

# **Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Anzeige von Anwendungsbeobachtungen nach § 67 Absatz 6 Arzneimittelgesetz und zur Anzeige von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien nach § 63f Arzneimittelgesetz**

15. Dezember 2022

## **Präambel**

Unter Anwendungsbeobachtungen (AWB) versteht man Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln. Sie wurden bis zum Geltungsbeginn der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 zu den sogenannten nichtinterventionellen Studien (NIS) gezählt. In der seit 31. Januar 2022 geltenden Verordnung (EU) Nr. 536/2014 erfolgte eine Neuerung der Definition für die nichtinterventionelle Studie. Zur Abgrenzung von der klinischen Prüfung wurde das Konzept der klinischen Studie eingeführt. Gemäß Artikel 2 Absatz 2 Nummer 4 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 ist eine nichtinterventionelle Studie eine klinische Studie, die keine klinische Prüfung ist. Diese Definition der nichtinterventionellen Studie wurde ebenfalls in das Arzneimittelgesetz (§ 4 Absatz 23 Satz 2 AMG) übernommen und ist der Anlass für die Überarbeitung der gemeinsamen Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, PEI) zur Anzeigepflicht von Anwendungsbeobachtungen und nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien (Post-Authorisation Safety Studies: PASS).

Auf europäischer Ebene sind von regulatorischer Seite zahlreiche Leitlinien und Empfehlungen zur Durchführung von PASS veröffentlicht worden, die auch in Deutschland Gültigkeit haben (entsprechende Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module VIII, XVI, u.a.), sowie die relevante Durchführungsverordnung (EU) Nr. 520/2012. Ebenso sind von der europäischen Arzneimittelagentur wissenschaftliche Leitlinien zur Durchführung von Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung (Post-authorisation efficacy studies: PAES) veröffentlicht worden, die auch Bezug nehmen auf nichtinterventionelle Studiendesigns.

Die gemeinsamen Empfehlungen von BfArM und PEI geben insbesondere Erläuterungen zu den Anforderungen bei der Anzeige von

- Anwendungsbeobachtungen nach § 67 Absatz 6 AMG sowie
- nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien nach § 63f AMG.

## 1. Nichtinterventionelle Studien (NIS)

### 1.1. Definition einer nichtinterventionellen Studie

Zur Abgrenzung der nichtinterventionellen Studie von der klinischen Prüfung wurde das Konzept der klinischen Studie eingeführt. Gemäß Artikel 2 Absatz 2 Nummer 4 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 ist eine „nichtinterventionelle Studie“ eine klinische Studie, die keine klinische Prüfung ist.

Die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 definiert in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 1 den Begriff „klinische Studie“ als „jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist,

- a) die klinischen, pharmakologischen oder sonstigen pharmakodynamischen Wirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel zu erforschen oder zu bestätigen,
- b) jegliche Nebenwirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder
- c) die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen,

mit dem Ziel, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit dieser Arzneimittel festzustellen;“.

Eine klinische Studie wird als „klinische Prüfung“ angesehen, wenn sie gemäß Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 „mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt:

- a) Der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht;
- b) die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen, oder
- c) an den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen;“.

Klinische Prüfungen sind vor Beginn gemäß Artikel 8 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014, § 40 Absatz 1 AMG durch die zuständige Bundesoberbehörde zu genehmigen. Eine solche Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde ist auch für klinische Prüfungen innerhalb der zugelassenen Indikation, sogenannte Phase IV-Studien, erforderlich. Erfüllt eine klinische Studie keine der genannten Kriterien für eine klinische Prüfung, wird sie als nichtinterventionelle Studie eingestuft (siehe Abbildung 2).

Nichtinterventionelle Studien sind reine Beobachtungsstudien. Es dürfen keine zusätzlichen, d. h. über die übliche therapeutische Praxis hinausgehenden Diagnose- oder Überwachungsverfahren beim Patienten im Beobachtungsplan vorgeschrieben werden. Solche Verfahren, wie z. B. Blutentnahmen, sind in diesen Studien nur dann gestattet, wenn sie im Rahmen der üblichen Therapie als Einzelentscheidung des Arztes für notwendig erachtet werden. Dokumentationssystematisierende und den Arzt-Patienten-Dialog strukturierende Fragebögen

können als Instrument einer nichtinterventionellen Studie herangezogen werden, wenn die Häufigkeit ihres Einsatzes sowie ihre Inhalte nicht über die im Rahmen der üblichen therapeutischen Praxis eingeholten Informationen hinausgehen. Dabei sind die datenschutzrechtlichen Belange zu beachten. Der Einsatz Therapie-intervenierender Fragebögen ist nicht zulässig.

Die medikamentöse Behandlung entspricht bei nichtinterventionellen Studien der normalen klinischen Praxis. Diese Vorgabe bedingt, dass die Arzneimittel zugelassen sein müssen und gemäß den Bedingungen der Zulassung verwendet werden. Die Beobachtung der Anwendung von zugelassenen bzw. genehmigten Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikationen, Population und/oder Posologie (Off-Label-Use) ist in nichtinterventionellen Studien nicht zulässig. Der Off-Label-Use wird in Deutschland regelhaft nicht durch die gesetzlichen Krankenkassen erstattet. Folglich entspricht eine solche Behandlungsstrategie nicht der normalen klinischen Praxis. Eine Ausnahme stellt lediglich ein vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) anerkannter Off-Label-Use eines zugelassenen Arzneimittels aufgrund einer Stellungnahme der beim BfArM eingerichteten Expertengruppen gemäß §§ 35c Absatz 1 i.V.m. 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) dar. Entsprechende Wirkstoffe und Anwendungen sind in der Richtlinie des G-BA über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung gelistet. Die in Anlage VI Teil A der Arzneimittel-Richtlinie gelisteten Arzneimittel können in den genannten nicht zugelassenen Anwendungsgebieten unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nichtinterventionellen Studien untersucht werden.

Ein Arzneimittel darf nicht zu dem Zweck verordnet werden, einen Patienten in eine nichtinterventionelle Studie einzuschließen. Die Entscheidung zur medikamentösen Therapie und der Teilnahme an einer nichtinterventionellen Studie sind daher grundsätzlich sowohl inhaltlich als auch zeitlich zu trennen. Diese Trennung ist z. B. dann realisiert, wenn der Patient erst für die Studie identifiziert wurde, nachdem die Entscheidung über die Therapie getroffen wurde.

