



Nicht interventionelle Arzneimittelstudien Status quo in Österreich

Begriffsbestimmung

Nicht interventionelle Studien (NIS) – auch als Anwendungsbeobachtungen bezeichnet – setzen nach der Marktzulassung eines Arzneimittels oder Medizinprodukts an und evaluieren durch Beobachtung die Routineversorgung. Sie liefern erstmals Daten aus realen Praxisbedingungen.¹ Die Anwendung des Arzneimittels erfolgt in einer NIS gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben. NIS sind meist deskriptive Studien. Die Exposition wird nicht durch die Studie festgelegt, da die Entscheidung über den Einschluss eines Patienten in die Studie 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 hinausgehen darf. Analog zu interventionellen Studien sind allerdings auch für NIS ein Beobachtungsplan und ein Auswertungsplan gefordert.

Kontroverse – wertvolle Erkenntnisquelle oder Marketinginstrument

Zur Rolle von NIS wird seit einigen Jahren eine kritische Diskussion geführt. Einerseits wird darauf hingewiesen, dass nur eine sehr geringe Zahl von ihnen methodisch abgesichert ist. Das Studiendesign sei oft fragwürdig tendenziös zugunsten des

untersuchten eigenen Produkts des Studiensponsors. Die im Rahmen einer NIS erhobenen Daten unterliegen oft vertraglich vereinbarter Geheimhaltung und befinden sich im Eigentum der Sponsoren. Die Industrie könne alleine entscheiden, welche Studien oder Studiendaten veröffentlicht werden und welche nicht, und tue dies auch selektiv. Solche von einem Interessenskonflikt bestimmte Evidenz führe dazu, dass man sich oft für weniger effektive oder teurere Medikamente entscheide.²

Andererseits werden NIS eingefordert, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Praxis und seltene Nebenwirkungen von neuen, immer früher zugelassenen Medikamenten zu beobachten und zu dokumentieren. NIS seien durch die aus dem klinischen Alltag herausgegriffene Patientenpopulation repräsentativer für die Allgemeinheit als randomisierte klinische Studien, weshalb nur NIS Aussagen zur tatsächlichen Wirksamkeit im Routineeinsatz ermöglichen.³ Auch wird von Vertretern der pharmazeutischen Industrie argumentiert, dass potenzielle Interessenskonflikte, sofern sie eindeutig identifiziert und kontrolliert werden, akzeptabel sein können.⁴

Zur Frage, ob vom Hersteller gesponserte Studien das Verschreibungsverhalten der teilnehmenden Ärzte und Ärztinnen verändern, fand etwa eine dänische Untersuchung zu Asthmamedikation heraus, dass Ärzte und Ärztinnen durch die Teilnahme zwar nicht in ihrem Verhalten bezüglich des Befolgens der relevanten internationalen klinischen Leitlinien beeinflusst werden, sich aber sehr wohl ihre Medi-



Priv. Doz. Dr. Claudia Wild

ist Direktorin des Ludwig Boltzmann Instituts für HTA.



Mag. Nikolaus Gregor-Patera

ist Gesundheitsökonom und freier Mitarbeiter am Ludwig Boltzmann Instituts für HTA.

