

Nicht- Interventionelle Studien (NIS) in Österreich

Systematische Analyse



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Rapid Assessment Nr.: 7c
ISSN online 1996-9368

Nicht- Interventionelle Studien (NIS) in Österreich

Systematische Analyse

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Jänner 2016

Projektteam

Projektleitung: PDⁱⁿ. Drⁱⁿ. Claudia Wild
Projektbearbeitung: Mag. Nikolaus Gregor-Patera
Mag^a. Marlene Schader
PDⁱⁿ. Drⁱⁿ. Claudia Wild

Projektbeteiligung

Externer Review: verblindet

Korrespondenz: Claudia Wild, claudia.wild@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Gregor-Patera N, Schader M, Wild C. Nicht-Interventionelle Studien (NIS) in Österreich. Systematische Analyse. Rapid Assessment Nr. 7c; 2016. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinn der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/themen/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisonsgasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die HTA-Projektberichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“, der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Rapid Assessment Nr.: 7c
ISSN online 1996-9368

© 2016 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Summary.....	6
1 Einleitung.....	7
1.1 Begriffsbestimmung	7
1.2 Kontroverse: wertvolle Erkenntnisquelle oder Marketinginstrument	8
1.3 Regulatorische Vorgaben	10
1.3.1 Österreich	10
1.3.2 Deutschland	11
1.4 Öffentliche Datenbanken zu nicht-interventionellen Studien	12
1.4.1 Österreich: BASG/AGES	12
1.4.2 Deutschland: BfArM und PEI	13
2 Methode und Informationsbeschaffung	15
3 Ergebnisse.....	19
3.1 Übersicht aller NIS.....	19
3.2 Detaillierte Auswertung nach 10 häufigsten Indikationsbereichen.....	23
3.3 Auswertung nach NIS-durchführenden Organisationen	30
3.4 Auswertung der zugesandten NIS-Informationen	31
3.5 Auswertung der 33 im NIS Register hinterlegten Kurzfassungen des Abschlussberichts	32
4 Diskussion	39
4.1 Zusammenfassung.....	39
4.2 Qualität der öffentlichen NIS Register im Ländervergleich D – Ö	42
4.3 Transparenzinitiativen.....	44
4.4 Limitationen	44
5 Schlussfolgerungen	45
6 Literatur.....	47
7 Appendix	49
7.1 Inhalt des elektronischen Kontaktschreibens des LBI-HTA an die im BASG/AGES NIS-Register für die Studie als verantwortlich verzeichnete Person	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1-1: Übersicht klinische Forschung, nach Grimes et al. (2002).....	8
Abbildung 2-1: Darstellung des Prozesses der Informationsbeschaffung.....	18
Abbildung 4.1-1: Infografik Nicht-interventionelle Studien (NIS) zu den 10 häufigsten ATC-Gruppen und Indikationsbereichen	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Art der zu 39 nicht-interventionellen Studien auf Nachfrage erhaltenen Informationen	17
Tabelle 2-2: Begründung für Verweigerung der Informationsweitergabe	17
Tabelle 3.1-1: Häufigkeit anatomischer Gruppen aller beobachteten Arzneimittel.....	19
Tabelle 3.1-2: Häufigkeit therapeutischer Hauptgruppen aller beobachteter Arzneimittel.....	20
Tabelle 3.1-3: Fehlende Kurzfassungen des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register bei Status „Beendet“ und „Abgeschlossen“, zum Stichtag 7. Aug. 2015	22
Tabelle 3.1-4: Fehlende Kurzfassungen des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register bei Studien, die 12 Monate über die geplante Laufzeit hinaus noch den Status „Aktiv“ haben, zum Stichtag 7. Aug. 2015	22
Tabelle 3.2-1: Übersicht Auswertung nach den 10 häufigsten Indikationsbereichen	28
Tabelle 3.3-1: Firmen mit größter Anzahl an NIS in Österreich nach 2011 – Anzahl NIS, untersuchte Produkte, Anzahl der PatientInnen.....	30
Tabelle 3.5-1: Formale Vollständigkeit der im BASG/AGES NIS Register hinterlegten Kurzfassungen des Abschlussberichts.....	33
Tabelle 3.5-2: Forschungsfrage(n) und Ergebnis(se) der im BASG/AGES NIS Register hinterlegten Kurzfassungen des Abschlussberichts	35
Tabelle 4.1-1: Zusammenfassende Informationen zu nicht-interventionellen Studien zu den 10 häufigsten ATC-Gruppen und Indikationsbereichen (Stand August 2015).....	40

Abkürzungsverzeichnis

AB.....	Abschlussbericht
AGES.....	Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
AGMT	Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumorthherapie, Salzburg
ATC.....	Anatomisch-therapeutisch-chemisch (Internationale Klassifikation für Arzneistoffe)
AWB.....	Anwendungsbeobachtung
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (Österreich)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Deutschland)
EMA.....	European Medicines Agency
ENCePP.....	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
k.A.	keine Angabe
LBI-HTA	Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment
NIS	nicht-interventionelle Studie
PEI	Paul-Ehrlich-Institut (Deutschland)
RCT.....	Randomized controlled trial (Randomisiert kontrollierte Studie)

Zusammenfassung

Hintergrund: Nicht interventionelle Studien (NIS) oder Anwendungsbeobachtungen (AWB) evaluieren Arzneimittel und Medizinprodukte nach der Marktzulassung für die zugelassene Verwendung beobachtend in der Routineversorgung. Zu ihrer Rolle wird seit einigen Jahren eine kritische Diskussion geführt, ob es sich um eine wertvolle Erkenntnisquelle oder um ein Marketinginstrument handelt. In Österreich sind NIS nicht genehmigungs-, aber meldepflichtig. Es ist gesetzlich ein Register der NIS zu führen und zusätzlich eine öffentliche Datenbank mit festgelegten Informationsinhalten online anzubieten.

Im Rahmen der vorliegenden systematischen Analyse wurde primär der Frage nachgegangen, was das Erkenntnisinteresse der registrierten NIS ist.

Methode: Zum Stichtag 7. Aug. 2015 wurden die in der öffentlichen Datenbank verfügbaren Informationen zu den erfassten NIS ausgewertet. Darüber hinaus wurden die Verantwortlichen all dieser NIS per E-Mail mit dem Ersuchen um zusätzliche Informationen kontaktiert.

Ergebnis: Am Stichtag waren in der öffentlichen Datenbank 251 NIS verzeichnet, die 581 Arzneimittel an geplanten 406.831 PatientInnen untersuchten. Die NIS wurden größtenteils von Pharmafirmen selbst durchgeführt. 15 Firmen führen ≥ 4 NIS durch und sind für 105 NIS mit 59.438 PatientInnen verantwortlich. Die häufigsten untersuchten Arzneimittelgruppen waren antineoplastische und immunmodulierende Substanzen mit 43 %. Die häufigsten therapeutischen Hauptgruppen sind antineoplastische Mittel (249/581: 22 %), gefolgt von Sexualhormonen und andere Modulatoren des Genitalsystems (70/581: 12 %), immunsuppressiven Substanzen (58/581: 10 %), Mitteln bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (41/581: 7 %) und endokriner Therapie (40/581: 7 %). Die 10 größten Indikationsgruppen machen 60 % aller NIS (150/251) aus und zeichnen für 68 % (276.144/406.831) aller PatientInnen verantwortlich.

In der öffentlichen Datenbank waren 33 Kurzfassungen der Abschlussberichte abrufbar, von denen 8 die in der betreffenden Verordnung geregelten formalen Erfordernisse auch tatsächlich erfüllen. Für jedenfalls 14 (und bis zu 31) weitere NIS hätten bereits Kurzfassungen des Abschlussberichts im NIS Register hinterlegt werden müssen. Auf Nachfrage wurde von den durchführenden Organisationen zu 29 weiteren NIS Informationen bereitgestellt. Die häufigsten Forschungsfragen sind demnach zu Wirksamkeit unter Praxisbedingungen und Arzneimittelsicherheit. Die untersuchten Arzneimittel sind vornehmlich patentierte Analogpräparate und/oder Generika/Biosimilars. In 31 der 33 Kurzfassungen des Abschlussberichts in der öffentlichen Datenbank kommen die Studien im Sinn der jeweiligen Forschungsfrage zu positiven Ergebnissen.

Schlussfolgerungen: Aufgrund des Mangels an formalen Meldeanforderungen für die öffentliche Datenbank (etwa Dokumentation des Erkenntnisinteresses bereits zu Beginn einer NIS) und bescheidener Meldemoral und Meldekontrolle (zeitnahe Abschlussbericht und Meldung der geforderten Informationen) ist es gegenwärtig in Österreich einer informierten Öffentlichkeit nicht möglich, fundierte Aussagen zu den durchgeführten NIS zu machen, die eine doch sehr erhebliche PatientInnenpopulation umfassen.

NIS evaluieren
zugelassene
Arzneimittel in der
Routineversorgung

Öffentliche Datenbank

Frage nach
Erkenntnisinteresse
der NIS

Auswertung der
Datenbank-Information
und Nachfrage bei
Firmen

251 NIS zu 581
Arzneimitteln mit über
400.000 PatientInnen

22 % zu
antineoplastischen
Mitteln, gefolgt von
12 % zu
Sexualhormonen

15 aktivsten Firmen
verantworten 105 NIS

von 33
Abschlussberichten
erfüllen nur
8 Formalerfordernisse

häufigste
Forschungsfragen:
Wirksamkeit in der
Praxis, Sicherheit,
mit meist positivem
Ergebnis

geringe formale
Meldeanforderung,
-moral und -kontrolle
lassen für Öffentlichkeit
keine validen Aussagen
über NIS zu

Summary

NIS evaluate drugs for the approved indication in routine settings

NIS need to be registered, public database online

This report's question: „What are the objectives of registered NIS?“

info from database

251 NIS on 581 drugs with over 400,000 patients

most often on antineoplastic agents

10 main indications account for 60 % of NIS and 68 % of patients

only 8 of 33 summaries in database formally satisfactory, 14 to 31 more summaries missing

NIS often on me-too drugs/biosimilars

main research questions: efficacy, safety, almost always positive results

publicly available information patchy and of poor quality, no valid arguments possible

Background: Non-interventional studies (NIS) evaluate pharmaceuticals and medical devices after their marketing authorization for the approved indication in routine real world settings. Their nature has been debated of late to determine if they are valuable sources of knowledge or marketing tools. By law NIS do not have to be approved in Austria but need to be registered. Additionally a public database of NIS has to be made available to the interested public online.

The research question underlying this systematic analysis was primarily to learn about the scientific objectives of registered NIS.

Method: On the cutoff date (Aug. 7th, 2015) information available through the public database was systematically evaluated. Additionally the organizations responsible for the registered NIS were contacted via e-mail to ask for additional information.

Result: On the cutoff date the public database comprised 251 NIS on 581 pharmaceuticals with a total planned patient enrollment of 406,831. These NIS were mostly carried out by pharmaceutical companies themselves. The 15 most active firms are responsible for 4 NIS each or more and together conduct 105 NIS of the total 251 with a planned patient enrollment of 59,438. The most commonly researched anatomical main group were antineoplastic and immunomodulating agents with 43%. The most frequent therapeutic main groups were antineoplastic agents (249/581: 22%), followed by sex hormones and modulators of the genital system (70/581: 12%), immunosuppressants (58/581: 10 %), drugs for obstructive airway diseases (41/581: 7%) and endocrine therapy (40/581: 7%). The 10 most commonly researched indication groups accounted for 60% of all NIS (150/251) and for 68% (276,144/406,831) of the planned patient enrollment.

In the public database 33 summaries of final reports were available, of which 8 actually conformed to the formal legal requirements. For at least 14 (and possibly up to 31) additional NIS such summaries should already have been posted online. Upon contacting the responsible organizations, information on 29 additional NIS was obtained. The most common research questions a NIS addressed were effectiveness in practice (efficacy) and drug safety. The addressed pharmaceuticals were mostly patented me-too drugs and generic drugs/biosimilars. In 31 of the 33 summaries of final reports the respective research questions were answered with positive result for the NIS.

Conclusions: Due to deficits in reporting requirements for the public database (e.g. documentation of research interest already at the outset of a NIS) and due to modest reporting morale and accountability (timely deposition of summary of research report and comprehensive as well as accurate reporting of required additional information) the informed Austrian public is presently in no position to make well-founded statements on completed and ongoing NIS, this in spite of the considerably large patient enrolment in these studies.

1 Einleitung

1.1 Begriffsbestimmung

Nicht interventionelle Studien (NIS) oder Anwendungsbeobachtungen (AWB) evaluieren Arzneimittel und Medizinprodukte nach der Marktzulassung für die zugelassene Verwendung beobachtend in der Routineversorgung. Sie liefern erstmals Daten zur Intervention (Arzneimittel) unter realen Praxisbedingungen [2]. Als nicht-interventionelle Studien können sie zwar keine Aussagen zu kausalen Zusammenhängen zur Wirksamkeit machen, wohl aber diese beobachten. NIS werden häufig zur Gewinnung von Informationen zu (seltenen) Nebenwirkungen in der Routineversorgung verwendet. Gegenüber der klinischen Prüfung (Phase III Studien zur Zulassung) besitzt die Anwendungsbeobachtung den Vorteil, ein größeres PatientInnenkollektiv über einen längeren Anwendungszeitraum zu beobachten. Auf diese Weise ist es möglich, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu entdecken, die verhältnismäßig selten, erst über einen längeren Anwendungszeitraum oder in einer heterogenen Population auftreten.

Das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) definiert Anwendungsbeobachtungen folgendermaßen [3]:

Anwendungsbeobachtungen sind sogenannte nichtinterventionelle Prüfungen, mit denen Erkenntnisse bei der Anwendung bereits zugelassener oder registrierter Arzneimittel gewonnen werden. Im Unterschied zur klinischen Prüfung folgen Diagnose, Behandlung und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis. Dabei werden die Arzneimittel wie in der Fach- oder Gebrauchsinformation beschrieben angewendet.

Die Anwendung des Arzneimittels erfolgt in einer Anwendungsbeobachtung gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben. Sollen in Abgrenzung zu dieser Definition nach der Zulassung klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln erforscht werden oder Nebenwirkungen festgestellt werden, und geht die Behandlung der PatientInnen (einschließlich Diagnose und Überwachung) über die ärztliche Praxis hinaus, handelt es sich nicht mehr um Anwendungsbeobachtungen. Eine systematische Zuordnung der PatientInnen zu Behandlungsarmen im Sinn einer Randomisierung sowie die Verwendung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikationen sind ebenfalls nicht mit der gesetzlichen Definition einer Anwendungsbeobachtung vereinbar [4].

Der Begriff „Anwendungsbeobachtung“ wurde erstmals 1994 im österreichischen Arzneimittelgesetz erwähnt. In der Novelle von 2009 wurde er durch die europäisch gebräuchliche Terminologie „Nicht-interventionelle Studie“ ersetzt [5]. Daher wird im vorliegenden Bericht im Weiteren der Begriff nicht-interventionelle Studie verwendet.

Abbildung 1.1-1 liefert eine Einteilung der Studiendesigns in der klinischen Forschung [1]. Nicht-interventionelle Studien sind in dieser Systematik primär deskriptive Studien (Exposition wird nicht durch die Studie festgelegt – die Entscheidung über Studieneinschluss eines/r Patienten/in wird in einer NIS immer erst nach der Verschreibungs- oder Behandlungsentscheidung getroffen, keine Vergleichsgruppe). Eine nicht-interventionelle Studie kann auch einen Gruppenvergleich, etwa zwischen zwei Arzneimitteln, beinhalten.

Nicht interventionelle Studien (NIS) = Anwendungsbeobachtungen (AWB)

Beobachtungsstudien nach Marktzulassung

Beobachtung von Wirksamkeit unter realen Bedingungen und von Nebenwirkungen

nur im zugelassenen Indikationsbereich

Routineversorgung auch bei Diagnostik und Monitoring

keine Randomisierung

Begriff „Anwendungsbeobachtung“ wurde in Österreich 2009 im Arzneimittelgesetz durch NIS ersetzt

deskriptive Beobachtungsstudien

kein Prüfplan, aber Beobachtungs- und Auswertungsplan notwendig

Der/die PatientIn wird auch hier erst dann eingeschlossen, wenn ihm/ihr bereits eines der beiden Arzneimittel verschrieben wurde [5]. In diesem Fall wäre die Studie eine Kohortenstudie. Nicht-interventionelle Studien verfügen im Gegensatz zu interventionellen Studien über keinen Prüfplan. Für beide Studientypen ist ein Beobachtungs- und Auswertungsplan gefordert.

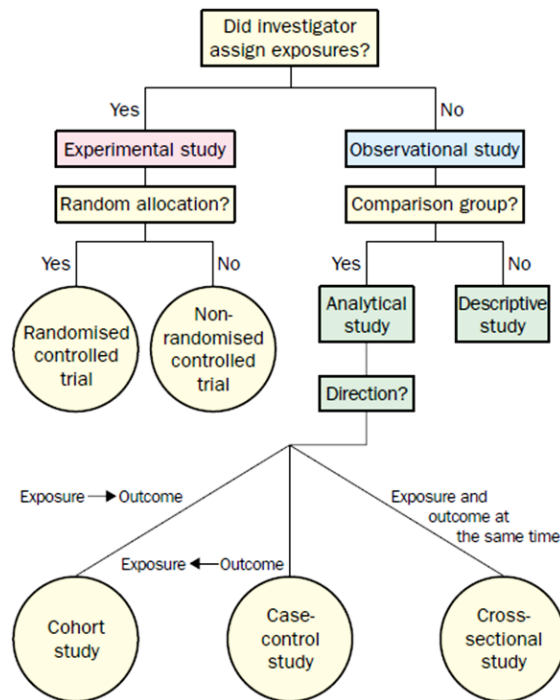


Abbildung 1.1-1: Übersicht klinische Forschung, nach Grimes et al. (2002) [1]

1.2 Kontroverse: wertvolle Erkenntnisquelle oder Marketinginstrument

kritische Diskussion

einerseits:
methodisch schwach
und fragwürdiges
Studiendesign

selektives Reporting,
interessensgeleitete
Evidenz

andererseits:
wichtig für
Dokumentation seltener
Nebenwirkungen

Zur Rolle von Anwendungsbeobachtungen wird seit einigen Jahren eine kritische Diskussion geführt.

