

Anwendungsbeobachtungen und nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung aus regulatorischer Sicht

Dr. Valérie Straßmann

Bonn, 11. Dezember 2013



Agenda

- **Definitionen**
 - Nichtinterventionelle Prüfung
 - Anwendungsbeobachtung (AWB)
 - Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS)
- **Durchführung von Anwendungsbeobachtungen**
 - Anzeigepflichten
 - Gesetzliche Neuerungen
- **Durchführung von PASS**
 - Übersicht über regulatorische Verpflichtungen



Nichtinterventionelle Prüfung

➤ § 4 Absatz 23 Arzneimittelgesetz (AMG)

Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen **Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln** anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei **folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose** und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern **ausschließlich der ärztlichen Praxis**; soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner **gemäß** den in der **Zulassung** oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung



Anwendungsbeobachtung

➤ § 67 Absatz 6 AMG

Wer Untersuchungen durchführt, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, [...]

- **bisher:** Empfehlungen von BfArM und PEI zur Interpretation des Begriffs:
AWB als nichtinterventionelle Prüfung nach AMG
 - prospektive und retrospektive Studien, ...
 - Register, ...
... die Erkenntnisse bei der Anwendung von Arzneimitteln sammeln
- **demnächst:** Bekanntmachung zur Präzisierung des Begriffs



Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung

➤ § 4 Absatz 34 AMG

Eine Unbedenklichkeitsprüfung bei einem Arzneimittel, das zur Anwendung bei Menschen bestimmt ist, ist jede Prüfung zu einem zugelassenen Arzneimittel, die durchgeführt wird,

- um ein Sicherheitsrisiko zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren,
- das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu bestätigen
- oder die Effizienz von Risikomanagement-Maßnahmen zu messen.

- interventionell
- nicht-interventionell
- angeordnet
- freiwillig



Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung

➤ Good Vigilance Practice (GVP) Modul VIII

a post-authorisation study should be classified as a PASS when the main aim for initiating the study includes any of the following objectives:

- to quantify potential or identified risks, e.g. to characterise the incidence rate, estimate the rate ratio or rate difference in comparison to a non-exposed population or a population exposed to another drug or class of drugs, and investigate risk factors and effect modifiers;
- to evaluate risks of a medicinal product used in patient populations for which safety information is limited or missing (e.g. pregnant women, specific age groups, patients with renal or hepatic impairment);
- to evaluate the risks of a medicinal product after long-term use;
- to provide evidence about the absence of risks;
- to assess patterns of drug utilisation that add knowledge on the safety of the medicinal product (e.g. indication, dosage, co-medication, medication errors);
- to measure the effectiveness of a risk minimisation activity.



Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung

➤ Good Vigilance Practice (GVP) Modul VIII

Studientypen

- Klinische Studien
- Prescription Event Monitoring
- Register: Krankheits-/Outcome-Register, Expositionsregister
- Cross-sectional study (survey)
- Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien
- Case-only designs (self-controlled case series)
- Meta-Analysen

Datenbestände

- Primärdaten
- Routinedaten (GPRD/THIN, PHARMO, etc.)