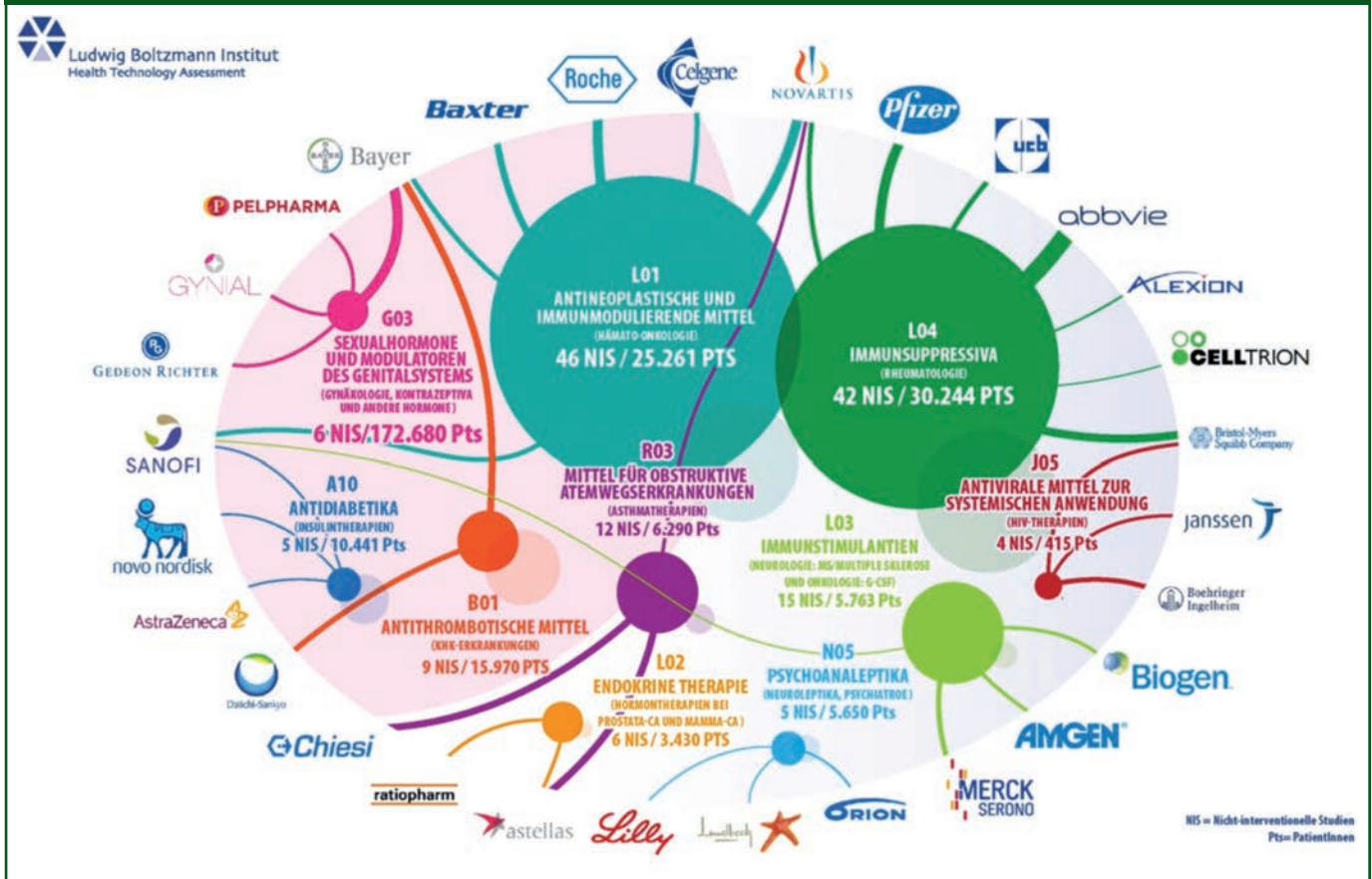
1 Suvarna, V.: Phase IV of Drug Development. Perspectives in Clinical Research. 2010; 1 (2): 57–60.

2 Klemperer, D.: Drug research: marketing before evidence, sales before safety: Dtsch Arztebl Int. 2010 Apr; 107 (16): 277–278 und Goldacre, B.: Is the conflict of interest unacceptable when drug companies conduct trials on their own drugs? Yes. BMJ 2009; 27 (339).

3 Mishra, D., Vora, J.: Non interventional drug studies in oncology: Why we need them? Perspect Clin Res. 2010; 1 (4): 128–133.

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

Abbildung 1: Nicht interventionelle Studien (NIS) zu den 10 häufigsten ATC-Gruppen und Indikationsbereichen (zusammenfassende Informationen zu den NIS je ATC-Gruppe und Anzahl der Patienten und Patientinnen in NIS)



Stand August 2015; www.hta.lbg.ac.at; Grafik: www.multimediamproduktionen.at

kamentenpräferenz signifikant zum Studienmedikament verschiebt.⁵ In der Literatur werden Studien beschrieben, die unter dem Deckmantel des wissenschaftlichen Erkenntnisinteresses von den finanzierenden Pharmaunternehmen als Marketinginstrument angelegt sind (englisch: „seeding trial“).⁶ Auch länderspezifische Unterschiede im Verschreibungsverhalten wurden mit solchen Praktiken erklärt.⁷ Nach einer deutschen Schätzung dienen ca. 80 Prozent aller NIS ausschließlich oder primär der Umsatzstimulierung.⁸ In Deutschland wurde für den Zeitraum 2008–2010 ein durchschnittliches Honorar pro teilnehmender Ärztin und teilnehmendem Arzt erhoben: Median EUR 2.000,- und Mittelwert