Eine systematische Zuordnung der Patienten zu unterschiedlichen Behandlungsarmen unter Verwendung eines Zufallsmechanismus vor Beginn der Behandlung ist in nichtinterventionellen Studien ebenfalls unzulässig und Kennzeichen einer klinischen Prüfung.

## **1.2. Anzeigepflichtige nichtinterventionelle Studien**

Bei Durchführung von nichtinterventionellen Studien gelten gegenüber den zuständigen Bundesoberbehörden Anzeigepflichten für:

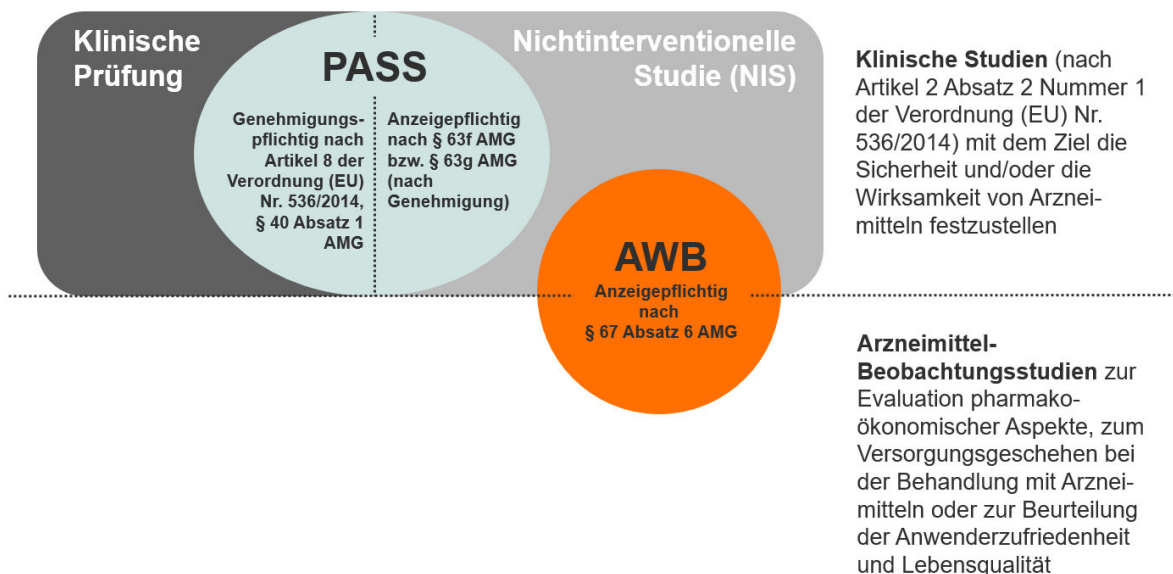
- Anwendungsbeobachtungen: Anzeigepflicht nach § 67 Absatz 6 AMG
- oder
- nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudien
    - vom Inhaber der Zulassung auf eigene Veranlassung durchgeführte nicht-

interventionelle Studien: Anzeigepflicht nach § 63f AMG

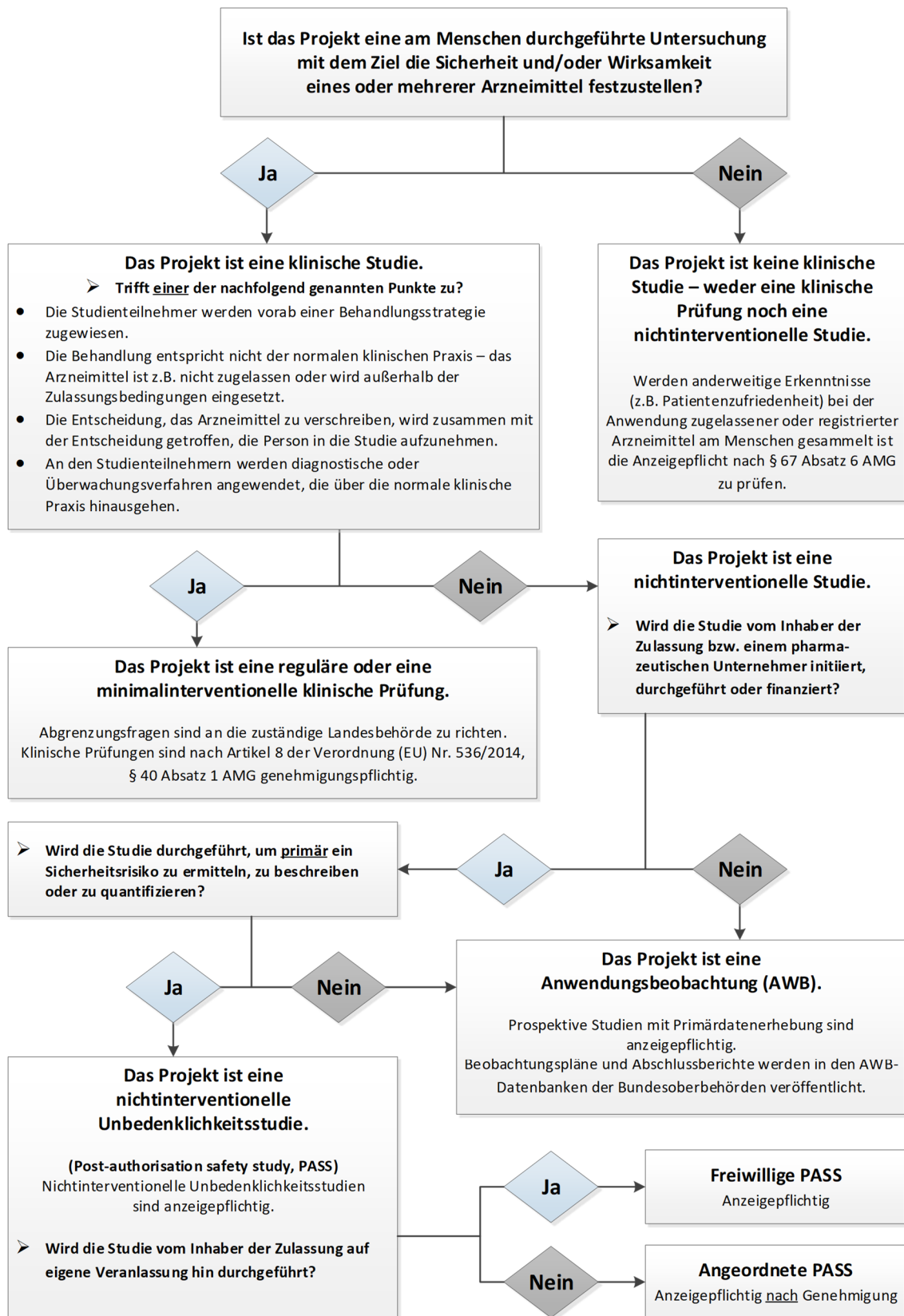
- angeordnete nichtinterventionelle Studien nach Artikel 21a oder 22a der Richtlinie 2001/83/EG oder nach Artikel 9 Absatz 4 Buchstabe cb) oder Artikel 10a Absatz 1 Buchstabe a) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, sowie nach § 28 Absatz 3, 3a oder 3b AMG angeordnete nichtinterventionelle Studien nach § 63g Absatz 1 Nr. 2 AMG nach Genehmigung der Studie durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee: PRAC): Anzeigepflicht nach Artikel 107n Absatz 3 Satz 2 der Richtlinie 2001/83/EG sowie nach § 63g Absatz 2 Satz 1 AMG.