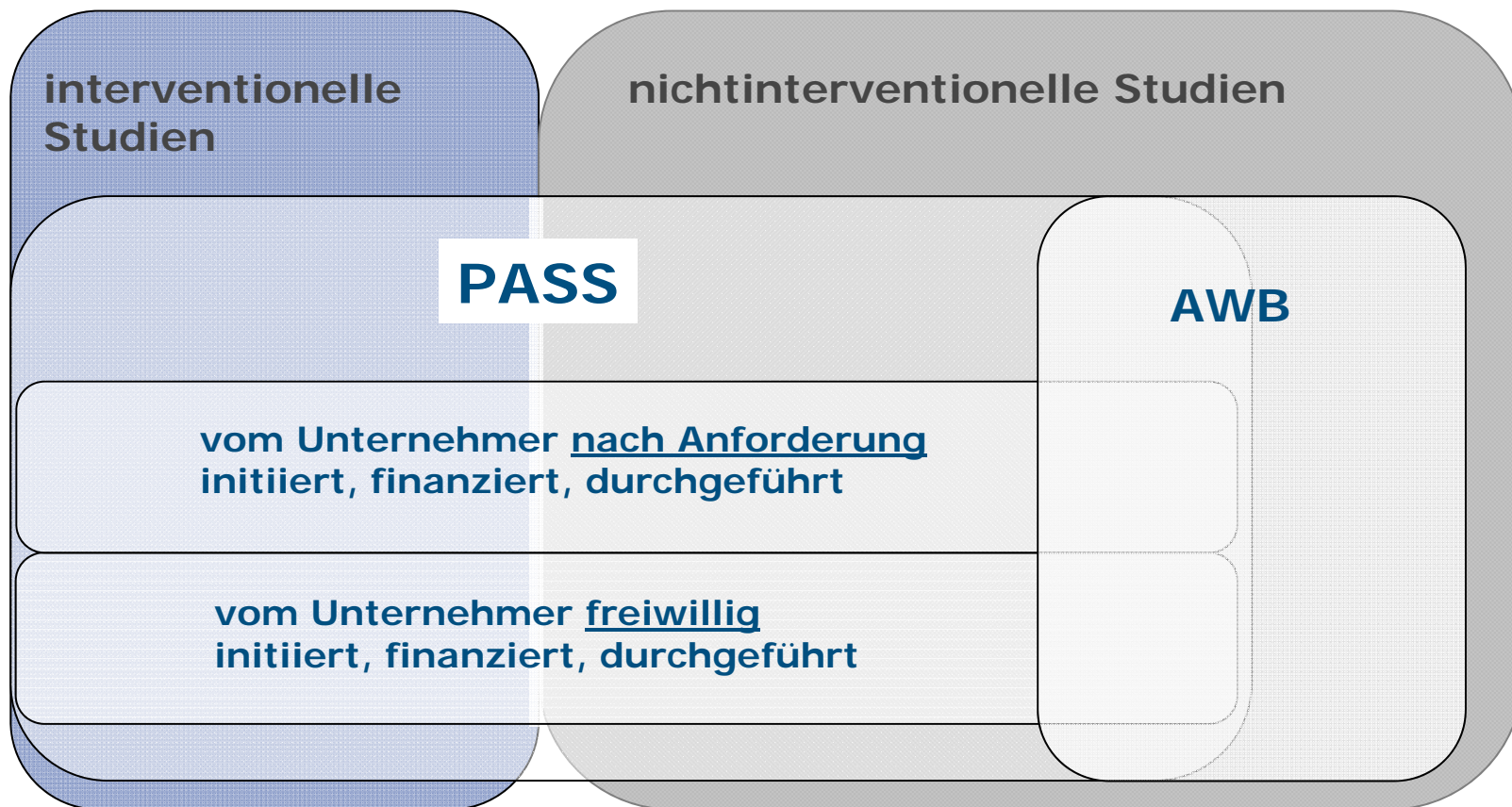


AWB versus PASS

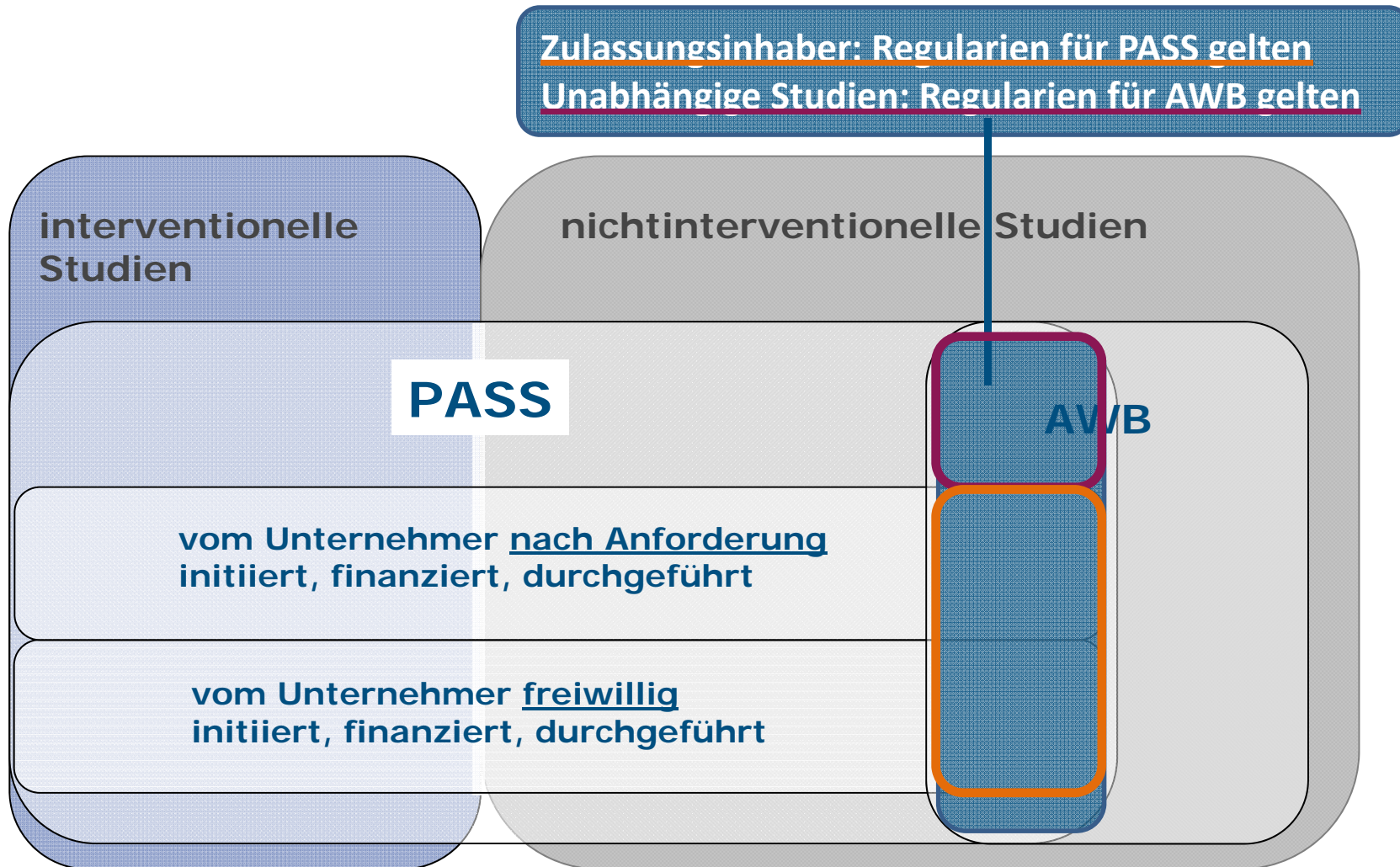
- **PASS:**
 - In der Hauptsache wegen Sicherheitsaspekten initiiert
 - PASS sind in der Regel Teil des Risikomanagementplans des Arzneimittels
 - Anzeigepflichten gegenüber Behörden gelten für den Zulassungsinhaber
- **AWB**
 - Studien die Erkenntnisse zur Anwendung von Arzneimitteln sammeln
 - Anzeigepflichten gelten für denjenigen, der AWB durchführt
 - Anzeigepflicht für PASS durch Zulassungsinhaber hat Vorrang
 - “unabhängige PASS” sind vom Durchführenden als AWB anzuzeigen.



AWB versus PASS



AWB versus PASS



Änderungen der Anzeigepflichten bei Durchführung von AWB

- **2. Änderungsgesetz (2012)**
 - Anzeige durch Durchführenden:
„Wer Untersuchungen durchführt...“
- **3. Änderungsgesetz (2013)**
 - Abschlussbericht 12 Monate nach Abschluss der Datenerfassung an BOB
 - Angabe tatsächlicher Zahlungen an Ärzte, entsprechende Aktualisierungsmeldungen an KBV und GKV quartalsweise, Begründung für Höhe der Aufwandentschädigung
 - Anzeige elektronisch
 - Ordnungswidrigkeiten
 - Anzeige an PKV



Anzeigepflichten bei Durchführung von AWB – I

§ 67 Absatz 6 AMG

¹Wer Untersuchungen durchführt, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, hat dies der zuständigen Bundesoberbehörde, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und **dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V.** unverzüglich anzuzeigen.

²Dabei sind Ort, Zeit, Ziel und Beobachtungsplan der Anwendungsbeobachtung anzugeben sowie gegenüber der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen die beteiligten Ärzte namentlich mit Angabe der lebenslangen Arztnummer zu benennen.

³Entschädigungen, die an Ärzte für ihre Beteiligung an Untersuchungen nach Satz 1 geleistet werden, sind nach ihrer Art und Höhe so zu bemessen, dass kein Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel entsteht.



Anzeigepflichten bei Durchführung von AWB – II

neu: an KBV, GKV

⁴Sofern beteiligte Ärzte Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbringen, sind bei Anzeigen nach Satz 1 auch **die Art und die Höhe der jeweils an sie tatsächlich geleisteten Entschädigungen anzugeben** sowie jeweils eine Ausfertigung der mit ihnen geschlossenen Verträge und jeweils eine Darstellung des Aufwandes für die beteiligten Ärzte und eine Begründung für die Angemessenheit der Entschädigung zu übermitteln.