Einerseits wird darauf hingewiesen, dass nur eine sehr geringe Zahl von Anwendungsbeobachtungen methodisch abgesichert ist (durch Studienpläne, Protokolle usw.). Das Studiendesign sei oft fragwürdig tendenziös im Sinn des untersuchten eigenen Produkts. Auch könne alleine die Industrie entscheiden, welche Studien oder Studiendaten veröffentlicht werden und welche nicht, und tue dies auch selektiv [6, 7]. Solche vom Interessenskonflikt bestimmte Evidenz führe zu schlechten Entscheidungen für oft weniger effektive oder teurere Medikamente.

Andererseits werden solche Anwendungsbeobachtungen gefordert, um eben seltene Nebenwirkungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Praxis neuer, immer früher zugelassener Medikamente zu beobachten und zu dokumentieren [8]. Auch wird von VertreterInnen der pharmazeutischen

Industrie [9] argumentiert, dass potenzielle Interessenskonflikte, sofern sie eindeutig identifiziert und kontrolliert werden, akzeptabel sein können. Die gegenwärtigen regulatorischen Rahmenbedingungen würden dies ausreichend gewährleisten. Zusätzlich würden mehr und mehr Initiativen der Industrie selbst zur Transparenz das Problem in Schach halten.

Zur Frage, ob pharmagesponserte Studien das Verschreibungsverhalten der teilnehmenden ÄrztInnen verändern, fand etwa eine dänische Untersuchung zu Asthmamedikation [10], dass ÄrztInnen durch die Teilnahme nicht in ihrem Verhalten bezüglich des Befolgens der relevanten internationalen klinischen Leitlinien beeinflusst werden, aber sich ihre Medikamentenpräferenz signifikant zum Studienmedikament verschiebt. In der Literatur werden Studien beschrieben, die unter dem Deckmantel des wissenschaftlichen Erkenntnisinteresses von den finanzierenden Pharmaunternehmen als Marketinginstrument angelegt sind (englisch: „seeding trial“) [11, 12]. Die Grundlage solcher Veröffentlichungen sind meist nach Gerichtsprozessen in die Öffentlichkeit gelangte firmeninterne Dokumente. Auch existierende internationale Verschreibungsunterschiede wurden mit solchen Praktiken erklärt [13]. Nach manchen deutschen Schätzungen dienen ca. 80 % aller Anwendungsbeobachtungen ausschließlich oder primär der Umsatzstimulierung [14]. Im Fall von reinen Marketingstudien wird mit Blick auf die im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen gezahlten Honorare von einer Form des Machtmissbrauchs gesprochen [14].

Ein zweiter Aspekt, der in diesem Zusammenhang thematisiert wird [15], ist, dass PatientInnen, die sich zu einer Teilnahme an einer klinischen Studie bereit erklären, dies oft zum Wohl der Allgemeinheit tun. Marketingstudien sind nur möglich, da die wahre Intention für die teilnehmenden PatientInnen im Dunkeln bleibt [16].

Auch wird die wissenschaftliche Sinnhaftigkeit von zahllosen kleinen Studien mit kurzen Beobachtungszeiträumen hinterfragt: Der wissenschaftliche Wert einer durch eine Studie gelieferten Antwort und deren Auswirkung auf Public Health Aspekte wird als Leitschnur zur Beurteilung der Sinnhaftigkeit von Studien vorgeschlagen [15]. Die gleiche Frage wird ÄrztInnen als Lithmustest vorgeschlagen, bevor sie ihr Mitwirken an einer Studie erklären [16].

Im Bereich der Onkologie gewinnen – aufgrund des immer kleineren PatientInnen-relevanten Nutzens von Neuentwicklungen – die Präferenzen von PatientInnen und die Erfahrungen der verschreibenden OnkologInnen an Bedeutung. In Folge gewinnen NIS – so ein Autor aus der Pharmaindustrie – an Bedeutung [8]. Sie seien durch die aus dem klinischen Alltag herausgegriffene PatientInnenpopulation repräsentativer für die Allgemeinheit als randomisierte klinische Studien, wodurch sie Aussagen zur Wirksamkeit im Routineeinsatz ermöglichen [8].

Von Transparency International (TI) Deutschland angestrenzte Verfahren zur Herausgabe von Informationen zu nicht-interventionellen Studien ergaben, dass die erhobenen Daten der vertraglich vereinbarten Geheimhaltung unterliegen und sich im Eigentum der Sponsoren befinden. TI Deutschland erhob im Zeitraum 2008–2010 ein durchschnittliches Honorar von etwa EUR 19.000.– pro teilnehmender Ärztin und teilnehmendem Arzt [17]. Der wissenschaftliche Nutzen für die Allgemeinheit sei laut Einschätzung von TI Deutschland gleich Null und nicht-interventionelle Studien ein Instrument unzulässiger Einflussnahme auf ÄrztInnen [18].

**Col der NIS durch
Transparenzregeln
reglementiert**

**Hauptkritik:
subtile Beeinflussung
des Verschreibungs-
verhaltens**

„seeding trial“

**Erklärung für
Unterschiede für
Verschreibungspraxis**

**NIS in diesem Fall Form
des Machtmissbrauchs**

**PatientInnen
bleiben uninformatiert**

**wissenschaftlicher
Erkenntnisgewinn
für PatientInnen und für
Bevölkerungsgesundheit
als Richtwerte für
Sinnhaftigkeit**

**andererseits:
bei geringem Nutzen
von Medikamenten
steigt Bedeutung von
PatientInnen-
Präferenzen und
Erfahrung von ÄrztInnen**

**Transparency
International
Deutschland**

**Honorar für ÄrztInnen
ca. EUR 19.000.–**

1.3 Regulatorische Vorgaben

1.3.1 Österreich

österreichisches Arzneimittelgesetz

Das österreichische Arzneimittelgesetz [19] trifft für nicht-interventionelle Studien folgende Einordnung:¹

„Nicht-interventionelle Studie“ ist eine systematische Untersuchung zugelassener Arzneispezialitäten an Patienten, sofern

1. *die Arzneispezialität ausschließlich unter den in der Zulassung genannten Bedingungen verwendet wird,*
2. *die nicht-interventionelle Studie keine zusätzlichen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen notwendig macht und keine zusätzlichen Belastungen des Patienten mit sich bringt,*
3. *und die Anwendung einer bestimmten Behandlungsstrategie nicht im Voraus in einem Prüfplan festgelegt wird, sie der medizinischen Praxis entspricht und die Entscheidung zur Verordnung der Arzneispezialität klar von der Entscheidung getrennt ist, einen Patienten in die Studie einzubeziehen.*

Abgrenzung zur klinischen Prüfung

Eine nicht-interventionelle Studie muss für das Arzneimittelgesetz alle drei der obigen Voraussetzungen erfüllen. Trifft eine nicht zu, handelt es sich bereits um eine klinische Prüfung. In Abgrenzung zur nicht-interventionellen Studie definiert das Arzneimittelgesetz eine klinische Prüfung so:²

„Klinische Prüfung“ ist eine systematische Untersuchung eines Arzneimittels an einem Prüfungsteilnehmer, die mit dem Ziel durchgeführt wird,

1. *Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen,*
2. *Nebenwirkungen von Prüfpräparaten festzustellen, oder*
3. *die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen.*

NIS nicht genehmigungs- aber meldepflichtig

2012 Umsetzung einer EU-Verordnung: Ort, Zeit und Ziel der NIS sind anzugeben, Studienprotokoll

12 Monaten nach Studienende: Abschlussbericht

Für eine klinische Prüfung bedarf es eines Genehmigungsantrags an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) und an eine zuständige Ethikkommission. Nicht-interventionelle Studien sind nicht genehmigungs- aber meldepflichtig. Die Meldepflicht von nicht-interventionellen Studien regelt eine in Umsetzung von EU-Vorgaben erstmals 2012 erlassene Verordnung [20].³ In der Verordnung ist der Inhalt der Meldung detailliert. Es müssen Ort, Zeit und Ziel der NIS angegeben und ein Studienprotokoll vorgelegt werden. Innerhalb von 12 Monaten nach Ende der Datenerfassung müssen ein Abschlussbericht und eine Kurzfassung des Abschlussberichts folgen. Das zuständige Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen ist verpflichtet, ein elektronisches Register über alle gemeldeten nicht-interventionellen Studien zu führen. Jene nicht-interventionellen Studien, die als Zulassungsaufgabe der European Medicines Agency (EMA) verlangt wurden, sind nicht beim BASG meldepflichtig und werden in einem europäischen Register⁴ erfasst.

¹ §2a Abs. 3 AMG, in Umsetzung der entsprechenden europäischen Bestimmung, Art 2c der Richtlinie 2001/20/EG

² §2a Abs. 1 AMG

³ Konkret betrifft die Melde- und Veröffentlichungspflicht alle nicht interventionellen Studien, deren erster PatientInneneinschluss am oder nach dem 01.09.2010 erfolgt.

⁴ European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP)

Nicht-interventionelle Studien sind entsprechend dem Stand der Wissenschaften zu planen und durchzuführen. Vergütungen für Angehörige der Gesundheitsberufe für deren Teilnahme an nicht-interventionellen Studien haben sich auf eine angemessene Entschädigung für den Zeitaufwand zu beschränken. Studien sind unzulässig, wenn durch ihre Durchführung die Verschreibung oder Abgabe einer Arzneyspezialität gefördert werden soll [20].

Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) legte 2014 einen „Wissenschaftlichen Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) in Österreich“ [5] vor, mit dem Ziel, eine Hilfestellung zur Planung, Meldung und Durchführung zu geben. Darin wird die rechtlich nicht erforderliche Befassung einer Ethikkommission ebenso empfohlen, wie die Orientierung der finanziellen Vergütung der teilnehmenden ÄrztInnen an der Honorarordnung. Mögliche Ziele nicht-interventioneller Studien werden im Leitfaden sehr breit gefasst, wobei darauf hingewiesen wird, dass Aussagen zur Wirksamkeit klinischen Prüfungen vorbehalten sind. Für den Inhalt des Beobachtungs- und Auswertungsplans wird auf eine Leitlinie der European Medicines Agency (EMA) [21] hingewiesen, für die Gestaltung des Abschlussberichts allgemein auf wissenschaftliche Anforderungen für Beobachtungsstudien.

**BASG NIS Register,
separates der EMA**

**„angemessene“
Vergütung**

**BASG 2014:
Leitfaden zur Planung,
Meldung und
Durchführung
von NIS**

1.3.2 Deutschland

In Deutschland besteht für nicht-interventionelle Studien, wie in Österreich, keine Genehmigungspflicht, sondern ebenso lediglich eine Pflicht zur Anzeige. Ebenso müssen Ort, Zeit und Ziel der nicht-interventionellen Studie angegeben und der Beobachtungsplan vorgelegt werden. Zusätzlich muss innerhalb von 12 Monaten nach Ende der Datenerfassung ein Abschlussbericht vorgelegt werden. Dafür sind in Deutschland zwei Behörden zuständig. Für Arzneimittel und Medizinprodukte ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zuständig. Für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel ist das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zuständig. Beide Behörden haben keinen Einfluss auf die Thematik oder Methodik der angezeigten nicht-interventionellen Studie. Für weitergehende Informationen, wie etwa die Namen der beteiligten ÄrztInnen sowie Verträge mit ÄrztInnen und Informationen zu den Entschädigungen für die teilnehmenden ÄrztInnen, gibt es keine Pflicht zur Meldung.

Pflicht zur „Anzeige“

**zuständige Behörden:
BfArM und PEI**

**kein Einfluss auf
Thematik, Methodik,
Vertragsgestaltung**

Die beiden zuständigen Behörden sind seit 2013 verpflichtet, eingehende Anzeigen zu nicht-interventionellen Studien im Internet zu veröffentlichen.⁵ Eingehende Anzeigen werden von BfArM und PEI nur auf formelle Anforderungen hin überprüft [22]. BfArM und PEI erstellten gemeinsam ein Orientierungspapier für die Gestaltung von NIS [23] und arbeiten derzeit die Rückmeldungen aus der öffentlichen Konsultationsphase dazu ein. In dem Orientierungspapier wird der Inhalt der Anzeige detailliert. Weiters wird festgeschrieben, dass sowohl der eingereichte Beobachtungsplan als auch der Abschlussbericht nach geltenden Empfehlungen bekannter wissenschaftlicher oder regulatorischer Leitlinien verfasst werden sollen. Der Abschlussbericht muss alle Ergebnisse enthalten, unabhängig davon, ob sie günstig oder un-

**seit 2013: Verpflichtung
zur Veröffentlichung**

**nur formale Prüfung
der Meldungen**

**Orientierungspapier für
die Gestaltung von NIS:
Beobachtungsplan und
Abschlussbericht**

⁵ Im Detail betrifft die Veröffentlichungspflicht alle Anzeigen zu nicht-interventionellen Studien, die nicht bis zum 31.12.2013 beendet wurden und Anzeigen zu nicht-interventionellen Studien die ab dem 13. August 2013 begonnen wurden.

**Abschlussbericht auch
bei Abbruch der NIS**

**Entschädigungen sollen
kein Anreiz für
Verschreibung sein**

günstig sind. Ein Abschlussbericht ist auch im Fall des vorzeitigen Abbruchs der Studie für die bis dahin erfassten Daten einzureichen. Entschädigungen, die ÄrztInnen für ihre Beteiligung an NIS erhalten, sollen nach Art und Höhe so bemessen sein, dass kein Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel entsteht.

1.4 Öffentliche Datenbanken zu nicht-interventionellen Studien

1.4.1 Österreich: BASG/AGES

**Verordnung des BMG
zum Inhalt des
NIS-Registers**

Die relevante Verordnung des Bundesministers für Gesundheit vom 17.06.2010 [20] regelt den Mindestinhalt des öffentlichen elektronischen Registers für nicht-interventionelle Studien:⁶

1. Name und Anschrift des Verantwortlichen,
2. Bezeichnung der Arzneyspezialität/en, mit der/denen die Nicht-interventionelle Studie erfolgen soll,
3. Geplanter Zeitraum und geplante Regionen (politische Bezirke) der Nicht-interventionellen Studie,
4. voraussichtliche Anzahl der PatientInnen.

**auch:
Inhalt der Kurzfassung
des Abschlussberichts**

Darüber hinaus legt die Verordnung auch den Mindestinhalt der innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss der Datenerhebung im öffentlichen elektronischen Register zu veröffentlichenden Kurzfassung des Abschlussberichts fest:⁷

- ✿ Zeitraum der Durchführung
- ✿ Anzahl der eingezogenen PatientInnen
- ✿ Kurzbeschreibung der Nicht-interventionellen Studie
- ✿ Namen und Anschrift der ÄrztInnen, ZahnärztInnen, Krankenanstalten und Apotheken, die an der NIS teilgenommen haben
- ✿ Beschreibung der Ergebnisse.

**Umsetzung der
Verordnung:
Medizinmarktaufsicht/
AGES**

In Umsetzung der Verordnung bietet das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen über die Österreichisches Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) Medizinmarktaufsicht das BASG/AGES NIS Register an. Unter <https://forms.ages.at/nis/listNis.do> sind für die Öffentlichkeit auf der Übersichtsseite folgende Informationskategorien ersichtlich:

**NIS-Register:
Informationen für
Öffentlichkeit**

- ✿ Organisation
- ✿ Name des Verantwortlichen
- ✿ Handelsname(n) des/der beobachteten Arzneimittel(s)
- ✿ Zeitraum

⁶ §5 Abs. 2 Z 1 bis 4

⁷ §7 Abs. 3

- ✿ Anzahl der PatientInnen
- ✿ Status (Aktiv, Abgeschlossen, Beendet⁸, Abbruch).

Vier der sechs Kategorien können mit einem Filter durchsucht werden. Es steht keine Volltextsuche zur Verfügung. Die im nächsten Schritt aufrufbare Detailansicht zur ausgewählten NIS liefert folgende zusätzliche Informationen:

- ✿ geplante Region
- ✿ Kurzfassung Abschlussbericht
(Downloadmöglichkeit, sofern vorhanden).

**Suche mit Filter, aber
nicht Volltext möglich**

**zusätzliche
Informationen**

1.4.2 Deutschland: BfArM und PEI

Seit Ende März 2015 bietet das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Umsetzung der neuen Transparenzregelungen [24] für seinen Zuständigkeitsbereich einen öffentlichen Online-Zugang zur „Datenbank Anwendungsbeobachtungen“⁹ an [25]. Unter <http://awbdb.bfarm.de> sind für die Allgemeinheit auf der Übersichtsseite folgende Informationskategorien ersichtlich:

- ✿ eingereicht am
- ✿ Art der Anzeige
(Erstanzeige, Änderungsanzeige, Beendigung, Abschlussbericht)
- ✿ Institution
- ✿ Auftraggeber
- ✿ Titel
- ✿ NIS-Nr.