Abbildung 1 gibt einen Überblick zur Einordnung von Anwendungsbeobachtungen und Unbedenklichkeitsstudien im Kontext der neuen Definition der nichtinterventionellen Studie. Der graphische Entscheidungsbaum in Abbildung 2 dient als Hilfe für diese Einordnung sowie für die bestehenden Anzeigeverpflichtungen.

**Abbildung 1: Graphische Darstellung zur Einordnung von Anwendungsbeobachtungen und Unbedenklichkeitsstudien**



**Abbildung 2: Graphischer Entscheidungsbaum zur Einordnung von Anwendungsbeobachtungen und Unbedenklichkeitsstudien sowie zu den Anzeigeverpflichtungen**



### **1.3. Abgrenzung von nichtinterventionellen Studien gegenüber klinischen Prüfungen**

Die Landesbehörden sind zuständig für die Einstufung einer Studie als genehmigungspflichtige klinische Prüfung und die Abgrenzung von nichtinterventionellen Studien gegenüber klinischen Prüfungen. Entsprechende Abgrenzungsfragen sind daher zunächst an die zuständige Landesbehörde zu richten (<https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/laenderbehoerden>). Die zuständige Landesbehörde richtet dann ggf. einen Antrag zur Entscheidung an die zuständige Bundesoberbehörde gemäß § 21 Absatz 4 AMG. Danach entscheidet die zuständige Bundesoberbehörde auf Antrag der zuständigen Landesbehörde über die Genehmigungspflicht einer klinischen Prüfung; dies betrifft auch die Abgrenzung von nichtinterventionellen Studien gegenüber klinischen Prüfungen.

## **2. Anwendungsbeobachtungen (AWB)**

### **2.1. Definition einer Anwendungsbeobachtung**

Bei Anwendungsbeobachtungen handelt es sich um Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln. Die nichtinterventionelle Datensammlung kann dabei durch Ärzte oder durch Vertreter von Gesundheitsfachberufen erfolgen. Unter den Begriff der Anwendungsbeobachtung können nichtinterventionelle Studien im Sinne von Artikel 2 Absatz 2 Nummer 4 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 fallen. Die Studienziele von Anwendungsbeobachtungen sind jedoch nicht auf Sicherheit und/oder Wirksamkeit zugelassener oder registrierter Arzneimittel begrenzt. Es können auch anderweitige Erkenntnisse in Bezug auf zugelassene oder registrierte Arzneimittel gesammelt werden, wie beispielsweise Informationen zur Evaluation pharmakoökonomischer Aspekte, zum Versorgungsgeschehen bei der Behandlung mit Arzneimitteln oder Beurteilung der Anwenderzufriedenheit und Lebensqualität. Anzeigepflichtig nach § 67 Absatz 6 AMG sind jene Untersuchungen, in denen eine prospektive (d. h. vorausschauend angelegte) Datenerhebung erfolgt. Dabei werden die gesammelten Daten explizit zum Zweck der Durchführung der Studie erhoben (Primärdatenerhebung) und wurden nicht bereits aus einem anderen Grund dokumentiert.

### **2.2. Nationale Anzeigepflicht nach § 67 Absatz 6 AMG**

Eine Anwendungsbeobachtung ist gemäß AMG durch die Bundesoberbehörden nicht genehmigungspflichtig. Sie ist aber vom Durchführenden der Anwendungsbeobachtung gemäß § 67 Absatz 6 AMG den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen, dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V. sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich und vor der Durchführung anzuzeigen. „Durchführender“ einer AWB ist die natürliche oder juristische Person, die für die

Veranlassung, Organisation, Planung, Durchführung, Aufsicht und Finanzierung der AWB hauptverantwortlich ist. Sofern die Verantwortlichkeiten für die Teilaspekte auseinanderfallen, wird vorausgesetzt, dass die Verantwortlichkeiten vor Durchführung geklärt und im Beobachtungsplan näher spezifiziert sowie bei Anzeige der Anwendungsbeobachtung kenntlich gemacht und berücksichtigt werden; dies gilt insbesondere sofern sich der Durchführende bei der Anzeige oder der Übermittlung des Abschlussberichts vertreten lässt. Dies betrifft auch Verantwortlichkeiten bezüglich der Wahrnehmung von Anzeigepflichten (nach AMG und ggf. darüber hinaus) inklusive der erforderlichen fristgerechten Einreichung von Abschlussberichten.

Unter die Anzeigepflicht nach § 67 Absatz 6 AMG fällt ebenfalls die „Anwendungsbegleitende Datenerhebung“ (AbDE) gemäß § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V – sofern es sich um prospektive nichtinterventionelle Studien mit Primärdatenerhebung handelt.

Ausnahmen von der Anzeigepflicht nach § 67 Absatz 6 AMG sind nachfolgend in Abschnitt 2.3. erläutert.

Die Vorgaben zur Anzeige von Anwendungsbeobachtungen nach § 67 Absatz 6 AMG in dieser Empfehlung beziehen sich allein auf die Anzeigepflicht gegenüber den Bundesoberbehörden.

### **2.2.1. Anzeigehalte gegenüber den Bundesoberbehörden**

Anwendungsbeobachtungen sind nach § 67 Absatz 6 AMG gegenüber der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen. Dabei sind Ort, Zeit, Ziel und Beobachtungsplan der Anwendungsbeobachtung anzugeben. Der zuständigen Bundesoberbehörde ist innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung ein Abschlussbericht zu übermitteln. Diese Angaben sind elektronisch zu übermitteln. Als Ende der Datenerfassung gilt das Datum des letzten ausgefüllten Beobachtungsbogens.