EUR 19.000,-.⁹ Im Fall von reinen Marketingstudien wird mit Blick auf die im Rahmen von NIS gezahlten Honorare von einer Form des Machtmissbrauchs gesprochen.¹⁰

Auch die wissenschaftliche Sinnhaftigkeit von zahllosen kleinen Studien mit geringen Patientenzahlen oder kurzen Beobachtungszeiträumen wird 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.¹¹ Diese beiden Aspekte sollten auch Ärzte und Ärztinnen kritisch abwägen, bevor sie ihr Mitwirken an einer Studie erklären.¹² Der wissenschaft-

5 Andersen, M., et al.: How conducting a clinical trial affects physicians' guideline adherence and drug preferences. *JAMA*. 2006; 295 (23): 2759–2764.

6 Hill, K. P., et al.: The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. *Ann Intern Med*. 2008; 149 (4): 251–258 und Krumholz, S. D., et al.: 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): 1100–1107.

7 Kessler, D. A., et al.: Therapeutic-class wars – drug promotion in a competitive marketplace. *N Engl J Med*. 1994; 331 (20): 1350–1353.

8 Duttge, G. (Hrsg.): *Tatort Gesundheitsmarkt: Rechtswirklichkeit – Strafbarkeit – Prävention*. Göttingen: Universitätsverlag Göttingen; 2011.

9 Spelsberg, A., et al.: Contribution of industry funded post-marketing studies to drug safety: survey of notifications submitted to regulatory agencies. *BMJ*. 2017 Feb 7; 356: j337.

10 Duttge, G. (Hrsg.): *Tatort Gesundheitsmarkt: Rechtswirklichkeit – Strafbarkeit – Prävention*. Göttingen: Universitätsverlag Göttingen; 2011.

11 Psaty, B. M., 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): 2787–2790.

12 Sox, H. C., Rennie, D.: Seeding trials: just say „no“. *Ann Intern Med*. 2008 Aug 19; 149 (4): 279–280. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2008 Sep 16; 149 (6): 439.

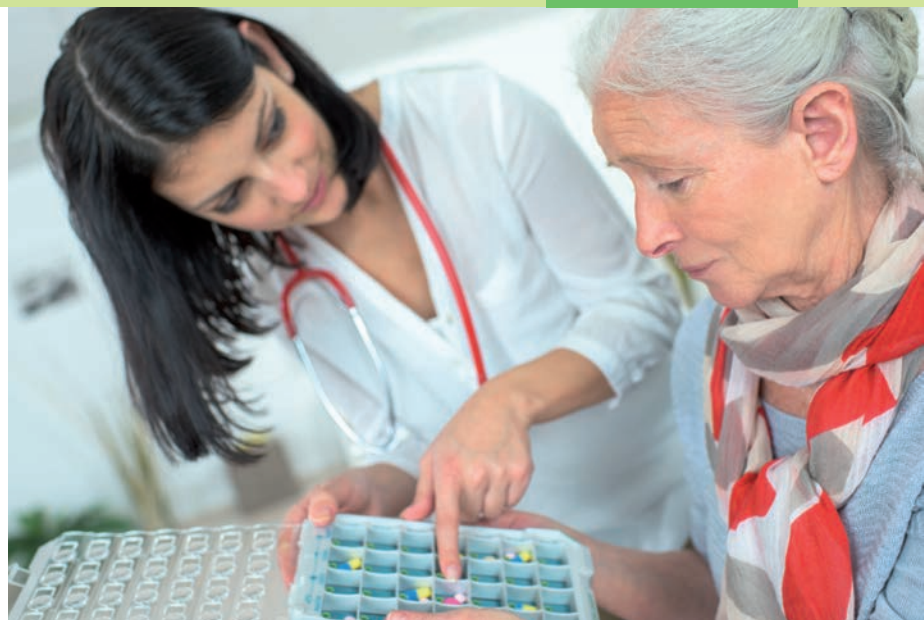
liche Nutzen von NIS für die Allgemeinheit ist laut Einschätzung von Transparency International Deutschland marginal, NIS seien vielmehr ein Instrument unzulässiger Einflussnahme auf Ärzte.¹³