Es steht eine Volltextsuche zur Verfügung, zusätzlich können die obigen Kategorien jeweils mit spezifischen Filtern durchsucht werden. Die einen Schritt weiter aufrufbare Detailansicht zur ausgewählten NIS liefert folgende zusätzliche Informationen:

- ✿ Einreichungsverlauf
(weitere Einreichungen unter der NIS-Nr., falls zutreffend)
- ✿ Ziel der AWB unter Angabe der primären Zielgröße
(meist ein Textabsatz)
- ✿ Ort der Durchführung
- ✿ Beginn und Ende
- ✿ PatientInnenzahl insgesamt
- ✿ Anzahl der ÄrztInnen insgesamt

**seit 2015 öffentlicher
Zugang zu Datenbank
Anwendungs-
beobachtungen**

**Filter- und
Volltextsuche möglich**

**zahlreiche weitere
zusätzliche
Informationen**

⁸ Auf Nachfrage beim BASG erhielten die AutorInnen folgende Auskunft: Der Unterschied zwischen „beendet“ und „abgeschlossen“ ist das Vorliegen des Abschlussberichtes („beendet“ – Datenerhebung fertig, „abgeschlossen“ – Datenerhebung fertig und Abschlussbericht liegt vor). Diese Begriffsunterscheidung wird nur im BASG Meldesystem erklärt, nicht aber auf der öffentlichen Website des Registers. Dieser Mangel wird vom BASG behoben werden.

⁹ <http://awbdb.bfarm.de>

- ✿ Angaben zu beobachteten Arzneimitteln (u. a.)
 - ✿ Handelsname
 - ✿ Wirkstoff
 - ✿ ATC-Code
 - ✿ Substanzklasse
- ✿ Angehängte Berichte (Downloadmöglichkeit)
 - ✿ Art des Berichts (Beobachtungsplan, Abschlussbericht)
 - ✿ Name des Berichts.

**PEI: eigene Datenbank
zu NIS zu Impfstoffen
mit gleicher
Funktionalität**

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bietet für die in seinen Zuständigkeitsbereich fallenden Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel einen öffentlichen Online-Zugang zu seiner eigenen „Datenbank zu Anwendungsbeobachtungen“¹⁰ an, die in anderem Design weitestgehend die gleichen Funktionalitäten und Informationen, wie die Datenbank des BfArM umfasst.

¹⁰ <http://www.pei.de/DE/infos/pu/genuehmigung-klinische-pruefung/anwendungsbeobachtungen/awb-datenbank-pe/awb-datenbank-node.html>

2 Methode und Informationsbeschaffung

Die Forschungsfrage, die diesem Projektbericht zugrunde liegt, lautet:

- ✿ Wie viele nicht-interventionellen Studien zu welchen Indikationsbereichen laufen in Österreich?
- ✿ Welche Informationen zu diesen NIS stehen der Öffentlichkeit zur Verfügung?
- ✿ Welchen Forschungsfragen (welches Erkenntnisinteresse) gehen die registrierten nicht-interventionellen Studien nach?

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde versucht, zu den im BASG/AGES NIS Register erfassten nicht-interventionellen Studien die folgenden Informationen einzuholen:

- ✿ Beobachtungsplan mit Beschreibung des PatientInnenkollektivs
- ✿ medizinische Fragestellung
- ✿ Datendokumentation
- ✿ Anzahl involvierter ÄrztInnen.

Für bereits abgeschlossene nicht-interventionellen Studien wurde zusätzlich versucht, die folgenden weiteren Informationen einzuholen

- ✿ Veröffentlichung der Ergebnisse der NIS oder
- ✿ Zusammenfassung der Ergebnisse der NIS und ev.
- ✿ weitere Datenauswertungen der NIS.

Beschaffung von im BASG/AGES NIS Register abrufbaren Informationen

Mit Stichtag 7. Aug. 2015 waren im BASG/AGES NIS Register 251 nicht-interventionellen Studien verzeichnet. 42 dieser untersuchen/untersuchten mehr als ein Arzneimittel. In Summe werden/wurden 585 Arzneimittel untersucht. Diese NIS wurden in eine Excel-Tabelle aufgenommen und nummeriert. (Das BASG/AGES NIS Register nummeriert die dort verzeichneten NIS nicht.) Die folgenden im BASG/AGES NIS Register enthaltenen Informationen wurden in die Excel-Tabelle aufgenommen:

- ✿ Organisation
- ✿ verantwortliche Person
- ✿ Handelsname des/der Arzneimittel
- ✿ Laufzeit
- ✿ Anzahl der involvierten PatientInnen
- ✿ Status der NIS (aktiv, abgeschlossen oder Abbruch)
- ✿ Bei abgeschlossenen NIS: Abschlussbericht im Register vorhanden (ja, nein).

Im BASG/AGES NIS Register waren zum Stichtag 7. August 2015 33 Abschlussberichte von bereits abgeschlossenen NIS abrufbar. Die Abschlussberichte wurden keiner weiteren (inhaltlichen, methodischen) Analyse unterzogen.

Forschungsfrage:

Wie viele NIS?

Welche Informationen für Öffentlichkeit?

Welche Forschungsfragen?

zur Beantwortung:

Informationssuche nach:

- Beobachtungsplan,
- PatientInnen,
- ÄrztInnen,
- Indikationsgebiet des Arzneimittels

bei abgeschlossenen NIS:

- veröffentlichte Ergebnisse

Auswertung per Aug. 2015:

BASG/AGES NIS Register: 251 NIS davon 42 mit > 1 Arzneimittel = 585 Medikamente

Erstellung von Excel-Tabelle zu Informationen der NIS

33 verfügbare Abschlussberichte: NICHT inhaltlich ausgewertet

Eigene Recherchen

eigene Recherchen: ATC-Klassifikation

Darüber hinaus ergänzte das LBI-HTA jeweils folgende, im BASG/AGES NIS Register nicht enthaltenen Informationen auf Basis eigener Recherche:

- ✿ ATC Klassifikation des oder der von der NIS untersuchten Arzneimittel/s (nach: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
- ✿ Wirkstoff/e (für die 10 häufigsten ATC Gruppen, Rang 1 bis Rang 9a in Tabelle 3.1-2)
- ✿ Hersteller (für die 10 häufigsten ATC Gruppen, Rang 1 bis Rang 9a in Tabelle 3.1-2).

Informationsbeschaffung über Angaben im BASG/AGES NIS Register hinaus

Kontaktaufnahme mit allen 249 (von 251) Studienbetreibern

schwieriger,
langatmiger Prozess

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde der Versuch unternommen, alle 251 im BASG/AGES NIS Register verzeichneten NIS zu kontaktieren. Dazu wurde in einem ersten Schritt getrachtet, einen E-Mail-Kontakt zu jener Person zu recherchieren, die als für die NIS verantwortlich angeführt wurde. Zu 2 NIS konnte keine elektronische Kontaktmöglichkeit eruiert werden. Die Verantwortlichen der verbleibenden 249 NIS wurden per E-Mail kontaktiert. Der Inhalt des elektronischen Kontaktschreibens findet sich im Anhang. Im Fall des Ausbleibens einer Antwort wurde zwei Wochen später ein weiteres E-Mail zur Erinnerung übermittelt. Insgesamt gestaltete sich die Kontaktaufnahme schwierig, da auf den Webseiten der Pharmaunternehmen keine direkte Kontaktmöglichkeit zu einzelnen MitarbeiterInnen vorgesehen ist. Auch nach telefonischer Nachfrage wurden von den Firmen keine E-Mail Adressen individueller MitarbeiterInnen weiter gegeben. So bestand oftmals nur die Möglichkeit der Kontaktaufnahme über eine allgemeine Office-E-Mail-Adresse oder über das allgemeine Kontaktformular der Webseite.

112 Antworten (ca. 45 %) liefern Detailinformationen zu 39 NIS (ca. 15 %)

112 Kontaktpersonen von nicht-interventionellen Studien – oder ca. 45 % – übermittelten eine Rückmeldung. Von diesen erhielt das LBI-HTA detailliertere Information zu 39 NIS zur Auswertung. Tabelle 2-1 bietet einen Überblick, welche Materialien dem LBI-HTA zur Verfügung gestellt wurden. 73 AWB stellten keine Unterlagen zur Verfügung, 69 begründeten dies. Tabelle 2-2 zeigt eine Kategorisierung der Begründungen dieser negativen Antworten.

Informationen zu 62 NIS aus Register und Antworten

Zur vertiefenden Auswertung standen nunmehr Materialien zu 62 (von 251) NIS zur Verfügung (33 Abschlussberichte im BASG/AGES NIS Register + 39 Anfragebeantwortungen an das LBI-HTA, davon 10 Duplikate = 62). Für die vertiefende Analyse (Publikation, Abschlussbericht, Beobachtungsplan etc.) zur betreffenden NIS wurden in einem Excel-Sheet folgende Kategorien angelegt:

Analyse der NIS: 62

Dokumentation von Information in Excel

- ✿ LBI-HTA Nr. der NIS, Verantwortliche/r, Organisation
- ✿ Handelsname des/der Arzneimittel
- ✿ ATC Code des/der Arzneimittel
- ✿ Laufzeit
- ✿ übermitteltes Material und Seitenanzahl
- ✿ Art des Zugangs zu Ergebnissen
(öffentlich, nur über BASG/AGES NIS Register, über Medline)
- ✿ Forschungsfrage(n)/Forschungsziel(e)
- ✿ Design/Methoden
- ✿ Variablen/Endpunkte der Datenerhebung, bzw. Auswertung

- ✱ Anzahl der ÄrztInnen bzw. Zentren involviert (gesamt und in Ö)
- ✱ Anzahl der PatientInnen je ÄrztIn/Anzahl der PatientInnen gesamt (gesamt und in Ö)
- ✱ Merkmale der PatientInnen bzw. Stichprobe (grobe Beschreibung des Gesundheitsproblems der betreffenden PatientInnen).

Der Prozess der Informationsbeschaffung ist in Abbildung 2-1 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 2-1: Art der zu 39 nicht-interventionellen Studien auf Nachfrage erhaltenen Informationen

Art des erhaltenen Materials*	Anzahl
Link zu Registrierung auf clinicaltrials.gov (13)/ Link zu Studienregistrierung od. -beschreibung (1)	14
Abschlussbericht	11
Beobachtungsplan	6
Antwort per Mail zu relevanten Punkten	6
Poster	5
Volltextpublikation	4
Link zu Publikation/Abstract	3
Summe	49*

* zu 39 NIS wurden 49 Materialien übermittelt, zu einigen NIS etwa sowohl ein Poster, als auch eine Publikation

Tabelle 2-2: Begründung für Verweigerung der Informationsweitergabe

Begründungen für Verweigerung der Informationsweitergabe	Anzahl
„Wir geben keine Informationen weiter“ Gründe: Geheimhaltung, Verschwiegenheit, NIS od. Datenauswertung noch nicht abgeschlossen etc.	44
War keine NIS/wurde abgebrochen/wurde in Arzneimittelstudie umgewandelt/doppelte Nennung im Register	9
Wir wissen nichts von der NIS/Wir können uns nicht erinnern	8
Wir brauchen mehr Informationen zum LBI-HTA Projekt; nach Übermittlung dieser durch das LBI-HTA: trotzdem keine Antwort	6
LBI-HTA Anfrage werde bearbeitet	1
Termin für ein pers. Gespräch angeboten, Unterlagen können nicht geschickt werden, Telefonat nicht möglich	1
Summe	69

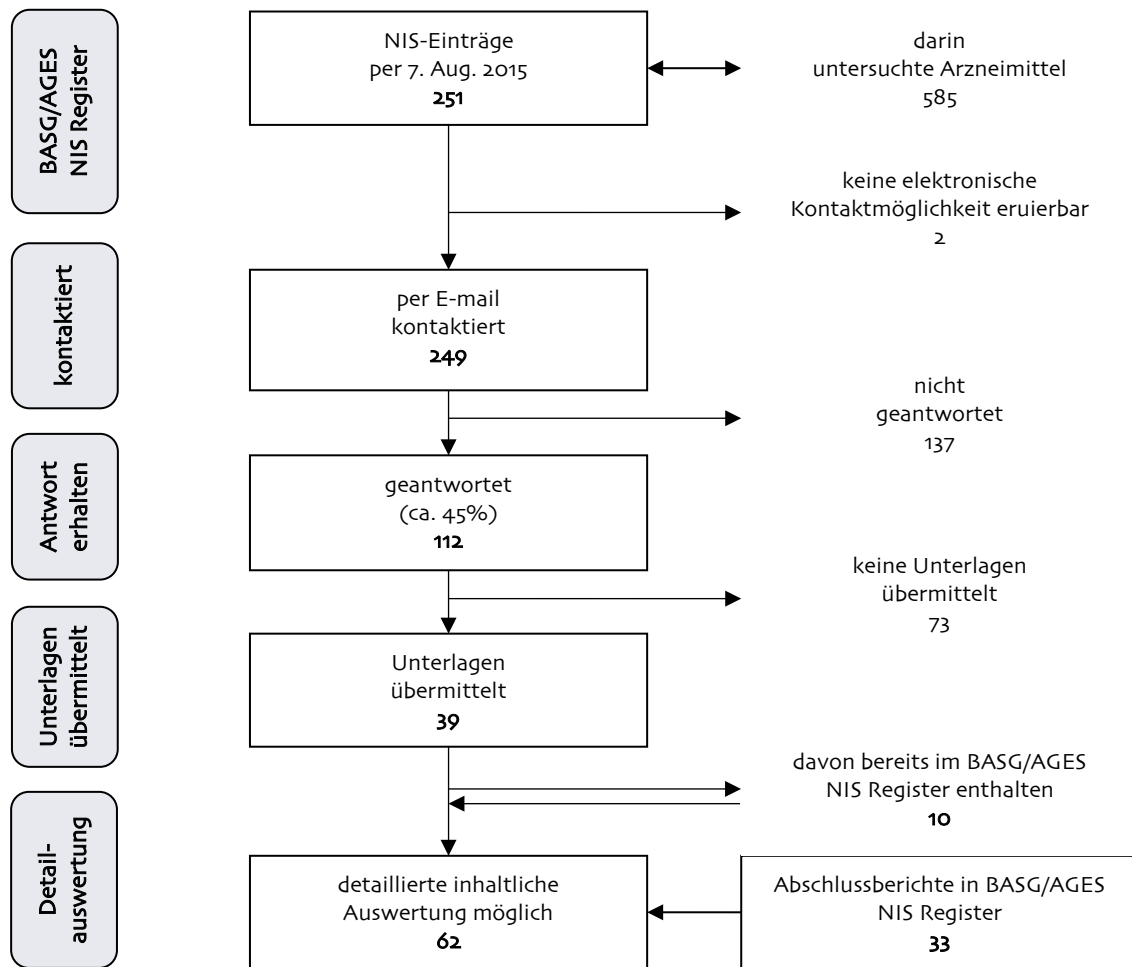


Abbildung 2-1: Darstellung des Prozesses der Informationsbeschaffung

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht aller NIS

Die zum Stichtag im BASG/AGES NIS Register verzeichneten 251 NIS beobachten (laufend) oder beobachteten (abgeschlossen) 585 Arzneimittel an (geplanten) 406.831 PatientInnen. Aus dem Register geht nicht hervor, welcher Anteil der PatientInnen in Österreich und welcher in anderen, meist europäischen Ländern, beobachtet wird. Viele NIS im Register sind multinational.

Die 251 NIS werden/wurden größtenteils von Pharmafirmen durchgeführt, daneben von universitären Einrichtungen und anderen Forschungseinrichtungen:

- ✿ Pharmafirma: 191
- ✿ universitäre Einrichtung: 37
- ✿ private oder gemeinnützige Forschungseinrichtung: 23

Zu 581 der in den NIS 585 beobachteten Arzneimittel konnten die ATC-Codes recherchiert werden. Die häufigste *anatomische* Gruppe (erste Stelle des ATC-Codes) sind mit Abstand antineoplastische und immunmodulierende Substanzen (L) (249/581: 43 %), gefolgt von der anatomischen Gruppe Urogenitalsystem und Sexualhormone (G) (75/581: 13 %), der anatomischen Gruppe Blut und blutbildende Organe (B) (45/581: 8 %) und der anatomischen Gruppe Respirationstrakt (R) (42/581: 7 %). Im Detail ist die Verteilung der beobachteten Arzneimittel auf die anatomischen Gruppen in Tabelle 3.1-1. dargestellt.

**251 NIS zu
585 Medikamenten mit
406.831 PatientInnen**

davon in Ö: unklar?

**größtenteils von
Pharmafirmen
durchgeführt:
191/251**

**häufigste anatomische
Arzneimittelgruppe
in NIS:
„antineoplastische und
immun-modulierende
Substanzen“:**

43 % aller NIS in Ö

Tabelle 3.1-1: Häufigkeit anatomischer Gruppen aller beobachteten Arzneimittel

Rang	Anatomische Gruppe (Buchstabe) – Bezeichnung	Anzahl
1	L – antineoplastische und immunmodulierende Substanzen	249
2	G – Urogenitalsystem und Sexualhormone	75
3	B – Blut und blutbildende Organe	45
4	R – Respirationstrakt	42
5	N – Nervensystem	39
6	A – Alimentäres System und Stoffwechsel	38
7	J – Antiinfektiva für systemische Gabe	25
8	C – Cardiovasculäres System	18
9	M – Muskel- und Skelettsystem	17
10	H – Hormone, systemisch (ohne Sexualhormone)	11
11	S – Sinnesorgane	8
12	D – Dermatika	8
13	V – Verschiedene	5
14	P – Antiparasitäre Substanzen, Insektizide, Repellenzien	1
	Summe	581

**therapeutische
Hauptgruppen:**
Onkologika 22 %
Sexualhormone 12 %
Immunsuppressiva 10 %

Die häufigsten *therapeutischen* Hauptgruppen sind antineoplastische Mittel (L01) (249/581: 22 %), gefolgt von Sexualhormonen und andere Modulatoren des Genitalsystems (G03) (70/581: 12 %), immunsuppressiven Substanzen (L04) (58/581: 10 %), Mitteln bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (R03) (41/581: 7 %) und endokriner Therapie (L02) (40/581: 7 %). Im Detail findet sich die Häufigkeit der beobachteten Arzneimittel nach therapeutischer Hauptgruppe in Tabelle 3.1-2. In Kapitel 3.2 folgt die detaillierte Auswertung der 10 häufigsten Indikationsbereiche.