Die Anzeige von Anwendungsbeobachtungen erfolgt mittels eines elektronischen Anzeigeformulars, welches auf den Internetseiten der Bundesoberbehörden frei zugänglich ist. Dieses Anzeigeformular ist vollständig auszufüllen und als XML-Datei der zuständigen Bundesoberbehörde elektronisch zu übermitteln. Dabei sind die folgenden Angaben bei der Anzeige elektronisch zu übermitteln:

#### **Inhalt der Anzeige**

1. Art der Anzeige: Erstanzeige, Änderungsanzeige oder Einreichung eines Abschlussberichts.
2. Angaben zum Anzeigenden: Institution, Name, Adresse (Postanschrift sowie E-Mail-Adresse und Kontakttelefon- und ggf. Faxnummer), sowie ggf. Angaben zum Auftrag-

geber/Initiator der Anwendungsbeobachtung, falls die Anwendungsbeobachtung im Auftrag eines Dritten (z.B. eines pharmazeutischen Unternehmers) durchgeführt wird.

3. Titel der Anwendungsbeobachtung: Informativer Titel mit einem gebräuchlichen Begriff zur Angabe des Studiendesigns und des betreffenden Arzneimittels, des Wirkstoffs oder der Arzneimittelklasse.
4. Ziel der Anwendungsbeobachtung unter Angabe der primären Zielgröße.
5. Ort: Land der Durchführung, Angabe, ob es sich um eine nationale oder multinationale Anwendungsbeobachtung handelt.
6. Geplanter Beginn der Datenerhebung: Zeitpunkt, ab dem Informationen über den ersten Patienten erstmals im Datensatz der Studie aufgezeichnet werden, oder bei der Verwendung von Daten aus zweiter Hand, den Zeitpunkt, zu dem die Datenextraktion beginnt.
7. Geplantes Ende der Datenerhebung: bezeichnet den Zeitpunkt, bis zu dem Patienten noch beobachtet werden sollen, d. h. noch Erhebungsbögen zu Patienten ausgefüllt werden und Aufzeichnungen zur Datenerhebung erfolgen. Als Ende der Datenerfassung gilt das Datum des letzten ausgefüllten Beobachtungsbogens.
8. Geplante Anzahl der einzuschließenden Patienten für die Anwendungsbeobachtung – insgesamt und in Deutschland.
9. Geplante Anzahl teilnehmender Ärzte oder Vertreter von Gesundheitsfachberufen für die Anwendungsbeobachtung – insgesamt und in Deutschland.
10. Betroffene Arzneimittel nach Angabe im Beobachtungsplan:
  - a. Bei einzelnen Arzneimitteln: Angabe der Arzneimittelbezeichnung, des/der internationalen Freinamen(s) (international nonproprietary name: INN) und des zugehörigen deutschen 7-stelligen anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystem-Codes (ATC-Code) und der Zulassungs- oder Registrierungsnummer.
  - b. Bei Beobachtung von allen Arzneimitteln zu einem Wirkstoff: Angabe des/der INN-Namen(s) und des 7-stelligen ATC-Codes.
  - c. Bei Beobachtung von Substanzklassen/Wirkstoffgruppen: Angabe des/der 5-stelligen ATC-Codes und des/der Namen(s) der Substanzklasse(n).
  - d. Bei unspezifischer Erfassung aller Arzneimittel eines Patienten: Angabe der zu erfassenden Arzneimitteltherapie(n) im Bemerkungsfeld.
11. Die Bestätigung hinsichtlich der Richtigkeit der Angaben. Die Bestätigung erfolgt durch das Akzeptieren der Nutzungsbedingungen im Anzeigeformular.
12. Die Bestätigung, dass der Anzeigende berechtigt ist, die Anzeige vorzunehmen und von der Veröffentlichung der Angaben und der eingereichten Dokumente in einem Internetportal gemäß § 67 Absatz 6 AMG Kenntnis hat. Die Bestätigung erfolgt durch das Akzeptieren der Nutzungsbedingungen im Anzeigeformular.



13. Bei Einreichung eines Abschlussberichts: Die Bestätigung, dass der Bericht gemäß § 42b Absatz 2 Satz 1 AMG alle Ergebnisse enthält – unabhängig davon, ob sie günstig oder ungünstig sind. Die Bestätigung erfolgt durch das Akzeptieren der Nutzungsbedingungen im Anzeigeformular.
14. Die Bestätigung, dass in den eingereichten Beobachtungsplänen und Abschlussberichten mit Ausnahme des Namens und der Anschrift des Anzeigenden oder des Auftraggebers/Initiators sowie der Angabe des Namens und der Anschrift von nach Artikel 6 Absatz 1 lit. a) Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) einwilligender Personen keine personenbezogenen, insbesondere keine patientenbezogenen Daten enthalten sind. Die Bestätigung erfolgt durch das Akzeptieren der Nutzungsbedingungen im Anzeigeformular.
15. Die Zustimmung zur digitalen Speicherung personenbezogener Daten zum Zwecke der internen Bearbeitung in den IT-Systemen des BfArM. Die Zustimmung erfolgt durch das Akzeptieren der Nutzungsbedingungen im Anzeigeformular.

Zusätzlich zum Anzeigeformular sind weitere Unterlagen zur Anzeige bei der Bundesoberbehörde einzureichen. Diese sind als nicht kopiergeschützte PDF-Dokumente einzureichen, welche eine elektronische Stichwortsuche ermöglichen.

- Bei Erstanzeigen sind der Beobachtungsplan und die Erfassungsbögen bzw. Case Report Forms (CRF) oder Fragebögen unter Angabe der Kennziffer der Fassung und des Datums der letzten Fassung einzureichen. CRF und Fragebögen sind Teil des Beobachtungsplans der Anwendungsbeobachtung.
- Bei Änderungsanzeigen sind der geänderte Beobachtungsplan sowie sonstige geänderte Dokumente in einer Reinversion und einer Änderungsversion einzureichen.
- Im Fall der Anzeige eines Abschlussberichts ist ein Abschlussbericht der Anwendungsbeobachtung inklusive aller Anhänge einzureichen.

Die zusätzliche Einreichung des positiven Ethikvotums zur Durchführung der Anwendungsbeobachtung, des statistischen Analyseplans (SAP) und der aktuellen Fachinformationen (falls einzelne Arzneimittel oder Wirkstoffe beobachtet werden) bzw. Gebrauchsinformationen (bei nicht apothekenpflichtigen Präparaten) wird empfohlen.