Regulatorische Vorgaben in Österreich

NIS sind nicht genehmigungs-, aber meldepflichtig. Die Meldepflicht von NIS regelt eine in Umsetzung von EU-Vorgaben erstmals 2010 erlassene Verordnung.¹⁴ Konkret betrifft die Melde- und Veröffentlichungspflicht alle NIS, deren erster Patienteneinschluss am oder nach dem 1. September 2010 erfolgt. Die Verordnung regelt den in Tabelle 1 dargestellten Mindestinhalt des öffentlichen elektronischen Registers für nicht interventionelle Studien. Darüber hinaus legt die Verordnung auch den in Tabelle 2 dargestellten Mindestinhalt der innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss der Datenerhebung im öffentlichen elektronischen Register zu veröffentlichenden Kurzfassung des Abschlussberichts fest. Die Führung des österreichischen NIS-Registers wurde dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) übertragen.¹⁵

Systematische Auswertung der öffentlichen NIS Datenbank

Zum Stichtag 7. August 2015 waren im BASG-Register 251 NIS verzeichnet, die 581 Arzneimittel an geplanten 406.831 Patienten untersuchten. 191 NIS wurden von Pharmafirmen selbst durchgeführt. Die häufigsten untersuchten Arzneimittelgruppen waren antineoplastische und immunmodulierende Substanzen. Abbildung 1 zeigt, grafisch aufbereitet, die nach der Anzahl der NIS häufigsten zehn therapeutischen Hauptgruppen mit der Zahl eingeschlossener Patienten und den verantwortlichen Herstellern. Am Stichtag 3. April 2017 waren 72 Kurzfassungen der Abschlussberichte abrufbar. Die Forschungsfragen, denen in den NIS nachgegangen wurde, waren vor allem: Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit unter Bedingungen des klinischen Alltags. Die untersuchten Arzneimittel sind vornehmlich patentierte Analogpräparate, also Arzneimittel, deren Wirkstoff sich nur geringfügig von dem bereits bekannter Medikamente unterscheidet, und/oder Generika bzw. Biosimilars. Die Studienergebnisse sind in der Regel positiv im Sinn der jeweiligen Forschungsfrage, nur zwei der 72 Kurzfassungen ent-



© auremar - Fotolia.com

halten auch negative Ergebnisse. Fünf der 72 NIS fielen ein Stück weit aus der Reihe: Sie hatten ihren Fokus nicht auf einem Medikament bzw. Medizinprodukt eines bestimmten Herstellers, sondern z. B. auf einem Anwendungstrainingspaket für Patienten und Angehörige oder auf einem telemedizinischen Monitoringverfahren ohne Bezug zu einem bestimmten Produkt.

Lediglich 16 der 72 Kurzfassungen erfüllten die gesetzlichen formalen Erfordernisse vollständig. Für 37 der 72 NIS wurde die Kurzfassung des Abschlussberichts nicht wie vorgeschrieben binnen zwölf Monaten nach Beendigung der Studie in das Register eingestellt, sondern erst später. In 35 Kurzfassungen wurden die Namen und Adressen der teilnehmenden Ärzte und Ärztinnen nicht angegeben. 23 gaben Beginn- und Enddatum der Studie nicht wie vorgesehen an. Vier enthielten weder eine Beschreibung der Studie noch der Resultate.

Inhalt des öffentlichen NIS Registers derzeit oft unzureichend.

Tabelle 1: Mindestinhalt des öffentlichen Registers für NIS

- Name und Anschrift des Studienverantwortlichen
- Bezeichnung der Arzneyspezialität(en), zu der (denen) die Studie erfolgen soll
- geplanter Zeitraum
- geplante Regionen/politische Bezirke
- voraussichtliche Anzahl der Patienten

Tabelle 2: Mindestinhalt der Kurzfassung des Abschlussberichts

- Zeitraum der Durchführung
- Anzahl der einbezogenen Patienten
- Kurzbeschreibung der NIS
- Name und Anschrift der Ärzte/Ärztinnen, Zahnärzte/-ärztinnen, Krankenanstalten und Apotheken, die an der NIS teilgenommen haben
- Beschreibung der Ergebnisse

¹³ Spelsberg, A.: Anwendungsbeobachtungen: Forschung oder Korruption. Ludwig Boltzmann Institut für HTA; 2015; verfügbar unter: <http://hta.lbg.ac.at/page/anwendungsbeobachtungen>.

¹⁴ 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.

¹⁵ Öffentliches NIS-Register online unter <https://forms.ages.at/nis/listNis.do>.

