

# Erkenntnisinteresse von Nicht- Interventionellen Studien (NIS) in Österreich

Update der systematischen  
Analyse



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

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



# Erkenntnisinteresse von Nicht- Interventionellen Studien (NIS) in Österreich

Update der systematischen  
Analyse



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Wien, Mai 2017

## **Projektteam**

Projektleitung: PD<sup>in</sup>, Dr<sup>in</sup>. Claudia Wild

Projektbearbeitung: Mag. Nikolaus Gregor-Patera

**Korrespondenz:** Claudia Wild, [claudia.wild@hta.lbg.ac.at](mailto:claudia.wild@hta.lbg.ac.at)

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

Gregor-Patera N, Wild C. Erkenntnisinteresse von Nicht-Interventionellen Studien (NIS) in Österreich. Rapid Assessment Nr. 7c Update; 2017. 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](http://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/impresum>

### **Für den Inhalt verantwortlich:**

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)  
Garnisongasse 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 Update  
ISSN online 1996-9368

© 2017 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Inhalt .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
Zusammenfassung .....	5
Summary .....	6
1 Einleitung .....	7
1.1 Regulatorische Vorgaben in Österreich: NIS Register .....	7
1.2 Kontroverse: wertvolle Erkenntnisquelle oder Marketinginstrument .....	8
2 Methode und Informationsbeschaffung .....	11
3 Ergebnisse .....	13
3.1 Systematische Beschreibung aller im BASG/AGES NIS Register enthaltenen nicht- interventionellen Studien .....	13
3.2 Auswertung der Forschungsfragen und Ergebnisse der im BASG/AGES NIS Register hinterlegten Kurzfassungen des Abschlussberichts .....	16
4 Diskussion .....	25
4.1 Qualität der öffentlichen NIS Register im Ländervergleich D – Ö .....	25
4.2 Die Meldepflicht im NIS Register im Kontext von Transparenzinitiativen .....	26
4.3 Limitationen .....	27
5 Literatur .....	29

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Infografik Nicht-interventionelle Studien (NIS) zu den 10 häufigsten ATC- Gruppen und Indikationsbereichen (Stand August 2015) .....	15
--	----

## Tabellensverzeichnis

Tabelle 3-1: Zusammenfassende Informationen zu nicht-interventionellen Studien zu den 10 häufigsten ATC-Gruppen und Indikationsbereichen (Stand August 2015) .....	14
Tabelle 3-2: Formale Vollständigkeit der im BASG/AGES NIS Register hinterlegten Kurzfassungen des Abschlussberichts (Stand April 2017) .....	17
Tabelle 3-3: Forschungsfrage(n) und Ergebnis(se) der im BASG/AGES NIS Register hinterlegten Kurzfassungen des Abschlussberichts (Stand April 2017) .....	20

## Abkürzungsverzeichnis

AB .....	Abschlussbericht
AGES.....	Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
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
EU PAS Register .....	European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies
k.A.....	keine Angabe
LBI-HTA.....	Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment
N/A .....	not applicable/ not available
NIS.....	nicht-interventionelle Studie
PEI .....	Paul-Ehrlich-Institut (Deutschland)
RCT .....	Randomized controlled trial (Randomisiert kontrollierte Studie)

# Zusammenfassung

**Hintergrund:** Nicht interventionelle Studien (NIS) oder Anwendungsbeobachtungen 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 3. April 2017 (Update zu Forschungsfragen der NIS) bzw. 7. Aug. 2015 (Frage nach Anzahl, Umfang und Indikationsbereich der NIS) wurden die in der öffentlichen Datenbank verfügbaren Informationen zu den erfassten NIS systematisch ausgewertet. Darüber hinaus wurden die Verantwortlichen aller dieser NIS per E-Mail mit dem Ersuchen um zusätzliche Informationen kontaktiert.

**Ergebnis:** Am Stichtag 7. Aug. 2015 waren in der öffentlichen Datenbank 251 NIS verzeichnet, die 581 Arzneimittel an geplanten 406.831 PatientInnen untersuchten. 191 NIS wurden von Pharmafirmen selbst durchgeführt. 15 Firmen führen  $\geq 4$  NIS durch und sind für 105 NIS mit 59.438 PatientInnen verantwortlich. Die häufigsten untersuchten Arzneimittelgruppen waren antineoplastische und immunmodulierende Substanzen.

Am Stichtag 3. April 2017 waren 72 Kurzfassungen der Abschlussberichte abrufbar und bereits 325 NIS verzeichnet. Lediglich 16 der 72 Kurzfassungen waren vollständig, sie erfüllten die in der betreffenden Verordnung geregelten formalen Erfordernisse tatsächlich. Die Forschungsfragen sind überwiegend nach Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit unter Bedingungen des klinischen Alltags. Die Studienergebnisse sind in der Regel positiv im Sinn der jeweiligen Forschungsfrage, nur 2 Kurzfassungen enthalten auch negative Ergebnisse. Die untersuchten Arzneimittel sind vornehmlich patentierte Analogpräparate und/oder Generika/Biosimilars.

**Schlussfolgerungen:** Das vorliegende Update zeigt, dass mit der Zeit mehr und mehr Kurzfassungen der Abschlussberichte in die Datenbank eingestellt werden. Einige dieser NIS sind auch in internationalen Trialregistern aufgeführt und publizieren ihre Ergebnisse auch wissenschaftlich. Die Qualität der Datenbank (Wartung und Kontrolle der Inhalte) ist fast zwei Jahre nach dem ersten Untersuchungszeitpunkt unverändert schlecht. Das damalige Fazit, dass aufgrund des Mangels an formalen Meldeanforderungen für die öffentliche Datenbank (etwa Dokumentation des Erkenntnisinteresses bereits zu Beginn einer NIS) und bescheidener Meldemoral und Meldekontrolle (zeitnaher Abschlussbericht und Meldung der geforderten Informationen) es gegenwärtig in Österreich einer informierten Öffentlichkeit nicht möglich ist, fundierte Aussagen zu den durchgeführten NIS zu machen, bleibt unverändert.

**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**

**15 aktivsten Firmen  
verantworten 105 NIS**

**von 72  
Abschlussberichten nur  
16 vollständig**

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

**Update zeigt steigende  
Anzahl von  
Kurzfassungen,  
die bisweilen auch  
wissenschaftlich  
publiziert werden**

**Wartung und inhaltliche  
Kontrolle der  
Datenbank weiterhin  
mangelhaft**

## Summary

**NIS evaluate drugs for the approved indication in routine settings**

**NIS need to be registered, public database**

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

**information from database systematically evaluated**

**251 NIS on 581 drugs with over 400,000 patients**

**most often on antineoplastic agents**

**only 16 of 72 reports formally complete**

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

**low quality of database maintenance and content control remain problematic**

**publicly available information still patchy and of poor quality**

**Background:** Non-interventional studies (NIS) evaluate pharmaceuticals and medical devices after their marketing authorization for the approved indication in routine clinical 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.

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

**Method:** On reference dates April 3<sup>rd</sup>, 2017 (study questions of NIS) and Aug. 7<sup>th</sup>, 2015 (NIS number, size and indications) 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 reference date Aug. 7<sup>th</sup>, 2015 the public database was comprised of 251 NIS on 581 pharmaceuticals with a total planned patient enrollment of 406,831. 191 NIS were conducted by pharmaceutical companies themselves. The 15 most active firms were 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 fields were antineoplastic and immunomodulating agents.