Die Bundesoberbehörden stellen gemäß § 67 Absatz 6 Satz 10 AMG die ihnen übermittelten Anzeigen und Abschlussberichte der Öffentlichkeit über ein Internetportal zur Verfügung.

Hinsichtlich des Vorgehens zur elektronischen Anzeige von Anwendungsbeobachtungen und der technischen Anforderungen finden sich weitere Informationen auf den Internetseiten der Bundesoberbehörden.

### **2.3. Ausnahmen von der Anzeigepflicht nach § 67 Absatz 6 AMG**

Folgende Studientypen fallen nicht unter den Begriff einer Anwendungsbeobachtung und sind von der Anzeigepflicht nach § 67 Absatz 6 AMG gegenüber den zuständigen

Bundesoberbehörden ausgenommen:

- Retrospektive Studien, d. h. es werden ausschließlich rückwirkend Daten erfasst und ausgewertet, die beim Einschluss der Patienten bereits vorlagen.
- Sekundärdatenanalysen, d. h. Studien die Daten auswerten, welche nicht primär zur Beantwortung der Studienfrage erhoben wurden. Dabei handelt es sich beispielsweise um die Analyse von Krankenkassendaten oder die retrospektive Auswertung von Patientenakten.
- Querschnittsstudien, in denen eine empirische Untersuchung bzw. Datenerhebung einmalig durchgeführt wird; es erfolgt somit keine prospektive Beobachtung von Patienten oder eine vorausschauend angelegte Datenerhebung.
- Krankheitsregister ohne spezifische Vorgaben bezüglich der Erfassung bestimmter Medikamente oder Wirkstoffgruppen, z. B. Krebsregister, die primär die Erfassung von Daten zur Erkrankung zum Gegenstand haben und für die im Beobachtungsplan nicht festgelegt wurde, dass weitgehend Personen mit einer definierten medikamentösen Therapie eingeschlossen werden sollen.
- Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudien, die vom Inhaber der Zulassung initiiert, durchgeführt oder finanziert werden. Diese Studien fallen unter die Anzeigepflicht nach § 63f AMG, nach Artikel 107n Absatz 3 Satz 2 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. nach § 63g Absatz 2 Satz 1 AMG (siehe Kapitel 3.).
- Klinische Prüfungen gemäß Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (siehe Kapitel 1.1.). Klinische Prüfungen sind gemäß Artikel 8 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014, § 40 Absatz 1 AMG genehmigungspflichtig.

## **2.4. Änderungsanzeigen nach § 67 Absatz 6 AMG**

Da sich die Anzeigepflicht nach § 67 Absatz 6 Satz 1 AMG auf das „Durchführen“ von Untersuchungen bezieht, sind auch während der Durchführung vorgenommene Änderungen von Ort, Zeit, Ziel und Beobachtungsplan der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Ebenso sind Änderungen der Verantwortlichkeiten hinsichtlich der Durchführung der Studie der Bundesoberbehörde unmittelbar mitzuteilen. Änderungsanzeigen erfolgen - wie in Kapitel 2.2.1. beschrieben - mittels eines elektronischen Anzeigeformulars.

Bei Änderungen des Beobachtungsplans genügt die Anzeige wesentlicher Änderungen. Darunter sind solche Änderungen zu verstehen, die geeignet sind, die Studienresultate oder deren Auslegung zu beeinflussen. Dabei handelt es sich zum Beispiel um die Änderung von primären oder sekundären Zielgrößen bzw. Endpunkten, Änderungen der Studienpopulation oder wesentliche Änderung der Studiengröße (ca. +/- 10% der Anzahl der Patienten), Änderungen der Definitionen von Hauptexpositionsgrößen und von Störgrößen oder Änderungen des statistischen Analyseplans. Es ist zu beachten, dass durch die Änderung des Beobachtungsplans der nichtinterventionelle Charakter der Studie nicht verletzt werden darf.

Im Rahmen der Änderungsanzeige ist ein aktualisierter Beobachtungsplan einzureichen,

welcher die Änderungen abbildet. Dabei sollte eine Reversion des geänderten Beobachtungsplans und eine Version im Änderungsmodus vorgelegt werden. Zur Kommentierung der relevanten Änderungen kann das Feld für Bemerkungen im Anzeigeformular verwendet werden.

Änderungsanzeigen sollten unter Angabe der mitgeteilten NIS-Nummer erfolgen. Entsprechende NIS-Nummern werden durch die zuständige Bundesoberbehörde bei Erstanzeige als interne Nummern vergeben und dem Anzeigenden mitgeteilt.

## **2.5. Einreichung eines Abschlussberichts nach § 67 Absatz 6 AMG**

Gemäß § 67 Absatz 6 AMG ist der zuständigen Bundesoberbehörde innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung bei Untersuchungen mit Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, ein Abschlussbericht zu übermitteln. Ein Abschlussbericht ist auch im Fall des vorzeitigen Abbruchs der Anwendungsbeobachtung für die bis dahin im Rahmen der Anwendungsbeobachtung erfassten Daten einzureichen. Die Einreichung eines Abschlussberichts erfolgt wie in Kapitel 2.2.1. beschrieben mittels eines elektronischen Anzeigeformulars.

Gemäß § 67 Absatz 6 Satz 8 AMG gilt dabei § 42b Absatz 2 Satz 1 und 4 AMG entsprechend. Folglich muss der eingereichte Abschlussbericht alle Ergebnisse enthalten, unabhängig davon, ob sie günstig oder ungünstig sind. Mit Ausnahme des Namens und der Anschrift des Anzeigenden oder des Auftraggebers/Initiators sowie der Angabe des Namens und der Anschrift von nach Artikel 6 Absatz 1 lit. a) DSGVO einwilligender Personen darf der Abschlussbericht keine personenbezogenen, insbesondere keine patientenbezogenen Daten enthalten.

Bei Einreichung eines Abschlussberichts sind Angaben der Erstanzeige bzw. der letzten Änderungsanzeige im Anzeigeformular zu aktualisieren (z. B. Angabe der tatsächlichen Anzahl eingeschlossener Patienten, die tatsächliche Studiendauer, etc.).

Der Abschlussbericht soll nach den geltenden Empfehlungen bekannter wissenschaftlicher oder regulatorischer Leitlinien verfasst werden (siehe Kapitel 2.7.).