Tabelle 3.1-2: Häufigkeit therapeutischer Hauptgruppen aller beobachteter Arzneimittel

Rang	Therapeutische Hauptgruppe (Buchstabe und die ersten 2 Ziffern) – Bezeichnung	Anzahl
1	L01 – antineoplastische Mittel	128
2	G03 – Sexualhormonen und andere Modulatoren des Genitalsystems	70
3	L04 – immunsuppressive Substanzen	58
4	R03 – Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	42
5	L02 – Mittel endokriner Therapie	40
6	B01 – Antithrombotische Mittel	26
7	L03 – Immunstimulanzien	23
8	J05 – Antivirale Substanzen zur systemischen Anwendung	19
9	N05 – Psycholeptika	12
9a	A10 – Antidiabetika	12
10	N06 – Psychoanaleptika	9
11	B03 – Antianämika	9
12	A16 – Andere Mittel für das alimentäre System und Stoffwechsel	8
12a	Mo5 – Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen	8
12b	S01 – Ophthalmika	8
13	Mo3 – Muskelrelaxanzien	7
14	H02 – Corticosteroide zur systemischen Anwendung	6
14a	B02 – Antihämorrhagika	6
14b	A06 – Laxantien	6
14c	Co1 – Herztherapie	6
15	A07 – Antidiarrhoika und Intestinale Antiphlogistika/ Antiinfektiva	5
15a	N03 – Antiepileptika	5
15b	N04 – Antiparkinsonmittel	5
15c	D11 – Andere Dermatika	5
16	Co7 – Beta-Adrenorezeptoren-Antagonisten	4
16a	Co9 – Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	4
16b	H01 – Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga	4
17	B05 – Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	3
17a	N01 – Anästhetika	3
17b	N02 – Analgetika	3
17c	A11 – Vitamine	3
18	G01 – Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika	2

Rang	Therapeutische Hauptgruppe (Buchstabe und die ersten 2 Ziffern) – Bezeichnung	Anzahl
18a	G04 – Urologika	2
18b	N07 – Andere Mittel für das Nervensystem	2
18c	A03 – Mittel bei funktionellen GI-Störungen	2
18d	J01 – Antibiotika zur systemischen Anwendung	2
18e	J02 – Antimykotika zur systemischen Anwendung	2
18f	J06 – Immunsera und Immunglobuline	2
18g	C02 – Antihypertonika	2
18h	D07 – Corticosteroide, Dermatologische Zubereitungen	2
18i	V01 – Allergene	2
19	G02 – Andere Gynäkologika	1
19a	B06 – Andere Hämatologika	1
19b	A02 – Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	1
19c	A09 – Digestiva, einschl. Enzyme	1
19d	C05 – Vasoprotektoren	1
19e	C10 – Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	1
19f	M04 – Gichtmittel	1
19g	M09 – Andere Mittel zur Behandlung von Muskel- und Skeletterkrankungen	1
19h	H05 – Calciumhomöostase	1
19i	D10 – Aknemittel	1
19j	V03 – Alle übrigen therapeutischen Mittel	1
19k	V07 – Alle übrigen nichttherapeutischen Mittel	1
19l	V10 – Radiotherapeutika	1
19m	P 01 – Mittel gegen Protozoenerkrankungen	1
	Summe	581

Im BASG/AGES NIS Register ergibt sich bei 60 nicht-interventionellen Studien ein Widerspruch zwischen gemeldetem Status und gemeldeter Laufzeit. Von diesen befinden sich 55 NIS im Status „aktiv“, obwohl das Ende des gemeldeten Studienzeitraums bereits in der Vergangenheit liegt. 4 NIS befinden sich im Status „Abbruch“, das Ende des gemeldeten Studienzeitraums befindet sich allerdings in der Zukunft.¹¹ Eine NIS ist im Status „abgeschlossen“, das Ende des gemeldeten Studienzeitraums befindet sich jedoch in der Zukunft.¹²

14 nicht-interventionelle Studien mit dem Status „abgeschlossen“ oder „beendet“ hätten wohl bereits eine Kurzfassung des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register hinterlegen müssen, da das gemeldete Ende des Studienzeitraums der NIS zum Stichtag des vorliegenden Berichts (7. Aug. 2015) weiter als 12 Monate zurück liegt, wie Tabelle 3.1-3 dokumentiert. Diese Kurzfassungen fehlen. Weitere 17 NIS sind zwar im Status „aktiv“, das gemeldete Ende des Studienzeitraums liegt aber bereits mehr als 12 Monate zurück. Auch diese 17 NIS haben keine Kurzfassung des Abschlussberichts

**BASG/AGES NIS
Register:**

**Widersprüche zu
Laufzeit und Status**

**BASG/AGES NIS
Register:**

**ausständige
Abschlussberichte:
ca. 50 % fehlen**

¹¹ Laut Nachfrage beim BASG sind die gemeldeten Studienzeiträume für die abgebrochenen Studien die ursprünglich geplanten gewesen.

¹² Laut Nachfrage beim BASG wurde die geplante PatientInnenzahl schneller erreicht.

hinterlegt (siehe Tabelle 3.1-4). Statt der in der BASG/AGES NIS Datenbank tatsächlich hinterlegten 33 Kurzfassungen der Abschlussberichte müssten, der obigen Betrachtung einer sich informieren wollenden Öffentlichkeit folgend, bereits fast doppelt so viele, also 64, online für die Öffentlichkeit zur Verfügung stehen.¹³

Tabelle 3.1-3: Fehlende Kurzfassungen des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register bei Status „Beendet“ und „Abgeschlossen“, zum Stichtag 7. Aug. 2015

LBI-HTA Nr.	Organisation Verantwortliche Person	Zeitraum der Durchführung	Status
3	ICON Clinical Research	06.09.2010 – 28.11.2012	Beendet
22	Outcome	08.02.2010 – 26.05.2011	Beendet
26	UCB Biosciences	31.03.2011 – 31.03.2014	Beendet
42	Ratiopharm	01.09.2011 – 31.12.2013	Beendet
58	Teva ratiopharm	01.01.2012 – 20.01.2014	Abgeschlossen
65	Ratiopharm	01.03.2012 – 30.06.2014	Beendet
66	Ratiopharm	01.03.2012 – 30.04.2014	Beendet
68	SSS International Clinical Research	02.04.2012 – 17.01.2014	Beendet
86	Medidata	13.04.2012 – 08.10.2013	Abgeschlossen
91	Merck Sharp & Dohme	15.08.2012 – 02.07.2014	Beendet
102	Boehringer Ingelheim	01.03.2012 – 30.06.2014	Beendet
120	Robapharm/Groupe Pierre Fabre	01.03.2013 – 30.04.2014	Beendet
138	PHRI	28.02.2013 – 25.07.2014	Beendet
157	UCB Biosciences	15.07.2013 – 03.07.2014	Beendet
Summe		14	

Tabelle 3.1-4: Fehlende Kurzfassungen des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register bei Studien, die 12 Monate über die geplante Laufzeit hinaus noch den Status „Aktiv“ haben, zum Stichtag 7. Aug. 2015

LBI-HTA Nr.	Organisation Verantwortliche Person	Laufzeit	Status
10	Cegedim Strategic Data	01.12.2010 – 01.12.2011	Aktiv
38	MH Hannover, Klinik für Hämatologie	01.05.2010 – 29.02.2012	Aktiv
41	Ratiopharm	01.09.2011 – 31.12.2013	Aktiv
43	Astellas Pharma	01.10.2011 – 31.01.2013	Aktiv
46	Octapharma	01.09.2011 – 01.08.2013	Aktiv
53	Medizinische Universität Graz	01.12.2011 – 01.12.2013	Aktiv
55	CESAR	01.12.2011 – 01.12.2013	Aktiv
56	Medizinische Universität Wien	01.02.2012 – 01.07.2012	Aktiv
57	TEVA ratiopharm	01.01.2012 – 20.01.2014	Aktiv
67	Ratiopharm	01.04.2012 – 30.04.2014	Aktiv

¹³ Auf Nachfrage erläuterte das BASG, Antragsteller könnten per E-Mail eine adäquat begründete Fristverlängerung beantragen. Diese Information wäre allerdings nicht im BASG/AGES NIS Register enthalten. Auch bei vom BASG als valide anerkannten Gründen für Verzögerungen, werden die Informationen im Register nicht zeitnahe angepasst.

LBI-HTA Nr.	Organisation Verantwortliche Person	Laufzeit	Status
74	Astellas Pharma	02.05.2012 – 28.02.2013	Aktiv
81	Eisai Europe	07.05.2012 – 31.12.2012	Aktiv
87	Astellas Pharma	03.09.2012 – 30.06.2013	Aktiv
89	Ratiopharm	01.07.2012 – 30.06.2014	Aktiv
109	Medizinische Universität Wien	01.11.2012 – 01.11.2013	Aktiv
113	LKH Feldkirch	30.11.2012 – 31.07.2013	Aktiv
159	Astellas Pharma	01.09.2013 – 31.03.2014	Aktiv
Summe		17	

3.2 Detaillierte Auswertung nach 10 häufigsten Indikationsbereichen

Hier finden sich die 10 häufigsten Indikationsbereiche aus Tabelle 3.1-1. Eine größere Zahl von Arzneimitteln wurde in mehreren NIS untersucht. Manche NIS untersuchten auch Arzneimitteln aus mehreren anatomischen Gruppen.¹⁴

Lo1 – Antineoplastische Mittel

Aus der therapeutischen Gruppe der antineoplastischen Mittel (ATC L01) sind zum Stichtag des vorliegenden Berichts (7. August 2015) 46 NIS mit (geplanten) 25.261 PatientInnen im BASG/AGES NIS Register enthalten. Diese untersuchen oder untersuchten 54 verschiedene Arzneimittel. Die in den meisten NIS untersuchten Arzneimittel (mehrere Arzneimittel pro NIS möglich) sind mit je 4 Studien Avastin/Bevacizumab (Roche), Endoxan/Cyclophosphamid (Baxter), Herceptin/Trastuzumab (Roche) und mit je 3 Studien Afinitor/Everolimus (Novartis), Abraxane/Pacitaxel (Celgene), Jevtana/Cabazitaxel (Sanofi-Aventis), Nexavar/Sorafenib (Bayer), Tassigna/Nilotinib (Novartis), Taxotere/Docetaxel (Sanofi-Aventis).

Von den 46 NIS sind im BASG/AGES NIS Register 42 im Status „Aktiv“ gemeldet. Von diesen hatten 6 zum Stichtag bereits das Ende ihrer geplanten Laufzeit erreicht. 4 Studien sind im Status „Abgeschlossen/Beendet“. Zu 3 NIS findet sich eine Kurzfassung des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register hinterlegt. Auf Nachfrage des LBI-HTA bei allen StudienbetreiberInnen wurde zu 6 weiteren NIS öffentlich zugängliche Information bereitgestellt (Registrierungen auf www.clinicaltrial.gov). Damit lagen der Öffentlichkeit zu 9 der 46 NIS aus der Gruppe der antineoplastischen Mittel (ATC L01) Informationen vor.

**25.261 PatientInnen
in 46 NIS zu
54 Arzneimitteln**

**am häufigsten
untersuchte
Arzneimittel:
Avastin, Herceptin,
Endoxan**

3 NIS-Abschlussberichte

**Informationen zu
9 von 46 NIS**

¹⁴ Per BASG definitionem müsste für alle NIS im Status „beendet“ eine Kurzfassung des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register hinterlegt sein, was in der Praxis nicht immer zutrifft, daher wird in der Folge das Statuspaar „Abgeschlossen/Beendet“ verwendet.

G03 – Sexualhormone und andere Modulatoren des Genitalsystems

**172.680 Patientinnen
in 6 NIS zu
56 verschiedene
Arzneimitteln**

**am häufigsten
untersuchte
Arzneimittel:
Alisma, Diane mite,
Cyproteron**

Aus der therapeutischen Gruppe der Sexualhormone und andere Modulatoren des Genitalsystems (ATC G03) sind zum Stichtag des vorliegenden Berichts (7. August 2015) 6 NIS mit (geplanten) 172.680 Patientinnen¹⁵ im BASG/AGES NIS Register enthalten. Diese untersuchen 56 verschiedene Arzneimittel. Die in den meisten NIS untersuchten Arzneimittel (mehrere Arzneimittel pro NIS möglich) sind mit je 2 Studien Alisma/Ethinylestradiol, Cyproteron (Gynial), Diane mite/Ethinylestradiol, Cyproteron (Bayer), Esmya/Ulipristal (Gedeon Richter), Microgynon/Ethinylestradiol, Levonorgestrel (Bayer), Midane/Ethinylestradiol, Cyproteron (Pelpharma), Minerva/Ethinylestradiol, Cyproteron (Bayer), Yris/Ethinylestradiol, Gestoden (Kwizda) und Zoely/Estradiol, Nomegestrol (Teva).

**keine Informationen
zu allen 6 NIS**

Von den 6 NIS sind im BASG/AGES NIS Register 4 im Status „Aktiv“ gemeldet. Von diesen hatte 1 zum Stichtag bereits das Ende ihrer geplanten Laufzeit erreicht. 2 Studien sind im Status „Abgeschlossen/Beendet“. 1 NIS wurden vor über einem Jahr beendet, zu keiner NIS findet sich eine Kurzfassung des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register hinterlegt. Auf Nachfrage des LBI-HTA bei allen StudienbetreiberInnen wurde zu keiner weiteren NIS öffentlich zugängliche Information bereitgestellt. Damit lagen der Öffentlichkeit zu keiner der 6 NIS aus der Gruppe der Sexualhormone und andere Modulatoren des Genitalsystems (ATC G03) Informationen vor.

L04 – Immunsuppressive Substanzen

**30.244 PatientInnen
in 42 NIS zu
28 Arzneimitteln
am häufigsten
untersuchte
Arzneimittel:
Humira, Enbrel, Ocrencia**

Aus der therapeutischen Gruppe der immunsuppressiven Substanzen (ATC L04) sind zum Stichtag des vorliegenden Berichts (7. August 2015) 42 NIS mit (geplanten) 30.244 PatientInnen im BASG/AGES NIS Register enthalten. Diese untersuchen 28 verschiedene Arzneimittel. Die in den meisten NIS untersuchten Arzneimittel (mehrere Arzneimittel pro NIS möglich) sind mit 11 Studien Humira/Adalimumab (AbbVie), mit 6 Studien Enbrel/Etanercept (Pfizer), mit 5 Studien Ocrencia/Abatacept (Bristol-Myers Squibb) und mit je 3 Studien Cimzia/Certolizumab pegol (UCB), Gilenya/Fingolimod (Novartis), Remicade/Infliximab (Janssen-Cilag), Remsima/Infliximab (Celltrion) und Soliris/Eculizumab (Alexion).

**3 NIS-Abschlussberichte
= 3 Informationen zu
42 NIS**

Von den 42 NIS sind im BASG/AGES NIS Register 37 im Status „Aktiv“ gemeldet. Von diesen hatten 7 zum Stichtag bereits das Ende ihrer geplanten Laufzeit erreicht. 1 NIS ist im Status „Abgebrochen“. 4 Studien sind im Status „Abgeschlossen/Beendet“. Alle 4 wurden vor über einem Jahr beendet, nur zu 3 NIS findet sich eine Kurzfassung des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register hinterlegt, für die 4. ist sie ausständig. Auf Nachfrage des LBI-HTA bei allen StudienbetreiberInnen wurde zu keiner weiteren NIS öffentlich zugängliche Information bereitgestellt. Damit lagen der Öffentlichkeit zu 3 der 42 NIS aus der Gruppe der immunsuppressiven Substanzen (ATC L04) Informationen vor.

¹⁵ Zwei NIS des ZEG Berlin stellen mit 101.000 und 61.500 PatientInnen den Löwenanteil.

R03 – Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen

Aus der therapeutischen Gruppe der Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (ATC R03) sind zum Stichtag des vorliegenden Berichts (7. August 2015) 12 NIS mit (geplanten) 6.290 PatientInnen im BASG/AGES NIS Register enthalten. Diese untersuchen 35 verschiedene Arzneimittel. Die in den meisten NIS untersuchten Arzneimittel (mehrere Arzneimittel pro NIS möglich) sind mit je 4 Studien Aerocortin/Beclometason (3M) und Foster/Beclometason (Chiesi), sowie mit 2 Studien Xolair/Omalizumab (Novartis).

Von den 12 NIS sind im BASG/AGES NIS Register 6 im Status „Aktiv“ gemeldet. Von diesen hatten 5 zum Stichtag bereits das Ende ihrer geplanten Laufzeit erreicht. 2 NIS sind im Status „Abgebrochen“. 4 Studien sind im Status „Abgeschlossen/Beendet“. Zu allen 4 NIS findet sich eine Kurzfassung des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register hinterlegt. Auf Nachfrage des LBI-HTA bei allen StudienbetreiberInnen wurde zu keiner weiteren NIS öffentlich zugängliche Information bereitgestellt. Damit lagen der Öffentlichkeit zu 4 der 12 NIS aus der Gruppe der Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (ATC R03) Informationen vor.