On reference date April 3<sup>rd</sup>, 2017 72 summaries of final reports were available in the public database, of which 16 actually conformed to the formal legal requirements. The most common research questions a NIS addressed were effectiveness in practice and drug safety. The summaries of final reports answer their respective research questions with mostly positive results, only 2 NIS also report negative results. The researched pharmaceuticals were mostly patented me-too drugs and generic drugs/biosimilars.

**Conclusions:** This update shows that over time more and more summaries of final reports are included in the public database. Some NIS are also registered in international trial registries and publish their findings also scientifically. The quality of the database (maintenance and control of content) has not improved in the almost two years since the initial report. Its conclusion therefore remains unchanged: 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 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

Nicht-interventionelle Studien (NIS) sind meist deskriptive Studien. Die Exposition wird nicht durch die Studie festgelegt, da die Entscheidung über Studieneinschluss eines/r Patienten/in immer erst nach der Verschreibungs- oder Behandlungsentscheidung getroffen wird. Oft haben NIS keine Vergleichsgruppen. NIS verfügen im Gegensatz zu interventionellen Studien über keinen studienspezifischen Prüfplan, da die Behandlung über die normale Versorgung im klinischen Alltag nicht hinausgeht. Analog zu interventionellen Studien sind allerdings auch für NIS ein Beobachtungsplan und ein Auswertungsplan gefordert.

**NIS evaluieren Arzneimittel nach der Marktzulassung für die zugelassene Verwendung beobachtend in der Routineversorgung**

## 1.1 Regulatorische Vorgaben in Österreich: NIS Register

Nicht-interventionelle Studien sind nicht genehmigungs- aber meldepflichtig. Die Meldepflicht von NIS regelt eine in Umsetzung von EU-Vorgaben erstmals 2010 erlassene Verordnung.<sup>1</sup> Konkret betrifft die Melde- und Veröffentlichungspflicht alle NIS, deren erster PatientInneneinschluss am oder nach dem 1. September 2010 erfolgt. Die Verordnung regelt den Mindestinhalt des öffentlichen elektronischen Registers für nicht-interventionelle Studien:

**NIS melde-, aber nicht genehmigungspflichtig**

- ✧ Name und Anschrift des Verantwortlichen;
- ✧ Bezeichnung der Arzneyspezialität/en, zu der/denen die Studie erfolgen soll;
- ✧ geplanter Zeitraum und geplante Regionen/ politische Bezirke und schließlich
- ✧ die voraussichtliche Anzahl der PatientInnen.

**öffentliches Register mit Mindestinhalten geführt von BASG/AGES**

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:

**Veröffentlichung einer Kurzfassung des Abschlussberichts 12 Monate nach Beendigung der NIS Pflicht**

- ✧ Zeitraum der Durchführung; Anzahl der eingezogenen PatientInnen;
- ✧ Kurzbeschreibung der NIS;
- ✧ Namen und Anschrift der ÄrztInnen, ZahnärztInnen, Krankenanstalten und Apotheken, die an der NIS teilgenommen haben und schließlich
- ✧ die Beschreibung der Ergebnisse.

Dieses NIS Register führt das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG).<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Öffentliches Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (BASG/AGES) NIS Register online unter <https://forms.ages.at/nis/listNis.do>

## 1.2 Kontroverse: wertvolle Erkenntnisquelle oder Marketinginstrument

<b>wiss. Qualität von NIS umstritten</b>	Zur Rolle von nicht-interventionellen Studien wird seit einigen Jahren eine kritische Diskussion geführt.
<b>Studiendaten gehören Sponsor, meist Geheimhaltungsklauseln</b>	Einerseits wird darauf hingewiesen, dass nur eine sehr geringe Zahl von ihnen methodisch abgesichert ist. Das Studiendesign sei oft fragwürdig tendenziös im Sinn des untersuchten eigenen Produkts des Studiensponsors. Die im Rahmen einer nicht-interventionellen Studie erhobenen Daten unterliegen oft vertraglich vereinbarter Geheimhaltung und befinden sich im Eigentum der Sponsoren. Auch könne alleine die Industrie entscheiden, welche Studien oder Studiendaten veröffentlicht werden und welche nicht <sup>ii</sup> , und tue dies auch selektiv. <sup>2</sup> Solche vom Interessenskonflikt bestimmte Evidenz führe zu schlechten Entscheidungen für oft weniger effektive oder teurere Medikamente.
<b>NIS schaffen Evidenz zur Wirkung in der klinischen Praxis und zu (seltenen) Nebenwirkungen</b>	Andererseits werden NIS gefordert, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Praxis und seltene Nebenwirkungen von neuen, immer früher zugelassenen Medikamenten, zu beobachten und zu dokumentieren. <sup>3</sup> Im Bereich der Onkologie etwa gewinnen – so ein Autor aus der Pharmaindustrie – aufgrund des immer kleineren PatientInnen-relevanten Nutzens von Neuentwicklungen die Präferenzen von PatientInnen und die Erfahrungen der verschreibenden OnkologInnen an Bedeutung, und in Folge auch onkologische NIS. <sup>4</sup> Sie seien durch die aus dem klinischen Alltag herausgegriffene PatientInnenpopulation repräsentativer für die Allgemeinheit als randomisierte klinische Studien, wodurch sie Aussagen zur tatsächlichen Wirksamkeit im Routineeinsatz ermöglichen. <sup>5</sup> Auch wird von VertreterInnen der pharmazeutischen Industrie argumentiert, dass potenzielle Interessenskonflikte, sofern sie eindeutig identifiziert und kontrolliert werden, akzeptabel sein können. <sup>6</sup>
<b>NIS beeinflussen Verschreibungsverhalten der teilnehmenden ÄrztInnen</b>	Zur Frage, ob vom Hersteller gesponserte Studien das Verschreibungsverhalten der teilnehmenden ÄrztInnen verändern, fand etwa eine dänische Untersuchung zu Asthmamedikation <sup>7</sup> , dass ÄrztInnen durch die Teilnahme zwar nicht in ihrem Verhalten bezüglich des Befolgens der relevanten internationalen klinischen Leitlinien beeinflusst werden, sich aber sehr wohl 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“). <sup>8</sup>
<b>NIS als „seeding trials“ hohe Honorare für teilnehmende ÄrztInnen</b>	Auch existierende internationale Verschreibungsunterschiede wurden mit solchen Praktiken erklärt. <sup>9</sup> Nach einer deutschen Schätzung dienen ca. 80 % aller NIS ausschließlich oder primär der Umsatzstimulierung. <sup>10</sup> Im Fall von reinen Marketingstudien wird mit Blick auf die im Rahmen von NIS gezahl-

<sup>ii</sup> Ein im Rahmen der Recherche zu diesem Bericht von einem Studiensponsor einer in Österreich registrierten nicht-interventionellen Studie übermitteltes "Observational Study Protocol" legt dazu das Folgende fest. „DISCLOSURE OF INFORMATION AND RESULTS: In signing the final protocol, every participating clinician agrees to keep all information and results concerning the study confidential. PUBLICATION AND PRESENTATION POLICY: All manuscripts or abstracts will be reviewed and approved in writing by Sponsor prior to submission.“ Im Studienprotokoll heißt es schon einleitend auf dem Deckblatt: „No information contained herein may be disclosed.“

## Einleitung

ten Honorare von einer Form des Machtmissbrauchs gesprochen.<sup>11</sup> In Deutschland wurde für den Zeitraum 2008–2010 ein durchschnittliches Honorar pro teilnehmender/m Arzt/Ärztin erhoben: Median EUR 2.000.- und Mittelwert EUR 19.000.-.<sup>12</sup>