⁵Veränderungen der in Satz 4 genannten Informationen sind innerhalb von vier Wochen nach jedem Quartalsende zu übermitteln; **die tatsächlich geleisteten Entschädigungen sind mit Zuordnung zu beteiligten Ärzten namentlich mit Angabe der lebenslangen Arztnummer zu übermitteln.**

⁶Innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung sind unter Angabe der insgesamt beteiligten Ärzte die Anzahl der jeweils und insgesamt beteiligten Patienten und Art und Höhe der jeweils und insgesamt geleisteten Entschädigungen zu übermitteln.



Anzeigepflichten bei Durchführung von AWB – III neu

⁷Der zuständigen Bundesoberbehörde ist innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung bei Untersuchungen mit Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, ein Abschlussbericht zu übermitteln.

⁸§42b Absatz 3 Satz 1 und 4 gilt entsprechend.

(Die Berichte müssen alle Ergebnisse unabhängig davon, ob sie günstig oder ungünstig sind, enthalten. Mit Ausnahme des Namens und der Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers oder des Sponsors sowie der Angabe des Namens und der Anschrift von nach § 4a des Bundesdatenschutzgesetzes einwilligender Prüfarzte dürfen die Berichte nach Satz 1 keine personenbezogenen, insbesondere patientenbezogenen Daten enthalten.)

⁹Die Angaben nach diesem Absatz sind bei Untersuchungen mit Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, elektronisch zu übermitteln.

¹⁰Hierfür machen die zuständigen Bundesoberbehörden elektronische Formatvorgaben bekannt; die zuständige Bundesoberbehörde hat ihr übermittelte Anzeigen und Abschlussberichte der Öffentlichkeit über ein Internetportal zur Verfügung zu stellen



Anzeigepflichten bei Durchführung von AWB – IV neu

¹¹Für die Veröffentlichung der Anzeigen gilt § 42b Absatz 3 Satz 4 entsprechend.

Mit Ausnahme des Namens und der Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers oder des Sponsors sowie der Angabe des Namens und der Anschrift von nach § 4a des Bundesdatenschutzgesetzes einwilligender Prüfärzte dürfen die Berichte nach Satz 1 keine personenbezogenen, insbesondere patientenbezogenen Daten enthalten.

Der Bericht kann in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

¹²Die Sätze 4 bis 6 gelten nicht für Anzeigen gegenüber der zuständigen Bundesoberbehörde.

¹³Für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, sind die Anzeigen nach Satz 1 nur gegenüber der zuständigen Bundesoberbehörde zu erstatten.

¹⁴Die Sätze 1 bis 13 gelten nicht für Unbedenklichkeitsprüfungen nach §63f.



Anzeige von AWB gegenüber BfArM und PEI

- Seit September 2013 (Übergangslösung)
 - Anzeigen elektronisch über PDF-Formular:

Formulardaten importieren

Formulardaten speichern

Formular leeren

Eingabefelder mit der Maus berühren, um Hilfstexte einzublenden

Anzeige einer Anwendungsbeobachtung (AWB)
gemäß § 67 Absatz 6 Arzneimittelgesetz (AMG)

 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Art der Anzeige Erstanzeige Änderungsanzeige Ergebnisbericht Ggf. BfArM-NIS-Nr.:

Angaben zum Anzeigenden

Institution: Auftraggeber:

Anrede: Vorname: Name:

Adresse:

PLZ: Ort: Land:

E-Mail: Telefon:



Anzeige von AWB gegenüber BfArM und PEI

Allgemeine Angaben zur Anwendungsbeobachtung (AWB)

Titel der Anwendungsbeobachtung:

Ziel der AWB unter Angabe der primären Zielgröße:

Ort der Durchführung:

Nur in Deutschland Multinational

Beginn:

Ende:

Patientenzahl insgesamt:

davon in Deutschland:

AWB angefordert:

ja

nein

nicht bekannt

Anzahl Ärzte insgesamt:

davon in Deutschland:

Angaben zu den beobachteten Arzneimitteln

*Für Hinweise zu den Angaben hier mit der Maus berühren

Arzneimittelbezeichnung*

INN*

Zulassungs-Nr.:

ATC-Code*

Substanzklasse*

Bemerkungen:

Nutzungsbedingungen**

Mit Ankreuzen des nebenstehenden Feldes und anschließendem Absenden des Formulars bestätige ich, dass ich berechtigt bin für die oben angegebene Institution die Anzeige gemäß § 67 Abs. 6 AMG zu erstatten und alle Angaben nach bestem Wissen vorgenommen habe. Mit ist bekannt, dass Teile dieser Angaben, der Beobachtungsplan und der Ergebnisbericht vom BfArM gemäß § 67 Abs. 6 AMG im Internet veröffentlicht werden. Im Falle der Einreichung eines Abschlussberichts