## **2.6. Übergangsbestimmungen der Anzeigepflicht nach § 67 Absatz 6 AMG**

### **2.6.1. Übergangsbestimmungen bezüglich der Einreichung von Abschlussberichten**

§ 147 AMG regelt in zeitlicher Hinsicht die Anwendung der neu geschaffenen Pflichten des § 67 Absatz 6 AMG, welche mit dem Dritten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 7. August 2013 (BGBl. I, S. 3108) einhergehen. Danach besteht

keine Pflicht zur Einreichung eines Abschlussberichts für Anwendungsbeobachtungen, die vor dem 13. August 2013 begonnen und bis zum 31. Dezember 2013 beendet wurden. Auch eine Veröffentlichung der Antragsunterlagen durch die Bundesoberbehörden erfolgt für diese Anwendungsbeobachtungen nicht.

Die neuen Regelungen von § 67 Absatz 6 AMG gelten somit nur für Anwendungsbeobachtungen, die entweder

- nach dem 13. August 2013 begonnen wurden, unabhängig vom Zeitpunkt ihrer Beendigung,

oder

- vor dem 13. August 2013 begonnen und nach dem 31. Dezember 2013 beendet wurden.

## **2.6.2. Bestimmungen bezüglich der Anzeigepflicht für alle Durchführenden von Anwendungsbeobachtungen**

Die erweiterten Anzeigepflichten für alle Durchführenden von Anwendungsbeobachtungen traten mit den gesetzlichen Änderungen zum 26. Oktober 2012 ohne Übergangsbestimmungen in Kraft. Damit gelten auch für bereits vor dem 26. Oktober 2012 begonnene und derzeit noch durchgeführte Anwendungsbeobachtungen entsprechende Anzeigeverpflichtungen für die Durchführenden. In diesen Fällen sind entsprechende Anzeigen nachträglich vorzunehmen.

## **2.7. Empfehlungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen**

### **2.7.1. Empfehlungen zum Beobachtungsplan**

Der Beobachtungsplan soll nach anerkannten Empfehlungen wissenschaftlicher oder regulatorischer Leitlinien verfasst werden. Entsprechende Vorgaben finden sich zum Beispiel in folgenden Leitlinien und Empfehlungen:

- „Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices“ (GPP) der „International Society for Pharmacoepidemiology“ (ISPE),
- Empfehlungen des „ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology“ sowie die
- Leitlinien für Gute Epidemiologische Praxis (GEP) der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi).

Die Empfehlungen und Muster für PASS-Protokolle entsprechend des GVP Moduls VIII bzw. der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 520/2012 der Kommission können ebenfalls als Grundlage zur Entwicklung des Beobachtungsplans herangezogen werden. Der Beobachtungsplan kann in Deutsch oder Englisch verfasst werden.

## **2.7.2. Empfehlungen zum Abschlussbericht**

Der Abschlussbericht soll nach anerkannten Empfehlungen wissenschaftlicher oder regulatorischer Leitlinien verfasst werden. Entsprechende Vorgaben finden sich zum Beispiel im STROBE-Statement (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology). Die entsprechenden Empfehlungen und Muster für Abschlussberichte von PASS entsprechend des GVP Moduls VIII bzw. der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 520/2012 der Kommission können ebenfalls als Grundlage für die Struktur des Abschlussberichts herangezogen werden. Der Abschlussbericht kann in Deutsch oder Englisch verfasst werden.

## **2.7.3. Qualitätssicherung**

Die für epidemiologische Studien üblichen Qualitätsanforderungen gelten auch für Anwendungsbeobachtungen. Ziel der Qualitätssicherung ist es, mögliche Verzerrungen durch einen geeigneten Beobachtungsplan und statistischen Analyseplan sowie eine adäquate Datenanalyse zu minimieren, die Vollständigkeit und Validität der Daten zu sichern sowie Mängel frühzeitig zu erkennen und zu beseitigen. Die für die klinischen Prüfungen üblichen Qualitätsstandards sollten, soweit anwendbar und der Fragestellung angemessen, herangezogen werden. Es wird empfohlen die Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) zu berücksichtigen. Weitere Empfehlungen finden sich ebenfalls im „ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology“ oder in den „Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices“ der „International Society for Pharmacoepidemiology“ (ISPE).

## **2.7.4. Patientenaufklärung und -einwilligung**

In der Regel müssen Patienten vor dem Einschluss in eine Anwendungsbeobachtung über die Anwendungsbeobachtung aufgeklärt worden sein und ihre Einwilligung zur Datenweitergabe erteilt haben. Sofern Quelldaten anhand einer Einsichtnahme in Patientendaten überprüft werden sollen, ist dies bei der Aufklärung ebenfalls zu erläutern und die Einwilligung zur Einsichtnahme einzuholen.

Die Vorgaben des Datenschutzes und insbesondere der DSGVO müssen berücksichtigt werden.

## **2.7.5. Interessenkonflikte, Ethik**

Anwendungsbeobachtungen bergen eine Reihe möglicher Interessenkonflikte, speziell im Spannungsfeld zwischen Datenschutz, Schutz des Patienten, Schutz und Haftung der ärztlichen Personen sowie der Angehörigen von Gesundheitsfachberufen und dem Interesse des Auftraggebers/Durchführenden. Es sollte sichergestellt sein, dass vor Durchführung einer Anwendungsbeobachtung eine Beratung durch eine nach Landesrecht gebildete unabhängige

Ethik-Kommission erfolgt. Eine Anwendungsbeobachtung sollte erst nach Vorliegen eines zustimmenden Votums einer unabhängigen Ethik-Kommission begonnen werden. Auf die Deklaration von Helsinki und die entsprechenden Vorschriften in den Heilberufsgesetzen der Länder und den Berufsordnungen der Landesärztekammern wird verwiesen.

### **2.7.6. Berichte und Archivierung**

Ergebnisse von Anwendungsbeobachtungen sollten nach wissenschaftlichen Kriterien publiziert werden.

Es wird empfohlen, alle Unterlagen einer Anwendungsbeobachtung für spätere Zugriffe und Auswertungen mindestens 10 Jahre zu archivieren.

Pharmazeutische Unternehmer bzw. nach § 63d Absatz 4 Satz 3 AMG diesen gleichgestellten Personen sollen Ergebnisse von Anwendungsbeobachtungen außerdem in geeigneter Weise in den regelmäßigen aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels (Periodic Safety Update Report: PSUR, bzw. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report: PBRER) darstellen. Gegebenenfalls sind ebenfalls regulatorische Vorgaben (insbesondere GVP Modul II und V) zur Angabe von nichtinterventionellen Studien im Risikomanagementplan (RMP) des Arzneimittels und in der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation (Pharmacovigilance-System Master File: PSMF) durch den Zulassungsinhaber zu beachten.