Ein anderer Aspekt, der in diesem Zusammenhang thematisiert wird, ist, dass PatientInnen, die sich zu einer Teilnahme an einer klinischen Studie bereit erklären, dies oft zum Wohl der Allgemeinheit tun.<sup>13</sup> Marketingstudien seien nur möglich, da die wahre Intention für die teilnehmenden PatientInnen im Dunkeln bleibt.<sup>14</sup>

Auch wird die wissenschaftliche Sinnhaftigkeit von zahllosen kleinen Studien mit geringen PatientInnenzahlen oder kurzen Beobachtungszeiträumen hinterfragt: Als Leitschnur zur Beurteilung der Sinnhaftigkeit von Studien wird der wissenschaftliche Wert einer durch eine Studie gelieferten Antwort und deren Auswirkung auf Public Health Aspekte vorgeschlagen.<sup>15</sup> Die gleiche Frage wird ÄrztInnen vorgeschlagen, bevor sie ihr Mitwirken an einer Studie erklären.<sup>16</sup>

Der wissenschaftliche Nutzen nicht-interventioneller Studien für die Allgemeinheit sei laut Einschätzung von TI Deutschland marginal, nicht-interventionelle Studien seien vielmehr ein Instrument unzulässiger Einflussnahme auf ÄrztInnen.<sup>17</sup>

**viele NIS mit nur geringen PatientInnenzahlen und kurzen Beobachtungszeiträumen**

**wissenschaftlicher Nutzen umstritten**



## 2 Methode und Informationsbeschaffung

Der vorliegende Update-Bericht wurde von zwei Erkenntnisinteressen geleitet.

1. Wie viele nicht-interventionellen Studien welchen Umfangs zu welchen Indikationsbereichen laufen in Österreich und wer verantwortet sie?
2. Welchen Forschungsfragen gehen die nicht-interventionellen Studien nach?

Zur ersten Forschungsfrage wurde das BASG/AGES NIS Register systematisch zum Stichtag 7. Aug. 2015 ausgewertet.<sup>18</sup>

Da in Österreich die Veröffentlichung von Beobachtungsplänen zu Studienbeginn nicht vorgesehen ist, muss zur Beantwortung der zweiten Forschungsfrage auf die nach Abschluss einer NIS im BASG/AGES Register zu hinterlegende Kurzfassungen von Abschlussberichten zurückgegriffen werden. Dies geschah mit Stichtag 3. April 2017. Zusätzlich wurden die BetreiberInnen dieser NIS mit dem Ersuchen um zusätzliche Informationen kontaktiert worden.

**Frage nach ...**

**Umfang und Indikationsbereichen der NIS**

**Forschungsfragen der NIS (Schwerpunkt des Updates)**



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Systematische Beschreibung aller im BASG/AGES NIS Register enthaltenen nicht-interventionellen Studien

Im BASG/AGES NIS Register waren zum Stichtag 7. August 2015 251 NIS mit einer geplanten PatientInnenzahl von 406.831 registriert. Wie viele davon österreichische PatientInnen sind, ist in den Einträgen nicht dokumentiert. 42 (17 %) dieser NIS untersuchen/untersuchten mehr als ein Arzneimittel. In Summe werden/wurden 585 Arzneimittel untersucht. Die untersuchten Arzneimittel sind vor allem einerseits Me-too oder Analogpräparate, also patentierte Arzneimittel, deren Wirkstoff sich nur geringfügig von dem bereits bekannter Medikamente unterscheidet, und andererseits Generika/Biosimilars. 191 NIS (76 %) werden/wurden direkt von Pharmafirmen durchgeführt, weitere durch vorgeschaltete Forschungsgesellschaften. Die 15 aktivsten Pharmafirmen sind für 105 der 251 (42 %) NIS mit 59.438 PatientInnen verantwortlich, meist zu Dosisvergleichen der eigenen Präparate.

Die 10 größten Indikationsgruppen – gereiht nach Anzahl der NIS angeführt von antineoplastischen Mitteln (Hämatologie-Onkologie), immunsuppressive Substanzen (Rheumatologie etc.) und Immunstimulanzien – machen 60 % aller NIS (150/251) aus und zeichnen für 68 % (276.144/406.831) aller PatientInnen verantwortlich. Tabelle 3-1 zeigt diese 10 Indikationsgruppen mit den jeweils häufigsten in diesen NIS untersuchten Arzneimitteln und Herstellern. Grafisch aufbereitet sind diese Informationen in der Infografik in Abbildung 3-1.

**Stichtag 7.8.15:**  
**- 251 NIS**  
**- mit über 400.000**  
**PatientInnen**  
**- zu fast 600**  
**Arzneimitteln**

**v.a. Me-too Produkte**  
**und Generika**

**häufigste Indikationen**  
**und größte Sponsoren**  
**auch grafisch**  
**aufbereitet**

Tabelle 3-1: 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 Orencia, 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
<b>Summe</b>	<b>150</b>	<b>276.144</b>	-	-	<b>29</b>





### 3.2 Auswertung der Forschungsfragen und Ergebnisse der im BASG/AGES NIS Register hinterlegten Kurzfassungen des Abschlussberichts

**Stichtag 3.4.17:  
72 NIS haben  
Kurzfassung des  
Abschlussberichts  
hinterlegt**

Am Stichtag 3. April 2017 waren 325 NIS im BASG/AGES Register angeführt. Die Forschungsfragen einer NIS werden in Österreich beim Eintrag in das NIS Register nicht veröffentlicht und lassen sich erst im Nachhinein aus den vorgeschriebenen Kurzfassungen des Abschlussberichts entnehmen. Für 72 der 325 NIS fand sich eine Kurzfassung des Abschlussberichts im NIS Register hinterlegt.<sup>19</sup>

Einleitend wurde die Vollständigkeit der Kurzfassungen im Sinn der Verordnung über die Meldepflicht für NIS untersucht.

**nur 22% der  
Kurzfassungen erfüllen  
formal die gesetzlichen  
Anforderungen**

16 (22 %) Kurzfassungen enthielten die normierten Inhalte und waren somit vollständig. Für 37 (51 %) der NIS wurde die Kurzfassung des Abschlussberichts nicht wie vorgeschrieben binnen 12 Monaten nach Beendigung der Studie in das Register eingestellt sondern später. Auf Nachfrage beim BASG zu Gründen für die häufig verspätete Einreichung von Kurzfassungen der Abschlussberichte beendeter Studien stellte sich als ein möglicher Grund heraus, dass AntragstellerInnen per E-Mail eine adäquat begründete Fristverlängerung ihrer NIS beantragen können. Diese abändernde Information wäre allerdings nicht im BASG/AGES NIS Register enthalten. Im Rahmen der allgemeinen Korrespondenz mit den Studienverantwortlichen stellte sich weiters zufällig bei 3 NIS aus dem BASG/AGES Register (einmal Status „aktiv“, zweimal „beendet“) heraus, dass diese ihre Ergebnisse bereits in auf PubMed gelisteten wissenschaftlichen Journalen (einmal 2014, einmal 2015, einmal 2016) publiziert haben, im Register aber (noch) keine Kurzfassung des Abschlussberichts hinterlegt haben.