- bestätige ich hiermit, dass dieser nach den Vorgaben des § 42b Absatz 3 Sätze 1 und 4 AMG eingereicht wird. Danach enthält der Bericht alle Ergebnisse, unabhängig davon, ob sie günstig oder ungünstig sind. Mit Ausnahme des Namens und der Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers oder des Sponsors sowie der Angabe des Namens und der Anschrift von nach § 4a des Bundesdatenschutz-gesetzes einwilligender Prüfarzte sind in dem Bericht keine personenbezogenen, insbesondere patientenbezogenen Daten enthalten. Ich stimme zu, dass die hier erfassten personenbezogenen Daten zum Zwecke der internen Bearbeitung in IT-Systemen des BfArM digital gespeichert werden.

**Nutzungsbedingungen müssen bestätigt werden, sonst kein Versand möglich!

Version 4



Anzeige von UAW bei nichtinterventionellen Prüfungen

- Anzeige erfolgt im Rahmen der „üblichen ärztlichen Praxis“, also wie bei der üblichen Anwendung von Arzneimitteln:
- Meldepflichtig sind Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (angenommene Kausalität), keine „adverse events“ wie in klinischen Studien
 - Durch den Zulassungsinhaber im Rahmen von § 63 c AMG
 - Für Ärzte gelten Vereinbarungen im Studienprotokoll, bzw. Vorschriften der Berufsordnung:

*§ 6 Mitteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen
(Muster-Berufsordnung)*

Ärztinnen und Ärzte sind verpflichtet, die ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit bekannt werdenden unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und bei Medizinprodukten auftretende Vorkommnisse der zuständigen Behörde mitzuteilen.

- Zusätzliche Meldevereinbarungen ggf. im Studienprotokoll zu vereinbaren



Anzeigepflichten bei PASS (§ 63f und g AMG)

PASS von Behörde/n gefordert

- vor Studienbeginn:
Evaluation des Studienprotokolls durch PRAC oder BOB (60d TT),
Veröffentlichung des Protokolls/Abstrakts im Studienregister
genehmigtes Protokoll an MS, in denen Studie durchgeführt wird
- zu Studienbeginn:
Anzeige an KBV, GKV-SpiBu, PKV über Durchführung einer PASS (AMG)
- Fortschrittsberichte: nach Vereinbarung mit PRAC/NCA
- Abschlussbericht
(innerhalb 12 Monaten)
 - Abschlussbericht an PRAC/NCA/MS
 - Elektronischer Abstrakt der Studienergebnisse an PRAC/NCA
 - Veröffentlichung in Studienregister

PASS freiwillig vom Unternehmer durchgeführt

- vor Studienbeginn:
Veröffentlichung des Protokolls/Abstrakts im Studienregister (GVP-Modul VIII)
- Protokolle: nach Anforderung an BOB
- zu Studienbeginn:
Anzeige an BOB, KBV, GKV-SpiBu, PKV über Durchführung einer PASS (AMG)
- Fortschrittsberichte: nach Anforderung von BOB
- Abschlussbericht
(innerhalb 12 Monaten)
 - Bericht an MS, in denen Studie durchgeführt wurde
 - Eintrag in Studienregister (GVP-Modul VIII)

Format-Vorgaben für Protokoll, Abschlussbericht, Abstrakt in Implementing Regulation



PASS – Formatvorgaben für Dokumente

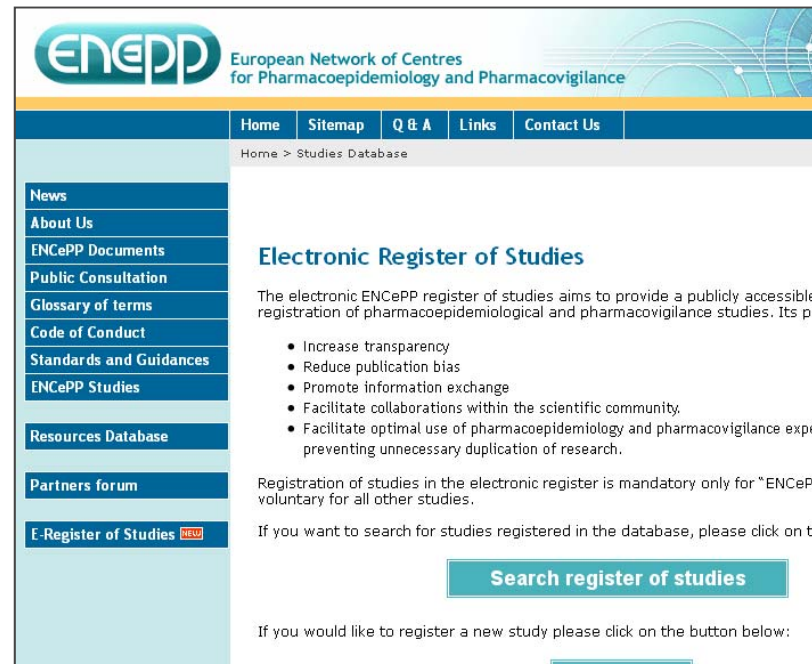
Implementing Regulation Art 36-38 – Vorgaben für:

- Protokolle – Anlehnung an ISPE-Guideline und ENCePP-Checkliste für Studienprotokolle
- Abstracts – Anlehnung an Empfehlungen von Journalen (z.B. BMJ)
- Abschlussberichte – Anlehnung an STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) und PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)
 - Vorgaben für von regulatorischen Behörden geforderte nicht-interventionelle PASS-Studien, die vom MAH durchgeführt, initiiert oder finanziert werden (GCP-V bleibt unberührt)
 - „muss“ für angeordnete Studien „empfohlen“ für freiwillige Studien



elektronisches Studienregister - ENCePP

- Veröffentlichung von Informationen zu PASS in EU-Register (GVP-Modul VIII)
 - Protokoll/Abstract vor Beginn der Studie
 - Zusammenfassung der Ergebnisse
 - vorläufig Register bei ENCePP: www.encepp.eu



The screenshot displays the ENCePP website interface. At the top, the logo for the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP) is visible. Below the logo is a navigation menu with links for Home, Sitemap, Q & A, Links, and Contact Us. The main content area is titled "Electronic Register of Studies" and includes a brief description of the register's purpose and a list of objectives: increasing transparency, reducing publication bias, promoting information exchange, facilitating collaborations, and facilitating optimal use of expertise. A search button labeled "Search register of studies" is prominently displayed.



elektronisches Studienregister – EU-PAS-Register

Administrative Details	Targets of the Study	Methodological Aspects	Documents
Status: Planned		Last updated on: 16/09/2012	
1. Study identification			
Official title	A Multicenter Cohort Study of the Short and Long-term Safety of Micafungin and Other Parenteral Antifungal Agents		
Study title acronym	MYCOS		
Study type	Observational study		
Brief description of the study	This multicenter observational cohort study proposes to establish the risks of short and long-term outcomes in users of parenteral micafungin and in users of other parenteral antifungal agents from 2005 through 2012 with follow-up until 2017.		
Was this study requested by a regulator?	Yes: EMA		
2. Research centres and Investigator details			
Coordinating study entity			
Centre name	World Health Information Science Consultants, LLC (WHISCON)		
Centre location	Newton, MA, USA		
Details of (Primary) lead investigator			
Title	Dr		
Last name	Schneeweiss		
First name	Sebastian		
Is this study being carried out with the collaboration of a research network?			
No			
Other centres where this study is being conducted			
Multiple centres			
In total how many centres are involved in this Study? 6			



elektronisches Studienregister – EU-PAS-Register

Administrative Details	Targets of the Study	Methodological Aspects	Documents
Status: Planned		Last updated on: 16/09/2012	
16. ENCePP seal			
Are you requesting the ENCePP seal for this study?		No	
17. Full protocol			
Document			
WHISCON Antifungals Protocol 30 Aug 2011 Amendment 19 July 2012 for ENCEPP posting.pdf			
18. Study Results			
Not submitted			
Please list the 5 most relevant publications using data from			
Reference		Lin	
None			
19. Other relevant documents			
Conflict(s) of interest of investigator(s)		Not	
Composition of Steering Group and Observers		Not	
Other documents		Not	
Signed Code of Conduct Checklist		Not	
Signed Code of Conduct Declaration		Not	
Signed Checklist for Study Protocols		Not submitted	