**6.290 PatientInnen
in 12 NIS zu
35 Arzneimitteln**

**am häufigsten
untersuchte
Arzneimittel:
Aerocortin, Foster,
Xolair**

**4 NIS- Abschlussberichte
= 4 Informationen zu
12 NIS**

L02 – Endokrine Therapie ¹⁶

Aus der therapeutischen Gruppe der endokrinen Therapie (ATC L02) sind zum Stichtag des vorliegenden Berichts (7. August 2015) 6 NIS mit (geplanten) 3.430 PatientInnen im BASG/AGES NIS Register enthalten. Diese untersuchen 5 verschiedene Arzneimittel. Das in den meisten NIS untersuchte Arzneimittel (mehrere Arzneimittel pro NIS möglich) ist mit 2 Studien Eligard/Leuporelin (Astellas).

Von den 6 NIS sind im BASG/AGES NIS Register 3 im Status „Aktiv“ gemeldet. Von diesen hatten 2 zum Stichtag bereits das Ende ihrer geplanten Laufzeit erreicht. 1 NIS ist im Status „Abgebrochen“. 2 Studien sind im Status „Abgeschlossen/Beendet“. Beide wurden vor über einem Jahr beendet, zu keiner findet sich eine Kurzfassung des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register hinterlegt. Auf Nachfrage des LBI-HTA bei allen StudienbetreiberInnen wurde zu keiner weiteren NIS öffentlich zugängliche Information bereitgestellt. Damit lagen der Öffentlichkeit zu keiner der 6 NIS aus der Gruppe der endokrinen Therapie (ATC L02) Informationen vor.

**3.430 PatientInnen in
6 NIS zu 5 Arzneimitteln**

**am häufigsten
untersuchtes
Arzneimittel: Eligard**

**keine Informationen
zu allen 6 NIS**

B01 – Antithrombotischen Mittel

Aus der therapeutischen Gruppe der antithrombotischen Mittel (ATC B01) sind zum Stichtag des vorliegenden Berichts (7. August 2015) 9 NIS mit (geplanten) 15.970 PatientInnen im BASG/AGES NIS Register enthalten. Diese untersuchen 17 verschiedene Arzneimittel. Die in den meisten NIS untersuchten Arzneimittel (mehrere Arzneimittel pro NIS möglich) sind mit 4 Studien Xarelto/Rivaroxaban (Bayer) und mit 3 Studien Efient/Prasugrel (Eli Lilly).

**15.970 PatientInnen in
9 NIS zu 17 verschiedene
Arzneimitteln**

**am häufigsten
untersuchte
Arzneimittel: Xarelto,
Efient**

¹⁶ In NIS zu L02 wurden auch zahlreiche Arzneimittel aus der Gruppe L01 untersucht, die für die Auswertung dieses Absatzes heraus genommen wurden. Daraus ergibt sich die besonders große Abweichung zur Reihung in Tabelle 3.1-2.

Informationen zu 4 von 9 NIS

Von den 9 NIS sind im BASG/AGES NIS Register 7 im Status „Aktiv“ gemeldet. Von diesen hatten 4 zum Stichtag bereits das Ende ihrer geplanten Laufzeit erreicht. 2 Studien sind im Status „Abgeschlossen/Beendet“, eine davon wurde vor über einem Jahr beendet. Zu keiner der beiden NIS findet sich eine Kurzfassung des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register hinterlegt, für eine ist sie ausständig. Auf Nachfrage des LBI-HTA bei allen StudienbetreiberInnen wurde zu 4 weiteren NIS öffentlich zugängliche Information bereitgestellt (1 Publikation, 3 Registrierungen auf www.clinicaltrial.gov) Damit lagen der Öffentlichkeit zu 4 der 9 NIS aus der Gruppe der antithrombotischen Mittel (ATC B01) Informationen vor.

Lo3 – Immunstimulantien

5.763 PatientInnen in
15 NIS zu
15 Arzneimitteln

am häufigsten
untersuchtes

Arzneimittel: Rebif

3 NIS Abschlussberichte
insg. Informationen zu
5 von 15 NIS

Aus der therapeutischen Gruppe der Immunstimulantien (ATC L03) sind zum Stichtag des vorliegenden Berichts (7. August 2015) 15 NIS mit (geplanten) 5.763 PatientInnen im BASG/AGES NIS Register enthalten. Diese untersuchen 15 verschiedene Arzneimittel. Das in den meisten NIS untersuchte Arzneimittel (mehrere Arzneimittel pro NIS möglich) ist mit 3 Studien Rebif/Interferon beta (Merck Serono).

Von den 15 NIS sind im BASG/AGES NIS Register 11 im Status „Aktiv“ gemeldet. Von diesen hatten 4 zum Stichtag bereits das Ende ihrer geplanten Laufzeit erreicht. 1 NIS ist im Status „Abgebrochen“. 3 Studien sind im Status „Abgeschlossen/Beendet“, zu allen findet sich eine Kurzfassung des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register hinterlegt. Auf Nachfrage des LBI-HTA bei allen StudienbetreiberInnen wurde zu 2 weiteren NIS öffentlich zugängliche Information bereitgestellt (Registrierungen auf www.clinicaltrial.gov). Damit lagen der Öffentlichkeit zu 5 der 15 NIS aus der Gruppe der Immunstimulantien (ATC L03) Informationen vor.

J05 – Antivirale Substanzen zur systemischen Anwendung

415 PatientInnen in
4 NIS zu
23 Arzneimitteln

am häufigsten
untersuchte

Arzneimittel: Viramune
Prezista, Videx

Informationen zu
1 von 4 NIS

Aus der therapeutischen Gruppe der antiviralen Substanzen zur systemischen Anwendung (ATC J05) sind zum Stichtag des vorliegenden Berichts (7. August 2015) 4 NIS mit (geplanten) 415 PatientInnen im BASG/AGES NIS Register enthalten. Diese untersuchen 23 verschiedene Arzneimittel. Die in den meisten NIS untersuchten Arzneimittel (mehrere Arzneimittel pro NIS möglich) sind mit 3 Studien Viramune/Nevirapin (Boehringer Ingelheim) und mit je 2 Studien Prezista/Darunavir (Janssen-Cilag) und Videx/Didanosin (Bristol-Myers Squibb).

Von den 4 NIS ist im BASG/AGES NIS Register 1 im Status „Aktiv“ gemeldet. 1 NIS ist im Status „Abgebrochen“. 2 Studien sind im Status „Abgeschlossen/Beendet“. Beide wurden vor über einem Jahr beendet, zu keiner NIS findet sich eine Kurzfassung des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register hinterlegt, diese ist also jeweils ausständig. Auf Nachfrage des LBI-HTA bei allen StudienbetreiberInnen wurde zu einer weiteren NIS öffentlich zugängliche Information bereitgestellt (Beschreibung auf www.nih.gov). Damit lagen der Öffentlichkeit zu 1 der 4 NIS aus der Gruppe der antiviralen Substanzen zur systemischen Anwendung (ATC J05) Informationen vor.

N05 – Psycholeptika

Aus der therapeutischen Gruppe der Psycholeptika (ATC N05) sind zum Stichtag des vorliegenden Berichts (7. August 2015) 5 NIS mit (geplanten) 5.650 PatientInnen im BASG/AGES NIS Register enthalten. Diese untersuchen 9 verschiedene Arzneimittel. Jedes untersuchte Arzneimittel kommt in nur einer Studie vor.

**5.650 PatientInnen in
5 NIS zu 9 Arzneimitteln**

Von den 5 NIS sind im BASG/AGES NIS Register 3 im Status „Aktiv“ gemeldet. Von diesen hatten 2 zum Stichtag bereits das Ende ihrer geplanten Laufzeit erreicht. 2 Studien sind im Status „Abgeschlossen/Beendet“. Beide wurden vor über einem Jahr beendet, nur zu einer NIS findet sich eine Kurzfassung des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register hinterlegt, für die andere ist sie ausständig. Auf Nachfrage des LBI-HTA bei allen StudienbetreiberInnen wurde zu keiner weiteren NIS öffentlich zugängliche Information bereitgestellt. Damit lagen der Öffentlichkeit zu 1 der 5 NIS aus der Gruppe der Psycholeptika (ATC N05) Informationen vor.

**1 NIS Abschlussbericht
= Information zu
1 von 5 NIS**

A10 – Antidiabetika

Aus der therapeutischen Gruppe der Antidiabetika (ATC A10) sind zum Stichtag des vorliegenden Berichts (7. August 2015) 5 NIS mit (geplanten) 10.441 PatientInnen im BASG/AGES NIS Register enthalten. Diese untersuchen 6 verschiedene Arzneimittel. Jedes untersuchte Arzneimittel kommt in nur einer Studie vor.

**10.441 PatientInnen in
5 NIS zu 6 Arzneimitteln**

Von den 5 NIS sind im BASG/AGES NIS Register 2 im Status „Aktiv“ gemeldet. 3 Studien sind im Status „Abgeschlossen/Beendet“. Zu einer NIS findet sich eine Kurzfassung des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register hinterlegt, für eine weitere, die vor über einem Jahr beendet wurde, ist sie ausständig. Auf Nachfrage des LBI-HTA bei allen StudienbetreiberInnen wurde zu einer weiteren NIS (bedingt) öffentlich zugängliche Information bereitgestellt (Abstract für Jahrestagung der Österr. Diabetesgesellschaft). Damit lagen der Öffentlichkeit zu 2 der 5 NIS aus der Gruppe der Antidiabetika (ATC A10) Informationen vor.

**1 NIS Abschlussbericht,
insg. Informationen zu
2 von 5 NIS**

Eine Übersicht der in diesem Unterkapitel beschriebenen detaillierten Auswertung nach den 10 häufigsten Indikationsbereichen findet sich in der folgenden Tabelle 3.2-1.

Tabelle 3.2-1: Übersicht Auswertung nach den 10 häufigsten Indikationsbereichen

	Lo1	Go3	Lo4	Ro3	Lo2
Anzahl der NIS	46	6	42	12	6
Anzahl (geplante) PatientInnen	25.261	172.680	30.244	6.290	3.430
Anzahl der untersuchten Arzneimittel	54	56	28	35	5
Häufigste Arzneimittel: Handelsname/Wirkstoff (Hersteller)	<i>Je 4 NIS</i> Avastin/Bevacizumab (Roche), Endoxan/Cyclophosphamid (Baxter), Herzeptin/ Trastuzumab (Roche) <i>je 3 NIS</i> Afinitor/Everolimus (Novartis), Abraxane/Pacitaxel (Celgene), Jevtana/Cabazitaxel (Sanofi-Aventis), Nexavar/Sorafenib (Bayer), Tassigna/Nilotinib (Novartis), Taxotere/Docetaxel (Sanofi-Aventis)	<i>Je 2 NIS</i> Alisma/Ethinylestradiol, Cyproteron (Gynial), Diane mite/Ethinylestradiol, Cyproteron (Bayer), Esmya/Ulipristal (Gedeon Richter), Microgynon/Ethinylestradiol, Levonorgestrel (Bayer), Midane/Ethinylestradiol, Cyproteron (Pelpharma), Minerva/Ethinylestradiol, Cyproteron (Bayer), Yris/Ethinylestradiol, Gestoden (Kwizda), Zoely/Estradiol, Nomegestrol (Teva)	<i>11 NIS</i> Humira/Adalimumab (AbbVie) <i>6 NIS</i> Enbrel/Etanercept (Pfizer) <i>5 NIS</i> Orencia/Abatacept (Bristol-Myers Squibb) <i>je 3 NIS</i> Cimzia/Certolizumab pegol (UCB), Gilenya/Fingolimod (Novartis), Remicade/Infliximab (Janssen-Cilag), Remsima/Infliximab (Celltrion) und Soliris/Eculizumab (Alexion)	<i>Je 4 NIS</i> Aerocortin/ Beclometason (3M) Foster/Beclometason (Chiesi) <i>2 NIS</i> Xolair/Omalizumab (Novartis)	<i>2 NIS</i> Eligard/Leuprorelin (Astellas)
Anzahl abgeschlossen/beendet	4	2	4	4	2
✳ Anzahl Kurzfassungen Abschlussbericht	3	0 (1 fehlt)	3 (1 fehlt)	4	0 (2 fehlen)
Abgebrochen	0	0	1	2	1
Aktiv	42	4	37	6	3
✳ Geplante Laufzeit erreicht	6	1	7	5	2
Informationen für Öffentlichkeit	9	0	3	4	0
✳ davon zusätzliche öffentliche Informationen auf Nachfrage	6 (6 Registrierungen clinicaltrial.gov)	0	0	0	0

	Bo1	Lo3	Jo5	No5	A10
Anzahl der NIS	9	15	4	5	5
Anzahl (geplante) PatientInnen	15.970	5.763	415	5.650	10.441
Anzahl der untersuchten Arzneimittel	17	15	23	9	6
Häufigste Arzneimittel: Handelsname/Wirkstoff (Hersteller)	4 <i>NIS</i> Xarelto/Rivaroxaban (Bayer) 3 <i>NIS</i> Efient/Prasugrel (Eli Lilly)	3 <i>NIS</i> Rebif/Interferon beta (Merck Serono)	3 <i>NIS</i> Viramune/Nevirapin (Boehringer Ingelheim) je 2 <i>NIS</i> Prezista/Darunavir (Janssen-Cilag), Videx/Didanosin (Bristol-Myers Squibb)	Jedes untersuchte AM kommt nur in einer NIS vor.	Jedes untersuchte AM kommt nur in einer NIS vor.
Anzahl abgeschlossen/ beendet	2	3	2	2	3
✳ Anzahl Kurzfassungen Abschlussbericht	0 (1 fehlt)	3	0 (2 fehlen)	1 (1 fehlt)	1 (1 fehlt)
Abgebrochen	0	1	1	0	0
Aktiv	7	11	1	3	2
✳ Geplante Laufzeit erreicht	4	4	0	2	0
Informationen für Öffentlichkeit	4 (1 Publikation, 3 Registrierungen clinicaltrial.gov)	5 (3 Kurzfassungen Abschlussbericht, 2 Registrierungen clinicaltrial.gov)	1 (1 Beschreibung nih.gov)	1	2 (1 Kurzfassung Abschlussbericht, 1 Abstract Jahrestagung Österr. Diabetesgesellschaft)
✳ davon zusätzliche öffentliche Informationen auf Nachfrage	4	2	1	0	1

3.3 Auswertung nach NIS-durchführenden Organisationen

Astellas, Novartis und Teva mit mehr als 10 NIS

Jene Firmen (n=15), die zumindest 4 NIS betreiben (oder abgebrochen oder abgeschlossen haben) sind in Tabelle 3.3-1 zu finden. Unter diesen sind Astellas, Novartis und Ratiopharm/Teva jene mit ≥ 10 NIS in Österreich.

Top 15 Firmen mit 105 NIS: meist Dosisvergleiche

15 Firmen, davon 1 Großhandel, untersuchten in 105 (von 251) NIS mit insgesamt 59.438 PatientInnen 70 ihrer Arzneimittel. Mit 8 Ausnahmen handelt es sich um NIS zu Dosisvergleichen der eigenen Präparate (97/105 selbes Präparat in verschiedenen Dosierungen), in den 8 Ausnahmen kommen auch andere Präparate zum Einsatz.

Tabelle 3.3-1: Firmen mit größter Anzahl an NIS in Österreich – Anzahl NIS, untersuchte Produkte, Anzahl der PatientInnen

n NIS	NIS Betreiber: Pharma-Firma	Untersuchte Produkte	n NIS 1 Produkt	n Pt in NIS*
13	Astellas	Eligard (3x), Aerocortin (3x), Advagraf (2x), Vesicare (2x), Qutenza (2x), Protopic	12	8.951
12	Novartis**	Gilenya (3x), Lucentis (3x), Tasisign (2x), Afinitor, Votubia, Jakavi, Rasilamlo****	10	2.432
10	Ratiopharm/Teva	Eporatio (2x), Myfenax, Anastrozol, Letrozol, Olanzapin, Exemestan, Tacni transplant, Lonquex, Copaxone	10	5.001
9	Abbott/Abbvie	Humira (6x), Duodopa (2x), Zemplar	9	1.222
9	Amgen***	Aranesp (3x), Neulasta (3x), Neupogen (2x), Prolia, Xgeva, Nplate, Revlimid	7	1.167
9	Bayer	Xarelto (2x), Betaferon (2x), Stivarga (2x) Nexavar, Xofigo, Adempas	9	15.439
7	Sanofi-Aventis	Apidra, Aubagio, Renvela, Jevtana, Zaltrap, Lemtrada, Lyxumia	7	817
6	Ipsen Pharma	Dysport (4x), Somatuline Autogel, Nutropin	6	2.652
5	Pfizer	Enbrel, ReFacto, Somavert, Torisel/Sutent/Inlyta, Thelin****	4	5.923
5	Astro	Remsima (3x), Retacrit (2x)	5	1.000
4	Celgene	Abraxane (3x), Imnovid	4	440
4	Chiesi	Foster (4x)	4	600
4	Daiichi Sankyo	Sevikar (2x), Olmetec, Efient	3	6.400
4	UCB Pharma	Cimzia (2x), Neupro, Vimpat	4	2.434
4	Menarini	Amelior, Adenuric, Bretaris, Ranexa	3	4.960
105	15 Firmen		97/105	59.438

* in abgeschlossenen/abgebrochenen/aktiven, ** 2 AWBs zu Lucentis laufen an der MUW, *** KombinationsAWBs und daher Mehrfachnennungen möglich, **** vom Markt genommen (Rasilamlo: 2011, Thelin: 2010);

auch AG und Forschungsinstitute aktiv

9 NIS werden von der AGMT (Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie) zu Herceptin (3x), Erbitux (2x), Glivec, Xeloda, Mabthera, Vidaza, Endoxan durchgeführt. Auch andere Forschungsinstitute wie das ZEG – Berlin (4x mit beträchtlichen 172.680 Probandinnen) oder Quintile Outcome (4 x) führen NIS in Österreich durch.