### **2.7.7. Vergütung und Honorierung**

Die Beteiligung an einer Anwendungsbeobachtung ist in der Regel eine ärztliche Tätigkeit. Bei Arzneimitteln, die nicht der Verschreibungspflicht oder entsprechenden Ausnahmen unterliegen, können die Regelungen zu Anwendungsbeobachtungen auch Angehörige anderer Gesundheitsfachberufe betreffen. Vergütung und Honorierung dürfen die wissenschaftliche Zielsetzung und die Auswahl der einzubeziehenden Teilnehmer nicht beeinflussen. Geleistete Entschädigungen an Ärzte und Angehörige von Gesundheitsfachberufen sind nach ihrer Art und Höhe so zu bemessen, dass kein Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel entsteht (siehe § 67 Absatz 6 Satz 3 AMG). Die Vergütung sollte sich auf die Entschädigung für den Zeitaufwand und die angefallenen Kosten beschränken. Zur Orientierung wird auf die entsprechenden Regelungen in den Heilberufsgesetzen der Länder und in den Berufsordnungen der Landesärztekammern verwiesen (vgl. § 33 der (Muster-) Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte). Im Übrigen kann auch die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) eine Orientierung bieten.

### **3. Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung (Post-authorisation safety studies: PASS)**

#### **3.1. Definition einer Unbedenklichkeitsstudie**

Eine Unbedenklichkeitsstudie ist gemäß § 4 Absatz 34 AMG „jede Studie 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“. Weitere Hinweise zur Begriffsdefinition von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung finden sich in den Leitlinien zur Guten Praxis im Bereich der Pharmakovigilanz, konkret im GVP Modul VIII zu PASS und im GVP Modul V zu Risikomanagementplänen basierend auf Artikel 108a der Richtlinie 2001/83/EG. Der Begriff der Unbedenklichkeitsstudie orientiert sich primär daran, ob die Studie in der Hauptsache initiiert wird, um Sicherheitsbedenken zu adressieren. Regulatorisch erforderliche Unbedenklichkeitsstudien werden im RMP des Arzneimittels als zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen aufgeführt. Unbedenklichkeitsstudien können sowohl interventioneller wie auch nichtinterventioneller Natur sein. Die Vorgaben in der vorliegenden Empfehlung beziehen sich jedoch ausschließlich auf nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudien.

Für die Planung, Durchführung und Anzeige von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien sowie für die Erstellung von entsprechenden Protokollen und Abschlussberichten sind die Vorgaben der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 520/2012 der EU-Kommission, die Vorgaben der Leitlinien zur guten Praxis im Bereich der Pharmakovigilanz, insbesondere GVP Modul VIII wie auch V und VI, sowie entsprechende relevante Zusatzdokumente (z.B. GVP Modul VIII Addendum 1) zu beachten. Informationen, Protokolle und Abschlussberichte zu nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien sollen entsprechend den Vorgaben des GVP Moduls VIII im EU PAS Register nach Artikel 26 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 veröffentlicht werden (siehe [www.encepp.eu](http://www.encepp.eu)).

#### **3.2. Nationale Anzeigepflicht nach § 63f AMG**

Für den Inhaber der Zulassung gilt bei nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien eine Anzeigepflicht gegenüber den Bundesoberbehörden nach § 63f AMG. Der Inhaber der Zulassung hat Unbedenklichkeitsstudien auch der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V. unverzüglich anzuzeigen. Die nachfolgenden Empfehlungen beziehen sich jedoch nur auf die Anzeigepflicht gegenüber den Bundesoberbehörden.

Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudien, die vom Inhaber der Zulassung auf eigene Veranlassung durchgeführt werden, sogenannte freiwillige PASS, sind der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen. Dabei sind der zuständigen Bundes-

oberbehörde vom Inhaber der Zulassung das Protokoll und ggf. nach Aufforderung auch die Fortschrittsberichte vorzulegen. Innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung hat der Inhaber der Zulassung der zuständigen Bundesoberbehörde den Abschlussbericht zu übermitteln.

Bei angeordneten nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung (angeordnet nach Artikel 21a oder 22a der Richtlinie 2001/83/EG, nach Artikel 9 Absatz 4 Buchstabe cb) oder Artikel 10a Absatz 1 Buchstabe a) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 oder nach § 28 Absatz 3, 3a oder 3b AMG) ist das PASS-Protokoll zudem genehmigungspflichtig nach § 63g AMG bzw. nach Artikel 107n Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG. Der Inhaber der Zulassung hat bei angeordneten nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien den Entwurf des Studienprotokolls vor Durchführung

- der zuständigen Bundesoberbehörde zur Genehmigung vorzulegen, wenn es sich um eine Studie handelt, die nur im Inland durchgeführt wird,
- oder
- dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) zur Genehmigung vorzulegen, wenn es sich um eine Studie handelt, die in mehreren Mitgliedstaaten der Europäischen Union durchgeführt wird.

Bei nach Artikel 21a oder 22a der Richtlinie 2001/83/EG, nach Artikel 9 Absatz 4 Buchstabe cb) oder Artikel 10a Absatz 1 Buchstabe a) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 oder nach § 28 Absatz 3, 3a oder 3b AMG und unter § 63g Absatz 1 Nr. 2 AMG fallenden angeordneten nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien ist das Protokoll nach Genehmigung durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der zuständigen Bundesoberbehörde vorzulegen (siehe Artikel 107n Absatz 3 Satz 2 der Richtlinie 2001/83/EG: „Wurde ein Billigungsschreiben [...] ausgestellt, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen das Protokoll den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, in denen die Studie durchgeführt werden soll, zu übermitteln und kann anschließend die Studie entsprechend dem genehmigten Protokoll beginnen.“).

Die Vorlage der genehmigten Studienprotokolle bei den zuständigen Bundesoberbehörden soll analog zur Anzeige nichtinterventioneller Unbedenklichkeitsstudien nach § 63f AMG erfolgen.

Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudien sind der zuständigen Bundesoberbehörde auch dann separat anzuzeigen, wenn bereits ein Eintrag im EU PAS Register nach Artikel 26 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erfolgt ist.

