and efficient, including research and development, regulatory decision making, health technology assessment, pricing and reimbursement decisions and treatment. A 'learning healthcare system' based on electronic health records and other routinely collected data will be required to harness the full potential of RWD to complement evidence based on randomised controlled trials.

We here describe and illustrate with examples the growing demand for a learning healthcare system; we contrast the exigencies of an efficient pharmaceutical ecosystem in the future with current deficiencies highlighted in recently published OECD reports; and we reflect on the steps necessary to enable the transition from healthcare data to actionable information.

A coordinated effort from all stakeholders and international co-operation will be required to increase the speed of implementation of the learning healthcare system, to everybody's benefit.

#### RWD?

and harms of any new drug takes place only, i.e. according to pre-planned and patients are asked to actively enrol in a (double-blind) RCT became the standard for drug approval. TA, reimbursement decisions and

already make use of RWD in the analysis of incoming data, primarily for the detection of rare and/or late-onset safety signals. Regulators in the framework of scientific

advice) have now become standard also for many RWD studies. While these initiatives have been largely successful for the purpose of monitoring safety, we argue that scientific developments –

**HMA-EMA Joint Big Data Taskforce**  
Summary report

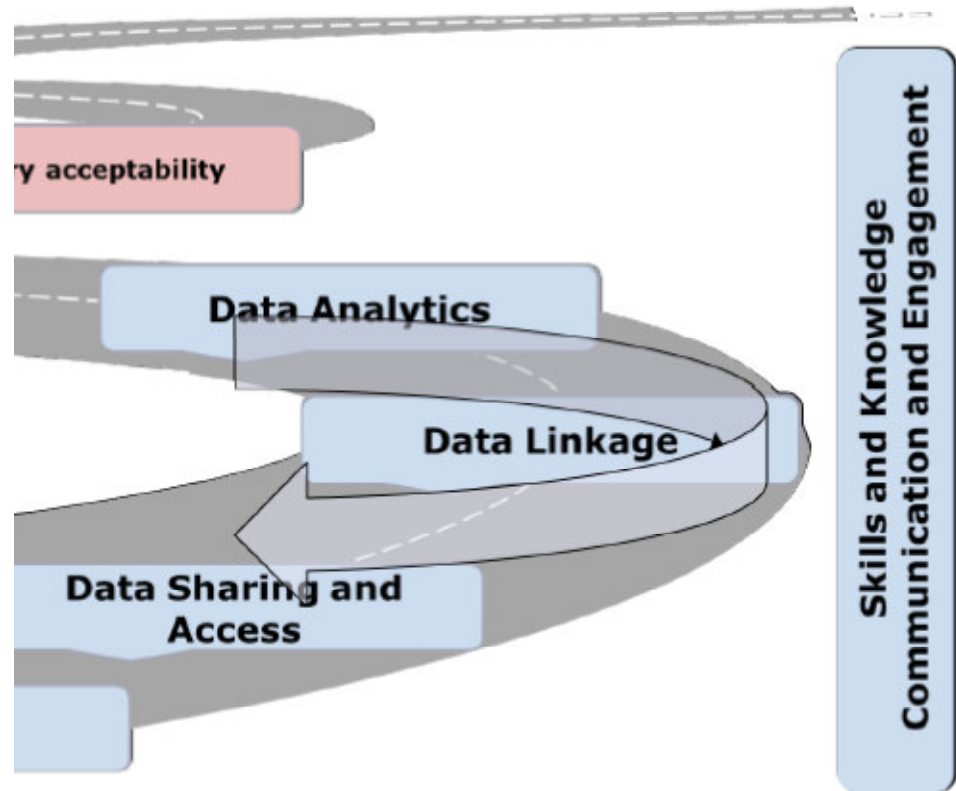


Diagram reflecting core recommendations to support the use of Big Data in the assessment process. The diagram shows four sequential steps: Data Acceptability, Data Analytics, Data Linkage, and Data Sharing and Access. These steps are not necessarily sequential, may not be required across all datasets, and require communication between all stakeholders.

..The BfArM supports this Taskforce

<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data>

See websites for contact details



# Real World Data: And after approval ...?

POLITIK

REAL WORLD DATA

## Nutzlos für die Nutzenbewertung?

Inwieweit Routine- oder Registerdaten zur Nutzenbewertung in der Medizin verwendet werden können – darüber gingen die Expertenmeinungen beim zehnten IQWiG-Herbst-Symposium in Köln auseinander.