WHISCON World Health Information Science
Consultants, LLC

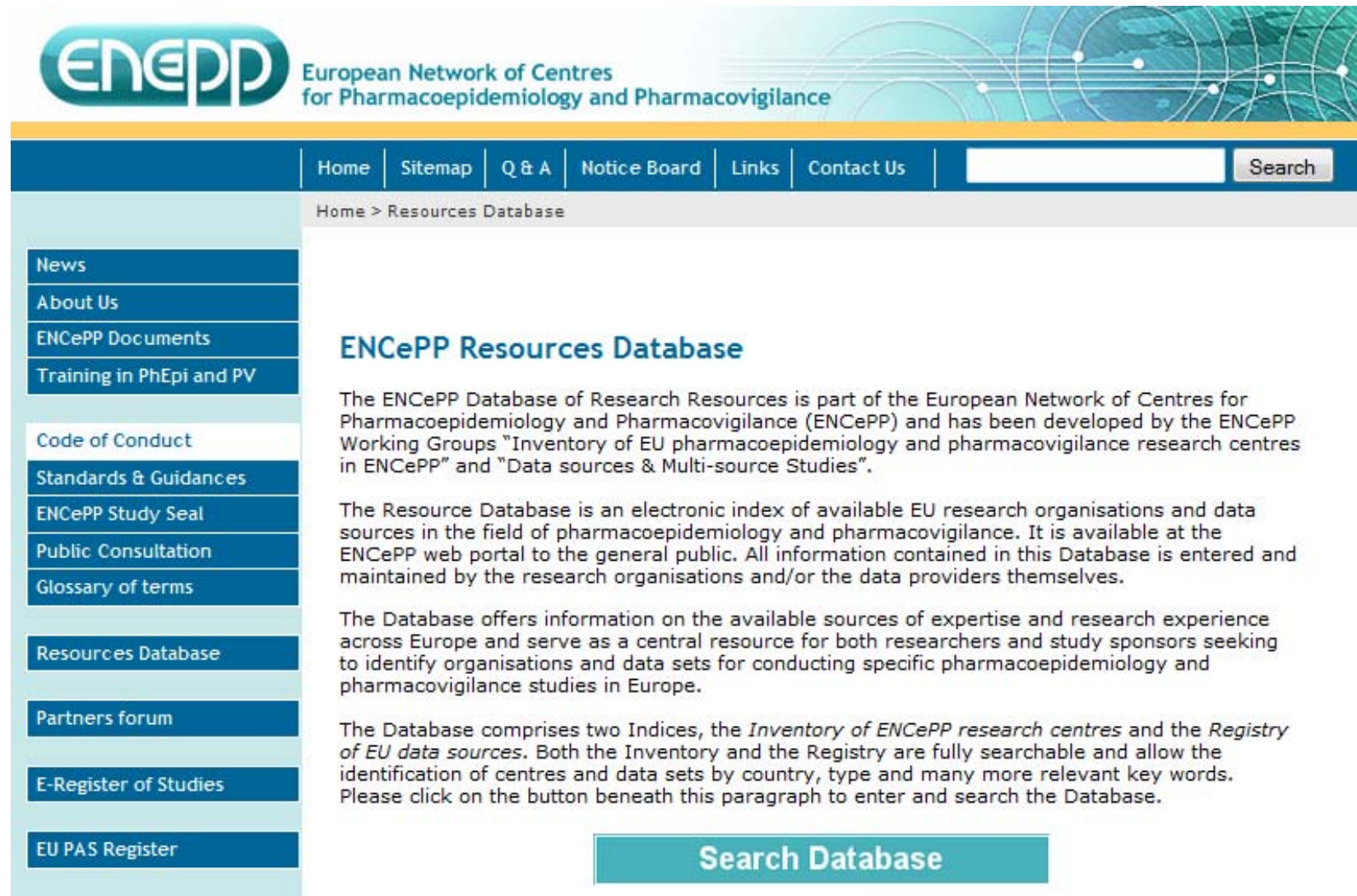
Study Protocol
Amended Version as of 19 July 2012

**A Multicenter Cohort Study of the Short and
Long-term Safety of Micafungin and Other
Parenteral Antifungal Agents**

Astellas Protocol Number: ISN 9463-CL-1401



ENCePP - Datenbank



ENCePP European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance

Home | Sitemap | Q & A | Notice Board | Links | Contact Us | Search

Home > Resources Database

ENCePP Resources Database

The ENCePP Database of Research Resources is part of the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) and has been developed by the ENCePP Working Groups "Inventory of EU pharmacoepidemiology and pharmacovigilance research centres in ENCePP" and "Data sources & Multi-source Studies".

The Resource Database is an electronic index of available EU research organisations and data sources in the field of pharmacoepidemiology and pharmacovigilance. It is available at the ENCePP web portal to the general public. All information contained in this Database is entered and maintained by the research organisations and/or the data providers themselves.

The Database offers information on the available sources of expertise and research experience across Europe and serve as a central resource for both researchers and study sponsors seeking to identify organisations and data sets for conducting specific pharmacoepidemiology and pharmacovigilance studies in Europe.