3.4 Auswertung der zugesandten NIS-Informationen

Im Rahmen der vorliegenden Analyse des österreichischen NIS Registers konnten Informationen zu 62 (von 251) NIS identifiziert werden (vgl. Abschnitt 2: Methode und Informationsbeschaffung). Eine der 62 NIS konnte keine PatientInnen einschließen; eine zweite NIS hat lediglich eine/n PatientIn/e eingeschlossen, der nicht in die Auswertung aufgenommen wurde. Zur detaillierten Auswertung im Sinn der Forschungsfrage des vorliegenden Berichts (Welches Erkenntnisinteresse haben die NIS und zu welchen Ergebnissen kommen sie?) stehen danach Materialien zu 60 NIS zur Verfügung.

Von den 60 detaillierter analysierten NIS laufen 17 noch. Bei den 43 abgeschlossenen NIS stellt sich der Zugang zu den Ergebnissen wie folgt dar:

- ✳ ausschließlich über BASG/AGES NIS Register: 25
- ✳ gelistet auf Medline: 8
- ✳ öffentlicher Zugang (Tagungen)/Online verfügbar: 3
- ✳ über www.clinicaltrials.gov: 1
- ✳ kürzlich zur Veröffentlichung eingereicht: 1
- ✳ kein Zugang: 5

Von den 60 im Detail analysierten NIS wurden 50 von Pharmafirmen, 8 von universitären Einrichtungen und 2 von privaten Forschungseinrichtungen durchgeführt. Über die Sponsoren der Studien an universitären Einrichtungen und privaten Forschungseinrichtungen liegen keine Informationen vor.

Von den 60 im Detail analysierten NIS machten 2 keine Angabe zum Forschungsziel. Die 58 NIS mit Angaben zum Forschungsziel beschäftigen sich vornehmlich mit Fragen der Wirksamkeit unter Praxisbedingungen und der Arzneimittelsicherheit in der breiten Anwendung. Im Detail werden die folgenden Forschungsfragen genannt (Mehrfachnennungen möglich):

- ✳ Wirksamkeit unter Praxisbedingungen: 27
- ✳ Arzneimittelsicherheit: 25
- ✳ Arzneimittelutilisation (Verordnungsverhalten und Verschreibungsgeohnheiten, Verwendung der Fach- und Gebrauchsinformation, Akzeptanz, Praktikabilität, Beachtung von Zulassungsaufgaben): 8
- ✳ Lebensqualität: 4
- ✳ Sonstige Ziele: 120

Detailliert wird im folgenden Unterkapitel das Erkenntnisinteresse jener nicht-interventioneller Studien dargestellt, deren Kurzfassungen des Abschlussberichts im BASG/AGES NIS Register verfügbar sind.

**Informationen zu
62 (von 251) NIS
identifiziert**

**60 zur Detailanalyse
(Erkenntnisinteresse
+ Ergebnisse)**

**17/60 NIS laufen noch
43/60 abgeschlossen**

**durchführende
Institutionen:
50/60 Pharmafirmen**

**Forschungsfragen +
Erkenntnisinteresse**

**Wirksamkeit unter
Praxisbedingungen**

Arzneimittelsicherheit

3.5 Auswertung der 33 im NIS Register hinterlegten Kurzfassungen des Abschlussberichts

Prüfung der formalen Vollständigkeit der gesetzlich geforderten Angaben

Im Rahmen der vorliegenden Analyse des österreichischen NIS Registers konnten 33 Kurzfassungen von Abschlussberichten identifiziert werden. Diese wurden zunächst auf formale Vollständigkeit geprüft.

Der Mindestinhalt der innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss der Datenerhebung im elektronischen Register zu veröffentlichenden Kurzfassung des Abschlussberichts ist per Verordnung festgelegt:¹⁷

Mindestinhalt des Abschlussberichts per Verordnung festgelegt

- ✿ Zeitraum der Durchführung
- ✿ Anzahl der eingezogenen PatientInnen
- ✿ Kurzbeschreibung der Nicht-interventionellen Studie
- ✿ Namen und Anschrift der Ärzte, Zahnärzte, Krankenanstalten und Apotheken, die an der Nicht-interventionellen Studie teilgenommen haben
- ✿ Beschreibung der Ergebnisse.

Datum der Veröffentlichung:

15 rechtzeitig innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss publiziert, 2 zu spät publiziert, Rest unklar

Von den 33 zum Stichtag (7. Aug 2015) im BASG/AGES NIS Register hinterlegten Kurzfassungen des Abschlussberichts wurden 15 innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Datenerhebung veröffentlicht. 2 Kurzfassungen wurden später als 12 Monate nach Abschluss der Datenerhebung publiziert. Bei den verbleibenden 16 Kurzfassungen konnte nicht festgestellt werden, ob sie innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Datenerhebung publiziert wurden: Dies weil in diesen Fällen entweder der Zeitraum der Durchführung der nicht-interventionellen Studie und damit der Abschluss der Datenerhebung (11 Kurzfassungen), oder das Datum der Kurzfassung oder beides nicht angegeben wurde.

Anzahl der PatientInnen: überall angegeben

3 sog. Kurzfassungen eines Abschlussberichts sind keine solchen

Die Anzahl der einbezogenen PatientInnen wurde in allen Kurzfassungen angegeben.

Drei sog. Kurzfassungen eines Abschlussberichts sind keine solchen (vgl. Paragraph unten zu Ergebnissen). Im ersten der drei Fälle handelte es sich um keine NIS, sondern um das Update der Daten des österreichischen Arms eines RCT (LBI-HTA Nr. 31). Im zweiten Fall handelt es sich um eine Abbruchanzeige einer NIS, in die nie ein/e PatientIn eingeschlossen wurde (LBI-HTA Nr. 105, der Status der NIS ist im Register dennoch mit „abgeschlossen“ angegeben). Im dritten Fall bestand der Kurzbericht lediglich aus dem Deckblatt des „Berichtsformular – Österr. Ethikkommissionen“ (LBI-HTA Nr. 145, dieses Deckblatt erfüllt nicht die Erfordernisse an die zu veröffentlichende Kurzfassung eines Abschlussberichts einer NIS.). In keinem dieser drei Fälle liegen eine Kurzbeschreibung der Studie oder eine Beschreibung der Ergebnisse vor.

13 (von 33) geben Namen/Anschrift der ÄrztInnen nicht an

nur 8 (von 33) erfüllen Formalkriterien

13 Kurzfassungen des Abschlussberichts gaben die Namen und Anschrift der teilnehmenden ÄrztInnen nicht an. Die Details der Erfüllung oder Nichterfüllung der formalen Voraussetzungen durch die im BASG/AGES NIS Register hinterlegten Kurzfassungen der Abschlussberichte sind aus Tabelle 3.5-1 zu ersehen. Insgesamt erfüllen 8 von 33 Kurzfassungen des Abschlussberichts die Formalkriterien, diese sind in der Tabelle grau unterlegt.

¹⁷ Verordnung des Bundesministers für Gesundheit über Meldepflicht für Nicht-Interventionelle Studien §7 Abs. 3

Tabelle 3.5-1: Formale Vollständigkeit der im BASG/AGES NIS Register hinterlegten Kurzfassungen des Abschlussberichts

LBI-HTA Nr.	Organisation	Kurzfassung Abschlussbericht					
		12 Monate nach Abschluss	Zeitraum der Durchführung angegeben	Anzahl einbezog. Pat. angegeben	Kurzbeschreibung NIS	Name und Anschrift ÄrztInnen	Beschreibung des Ergebnis
1	sanofi-aventis Österreich	k.A.	Ja	Ja	ja	nein	ja
4	ALK-Abelló Allergie Service	nein	Ja	Ja	ja	nein	ja
6	Millennium Pharmaceuticals	ja	Ja	Ja	ja	nein	ja
11	Amgen	ja	ja	Ja	ja	ja	ja
15	Daiichi Sankyo Deutschland	k.A.	ja	Ja	ja	ja	ja
16	Abbvie	ja	ja	Ja	ja	ja	ja
18	Amgen	ja	ja	Ja	ja	ja	ja
20	Abbott	k.A.	nein	Ja	ja	nein	ja
21	Gebro Pharma	ja	ja	Ja	ja	ja	ja
24	Fresenius Biotech	ja	ja	Ja	ja	nein	ja
25	Chiesi Pharmaceuticals	k.A.	ja	Ja	ja	nein	ja
28	Amgen	k.A.	nein	Ja	ja	ja	ja
29	sanofi-aventis	ja	ja	Ja	ja	ja	ja
30	A. Menarini Pharma	k.A.	nein	Ja	ja	ja	ja
31	Med Uni Wien	k.A.	nein	Ja	nein	ja	nein
34	Astellas Pharma	k.A.	nein	Ja	ja	nein	ja
36	Daiichi Sankyo Deutschland	k.A.	ja	Ja	ja	ja	ja
37	E. I. S.	k.A.	nein	Ja	ja	ja	ja
39	Cephalon	k.A.	ja	Ja	ja	nein	ja
45	Abbott	k.A.	nein	Ja	ja	ja	ja
48	Novartis Pharma	ja	ja	Ja	ja	ja	ja
49	Cromsource	k.A.	nein	Ja	ja	ja	ja
60	Amgen	nein	ja	Ja	ja	ja	ja
62	Astellas Pharma	ja	ja	Ja	ja	nein	ja
64	Merz Pharma Austria	ja	ja	Ja	ja	ja	ja
69	Chiesi Pharmaceuticals	ja	ja	Ja	ja	nein	ja
105	Roche Austria	ja	k.A.	Ja	k.A.	k.A.	k.A.
108	AbbVie	ja	ja	Ja	ja	nein	ja
122	Daiichi Sankyo Deutschland	k.A.	nein	Ja	ja	ja	ja
141	Landeskrankenhaus Feldkirch	k.A.	nein	Ja	ja	nein	ja
145	Almirall	ja	nein	Ja	nein	nein	nein
150	Orion Pharma R&D Nottingham	ja	ja	Ja	ja	ja	ja
171	Medizinische Universität Wien	k.A.	ja	Ja	ja	ja	ja

Erkenntnisinteresse und Ergebnisse	31 der 33 Studien kommen zu im Sinn der jeweiligen Forschungsfrage positiven Ergebnissen für das untersuchte Arzneimittel. Eine einzige Studie findet durch das beobachtete Arzneimittel keine signifikante Veränderung (LBI-HTA Nr. 45). Eine weitere Studie berichtet sowohl positive als auch negative Ergebnisse im Sinn der dort gestellten Forschungsfrage (LBI-HTA Nr. 171). Forschungsfrage(n) und Ergebnis(se) der 33 im BASG/AGES NIS Register verfügbaren Kurzfassungen der Abschlussberichte fasst Tabelle 3.5-2 zusammen.
31 (von 33) kommen zu positiven Ergebnissen	
4 (von 33) auf Betreiben der EMA	Zu vier NIS wurde angegeben, dass sie auf Betreiben der europäischen Aufsichtsbehörde – European Medicines Agency, EMA – initiiert wurden (LBI-HTA Nr. 6, 29, 49, 150). Eine Kurzfassung des Abschlussberichts stellte in der Diskussion die Ergebnisse missverständlich dar (LBI-HTA Nr. 45). Diese weist zudem auch Formatierungs- und Tippfehler auf. Bei einer anderen Kurzfassung bezieht sich das Ergebnis auf eine Untergruppe, die weniger als die Hälfte der eingeschlossenen PatientInnen umfasst (LBI-HTA Nr. 60).
tlw. formale Unzulänglichkeiten	

Tabelle 3.5-2: Forschungsfrage(n) und Ergebnis(se) der im BASG/AGES NIS Register hinterlegten Kurzfassungen des Abschlussberichts

LBI-HTA Nr.	Organisation	Arzneimittel	Kurzfassung Abschlussbericht		Bemerkung LBI-HTA
			Forschungsfrage	Ergebnis	
1	sanofi-aventis Österreich	Apidra	Sicherheit in der täglichen Praxis	Häufigkeit schwerer Hypoglykämien geringer als für Population erwartet.	Die Studie wurde in Ö in 1 Zentrum und europaweit in 39 Zentren in 9 Ländern durchgeführt. Angegeben wird im AB nur die Studiendauer in Ö (15.9.2010 - 5.4.2011), die von der angegebenen NIS Laufzeit abweicht. Die Zahl der österr. PatientInnen wird im AB nicht angegeben. Die Auswertung im AB bezieht sich auf die gesamte PatientInnenpopulation.
4	ALK-Abelló Allergie Service	Grazax	PatientInnenzufriedenheit und Sicherheit/Verträglichkeit	Hohe PatientInnenakzeptanz, gute Verträglichkeit und Sicherheit in der Behandlung.	-
6	Millennium Pharmaceuticals	Mepact	Sicherheit in der täglichen Praxis	Studie bestätigt das bekannte Sicherheitsprofil des Arzneimittels.	EMA forderte diese Post-Authorisation Safety Study (PASS). Sie wurde schließlich nach Guidance des Regulators (EMA) beendet.
11	Amgen	Aranesp	(Punkt)Prävalenz	Schätzung der (Punkt)Prävalenz.	Getrennte Auswertung österr. PatientInnen und PatientInnen gesamt.
15	Daiichi Sankyo Deutschland	Olmotec Plus	Sicherheit und Wirksamkeit unter Praxisbedingungen	NIS bestätigt Ergebnisse vorhergehender RCTs.	-
16	Abbvie	Humira	Einfluss auf medikamentöses Schmerzmanagement	Schmerzmittel konnten reduziert bzw. weggelassen werden.	Nur Nachnamen und keine Adressen der teilnehmenden ÄrztInnen.
18	Amgen	Revlimid, Neupogen, Nivestim	Sicherheit unter Praxisbedingungen: Inzidenz von Neutropenie (unerwünschte Arzneimittelwirkung)	Inzidenz ähnlich jener aus Zulassungsstudie.	-
20	Abbott	Zemplar	Wirksamkeit und Sicherheit (unerwünschte Arzneimittelwirkungen) in alltäglicher klinischer Praxis	Wirksamkeit und Sicherheit bestätigt.	Weder Angabe der konkreten Zentren noch der Gesamtzahl der Zentren.
21	Gebro Pharma	Colidimin	Wirksamkeit, Verträglichkeit (unerwünschte Arzneimittelwirkungen)	Wirksamkeit und Verträglichkeit von ÄrztInnen und PatientInnen positiv beurteilt, sehr niedrige Rate von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.	Nur Daten für österr. PatientInnen ausgewertet.
24	Fresenius Biotech	Removab	Wirksamkeit und Sicherheit unter Routinebedingungen (auch Lebensqualität)	Ergebnis unter Routinebedingungen bestätigt Resultate klinischer Studien.	-
25	Chiesi Pharmaceuticals	Foster	Wirksamkeit, Sicherheit, Akzeptanz und Praktikabilität in der Praxis	Asthmakontrollstatus und Lungenfunktionsparameter verbessert, hohe Verträglichkeit und Compliance.	-
28	Amgen	Neulasta	Wirksamkeit (Inzidenz febriler Neutropenie bei Prophylaxe mit dem Arzneimittel)	Inzidenz relativ niedrig.	-

			Kurzfassung Abschlussbericht		Bemerkung LBI-HTA
LBI-HTA Nr.	Organisation	Arzneimittel	Forschungsfrage	Ergebnis	
29	sanofi-aventis	Renvela	Sicherheit im klinischen Setting	Arzneimittel gut toleriert, unerwünschte Arzneimittelwirkungen konsistent mit bekanntem Sicherheitsprofil des Arzneimittels.	NIS ist Zulassungsaufgabe der EMA.
30	A. Menarini Pharma	Amelior plus HCT	Sicherheit und Verträglichkeit	Verträglichkeit deckt sich mit Daten einer Zulassungsstudie.	-
31	Med Uni Wien	Xeloda	Update des österr. Arms eines RCT	Datensätze erfolgreich gesammelt.	Keine NIS.
34	Astellas Pharma	Aerocortin	Wirksamkeit und Verträglichkeit	Asthmastatus, Lungenfunktionsparameter und subjektives Befinden verbessert, Verträglichkeit und Compliance von PatientInnen als hoch beurteilt.	-
36	Daiichi Sankyo Deutschland	Sevikar HCT	Sicherheit und Verträglichkeit unter Alltagsbedingungen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen)	Arzneimittel erhöht Adhärenz. Höhere Adhärenz scheint mit weniger Nebenwirkungen einher zu gehen. Wirksamkeit mit steigender Adhärenz verbessert.	Auswertung dürfte (unklar) sich auf alle, nicht nur österr. PatientInnen beziehen.
37	E. I. S.	Skinoren	Wirksamkeit und Verträglichkeit unter Praxisbedingungen, Veränderung der Lebensqualität in Abhängigkeit des Schweregrads der Erkrankung	Hautbild wird verbessert, damit einher geht eine Steigerung der Lebensqualität.	-
39	Cephalon	Effentora	Verträglichkeit in der klinischen Praxis, PatientInnenzufriedenheit und Handhabbarkeit	Verkürzung der Dauer bis zur erfolgreichen analgetischen Schmerzlinderung, Reduktion der Durchbruchschmerz-Episoden pro Tag.	-
45	Abbott	Humira	Auswirkung auf anxiety level	Keine statistisch signifikante Veränderung.	„Diskussion“ stellt Ergebnis missverständlich dar, Tipp- und Formatierungsfehler.
48	Novartis Pharma	Rasilamlo	Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit in der klinischen Praxis	Arzneimittel zeigt in der klinischen Praxis eine klinisch relevante Blutdrucksenkung bei guter Verträglichkeit.	Aufnahme in Studie wurde aufgrund von Informationen aus RCT vorzeitig abgebrochen. Keine Adressen der teilnehmenden ÄrztInnen. Angabe des Zeitpunkts des Abschließens des letzten Patienten widerspricht der im NIS Register angegebenen Laufzeit.
49	Cromsource	Nymusa	Sicherheitsprofil und Verwendungsmuster des Arzneimittels	Arzneimittel wird von Frühgeborenen gut toleriert. Die Verwendung von Koffein ist sicher und die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist gering.	Markeninhaber und EMA einigten sich auf diese Post-Authorisation Safety Study (PASS).
60	Amgen	Aranesp	Beurteilung der Verbesserung der Lebensqualität	Etwa ein Drittel der PatientInnen verzeichnete eine Verbesserung der Lebensqualität.	Ergebnis bezieht sich auf Untergruppe (primary analysis set), die weniger als die Hälfte der eingeschlossenen PatientInnen umfasst.
62	Astellas Pharma	Qutenza	Efficacy der Schmerzlinderung in normaler klinischer Praxis	Schnelle Schmerzlinderung konsistent mit Ergebnissen kontrollierter klinischer Studien.	-