**Hälfte der  
Kurzfassungen zu spät  
eingereicht**

23 (32 %) der 72 NIS gaben Beginn- und Enddatum der Studie nicht wie vorgesehen an. In 35 (49 %) Kurzfassungen des Abschlussberichts wurden Namen und Adressen der teilnehmenden ÄrztInnen nicht angegeben. Die Kurzfassung des Abschlussberichts zu 4 (1 %) NIS enthielt weder eine Beschreibung der Studie noch der Resultate. Details zur formalen Vollständigkeit der 72 Kurzfassungen finden sich in Tabelle 3-2.

**Hälfte der  
Kurzfassungen geben  
teilnehmende ÄrztInnen  
nicht an**

Tabelle 3-2: Formale Vollständigkeit der im BASG/AGES NIS Register hinterlegten Kurzfassungen des Abschlussberichts (Stand April 2017)

LBI-HTA No.	Organisation	Final reports					
		Within 12 months after completion	Start and completion dates of study included	Number of patients included in study given	Description of study	Name and address of participating physicians	Description of results
1	sanofi-aventis Österreich	N/A	Yes	yes	yes	no	yes
4	ALK-Abelló Allergie Service	No	Yes	yes	yes	no	yes
5	Abbvie Europe	N/A	No	yes	yes	no	yes
6	Millennium Pharmaceuticals	Yes	Yes	yes	yes	no	yes
8	Quintiles	Yes	Yes	yes	yes	no	yes
11	Amgen	Yes	Yes	yes	yes	yes	yes
15	Daiichi Sankyo Deutschland	N/A	Yes	yes	yes	yes	yes
16	Abbvie	Yes	Yes	yes	yes	yes	yes
18	Amgen	Yes	Yes	yes	yes	yes	yes
20	Abbott	N/A	No	yes	yes	no	yes
21	Gebro Pharma	Yes	Yes	yes	yes	yes	yes
24	Fresenius Biotech	Yes	Yes	yes	yes	no	yes
25	Chiesi Pharmaceuticals	N/A	Yes	yes	yes	no	yes
26	UCB Biosciences	No	Yes	yes	yes	no	yes
28	Amgen	N/A	No	yes	yes	yes	yes
29	sanofi-aventis	Yes	Yes	yes	yes	yes	yes
30	A. Menarini Pharma	N/A	No	yes	yes	yes	yes
31	Med. Uni Wien	N/A	No	yes	no	yes	no
32	Sandoz	N/A	No	yes	yes	yes	yes
34	Astellas Pharma	N/A	No	yes	yes	no	yes
36	Daiichi Sankyo Deutschland	N/A	Yes	yes	yes	yes	yes
37	E. I. S.	N/A	No	yes	yes	yes	yes
39	Cephalon	N/A	Yes	yes	yes	no	yes
40	Dabio	Yes	Yes	yes	yes	no	yes
45	Abbott	N/A	No	yes	yes	yes	yes
48	Novartis Pharma	Yes	Yes	yes	yes	yes	yes
49	Cromsource	N/A	No	yes	yes	yes	yes
58	Teva ratiopharm	Yes	Yes	yes	yes	no	yes
60	Amgen	No	Yes	yes	yes	yes	yes
62	Astellas Pharma	Yes	Yes	yes	yes	no	yes
64	Merz Pharma Austria	Yes	Yes	yes	yes	yes	yes
69	Chiesi Pharmaceuticals	Yes	Yes	yes	yes	no	yes
70	Med. Uni Graz	Yes	Yes	yes	yes	no	yes

74	Astellas Pharma	No	Yes	yes	yes	no	yes
82	Bayer Austria	N/A	No	yes	yes	no	yes
83	Bayer Austria	N/A	No	yes	yes	no	yes
86	Medidata	Yes	Yes	yes	yes	no	yes
87	Astellas Pharma	No	Yes	yes	yes	yes	yes
94	Astro Pharma	Yes	Yes	yes	yes	yes	yes
97	Gebro Pharma	Yes	Yes	yes	yes	yes	yes
105	Roche Austria	Yes	N/A	yes	N/A	N/A	N/A
108	AbbVie	Yes	Yes	yes	yes	no	yes
111	Sandoz	N/A	No	yes	yes	yes	yes
112	PharmaMar	Yes	No	yes	no	no	no
119	Astro Pharma	Yes	Yes	yes	yes	no	yes
122	Daiichi Sankyo Deutschland	N/A	No	yes	yes	yes	yes
137	AbbVie	N/A	No	yes	yes	no	yes
140	Astellas Pharma	N/A	No	yes	yes	no	yes
141	Landeskranken- haus Feldkirch	N/A	No	yes	yes	no	yes
144	UCB Pharma	Yes	Yes	yes	yes	no	yes
145	Almirall	Yes	No	yes	no	no	no
150	Orion Pharma R&D Nottingham	Yes	Yes	yes	yes	yes	yes
157	UCB Biosciences	Yes	Yes	yes	yes	no	yes
159	Astellas Pharma	No	Yes	yes	yes	yes	yes
160	Takeda Pharma	Yes	Yes	yes	yes	yes	yes
161	Daiichi Sankyo	N/A	Yes	yes	yes	yes	yes
168	Ipsen Pharma	Yes	Yes	yes	yes	no	yes
171	Med. Uni Wien	N/A	Yes	yes	yes	yes	yes
185	Almirall	Yes	Yes	yes	yes	no	yes
188	Chiesi Pharma- ceuticals	N/A	Yes	yes	yes	no	yes
189	Gedeon Richter Austria	No	No	no	no	no	no
190	A. Menarini Pharma	No	Yes	yes	yes	yes	yes
191	Quintiles	N/A	No	yes	yes	no	yes
194	Alcon Pharma	Yes	Yes	yes	yes	yes	yes
196	Amgen	Yes	Yes	yes	yes	yes	yes
197	Abbvie	N/A	No	yes	yes	no	yes
198	Amgen	Yes	Yes	yes	yes	yes	yes
204	Sanora Pharma	Yes	Yes	yes	yes	no	yes
230	A. Menarini Pharma	Yes	Yes	yes	yes	yes	yes
237	Uni-Klinikum Graz	N/A	Yes	yes	yes	yes	yes
244	A. Menarini Pharma	Yes	Yes	yes	yes	yes	yes
279	N/A	N/A	No	yes	yes	yes	yes

Die Forschungsfragen dieser 72 NIS richteten sich im überwiegenden Teil nach Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit unter Bedingungen des klinischen Alltags.

Die berichteten Ergebnisse waren meist positiv beschriebene Resultate (bei 43 NIS oder 60 %) und die Bestätigung von aus Vorstudien bekannten Effektivitäts- und Sicherheitsprofilen in der alltäglichen Praxis (bei weiteren 15 NIS oder 21 %). 5 weitere NIS (7 %) fielen ein Stück weit als ungewöhnlich aus der Reihe: Sie hatten ihren Fokus nicht auf einem Medikament/ Medizinprodukt eines bestimmten Herstellers, sondern beispielsweise auf einem Anwendungstrainingspaket für PatientInnen und Angehörige oder auf einem telemedizinischen Monitoringverfahren ohne notwendigem Bezug zu einem bestimmten Produkt. 2 weitere NIS (3 %) berichteten auch negative Ergebnisse. Bei 3 NIS (4 %) war die Ergebnispräsentation bereits auf den ersten Blick, also ohne nähere inhaltliche Prüfung, eindeutig irreführend, in einem Fall etwa da negative Ergebnisse bei primären Ergebnisparametern ignoriert wurden.