The Database comprises two Indices, the *Inventory of ENCePP research centres* and the *Registry of EU data sources*. Both the Inventory and the Registry are fully searchable and allow the identification of centres and data sets by country, type and many more relevant key words. Please click on the button beneath this paragraph to enter and search the Database.

[Search Database](#)

abrufbar unter www.encepp.eu

ENCePP – Checklist for Study Protocols

Section 2: Research question	Yes	No	N/A	Page Number(s)
2.1 Does the formulation of the research question and objectives clearly explain:				
2.1.1 Why the study is conducted? (e.g. to address an important public health concern, a risk identified in the risk management plan, an emerging safety issue)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2.1.2 The objective(s) of the study?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2.1.3 The target population? (i.e. population or subgroup to whom the study results are intended to be generalised)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2.1.4 Which formal hypothesis(-es) is (are) to be tested?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2.1.5 If applicable, that there is no <i>a priori</i> hypothesis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

EUROPEAN
SCIENCE MEDICINES HEALTH



European Network of Centres for
Pharmacoepidemiology and
Pharmacovigilance

Doc.Ref. EMA/540136/2009

ENCePP Checklist for Study Protocols (Revision 2, amended)

Adopted by the ENCePP Steering Group on 14/01/2013

The [European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance \(ENCePP\)](#) welcomes innovative designs and new methods of research. This Checklist has been developed by ENCePP to stimulate consideration of important principles when designing and writing a pharmacoepidemiological or pharmacovigilance study protocol. The Checklist is intended to promote the quality of such studies, not their uniformity. The user is also referred to the [ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology](#) which reviews and gives direct electronic access to guidance for research in pharmacoepidemiology and pharmacovigilance.

abrufbar unter www.encepp.eu



ENCePP – Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology

Table of Contents

List of Acronyms
1. Introduction
2. Context
2.1. Legal provisions.....
2.2. The ENCePP Code of Conduct
2.3. Scientific standards, review and approval.....
2.4. Ethical conduct, patient and data protection
3. General aspects of study protocol
4. Research question
5. Approaches to data collection
5.1. Secondary use of data
5.2. Primary data collection
5.3. Research networks.....
5.4. Spontaneous reports databases
6. Study design and methods
6.1. General considerations
6.2. Challenges and lessons learned
6.2.1. Drug exposure/outcome/covariate definition and validation
6.2.2. Bias and confounding.....
6.2.3. Methods to handle bias and confounding
6.3. Hybrid studies
6.3.1. Large simple trials.....
6.3.2. Randomised database studies
6.4. Systematic review and meta-analysis
6.5. Signal detection methodology and application.....
7. Statistical and epidemiological analysis plan
8. Quality control and quality assurance
9. Reporting of adverse events to regulatory authorities
10. Communication



abrufbar unter www.encepp.eu

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Referenzen

- Formular zur Meldung von AWB:
http://www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/nichtInterventPruef/formular-awb.pdf?__blob=publicationFile&v=1
- FAQ zur Meldung von AWB:
http://www.bfarm.de/DE/Service/FAQ/_functions/Am-zul/klinPr/klinik/3anwendbeob/_node.html
- Empfehlungen von BfArM und PEI zur Anzeige von AWB (alt):
http://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/klinPr/bm-KlinPr-20100707-NichtinterventePr-pdf.pdf?__blob=publicationFile&v=4
- GVP-Modul VIII
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf
- GVP-Module I – IX, abrufbar unter:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c
- Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional post-authorisation safety studies (EMA/623947/2012):
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133174.pdf
- Guidance for the format and content of the final study report of non-interventional post-authorisation safety studies:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2013/01/WC500137939.pdf
- ENCePP - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance: www.encepp.eu
- Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology
http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ENCEPPGuideofMethStandardsinPE_2.pdf
- ENCePP Checklist for Study Protocols
http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ChecklistofmethodologicalstandardsforENCEPPStudies.doc
- Blake KV, Prilla S, Accadebled S, Guimier M, Biscaro M, Persson I, Arlett P, Blackburn S, Fitt H. European Medicines Agency review of post-authorisation studies with implications for the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Oct;20(10):1021-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039593>
- Blake KV, Devries CS, Arlett P, Kurz X, Fitt H. Increasing scientific standards, independence and transparency in post-authorisation studies: the role of the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012 Jul;21(7):690-696. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22522622>
- Richtlinie 2010/84/EU: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>
- Verordnung 1235/2010: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF>
- Implementing Regulation: [Commission implementing regulation No 520/2012 of 19 June 2012](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF)
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>