			Kurzfassung Abschlussbericht		Bemerkung LBI-HTA
LBI-HTA Nr.	Organisation	Arzneimittel	Forschungsfrage	Ergebnis	
64	Merz Pharma Austria	Xeomin	Beobachtung und Dokumentation von im Pflegeheim betreuten PatientInnen mit chronischer Armspastizität nach Schlaganfall vor und nach der Behandlung mit dem Arzneimittel: Lebensqualität (Schmerz) und Pflegeaufwand	Verbesserung der Lebensqualität durch Schmerzreduktion und Erleichterung des Pflegeaufwands.	-
69	Chiesi Pharmaceuticals	Foster	Daten aus der Praxis zu Verträglichkeit, Handhabung, Akzeptanz, Praktikabilität, Symptombehandlung und Asthmakontrolle	Asthmakontrollstatus von PatientInnen und Lungenfunktionsparameter verbessert. Verträglichkeit und Compliance von PatientInnen als hoch beurteilt.	Datum des AB nicht explizit angegeben, nur aus Dateiname in Fußnote zu schließen.
105	Roche Austria	Zelboraf	k.A.	k.A.	Es wurde kein Patient in die NIS eingeschlossen. Sponsor beschloss im Mai 2014 NIS zu schließen. Daher wurde kein Clinical Study Report zur NIS geschrieben.
108	AbbVie	Humira	Beschreibung der Einschätzungen und Risikobedenken der PatientInnen gegenüber deren systemischer Medikation	Relativ hohe subjektive Einschätzung der Notwendigkeit der aktuellen Behandlung. Bei der Mehrheit der PatientInnen höhere Werte für Einschätzen der Notwendigkeit als für Bedenken gegenüber der Behandlung.	-
122	Daiichi Sankyo Deutschland	Sevikar HCT	Dokumentation von Verträglichkeit und Wirksamkeit im klinischen Alltag	Art und Schwere der Nebenwirkungen in Übereinstimmung mit bisherigem Nebenwirkungsprofil. Blutdruckkontrolle, Therapieadhärenz und Lebensqualität verbessert.	-
141	Landeskrankenhaus Feldkirch	Oleovit D3	Einfluss auf Vitamin D-Spiegel bei DialysepatientInnen mit einem nachgewiesenen Vitamin D-Mangel	Vitamin D Spiegel signifikant und effektiv erhöht (nebenwirkungsfrei und sicher).	-
145	Almirall	Eklira Genuair	k.A.	k.A.	Seite 1 des „Berichtsformular – Österr. Ethikkommissionen“ unter „Kurzfassung Abschlussbericht“ abgespeichert.
150	Orion Pharma R&D Nottingham	Dexdor	Verwendung des Arzneimittels in klinischer Praxis mit Fokus auf Charakterisierung der Verwendung in pädiatrischer Population	Die meisten PatientInnen wurden im Einklang mit der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels behandelt. Der Einsatz bei Kindern war begrenzt aber signifikant und folgte einem den Erwachsenen gleichen Muster.	NIS ist Zulassungsaufgabe der EMA.
171	Medizinische Universität Wien	Numeta	Effekt auf Nährstoffaufnahme und Kosten im Verhältnis zu individualisierter Zubereitung	Eiweißaufnahme signifikant geringer; teurer; spart Zeit in der Zubereitung (verglichen mit individualisierter Zubereitung).	Gesamtzahl der StudienteilnehmerInnen muss selbst addiert werden.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

Im österreichischen NIS Register waren zum Stichtag 7. August 2015 251 NIS registriert, mit einer geplanten PatientInnenzahl von 406.831. Wie viele davon tatsächlich österreichische PatientInnen sind, ist nicht dokumentiert. 191 (76 %) werden/wurden direkt von Pharmafirmen durchgeführt, weitere durch vorgeschaltete Forschungsgesellschaften wie die Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie (AGMT: <http://www.agmt.at/>), die „Central European Society for Anticancer Drug Research“ (CESAR: <https://www.cesar.or.at/>) oder Auftragsforschungsinstitute „Clinical Research Services“ (CRS: <http://www.clinicalresearch.at/>). Die 15 aktivsten Pharmafirmen sind für 105 der 251 (42 %) NIS verantwortlich, meist zu Dosisvergleichen der eigenen Präparate.

Zu 33 NIS sind im Register Kurzfassungen des Abschlussberichts hinterlegt, wobei nur 8 die in der betreffenden Verordnung festgelegten formalen Erfordernisse auch tatsächlich erfüllen. Für jedenfalls 14 (und bis zu 31) weitere NIS hätten bereits Kurzfassungen des Abschlussberichts im NIS Register hinterlegt werden müssen. Nach Kontaktieren aller durchführenden Organisationen konnte das LBI-HTA zu 27 weiteren NIS zusätzliche Informationen einholen. Die häufigsten Forschungsfragen sind demnach zu Wirksamkeit unter Praxisbedingungen und Arzneimittelsicherheit. In 31 der 33 (94 %) Kurzfassungen des Abschlussberichts im NIS Register kommen die Studien im Sinn der jeweiligen Forschungsfrage zu positiven Ergebnissen.

Die 10 größten Indikationsgruppen machen 60 % aller NIS (150/251) aus und zeichnen für 68 % (276.144/406.831) aller PatientInnen verantwortlich. Von diesen 150 NIS gibt es lediglich zu 29 öffentliche Informationen zum Erkenntnisinteresse bzw. zu den Ergebnissen. Tabelle 4.1-1 zeigt diese Indikationsgruppen mit den jeweils häufigsten in diesen NIS untersuchten Arzneimitteln und Herstellern. Grafisch aufbereitet sind diese Informationen in der Infografik in Abbildung 4.1-1.

Die untersuchten Arzneimittel sind vornehmlich „me-too“¹⁸ patentgeschützte Präparate und/oder Generika/Biosimilars.

**8/2015: 251 NIS im
österreich. Register mit
406.831 PatientInnen
191 Pharma-NIS**

**15 aktivste
Pharmafirmen für 42 %
der NIS verantwortlich,
meist Dosisvergleiche**

**inhaltliche
Informationen zum
NIS Erkenntnisinteresse
liegen für
33 NIS vor**

**nur 8 (von 33) erfüllen
formale Anforderungen
31 (von 33) NIS haben
positive Ergebnisse**

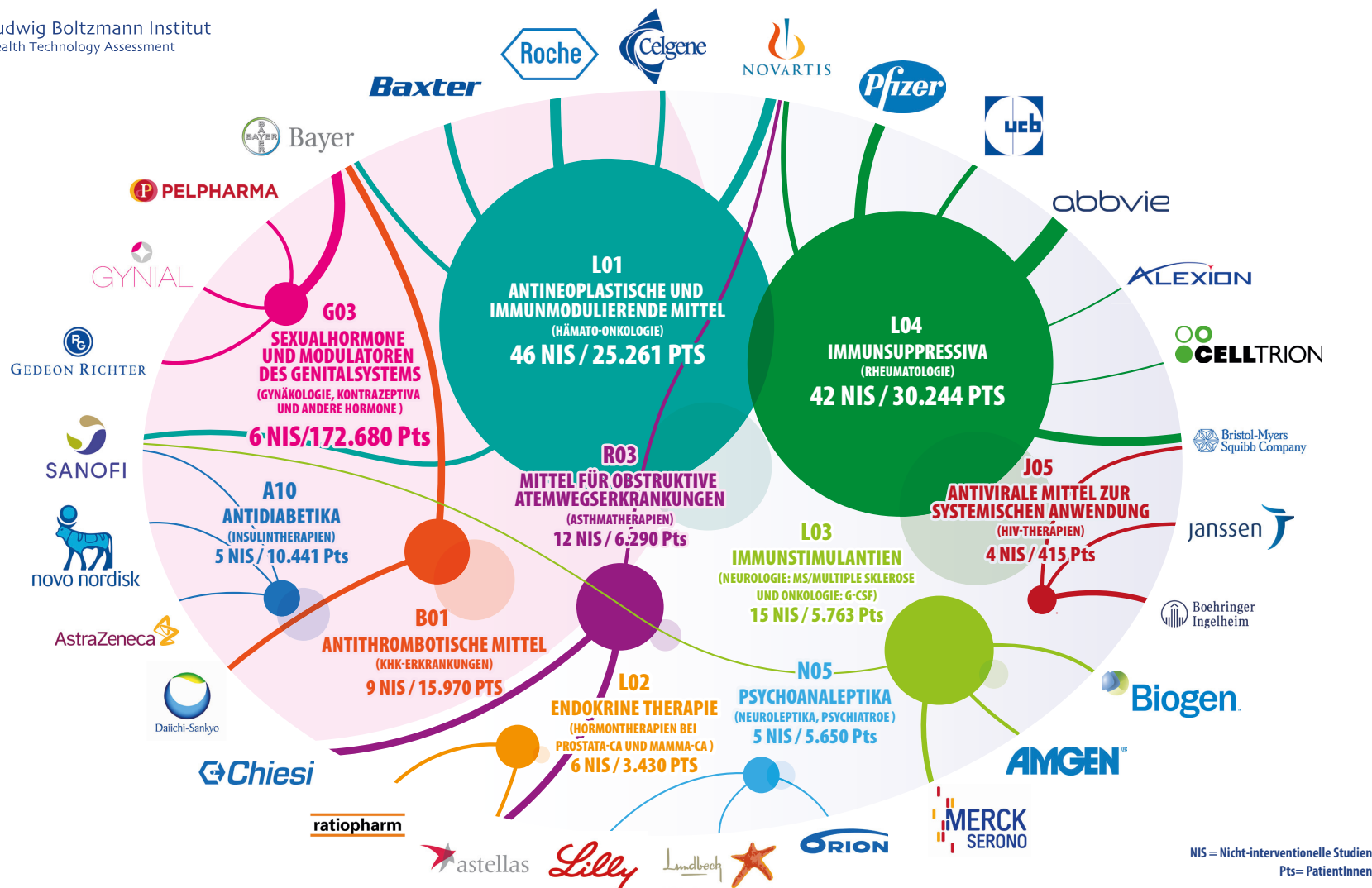
**10 Indikationsgruppen
machen 60 % aller NIS
aus
nur 29 öffentliche
Informationen zu diesen**

„me-too“ Vergleiche

¹⁸ Me-too oder Analogpräparate sind patentierte Arzneimittel, deren Wirkstoff sich nur geringfügig von dem bereits bekannter Medikamente unterscheidet.

Tabelle 4.1-1: Zusammenfassende Informationen zu nicht-interventionellen Studien zu den 10 häufigsten ATC-Gruppen und Indikationsbereichen (Stand August 2015)

Therapeutische Hauptgruppe	n NIS	n Pts	Arzneimittel am häufigsten in NIS	Pharma-Firmen	n (öffentliche) Informationen
Lo1 – Antineoplastische Mittel' (Hämato-Onkologie)	46	25.261	je 4 NIS Avastin, Endoxan, Herzeptin, je 3 NIS Afinitor, Abraxane, Jevtana, Nexavar, Tasigna	Roche, Baxter Novartis, Celgene, Sanofi-Aventis, Bayer	9
Lo4 – Immunsuppressive Substanzen (Rheumatologie etc.)	42	30.244	11 NIS: Humira, 6 NIS Enbrel, 5 NIS Orenia, je 3 NIS Cimzia, Gilenya, Remicade, Remsima, Soliris	AbbVie, Pfizer Bristol-Myers Squibb, UCB, Novartis, Janssen-Cilag, Celltrion, Alexion	3
Lo3 – Immunstimulanzien (immunstimulierende Therapien in Neurologie, MS/Multiple Sklerose UND Onkologie, G-CSF)	15	5.763	3 NIS Rebif, 2 NIS Avonex, je 1 NIS zu Neupogen, Nivestim, Neulasta	Merck Serono, Biogen Idec, Amgen, Sanofi Aventis	5
Ro3 – Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (Asthmatherapien)	12	6.290	je 4 NIS Aerocortin, Foster, 2 NIS Xolair	3M, Chiesi, Novartis	4
Bo1 – Antithrombotische Mittel (Therapien bei KHK-Erkrankungen)	9	15.970	4 NIS Xarelto, 3 NIS Efient	Bayer, Eli Lilly	4
Go3 – Sexualhormone und andere Modulatoren des Genitalsystems (Gynäkologie, Kontrazeptiva und andere Hormone)	6	172.680	je 2 NIS Alisma, Diane mite, Esmya, Microgynon, Midane, Minerva, Yris, Zoely	Gynial, Bayer, Gedeon Richter, Pelpharma, Kwizda, Teva	0
Lo2 – Endokrine Therapie (Hormontherapien bei ProstataCa und MammaCa)	6	3.430	2 NIS Eligard	Astellas	0
No5 – Psycholeptika (Neuroleptika, Psychiatrie)	5	5.650	9 Arzneimittel je 1 NIS	Lundbeck, Eli Lilly, Orion	1
A10 – Antidiabetika (Antidiabetika, Insulintherapien)	5	10.441	9 Arzneimittel je 1 NIS	Astra Zeneca, Novo Nordisk, Sanofi Aventis	2
Jo5 – Antivirale Substanzen zur systemischen Anwendung (HIV-Therapien)	4	415	3 NIS Viramune, je 2 NIS Prezista, Videx	Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb	1
Summe	150	276.144	-	-	



Nicht-interventionelle Studien (NIS) zu den 10 häufigsten ATC-Gruppen und Indikationsbereichen

(zusammenfassende Informationen zu Anzahl der NIS je ATC-Gruppe und Anzahl der PatientInnen in NIS, Stand August 2015; www.hta.lbg.ac.at/ / Grafik: mmp; www.multimediatechnologien.at/)

Abbildung 4.1-1: Infografik Nicht-interventionelle Studien (NIS) zu den 10 häufigsten ATC-Gruppen und Indikationsbereichen

4.2 Qualität der öffentlichen NIS Register im Ländervergleich D – Ö

**Umfang:
Informationsgehalt der
Datenbanken in DE + Ö**

**DE: NIS
Erkenntnisinteresse
bereits vor Beginn in
Register dokumentiert**

**Ö: erst danach (sofern
Abschlussbericht
vorliegt)
weitere wesentliche
Unterschiede bez. Tiefe
und Breite der
Informationen**

**Kontrolle: Pflege der
österreich. Datenbank**

**zahlreiche Unklarheiten
= Intransparenzen**

keine Register-Wartung

**keine Kontrolle der
formalen
Mindestanforderungen
an Registermeldungen**

**große Defizite bei
geforderten
Informationen**

Der Unterschied zwischen den beiden deutschen (BfArM und PEI) und dem österreichischen (BASG/AGES) NIS Register ist beträchtlich: Der Umfang der öffentlich einsehbaren Informationen ist in den beiden deutschen NIS Registern höher als im österreichischen BASG/AGES NIS Register.

- ✱ In Deutschland sind das Datum der Einreichung(en) und der Einreichungsverlauf für jede NIS aus den öffentlichen Datenbanken ersichtlich, in Österreich nicht.
- ✱ Das Ziel der NIS wird in Deutschland zum Zeitpunkt der Einreichung für die öffentliche Datenbank in einem Absatz zusammengefasst. In Österreich kann die Öffentlichkeit das Ziel erst im Nachhinein aus der Kurzfassung des Abschlussberichts ersehen.
- ✱ In Deutschland sind neben der geplanten Zahl an in die NIS eingeschlossenen PatientInnen auch die geplante Anzahl der ÄrztInnen angegeben.
- ✱ Während in Österreich nur der Handelsname des Arzneimittels aufscheint, liefern die deutschen Datenbanken auch den korrespondierenden Wirkstoff mit ATC Code und Substanzklasse mit.

Im Gegensatz zu den beiden öffentlichen deutschen NIS Registern dürfte für das österreichische Register durch den Betreiber BASG/AGES keine, oder nur eine sehr oberflächliche, formale Kontrolle der eingereichten Datensätze erfolgen.