Für 13 NIS (18 %) fanden sich Publikationen in PubMed. Zu teilweise überschneidenden 21 (29 %) NIS konnte ein Eintrag in einem Studienregister, meist auf ClinicalTrials.gov, identifiziert werden. 6 NIS (8 %) erwähnen, dass die Studie eine Auflage der European Medicines Agency (EMA) gewesen ist.

Tabelle 3-3 zeigt die Auswertung der Forschungsfragen und Ergebnisse der im BASG/AGES NIS Register hinterlegten Kurzfassungen des Abschlussberichts im Detail.

### **Erkenntnisgewinn aus dem vorliegenden Update**

Der erste Bericht des LBI-HTA zum Thema<sup>3</sup> untersuchte zum Stichtag 7. August 2015 die damals 33 vorliegenden Kurzfassungen der Abschlussberichte aus damals 251 registrierten NIS. Zum Stichtag des vorliegenden Updates am 3. April 2017 lagen für die Auswertung bereits 72 Kurzfassungen (plus 39) – aus nunmehr insgesamt 325 registrierte NIS (plus 74) – vor. Es zeigte sich also, dass mit der Zeit mehr und mehr Kurzfassungen der Abschlussberichte eingestellt werden. Über die Detailrecherche zu den NIS mit vorliegenden Kurzfassungen des Abschlussberichts in Pubmed zu wissenschaftlichen Publikationen und in internationalen Studienregistern wie ClinicalTrials.gov zur Registrierung auch dort zeigt sich, dass zwar nicht sehr viele aber doch einige auch NIS ihre Ergebnisse auch wissenschaftlich publizieren und die Studien im Vorfeld registrieren. 3 NIS haben in wissenschaftlichen Journalen publiziert aber keine Kurzfassung des Endberichts in die BASG/AGES NIS Datenbank eingestellt.

**NIS fragen nach Effektivität/ Sicherheit in der Praxis**

**Ergebnisse fast ausschließlich positiv**

**bei 18% fand sich zusätzlich wiss. Publikation**

**bei 29% Eintrag in supranationales Studienregister**

**Zahl der vorgelegten Kurzfassungen des Abschlussberichts in Update-Periode verdoppelt**

---

<sup>3</sup> 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.

Tabelle 3-3: Forschungsfrage(n) und Ergebnis(se) der im BASG/AGES NIS Register hinterlegten Kurzfassungen des Abschlussberichts (Stand April 2017)

			Kurzfassung Abschlussbericht		Remarks LBI-HTA
LBI-HTA No.	Organisation	Product	Study questions	Results reported	
1	sanofi-aventis Austria	Apidra	Safety in daily practice	Frequency of severe hypoglycemia lower than expected for population.	-
4	ALK-Abelló Allergie Service	Grazax	Patient satisfaction and safety/ tolerability	High acceptance among patients, good tolerability and safety.	-
5	Abbvie Europe	Duodopa	Long term efficacy and safety, healthcare resource utilization, quality of life	Previously reported effectiveness and safety profile confirmed.	-
6	Millennium Pharmaceuticals	Mepact	Short term and long term safety profile	Results support the known safety profile.	EMA mandated this Post-Authorisation Safety Study (PASS). The study was eventually terminated under the guidance of EMA. European Clinical Trials Database (EudraCT) Number: 2009-017204-89
8	Quintiles	NovoSeven	After change in drug formulation and in storage condition: Monitor for decreased therapeutic response and development of neutralizing antibodies	No indication of a change in the current safety profile. No neutralizing antibodies reported.	Probably EMA mandated PASS. Interim results published in: Journal of Thrombosis & Haemostasis Volume 12 (Suppl. 1) 2014; pp 63-64 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01220141 – "This study has been completed."
11	Amgen	Aranesp	(Point) prevalence	Estimation of (point) prevalence.	Publication: Merlini L et al. Anemia prevalence and treatment practice in patients with non-myeloid tumors receiving chemotherapy. Cancer Manag Res. 2013 Aug 2;5:205-14.
15	Daiichi Sankyo Germany	Olmotec Plus	Safety and effectiveness in real life settings.	Confirmation of results from previous RCTs.	-
16	Abbvie	Humira	Influence on pain medication	Pain medication could frequently be reduced or omitted.	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01273519 – "This study has been completed."
18	Amgen	Revlimid, Neupogen, Nivestim	Safety in real life settings: incidence of neutropenia	Incidence similar to market authorization study.	Publication: Leleu X et al. An international, multicenter, prospective, observational study of neutropenia in patients being treated with lenalidomide + dexamethasone for relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (RR-MM). Am J Hematol. 2016 Aug;91(8):806-11. Poster at European Hematology Association Annual Meeting, Milan, Italy; June 12-15, 2014: An International, Multicenter, Prospective, Observational Study of Neutropenia in Patients Being Treated With Lenalidomide + Dexamethasone for Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RR-MM) by Xavier Leleu et al.
20	Abbott	Zemplar	Safety and effectiveness in real life clinical practice	Safety and effectiveness confirmed.	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01083849 – "This study has been completed."
21	Gebro Pharma	Colidimin	Effectiveness, tolerability	Effectiveness and tolerability rated favourably by physicians and patients. Very low rate of adverse drug events.	Publication: Stallinger S. et al. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. Wien Klin Wochenschr. 2014 Jan;126(1-2):9-14.
24	Fresenius Biotech	Removab	Effectiveness and safety in routine settings including quality of life	Results in routine settings confirm previous clinical studies.	-
25	Chiesi Pharmaceuticals	Foster	Effectiveness, safety, acceptability and practicability in real world settings	Asthma control status and lung function parameters improved, high tolerability and compliance.	Poster: Inspiratory Flow – Decision Criterion for the Device? Switching from DPI to an extrafine pMDI causes changes in asthma control and reliever usage by M. Petrovic et al.
26	UCB Biosciences	Cimzia	Safety and efficacy in everyday clinical practice	Consistent with known safety profile and efficacy except that a higher treatment response was expected from TNFalpha-inhibitor naïve patients.	Results include a small negative caveat.