Zu 13 der 72 NIS fand sich via PubMed eine wissenschaftliche Publikation, zu 21 konnte ein Eintrag in einem supranationalen Studienregister, meist auf ClinicalTrials.gov, identifiziert werden. Sechs NIS erwähnen, dass die Studie eine Auflage der European Medicines Agency (EMA) gewesen ist.

Qualität der Register im Ländervergleich Deutschland – Österreich

Auch in Deutschland gibt es eine der österreichischen analoge Transparenzverpflichtung für NIS. Die Funktionalität der beiden öffentlichen deutschen NIS-Register ist der des österreichischen Registers in puncto Übersichtlichkeit und Handhabung weit überlegen. In den deutschen NIS-Registern erhält jede NIS eine laufende Nummer, was das Wiederauffinden und Auswerten erleichtert. Dies ist in Österreich nicht der Fall. Die deutschen öffentlichen NIS-Register verfügen über eine Volltextsuchfunktion, das österreichische Register nicht. Der Umfang der öffentlich einsehbaren Informationen ist in den beiden deutschen NIS-Registern höher als im österreichischen. 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 einer NIS erst im Nachhinein aus der Kurzfassung des Abschlussberichts ersehen. In Deutschland ist neben der geplanten Zahl der in die NIS eingeschlossenen Patienten auch die geplante Anzahl der Ärzte und 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 erfolgt augenscheinlich für das österreichische Register durch den Betreiber BASG keine oder nur eine sehr oberflächliche, formale Kontrolle der eingereichten Datensätze. Der geplante Studienzeitraum wird nach Abschluss der Studie nicht mit dem tatsächlichen abgeglichen. Die Anzahl der geplant involvierten Patienten

wird später nicht mit der Zahl der tatsächlich involvierten Patienten abgeglichen. Irrtümliche und widersprüchliche Einträge bleiben im österreichischen NIS-Register Teil der Datenbank. In der gegenwärtigen Form ist das österreichische Register weder ein nützliches Werkzeug für das Auffinden einer bestimmten NIS, noch ist es ein taugliches Hilfsmittel für studienübergreifende Auswertungen.

Schlussfolgerungen in Richtung Transparenz

Die Meldepflicht von NIS verbunden mit der Verpflichtung zum Eintrag in ein öffentliches Register, wie in Deutschland und Österreich, kann ein Schritt in Richtung Transparenz sein. Viele der NIS werden jedoch darüber hinaus nicht in supranationalen Registern klinischer Studien, wie etwa unter www.ClinicalTrials.gov angezeigt, obwohl dies auch von Autoren aus der Pharmawirtschaft selbst¹⁶ als „gute Praxis“ beschrieben wird. Der nächste logische Schritt nach der Meldepflicht wäre die Erfüllung aller Forderungen von Transparenzinitiativen für klinische Studien, wie etwa von AllTrials¹⁷, das neben der Registrierung vor Studienbeginn mit Dokumentation des Projektplans (Forschungsfrage, Anzahl der Patienten, der Zentren und der Ärzte und Ärztinnen sowie die untersuchten primären Endpunkte) auch die Publikation von Ergebniszusammenfassungen zu sämtlichen klinischen Studien binnen eines Jahres nach Beendigung der Studie in allen teilnehmenden Ländern fordert.

Für das konkrete österreichische 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 Verletzung der Meldeauflagen zu schaffen. Zukünftig sollte das BASG seinerseits sein Register laufend zeitnah warten und kontrollieren. Schließlich sollte sich die Transparenz auch auf die konkreten individuellen Finanzflüsse im Rahmen einer NIS an jeden einzelnen teilnehmenden Arzt und jede einzelne teilnehmende Ärztin erstrecken, die derzeit der Öffentlichkeit vorenthalten werden.

Derzeit sind Aussagen zum Erkenntnisinteresse der im österreichischen NIS-Register eingetragenen Studien in Ermangelung an Transparenz nicht möglich. Die Vermutung, dass es sich bei vielen NIS tatsächlich um „seeding trials“ handelt, kann daher nicht ausgeschlossen werden.

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

17 www.alltrials.net.

**Gleiche Transparenz für
NIS wie für klinische
Studien in zukünftig
gut gewartetem Register
als Ziel.**

LITERATUR

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. Online verfügbar: <http://eprints.hta.lbg.ac.at/1080/>

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. Online verfügbar: <http://eprints.hta.lbg.ac.at/1122/>