- ✱ Bezüglich des Studienzeitraums erfolgt die Angabe im österreichischen NIS Register nicht einheitlich, sodass es im Einzelfall unklar bleibt, ob es sich um Beginn- und Endzeitpunkte für die Beobachtung ausschließlich österreichischer PatientInnen handelt, oder um den Zeitraum der gesamten internationalen Studie.
- ✱ Der geplante Studienzeitraum wird nach Abschluss der Studie nicht mit dem tatsächlichen abgeglichen.
- ✱ Im österreichischen NIS Register erfolgt auch die Angabe der PatientInnenzahlen zu den nicht-interventionellen Studien nicht einheitlich. Es erschließt sich im Einzelfall nicht, ob es sich bei dem Wert nur um die Anzahl der österreichischen PatientInnen oder auch um die internationalen StudienteilnehmerInnen handelt.
- ✱ Im österreichischen NIS Register wird die Anzahl der geplant involvierten PatientInnen nicht mit der Zahl der später tatsächlich involvierten PatientInnen abgeglichen.

Von den 33 zum Stichtag dieses Berichts im BASG/AGES NIS Register aufrufbaren Kurzfassungen des Endberichts nennen 13 die Namen und Adressen der teilnehmenden ÄrztInnen nicht, obgleich dies vorgeschrieben wäre. Zwei Kurzfassungen wurden eindeutig zu spät eingereicht, bei 16 weiteren ist die Einhaltung der 12-Monatsfrist nicht belegt. Im österreichischen NIS Register befindet sich eine Meldung zu einem RCT, eine Abbruchanzeige und das Deckblatt eines Abschlussberichts an eine Ethikkommission in der Rubrik „Kurzfassung Abschlussbericht“, obgleich alle drei Dokumente dort offensichtlich fehl am Platz sind. 14 weitere NIS hätten bereits eine Kurzfassung des Abschlussberichts einreichen müssen, was allerdings unterblieb. Bei 17 zusätzlichen NIS ist dies möglicherweise der Fall. (Selbst wenn es gute

Gründe für Verzögerungen gibt, wird dies der sich im BASG/AGES NIS Register informierenden Öffentlichkeit nicht dargestellt.) In diesem Sinn sollte das österreichische NIS Register bereits doppelt so viele Kurzfassungen des Abschlussberichts enthalten, als dies derzeit der Fall ist.

Irrtümliche und widersprüchliche Einträge bleiben im österreichischen NIS Register Teil der Datenbank,

- ✱ wie etwa jener der Firma TEVA ratiopharm zum Arzneimittel Eporatio, wo im Feld „Begründung des Abbruchs“ der Eintrag „Eingabefehler bei der Meldung vor Beginn der NIS“ zu lesen ist. Im BASG/AGES NIS Register ist zu dieser Studie das Ende des Studienzeitraums trotzdem weiterhin mit 20.1.2014 angegeben. Der Status dieses Eintrags ist im Register zum Stichtag des vorliegenden Berichts (7. Aug. 2015) auch trotzdem weiterhin „aktiv“.
- ✱ Ein zweiter Eintrag zur offensichtlich gleichen Studie befindet sich im Status „abgeschlossen“. Eine NIS der Firma Janssen-Cilag Pharma (Arzneimittel Aclasta und weitere) befindet sich zweimal im BASG/AGES NIS Register. Einmal im Status „Abbruch“, einmal im Status „aktiv“. Auf Nachfrage bei der Janssen-Cilag wurde die NIS als aktiv bestätigt.
- ✱ In einem anderen Fall findet sich im BASG/AGES NIS Register im für den Namen der für die NIS verantwortlichen (natürlichen) Person vorgesehenen Feld der Eintrag „Clinical Trial Registries and Results Disclosure“ (Fa. UCB Biosciences, Arzneimittel Cimzia).
- ✱ Auf der Startseite des BASG/AGES NIS Registers befinden sich in der Kopfzeile zwei weiterführende Links zur Information. Unter „NIS Verordnung“ gelangt man zum Text der Rechtsgrundlage des Registers. Der zweite Linke „NIS Information“ führt zu einer Fehlermeldung: „Seite nicht gefunden“.

Die Funktionalität der beiden öffentlichen deutschen NIS Register (bei BfArM und PEI) ist dem österreichischen BASG/AGES Register in puncto Übersichtlichkeit und Handhabung überlegen.

- ✱ In den deutschen NIS Registern erhält jede nicht-interventionelle Studie eine laufende Nummer für das öffentliche Register, was das Wiederauffinden und Auswerten erleichtert. Dies ist in Österreich nicht der Fall.
- ✱ Die deutschen öffentlichen NIS Register verfügen über eine Volltextsuchfunktion. Jede Unterkategorie ist in den beiden deutschen Datenbanken mit einer jeweils sinnvoll zu verwendenden Filterfunktion für die Suche ausgestattet. Das österreichische Register verfügt über keine Volltextsuchfunktion.
- ✱ Von den sechs Unterkategorien des BASG/AGES NIS Registers können vier mit nur basalen Filtern durchsucht werden, wobei einer dieser vier Suchfilter für seine Kategorie sinnlos ist. Im österreichischen NIS Register gibt es sowohl einen Status „beendet“ als auch einen Status „abgeschlossen“, dessen Unterschied sich der Öffentlichkeit nicht erschließt und verwirrt. Die Definitionen sind der informierten Öffentlichkeit nicht zugänglich.

Aus Obigem entsteht der Eindruck, dass sowohl BfArM als auch PEI in Deutschland die NutzerInnen des eigenen öffentlichen NIS Registers deutlich mehr im Auge haben, als das beim österreichischen NIS Register der Fall ist, oder, dass dem BASG die notwendigen Ressourcen zur Erfüllung seiner gesetzlichen Aufgabe in diesem Bereich nicht zur Verfügung stehen. In der

Fehlermeldungen und irrtümliche, widersprüchliche Einträge

Funktionalität der öffentlichen Datenbank:

laufende Nummerierung (zum Wiederauffinden)

Volltextsuche

verwirrende Statusmeldung

Nutzerfreundlichkeit: in Ö nicht gegeben

gegenwärtigen Forms ist das BASG/AGES NIS Register weder ein nützliches Werkzeug für das Auffinden einer bestimmten nicht-interventionellen Studie, noch ist es ein gutes Hilfsmittel für studienübergreifende Auswertungen. Die in Österreich regulatorisch wohl intendierte Transparenz im Bereich nicht-interventioneller Studien steht mit dem derzeitigen Instrument des BASG/AGES NIS Registers erst am Beginn.

4.3 Transparenzinitiativen

nach Meldepflicht, auch
Registerwartung und
-kontrolle notwendig

**Verpflichtung:
Studienregistrierung
mit Projektplan**

AllTrials-Initiative

Die Meldepflicht von nicht-interventionellen Studien verbunden mit der Verpflichtung zum Eintrag in ein öffentliches NIS Register, wie in Deutschland und Österreich, können ein Schritt in Richtung Transparenz sein. Viele der NIS sind jedoch darüber hinaus nicht in supranationalen Registern klinischer Studien, wie etwa unter www.ClinicalTrials.gov angezeigt, obwohl dies auch von AutorInnen aus der Pharmawirtschaft selbst [2] als „gute Praxis“ beschrieben wird. Der nächste logische Schritt wäre nach der Meldepflicht, die Registerwartung und -kontrolle, sowie die Erfüllung aller Forderungen von Transparenzinitiativen für klinische Studien, wie etwa von AllTrials (www.alltrials.net/), das neben der Registrierung vor Studienbeginn mit Dokumentation des Projektplans (Forschungsfrage, Anzahl der PatientInnen, der Zentren/ÄrztInnen und primäre Endpunkte) auch die Publikation von Ergebniszusammenfassungen zu sämtlichen klinischen Studien binnen eines Jahres nach globalem Ende der Studie fordert.

bei Nicht-Einhaltung:
Sanktionen

**Einforderung dieser
Informationen durch
Öffentlichkeit und
Zahler**

Für die konkrete österreichische NIS Landschaft wäre eine verpflichtende Veröffentlichung des Studienplans vor Beginn der nicht interventionellen Studie wünschenswert. In diesem Zusammenhang würde es auch gelten, wirksame begleitende Sanktionsmöglichkeiten bei Verletzen der Transparenzaufgaben zu schaffen. Schließlich sollte sich die Transparenz auch auf die konkreten individuellen Finanzflüsse im Rahmen einer NIS an jede/n einzelne/n teilnehmende/n Arzt/Ärztin erstrecken, die derzeit der Öffentlichkeit vorenthalten werden.

4.4 Limitationen

**keine Aussagen
zu Qualität der
Studiendesigns
+ der Kurzfassungen**

**keine Aussagen zur
Vollständigkeit des
NIS-Registers**

Eine inhaltliche Auswertung der Qualität der Studiendesigns der im BASG/AGES NIS Register enthaltenen nicht-interventionellen Studien ging über die Zielsetzung des vorliegenden Berichts hinaus. Eine diesbezügliche Auswertung des wissenschaftlichen Instituts der Techniker Krankenkasse von im zweiten Halbjahr 2005 in Deutschland erstangezeigten meldepflichtigen nicht-interventionellen Studien förderte eine sehr heterogene Qualität der nicht-interventionellen Studien zu Tag [26].

Der vorliegende Bericht analysierte auch die inhaltliche Qualität der im BASG/AGES NIS Register hinterlegten Kurzfassungen des Ergebnisberichts nicht systematisch.

Schließlich kann der vorliegende Bericht keine Aussage über die Vollständigkeit des BASG/AGES NIS Register treffen.

5 Schlussfolgerungen

In Österreich waren zum Erhebungszeitpunkt August 2015 251 nicht-interventionelle Studien mit insgesamt über 400.000 PatientInnen in der NIS Datenbank registriert. Nur zu 33 dieser 251 NIS liegen Informationen zum Erkenntnisinteresse vor. Neben dem Mangel an Meldemoral (weitere 14 NIS hätten bereits Abschlussberichte vorlegen sollen), ist der Mangel an Wartung und Kontrolle der im NIS Register dokumentierten (geforderten) Informationen zu konstatieren.

Das Wenige, was an Wissen zu dieser durchaus bedeutsamen Zahl an NIS vorliegt (fast nur positive Ergebnisse zu den Firmen-eigenen Studienpräparaten) lässt zwei mögliche Schlussfolgerungen zu: dass es sich fast ausschließlich um „Seeding Trials“ handelt oder dass ein Indiz für funktionierendes Zulassungsprozedere vorliegt.

Im Sinne der Forderungen von AllTrials ist die Offenlegung der Informationen (Studienplan und Erkenntnisinteresse) auch zu nicht-interventionellen Studien unabdingbar und notwendig, um den Wert der gesammelten Informationen abschätzen zu können.

**kaum Informationen:
Mangel an Meldemoral
& Kontrolle**

**nur positive Ergebnisse:
seeding trials oder
funktionierendes
Zulassungsprozedere?**

**Offenlegung von
Studienplan und
Erkenntnisinteresse
unabdingbar!**

6 Literatur

- [1] Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet*. 2002;359(9300):57-61.
- [2] Suvarna V. Phase IV of Drug Development. *Perspectives in Clinical Research*. 2010;1(2):57-60.
- [3] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM. Glossar: Anwendungsbeobachtungen. 2015 [cited 06.10.2015]; available from: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Glossareintraege/DE/A/Anwendungsbeobachtungen.html>.
- [4] Paul Ehrlich Institut. Begriffsbestimmungen: Anwendungsbeobachtungen. 2015 [cited 06.10.2015]; available from: <http://www.pei.de/DE/infos/pu/genehmigung-klinische-pruefung/anwendungsbeobachtungen/awb-begriffsbestimmungen/begriffsbestimmungen-node.html>.
- [5] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen BASG. Wissenschaftlicher Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) in Österreich. 2014 [cited 06.10.2015]; available from: http://www.basg.gv.at/fileadmin/_migrated/flexform_uploads/L_1212_Leitfaden_NIS_AT.pdf.
- [6] Klemperer D. Drug research: marketing before evidence, sales before safety: *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Apr;107(16):277-8. doi: 10.3238/arztebl.2010.0277. Epub 2010 Apr 23.
- [7] Goldacre B. Is the conflict of interest unacceptable when drug companies conduct trials on their own drugs? Yes. *BMJ*. 2009;27(339).
- [8] Mishra D, Vora J. Non interventional drug studies in oncology: Why we need them? *Perspect Clin Res*. 2010;1(4):128-33.
- [9] Lawton V. Is the conflict of interest unacceptable when drug companies conduct trials on their own drugs? No. *BMJ*. 2009;27(339).
- [10] Andersen M, Kragstrup J, Sondergaard J. How conducting a clinical trial affects physicians' guideline adherence and drug preferences. *JAMA*. 2006;295(23):2759-64.
- [11] Hill KP, Ross JS, Egilman DS, Krumholz HM. The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. *Ann Intern Med*. 2008;149(4):251-8.
- [12] Krumholz SD, Egilman DS, Ross JS. Study of neurontin: Titrate to effect, profile of safety (steps) trial: a narrative account of a gabapentin seeding trial. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171(12):1100-7.
- [13] Kessler DA, Rose JL, Temple RJ, Schapiro R, Griffin JP. Therapeutic-class wars--drug promotion in a competitive marketplace. *N Engl J Med*. 1994;331(20):1350-3.
- [14] Duttge G. (Ed.). *Tatort Gesundheitsmarkt: Rechtswirklichkeit – Strafwürdigkeit – Prävention*. Göttingen: Universitätsverlag Göttingen; 2011.
- [15] Psaty BM, Rennie D. Clinical trial investigators and their prescribing patterns: another dimension to the relationship between physician investigators and the pharmaceutical industry: *JAMA*. 2006 Jun 21;295(23):2787-90.
- [16] Sox HC, Rennie D. Seeding trials: just say „no“. *Ann Intern Med*. 2008 Aug 19;149(4):279-80. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2008 Sep 16;149(6):439.
- [17] Transparency International Deutschland. Anwendungsbeobachtungen – Instrumente für Korruption? 2015 [cited 06.10.2015]; available from: [https://www.transparency.de/index.php?id=1434&tx_ttnews\[tt_news\]=23367&cHash=b994c7b9ff09fc86b9763foe89a3810e](https://www.transparency.de/index.php?id=1434&tx_ttnews[tt_news]=23367&cHash=b994c7b9ff09fc86b9763foe89a3810e).
- [18] Spelsberg A. Anwendungsbeobachtungen: Forschung oder Korruption. Ludwig Boltzmann Institut für HTA; 2015 [cited 06.10.2015]; available from: <http://hta.lbg.ac.at/page/anwendungsbeobachtungen>.
- [19] Republik Österreich. Bundesgesetz über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG). 1983 [06.10.2015]; available from: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441>.

- [20] Bundesminister für Gesundheit. Verordnung des Bundesministers für Gesundheit über die Meldepflicht für Nicht-interventionelle Studien – StF: BGBl. II Nr. 180/2010, geändert durch BGBl. II Nr. 484/2012. 2012 [cited 06.10.2015]; Available from: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20006804>.
- [21] European Medicines Agency. Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional post-authorisation safety studies. 2012 [06.10.2015]; EMA/623947/2012:[Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133174.pdf.
- [22] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM. Veröffentlichungen Nichtinterventionelle Studien (NIS). 2015 [cited 06.10.2015]; available from: <https://awbdb.bfarm.de/ords/f?p=101:STARTSEITE:.....>.
- [23] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM und Paul-Ehrlich-Institut. Gemeinsame Bekanntmachung 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 Unbedenklichkeitsprüfungen nach §63f und g Arzneimittelgesetz: Entwurfsfassung vom 20. Oktober 2014. 2014 [cited 06.10.2015]; available from: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/nichtInterventPruef/Entwurf_Bekanntmachung.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
- [24] Deutsches Ärzteblatt. Datenbank mit Anwendungsbeobachtungen öffentlich zugänglich. 2015 [cited 06.10.2015]; available from: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/62315/Datenbank-mit-Anwendungsbeobachtungen-oeffentlich-zugaenglich>.
- [25] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM. Wie veröffentlicht das BfArM Anzeigen nach § 67 Absatz 6 AMG? 2015 [cited 06.10.2015]; available from: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/FAQs/DE/Arzneimittel/klinPr/klinik/3anw-beobacht/awb-ac-faq3.html>.
- [26] Dietrich ES, Zierold F. Evaluation der wissenschaftlichen Qualität von Anwendungsbeobachtungen. 2007 [cited 06.10.2015]; available from: <http://www.tk.de/tk/forschung/projekte-abgeschlossen/anwendungsbeobachtungen/148424>.

7 Appendix

7.1 Inhalt des elektronischen Kontaktschreibens des LBI-HTA an die im BASG/AGES NIS-Register für die Studie als verantwortlich verzeichnete Person

Wir, das Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment/LBI-HTA, arbeiten zurzeit an einem Projekt zu „Wissensgewinn durch Anwendungsbeobachtungen/Nicht-interventionelle Studien“ und schreiben dazu ALLE im NIS-Register eingetragenen Studienleiter/innen an. Die Informationen sollen danach systematisch ausgewertet werden, welche Fragen durch AWBs/NIS beantwortet werden (sollen).

Aus diesem Grund kontaktiere ich Sie, als im AGES NIS-Register Verantwortliche für AWB xy angegeben. Wir bitten Sie, uns folgende Informationen zur Verfügung zu stellen:

- ✿ Studienprotokoll mit Beschreibung des Patientenkollektivs, medizinische Fragestellung, Datendokumentation, Anzahl involvierter ÄrztInnen, etc.
- ✿ Bei abgeschlossenen Studien bitten wir Sie um Ergebnisse der Studie: Veröffentlichung oder Zusammenfassung oder weiterer Datenauswertungen.