			Kurzfassung Abschlussbericht		
LBI-HTA No.	Organisation	Product	Study questions	Results reported	Remarks LBI-HTA
28	Amgen	Neulasta	Effectiveness (incidence of febrile neutropenia)	Incidence relatively low.	Publication: Mądry R et al. Results of a prospective dose intensity and neutropenia prophylaxis evaluation programme (DIEPP) in cancer patients at risk of febrile neutropenia due to myelosuppressive chemotherapy. Wien Klin Wochenschr. 2016 Apr;128(7-8):238-47. doi: 10.1007/s00508-015-0917-1.
29	sanofi-aventis	Renvela	Safety profile in post-approval clinical setting	Well tolerated, consistent with known safety profile.	Study was regulatory requirement by EMA. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01857024 – "This study has been completed."
30	A. Menarini Pharma	Amelior plus HCT	Safety and tolerability	Tolerability consistent with market approval study.	-
31	Medical University Vienna	Xeloda	Update of the Austrian arm of an RCT	Data collected successfully.	Study was no NIS.
32	Sandoz	Adport	Efficacy and safety	No difference in efficacy to previously used medication. Well tolerated.	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01353417 – "This study has been completed."
34	Astellas Pharma	Aerocortin	Effectiveness and tolerability	Asthma status, lung function parameters and subjective well-being improved. Tolerability and compliance rated highly by patients.	-
36	Daiichi Sankyo Germany	Sevikar HCT	Safety and tolerability in real-world settings	Adherence improved resulting in greater effectiveness. Higher adherence seems to entail fewer adverse drug reactions.	-
37	E. I. S.	Skinoren	Effectiveness and tolerability in real world settings, change in quality of life according to disease severity	Skin appearance improved resulting in improvement in quality of life.	-
39	Cephalon	Effentora	Tolerability in clinical practice, patient satisfaction and practicability	Reduced time to pain relief, reduction of breakthrough pain episodes per day	-
40	Dabio	Ceprotin	Better understanding of long-term use and safety in actual clinical settings	Effective and safe. No new safety signals identified.	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT0127529 – "This study has been completed."
45	Abbott	Humira	Effect on anxiety level	No statistically significant change.	Misleading discussion section does not mention the study's negative results for the primary study objective. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01428115 – "This study has been completed."
48	Novartis Pharma	Rasilamlo	Effectiveness, safety and tolerability in clinical practice	Clinically relevant lowering of blood pressure with good tolerability.	Patient enrolment was stopped early due to new information from RCT.
49	Cromsource	Nymusa	Safety profile and drug use pattern	Well tolerated by most neonates. The use of caffeine is safe and the incidence of adverse drug reactions is low.	Market authorization holder and EMA agreed on this PASS.
58	Teva ratiopharm	Eporatio	Assess the incidence and severity of predefined cardio vascular events under real life conditions	Confirmation of recommendation in summary of product characteristics support favourable risk-benefit ratio.	-
60	Amgen	Aranesp	Improvement of quality of life	About a third of patients experienced an improvement in quality of life.	Result is from a subgroup (primary analysis set), encompassing less than half of included patients. Publication: Mouysset JL et al. Hemoglobin levels and quality of life in patients with symptomatic chemotherapy-induced anemia: the eAQUA study. Cancer Manag Res. 2016 Jan 21;8:1-10. Poster at European Society for Medical Oncology, Madrid, Spain; September 26–30 2014: Haemoglobin Levels and Quality of Life in Patients with Symptomatic Chemotherapy-Induced Anaemia: The eAQUA Study by Giuseppe Tonini et al. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01444456 – "This study has been completed."

			Kurzfassung Abschlussbericht		
LBI-HTA No.	Organisation	Product	Study questions	Results reported	Remarks LBI-HTA
62	Astellas Pharma	Qutenza	Efficacy in standard clinical practice	Rapid reduction in pain consistent with that seen in controlled clinical trials.	-
64	Merz Pharma Austria	Xeomin	Quality of life (pain) and necessary level of nursing care	Improved quality of life through pain reduction and reduction in required level of nursing care.	-
69	Chiesi Pharmaceuticals	Foster	Data from clinical practice on tolerability, practicability, acceptance, symptom treatment and asthma control	Asthma control status and lung function parameters improved. Tolerability and compliance rated highly by patients.	-
70	Medical University Graz	Stelara	To evaluate if it is possible to monitor course of illness by a teledermatological monitoring system	Instrument found to be reliable for leading patients through their treatment.	Study looks at improvement in treatment process that is independent of individual drug.
74	Astellas Pharma	Eligard	Effectiveness and safety in daily clinical practice	Reduction in PSA level. Six of seven adverse drug reactions were listed in the SPC.	-
82	Bayer Austria	Xarelto	Safety and efficacy in routine clinical use	Rates of stroke and major bleeding were low.	Summary of study is publication abstract: Camm AJ et al.; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016 Apr 7;37(14):1145-53. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01606995 – "This study has been completed."
83	Bayer Austria	Xarelto	Effectiveness and safety in routine clinical practice	Safe and effective alternative to standard anticoagulation therapy.	Summary of study is publication abstract: Ageno W et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. Lancet Haematol. 2016 Jan;3(1):e12-21. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01619007 – "This study has been completed."
86	Medidata	Lumigan	Efficacy, safety, tolerability, adherence	Quantitative results for each category.	-
87	Astellas Pharma	Aerocortin	Effectiveness and tolerability	Lung function and asthmatic symptoms improved. Subjective well-being improved. Tolerability rated highly by patients.	-
94	Astro Pharma	Retacrit	Effectiveness and safety in routine clinical practice	Quantitative results for each category (positive).	-
97	Gebro Pharma	Alprostapint	Safety and effectiveness	All patients displayed improvement in status. Adverse drug events without connection to study medication.	-
105	Roche Austria	Zelboraf	N/A	N/A	No patient was enrolled in study.
108	AbbVie	Humira	Description of patients' beliefs and risk concerns in patients towards their systemic medication	Higher necessity beliefs than concerns towards current treatment – i.e. a positive view of the trade-off between perceived benefits and perceived side effects – In the majority of patients.	Study question is broader and goes beyond individual drug.
111	Sandoz	Binocrit	Description of the modality of use	Haemoglobin levels improved. No adverse events related to medication were reported.	-
112	PharmaMar	Yondelis	N/A	N/A	Summary is page one of a reporting form for ethic committees not containing required information.
119	Astro Pharma	Retacrit	Effectiveness and safety in daily clinical practice	Quantitative results for different categories. No adverse events connected to medication.	-
122	Daiichi Sankyo Germany	Sevikar HCT	Tolerability and effectiveness in daily clinical practice	Adverse drug reactions in line with previous safety profile. Control of blood pressure, adherence to therapy and quality of life improved.	Publication: Schmiieder RE et al. Quality of life and emotional impact of a fixed-dose combination of antihypertensive drugs in patients with uncontrolled hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017 Feb;19(2):126-134.



			Kurzfassung Abschlussbericht		
LBI-HTA No.	Organisation	Product	Study questions	Results reported	Remarks LBI-HTA
137	AbbVie	Duodopa	Effect on activities of daily living	Decrease in disability was observed.	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01747655 – <i>"This study has been completed."</i>
140	Astellas Pharma	Vesicare	Effectiveness, Tolerability, interactions with other drugs in daily clinical practice	Strong improvement of symptoms alongside good tolerability and improved quality of life.	-
141	State hospital Feldkirch	Oleovit D3	Influence on vitamin D level	Vitamin D level significantly and effectively improved. Free from side effects and safely.	Publication: Zitt E et al. Efficacy and safety of body weight-adapted oral cholecalciferol substitution in dialysis patients with vitamin D deficiency. BMC Nephrol. 2015 Aug 4;16:128.
144	UCB Pharma	Vimpat	Changes in total drug load and seizure frequency in daily clinical practice	Potential to reduce drug load. No new safety observations.	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01673282 – <i>"This study has been completed."</i>
145	Almirall	Eklira Genuair	N/A	N/A	Summary is page one of a reporting form for ethic committees not containing required information. Publication: Marth K et al. Improvements in patient-reported outcomes: A prospective, non-interventional study with acclidinium bromide for treatment of COPD. Respir Med. 2015 May;109(5):616-24.
150	Orion Pharma R&D	Dexdor	Investigation of use in clinical practice with a focus to characterize the use in the paediatric population	Most patients were treated according to the summary of product characteristics. Use in children was limited but significant and followed a similar pattern to that in adults.	Study was regulatory requirement of EMA. Publication: Weatherall M et al. A multinational, drug utilisation study to investigate the use of dexmedetomidine (dexdor®) in clinical practice in the EU. Br J Clin Pharmacol. 2017 Mar 27. EU PAS Register Number EUPAS3243
157	UCB Biosciences	Neupro	Evaluation of perception of pain	Perception of the affective dimension of pain (i.e. feelings of unpleasantness and emotions associated with future implications, termed secondary affect) improved.	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01606670 – <i>"This study has been completed."</i>
159	Astellas Pharma	Aerocortin	Effectiveness and tolerability.	N/A	The results section was copy/pasted from report 87, in spite of this study's patient collective having been different.
160	Takeda Pharma	Daxas	Effectiveness and tolerability in daily practice routine	Quantitative results for different categories.	-
161	Daiichi Sankyo Europe	No individual drug but broad range of drugs used in clinical practice	Characteristics and management of patients	Description of characteristics and management of patients without reference to a particular drug.	No reference to a particular drug. Publication: Cohen AT et al.; PREFER in VTE Scientific Steering Committee and the PREFER in VTE Investigators. The management of acute venous thromboembolism in clinical practice. Results from the European PREFER in VTE Registry. Thromb Haemost. 2017 Apr 13.
168	Ipsen Pharma	Dysport	Evaluation of treatment effect	Results in line with known efficacy profile. No new safety findings.	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01840462 – <i>"This study has been completed."</i>