Im Gegensatz zu Anwendungsbeobachtungen sind nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudien unabhängig von ihrem Studiendesign nach § 63f AMG anzeigepflichtig. Es existieren keine Ausnahmen von der Anzeigepflicht. Die Anzeigepflicht ist nicht auf Studien begrenzt, welche Primärdaten prospektiv erheben, sondern umfasst beispielsweise ebenfalls Register,



retrospektive Studien, Sekundärdatenanalysen und Querschnittsstudien.

### **3.3. Anzeigehalte gegenüber den Bundesoberbehörden**

Die nationale Anzeige an die Bundesoberbehörde erfolgt elektronisch mittels eines Formulars, welches auf den Internetseiten der Bundesoberbehörden frei zugänglich ist. Dieses Anzeigeformular ist vollständig auszufüllen und als XML-Datei der zuständigen Bundesoberbehörde zu übermitteln.

Im Anzeigeformular ist anzugeben:

1. Art der Anzeige: Erstanzeige, Änderungsanzeige oder Einreichung eines Abschlussberichts.
2. Angaben zum Anzeigenden: Institution, Name, Adresse (Postanschrift sowie E-Mail-Adresse und Kontakttelefon- und ggf. Faxnummer).
3. Angaben zum Zulassungsinhaber: Institution, Name, Adresse (Postanschrift sowie E-Mail-Adresse und Kontakttelefon- und ggf. Faxnummer).
4. Titel der Unbedenklichkeitsstudie: Informativer Titel mit einem gebräuchlichen Begriff zur Angabe des Studiendesigns und des betreffenden Arzneimittels, Wirkstoffs oder der Arzneimittelklasse und ein Untertitel mit Kennziffer der Fassung und dem Datum der letzten Fassung.
5. Zulassungsinhaber.
6. ENCePP-Nummer bzw. EU PAS Registernummer.
7. Ziel der Studie unter Angabe der primären Zielgröße.
8. Ort: Land der Durchführung bzw. Angabe der Länder, in denen die nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie durchgeführt wird.
9. Geplanter Beginn der Datenerhebung: Zeitpunkt, ab dem Informationen über den ersten Patienten erstmals im Datensatz der Studie aufgezeichnet werden, oder bei der Verwendung von Daten aus zweiter Hand, den Zeitpunkt, zu dem die Datenextraktion beginnt.
10. Geplantes Ende der Datenerhebung: Zeitpunkt, zu dem der Analysedatensatz vollständig vorliegt. Der Analysedatensatz ist der minimale Datensatz für die statistische Auswertung zum primären Studienziel.
11. Geplante Anzahl der einzuschließenden Patienten für die nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie – insgesamt und in Deutschland.
12. Geplante Anzahl teilnehmender Ärzte bzw. Vertreter anderer Gesundheitsfachberufe für die nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie – insgesamt und in Deutschland.

13. Angabe der PASS-Kategorie (d.h. Kategorie I, II oder III) basierend auf dem aktuellen RMP (entsprechend den Vorgaben des GVP Moduls V) bzw. Angabe, dass die Studie nicht im RMP enthalten ist.
14. Betroffene Arzneimittel nach Angabe im Protokoll:
  - a. Bei einzelnen Arzneimitteln: Angabe der Arzneimittelbezeichnung, des/der INN-Namen(s) und des zugehörigen deutschen 7-stelligen ATC-Codes und der Zulassungs- oder Registrierungsnummer.
  - b. Bei Beobachtung von allen Arzneimitteln zu einem Wirkstoff: Angabe des/der INN-Namen(s) und des 7-stelligen ATC-Codes.
  - c. Bei Beobachtung von mehreren Substanzklassen/Wirkstoffgruppen: Angabe des/der 5-stelligen ATC-Code(s) und des/der Namen(s) der Substanzklasse(n).
  - d. Bei unspezifischer Erfassung aller Arzneimittel eines Patienten: Angabe der zu erfassenden Arzneimitteltherapie(n) im Bemerkungsfeld.
15. Die Bestätigung hinsichtlich der Richtigkeit der Angaben. Die Bestätigung erfolgt durch das Akzeptieren der Nutzungsbedingungen im Anzeigeformular.
16. Die Zustimmung zur digitalen Speicherung personenbezogener Daten zum Zwecke der internen Bearbeitung in den IT-Systemen des BfArM. Die Zustimmung erfolgt durch das Akzeptieren der Nutzungsbedingungen im Anzeigeformular.

Zusätzlich zum Anzeigeformular sind weitere Unterlagen zur Anzeige einzureichen. Es wird empfohlen, diese Inhalte als nicht kopiergeschützte PDF-Dokumente einzureichen, welche eine elektronische Stichwortsuche ermöglichen.

- Bei Erstanzeigen sind das Protokoll und die Erfassungsbögen bzw. Case Report Forms (CRF) der nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudie unter Angabe der Kennziffer der Fassung und des Datums der letzten Fassung einzureichen.
- Bei Änderungsanzeigen ist das geänderte Protokoll und weitere geänderte Unterlagen (z.B. CRF) in einer Rein- und einer Änderungsversion einzureichen.
- Im Fall der Anzeige eines Abschlussberichts ist ein vollständiger Abschlussbericht der nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudie einzureichen.

Die zusätzliche Einreichung von statistischen Analyseplänen und den aktuellen Fachinformationen (falls einzelne Arzneimittel oder Wirkstoffe beobachtet werden) bzw. Gebrauchsinformationen (bei nicht apothekenpflichtigen Präparaten) wird empfohlen.

Protokolle und Abschlussberichte von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien sind in englischer Sprache einzureichen. Wird die Unbedenklichkeitsstudie allein in Deutschland durchgeführt, können Protokolle und Abschlussberichte auf nationaler Ebene auch in Deutsch eingereicht werden.

Hinsichtlich des Vorgehens zur elektronischen Anzeige von Unbedenklichkeitsstudien und der

technischen Anforderungen finden sich weitere Informationen und Hinweise auf den Internetseiten der Bundesoberbehörden.

### **3.4. Übergangsbestimmungen zur Einführung des Begriffs der Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung**

Übergangsbestimmungen zur Einführung des Begriffs der Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung in das AMG sind in § 146 Absatz 8 AMG aufgeführt. Danach finden die §§ 63f und 63g AMG Anwendung auf Studien, die nach dem 26. Oktober 2012 begonnen wurden. Somit fallen Unbedenklichkeitsstudien, die bis zum 26. Oktober 2012 begonnen wurden und die als Anwendungsbeobachtung einzustufen sind, bezüglich der Anzeige- und Transparenzpflichten weiterhin unter die Regelungen des § 67 Absatz 6 AMG.