Welchen Nutzen haben die im medizinischen Versorgungsgeschehen massenhaft anfallenden und digital verfügbaren Daten. Schon seit einiger Zeit gibt es darüber kontroverse Diskussionen. Auch das mit der Nutzenbewertung



Fig. die der Nutzenbewer- letzten Patienten, bei denen eine grunde liegenden Studien- Ganzkörper-Computertomographie auf ihren Versorgungsbezug durchgeführt worden sei. Entsprechend werde nun bei fast allen erüfen. Dies könne nur mit und repräsentativen Versor- Schwerverletzten ein Ganzkörper- ten erfolgen. „Real World scan durchgeführt. Ein weiteres ad somit eine notwendige Beispiel, wie die Registerdaten ge- nutzt werden können, betraf die für die Nutzenbewer- h § 35 a SGB V“, schluss- präklinische Volumentherapie. Hier Augustin Routine- oder Re- zeige eine vergleichende Studie, dass es ohne Volumengabe Überle- ten könnten aber auch ein v der klinischen Studienda- benvorteile gebe. b, sollte es im Versorgungs- **Viele Daten nicht verfügbar** Diskrepanzen kommen.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) bieten für Nutzenfragen das fehlerärmste Studiendesign, weil sie eine hohe interne Validität aufweisen. RCTs sind fast immer – natürlich sage ich nicht immer – machbar. Sie sind fast immer vertretbar. Und sie sind schon allein deshalb auch ethisch gut vertretbar, weil man mit diesen Studiendesigns und ihren Ergebnissen zu validen Erkenntnissen kommen kann, was wiederum die besondere Studiensituation für Patienten rechtfertigen kann.

Alle anderen Designs – und es ist relativ egal, ob „Real Life“ oder andere Etiketten draufkleben – sind deutlich schlechter, und sie sind in der Praxis bedauerlicherweise noch deutlich schlechter, als sie es in der Theorie sein müssten. Das hängt mit dem außerordentlich hohen Aufwand zusammen, der in der Confounder-Kontrolle notwendig ist, um sie intern valide zu machen. Dieser Aufwand wird leider oftmals unterschätzt, gescheut oder nicht ausreichend umgesetzt.

## Our data are being collected in multiple data sources



**Delivery systems**  
(clinical data)



**Health plans**  
(administrative claims data)



**Treatment & condition registries**  
(e.g., risk factors, dietary intake)



**Wearables**  
(e.g., physical activity)



**Mobile devices**  
(e.g., patient-reported info)



**Social media**  
(e.g., social behavioral data)



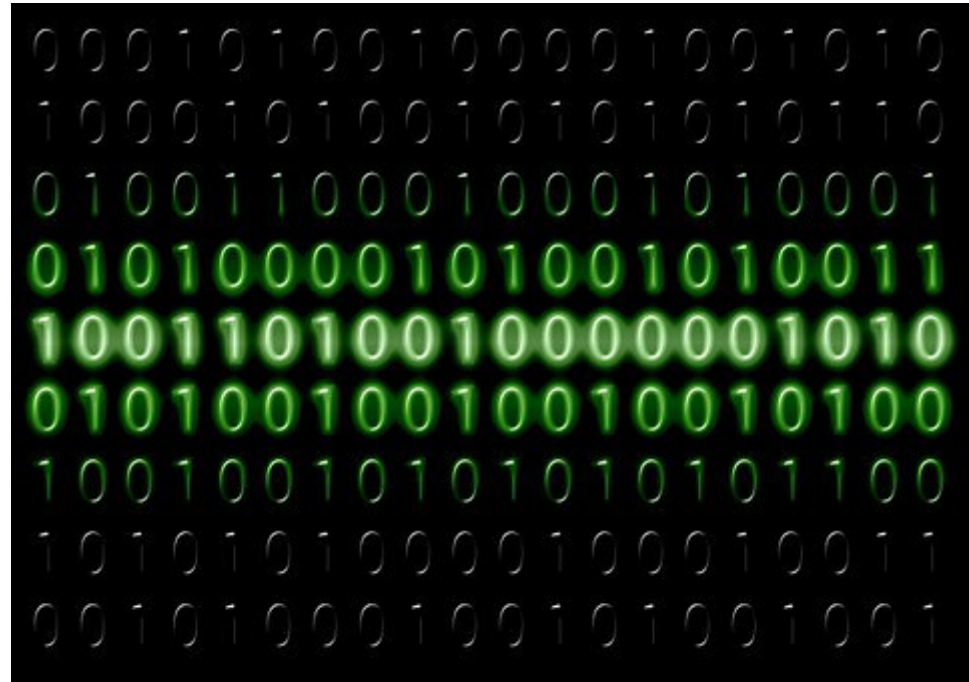
# Conclusion – hype or meaningful?



Big Data/Real World Data are changing our regulatory world:

- MA more and more "intermediate step" (accelerated, conditional, etc.) in increasingly complex lifecycle management
- Type & duration of clinical trials, diagnostic and therapeutic options are changing
- Health-Apps & Co.: „Patient-Centricity“ replacing „Product-Centricity“
- Addressing challenges raised by new technologies - transforming them into opportunities:
  - Build up expertise
  - develop approaches (e.g. IT solutions/guidances) to structure and effectively use such data (like Sentinel)
- Software, medical apps as medical devices increasingly important
  - New options in the field of diagnosis, therapy - but also new risks
  - Classification/distinction, benefit and reimbursement
  - Borderline products

# Thank you very much for your attention!



## Contact

Federal Institute for Drugs and Medical Devices  
Prof. Dr. Karl Broich  
President  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn

Contact person  
Prof. Dr. Karl Broich  
leitung@bfarm.de  
www.bfarm.de  
Tel. +49 (0)228 99 307-3219