			Kurzfassung Abschlussbericht		
LBI-HTA No.	Organisation	Product	Study questions	Results reported	Remarks LBI-HTA
171	Medical university Vienna	Numeta	Clinical application and effect on nutrient intake and costs compared to individualized preparation	Protein intake is significantly lower than in individually prescribed preparations. More expensive but saves human resources in comparison to individualized nutrition solutions.	Also negative findings mentioned. Publication: Kreissl A, Repa A, Binder C, Thanhaeuser M, Jilma B, Berger A, Haiden N. Clinical Experience With Numeta in Preterm Infants: Impact on Nutrient Intake and Costs. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 May;40(4):536-42. doi: 10.1177/0148607115569733. Epub 2015 Feb 5. PubMed PMID: 25655621. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01981057 – <i>"This study has been completed."</i>
185	Almirall	Constella	Effectiveness and safety under real life conditions	Statistically significant improvements. No previously unknown adverse drug reactions.	-
188	Chiesi Pharmaceuticals	Foster Nexthaler	Effectiveness and handling	Results showed effectiveness of treatment. Very satisfied patients according to physicians' opinions.	-
189	Gedeon Richter Austria	Esmya	N/A	N/A	Summary is announcement letter of discontinuation of study without date.
190	A. Menarini Pharma	Bretaris Genuair	Effectiveness, tolerability and handling under real life conditions	Use safe. Handling also easy for elderly patients. Strong improvement of quality of life.	-
191	Quintiles	Ilaris	Monitor and further explore overall safety	Efficacy was preserved long term and there were no new safety concerns.	Study undertaken in compliance with regulation. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01213641 – <i>"This study has been completed."</i>
194	Alcon Pharma	Duotrav, Azarga, Travatan, Azopt, Simbrinza combination therapy	Effectiveness and preferential use of a combination therapy in routine daily practice	Treatment of combination therapy was efficient and well tolerated.	Abstract from 27. Sept. 2016 states that result of study will be published.
196	Amgen	Nplate	Proportion of patients/ caretakers who use drug correctly after undergoing a specially developed structured training	Most patients and caretakers were able to administer drug correctly at home.	Training program for administering drug correctly not drug itself evaluated. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02085993 – <i>"This study has been completed."</i>
197	AbbVie	Humira	Quantification of levels of a certain biological stool marker in patients treated with drug	N/A	Study was aborted. Number of patients was too low for a meaningful analysis of data. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02092389 – <i>"This study has been completed."</i>
198	Amgen	Aranesp	Description how switch to monthly treatment regime impacts anaemia correction	No serious concerns regarding safety profile of monthly administration.	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02185911 – <i>"This study has been completed."</i>
204	Sanova Pharma	Bioflorin	Compliance	High compliance.	-
230	A. Menarini Pharma	Ranexa	Prescribed dosage, reason for treatment, effectiveness, tolerability, safety	Safe and well tolerated.	-
237	University Clinic Graz	Various drugs	Effectiveness, safety, user friendliness of titration card	Positive results in different categories.	Study looks at titration card as an instrument that is not specific to a certain drug.
244	A. Menarini Pharma	Adenuric	Effectiveness and safety in daily clinical practice	Safe and well tolerated.	-
279	N/A	Antibiohilus	Compliance, diarrhea frequency, treatment success	Positive in all three aspects.	Abstract authored by the three participating physicians.

## 4 Diskussion

### 4.1 Qualität der öffentlichen NIS Register im Ländervergleich D – Ö

Auch in Deutschland gibt es eine der österreichischen analoge Transparenzverpflichtung für nicht-interventionelle Studien. Der Unterschied zwischen den beiden deutschen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM und Paul-Ehrlich-Institut PEI) NIS Registern und dem österreichischen (BASG/AGES) NIS Register ist beträchtlich.

**Dt. Register** Die Funktionalität der beiden öffentlichen deutschen NIS Register ist dem österreichischen 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 österreichischen 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. Auf Nachfrage beim BASG kam die Auskunft, der Unterschied zwischen „beendet“ und „abgeschlossen“ ist das Vorliegen des Abschlussberichts („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.

Der Umfang der öffentlich einsehbaren Informationen ist in den beiden deutschen NIS Registern größer 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. Auch ermöglicht der Eintrag einer offiziellen Studiennummer in den deutschen NIS Registern die Suche in anderen Datenbanken, wie ClinicalTrials.gov oder beim EU PAS Register<sup>4</sup> des European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance ENCePP, während im österreichischen NIS Register nach einer solchen offiziellen Studiennummer erst in der Kurzfassung des Endberichts nachgeforscht werden muss, und

**D kennt analog zu Ö  
Pflicht zu öffentlichem  
NIS Register**

**öffentliche dt. Register  
sowohl inhaltlich  
umfassender als auch  
funktionaler**

**D: Angabe der  
Forschungsfrage schon  
bei Registrierung**

**Ö: Forschungsfrage erst  
12 Monate nach  
Beendigung einer NIS in  
Kurzfassung des  
Abschlussberichts**

**D: Angabe der  
Studiennummer erlaubt  
Vernetzen mit  
internationalen  
Studienregistern**

---

<sup>4</sup> European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies oder EU PAS Register

dies auch dort meist vergeblich. In den deutschen NIS Registern ist auf den ersten Blick erkennbar, ob eine Studie vom Regulator (etwa der EMA) gefordert wurde, in Österreich muss wiederum im Nachhinein nach einer freiwilligen Erwähnung in der Kurzfassung des Abschlussberichts gesucht werden.

**Ö: Administration und Kontrolle des Registers mangelhaft**

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. Der geplante Studienzeitraum wird nach Abschluss der Studie nicht mit dem tatsächlichen abgeglichen. Die Anzahl der geplant involvierten PatientInnen wird später nicht mit der Zahl der tatsächlich involvierten PatientInnen abgeglichen. Im österreichischen NIS Register erfolgt auch die Angabe der PatientInnenzahlen zu den nicht-interventionellen Studien nicht einheitlich. Es erschließt sich aus den Einträgen nicht, ob es sich bei dem Wert nur um die Anzahl der österreichischen PatientInnen oder auch um die internationalen StudienteilnehmerInnen handelt. Irrtümliche und widersprüchliche Einträge bleiben im österreichischen NIS Register Teil der Datenbank. 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.

**Ö: Register erschwert systematische Auswertungen extrem**

**D: Register trägt weitaus mehr zu Transparenz bei**

**Ö: formale Qualität des NIS Registers seit erstem LBI-HTA Bericht unverändert schlecht**

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. Dies wird etwa durch den Umstand illustriert, dass sich auf der Startseite des österreichischen BASG/AGES NIS Registers in der Kopfzeile zwei weiterführende Links zur Information befinden. Unter „NIS Verordnung“ gelangt man zum Text der Rechtsgrundlage des österreichischen Registers. Der zweite Link „NIS Information“ führt zu einer Fehlermeldung: „Seite nicht gefunden“. Ob dem BASG die notwendigen Ressourcen zur Erfüllung seiner gesetzlichen Aufgabe in diesem Bereich zur Verfügung stehen ist unklar. In der gegenwärtigen Form 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. Dazu ist anzumerken, dass sich die formale Qualität des BASG/AGES NIS Registers zwischen dem Stichtag des ersten LBI-HTA NIS Berichts (7. Aug. 2015) und dem Update (Stichtag 3. April 2017) *nicht* verbessert hat.

## 4.2 Die Meldepflicht im NIS Register im Kontext von Transparenzinitiativen

**Forderung: Eintrag aller NIS (auch) in supranationale Register inkl. Studienplan**

Die Meldepflicht von nicht-interventionellen Studien verbunden mit der Verpflichtung zum Eintrag in ein öffentliches NIS Register, wie in Deutschland und Österreich, kann 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](http://www.ClinicalTrials.gov) – angezeigt, obwohl dies auch von AutorInnen aus der Pharmawirtschaft selbst<sup>20</sup> 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](http://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.

**Forderung:  
verpflichtende  
Publikation der  
Ergebnisse aller NIS**

Für das konkrete österreichische BASG/AGES NIS Register wäre eine verpflichtende Veröffentlichung des Studienplans vor Beginn der Studie, wie in Deutschland bereits Praxis, wünschenswert. In diesem Zusammenhang würde es auch gelten, wirksame begleitende Sanktionsmöglichkeiten bei Verletzen der Meldeauflagen zu schaffen. Das BASG seinerseits sollte sein Register laufend zeitnah warten und kontrollieren.

**Forderung für Ö:  
Wartung und Kontrolle  
des NIS Registers mit  
Sanktionsmöglichkeit**

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.

**Forderung: Offenlegen  
der Honorare für  
teilnehmende ÄrztInnen**

### 4.3 Limitationen

Eine inhaltliche Auswertung und Beurteilung der Qualität der nicht-interventionellen Studien wäre über die im BASG/AGES NIS Register hinterlegten Kurzfassungen der Abschlussberichte möglich. Diese erfolgte im vorliegenden Papier nicht. 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.<sup>21</sup>

**keine Beurteilung der  
wiss. Qualität der  
Studiendesigns, dies ist  
zukünftiger  
Forschungsbedarf**

Aussagen über die Vollständigkeit des BASG/AGES NIS Registers können nicht getroffen werden.

**Vollständigkeit des NIS  
Registers unklar**



## 5 Literatur

Andersen M, Kragstrup J, Sondergaard J. How conducting a clinical trial affects physicians' guideline adherence and drug preferences. *JAMA*. 2006;295(23):2759-64.

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 04.04.2017]; Available from: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20006804>.

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>.

Duttge G. (Ed.). Tatort Gesundheitsmarkt: Rechtswirklichkeit – Strafwürdigkeit – Prävention. Göttingen: Universitätsverlag Göttingen; 2011.

Goldacre B. Is the conflict of interest unacceptable when drug companies conduct trials on their own drugs? Yes. *BMJ*. 2009;27(339).

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.

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.

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.

Klemperer D. Drug research: marketing before evidence, sales before safety: *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Apr;107(16):277-8.

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.

Lawton V. Is the conflict of interest unacceptable when drug companies conduct trials on their own drugs? No. *BMJ*. 2009;27(339).

Mishra D, Vora J. Non interventional drug studies in oncology: Why we need them? *Perspect Clin Res*. 2010;1(4):128-33.

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.

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.

Spelsberg A, Prugger C, Doshi P, Ostrowski K, Witte T, Hüsgen D, Keil U; Working Group on Health and Working Group on Freedom of Information, Transparency International Deutschland eV.. Contribution of industry funded post-marketing studies to drug safety: survey of notifications submitted to regulatory agencies. *BMJ*. 2017 Feb 7;356:j337.

Spelsberg A. Anwendungsbeobachtungen: Forschung oder Korruption. Ludwig Boltzmann Institut für HTA; 2015 [cited 04.04.2017]; available from: <http://hta.lbg.ac.at/page/anwendungsbeobachtungen>

Suvarna V. Phase IV of Drug Development. Perspectives in Clinical Research. 2010;1(2):57-60.

---

## Endnoten

- <sup>1</sup> 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 04.04.2017]; Available from: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20006804>.
- <sup>2</sup> 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 und Goldacre B. Is the conflict of interest unacceptable when drug companies conduct trials on their own drugs? Yes. BMJ. 2009;27(339).
- <sup>3</sup> Mishra D, Vora J. Non interventional drug studies in oncology: Why we need them? Perspect Clin Res. 2010;1(4):128-33.
- <sup>4</sup> Mishra D, Vora J. Non interventional drug studies in oncology: Why we need them? Perspect Clin Res. 2010;1(4):128-33.
- <sup>5</sup> Mishra D, Vora J. Non interventional drug studies in oncology: Why we need them? Perspect Clin Res. 2010;1(4):128-33.
- <sup>6</sup> Lawton V. Is the conflict of interest unacceptable when drug companies conduct trials on their own drugs? No. BMJ. 2009;27(339).
- <sup>7</sup> Andersen M, Kragstrup J, Sondergaard J. How conducting a clinical trial affects physicians' guideline adherence and drug preferences. JAMA. 2006;295(23):2759-64.
- <sup>8</sup> 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 und 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.
- <sup>9</sup> 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.
- <sup>10</sup> Duttge G. (Ed.). Tatort Gesundheitsmarkt: Rechtswirklichkeit – Strafwürdigkeit – Prävention. Göttingen: Universitätsverlag Göttingen; 2011.
- <sup>11</sup> Duttge G. (Ed.). Tatort Gesundheitsmarkt: Rechtswirklichkeit – Strafwürdigkeit – Prävention. Göttingen: Universitätsverlag Göttingen; 2011.
- <sup>12</sup> Spelsberg A, Prugger C, Doshi P, Ostrowski K, Witte T, Hüsgen D, Keil U; Working Group on Health and Working Group on Freedom of Information, Transparency International Deutschland eV.. [Contribution of industry funded post-marketing studies to drug safety: survey of notifications submitted to regulatory agencies](#). BMJ. 2017 Feb 7;356:j337. doi: 10.1136/bmj.j337. PubMed PMID: 28174182.
- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> 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.
- <sup>15</sup> 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.



---

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> Spelsberg A. Anwendungsbeobachtungen: Forschung oder Korruption. Ludwig Boltzmann Institut für HTA; 2015 [cited 04.04.2017]; available from: <http://hta.lbg.ac.at/page/anwendungsbeobachtungen>

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> 33 Kurzfassungen waren bereits zum Stichtag Aug. 2015 hinterlegt, bis zum Stichtag April 2017 kamen weitere 39 hinzu.

<sup>20</sup> Suvarna V. Phase IV of Drug Development. *Perspectives in Clinical Research.* 2010;1(2):57-60.

<sup>21</sup> 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>.