

IQWiG-Berichte – Nr. 361

Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln

Arbeitspapier

Auftrag: GA14-01
Version: 1.0
Stand: 03.02.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln

Auftraggeber:

Bearbeitung im Rahmen des Generalauftrags

Interne Auftragsnummer:

GA14-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieses Arbeitspapier wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang D dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Karla Bergerhoff, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group am Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf
- Maria-Inti Metzendorf, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group am Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf
- Bernd Richter, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group am Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf

Das IQWiG dankt den extern Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG¹

- Marco Knelangen
- Elke Hausner
- Ulrike Seay
- Sibylle Sturtz
- Elke Vervölgyi
- Siw Waffenschmidt

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	3
3 Projektbearbeitung	4
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	4
3.2 Änderungen Arbeitspapier im Vergleich zur Projektskizze	4
4 Methoden	5
4.1 Erfassung und Analyse der Referenzen relevanter Studien in Dossiers	5
4.1.1 Datenbasis	5
4.1.2 Datenerfassung	5
4.1.3 Informationssynthese und -analyse	6
4.2 Vergleich von Studienregistern bezüglich des Informationsgehaltes der Registereinträge	6
4.2.1 Auswahl der Studien und Erhebung des Informationsgehaltes.....	6
4.2.2 Informationssynthese und -analyse	6
4.3 Entwicklung und Überprüfung von wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchvarianten in den Studienregistern CT.gov, ICTRP und EU-CTR	7
4.3.1 Entwicklung der Suchvarianten.....	7
4.3.1.1 Festlegung der Suchbegriffe	7
4.3.1.2 Berücksichtigung unterschiedlicher Suchfunktionen und -optionen der Studienregister	8
4.3.2 Überprüfung der wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchvarianten.....	9
4.3.3 Bedeutung von Such-Features in den Studienregistern CT.gov und ICTRP	9
4.3.4 Informationssynthese und -analyse	10
5 Ergebnisse	12
5.1 Ergebnisse aus der Erfassung und Analyse der Referenzen relevanter Studien in Dossiers	12
5.1.1 Verfügbarkeit der Studien in bibliografischen Datenbanken	12
5.1.2 Verfügbarkeit der Studien in Studienregistern	13
5.1.3 Vergleich der Studienregister hinsichtlich der Verfügbarkeit der Studien	15

5.2	Ergebnisse zum Vergleich von Studienregistern bezüglich des Informationsgehaltes der Registereinträge	16
5.3	Ergebnisse zur Entwicklung und Überprüfung von wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchvarianten in Studienregistern CT.gov, ICTRP und EU-CTR.....	19
5.3.1	Entwicklung der wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchvarianten.....	19
5.3.1.1	Entwicklung der wirkstoffbezogene Suchvarianten	19
5.3.1.2	Entwicklung der indikationsbezogene Suchvarianten	20
5.3.2	Überprüfung der wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchvarianten.....	22
5.3.2.1	Güte der Suchvarianten.....	22
5.3.2.1.1	Güte der wirkstoffbezogenen Suchvarianten	22
5.3.2.1.2	Nicht erfasste Registereinträge wirkstoffbezogener Suchvarianten	23
5.3.2.1.3	Güte der indikationsbezogenen Suchvarianten	24
5.3.2.1.4	Nicht erfasste Registereinträge indikationsbezogener Suchvarianten	26
5.3.2.2	Bedeutung von Such-Features für Suchen in den Studienregistern CT.gov und ICTRP	27
5.3.3	Zusammenfassung zu den wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchvarianten	29
6	Diskussion.....	31
7	Fazit.....	37
8	Literatur	38
	Anhang A – Suchfunktionen in Studienregistern	44
	Anhang B – IQWiG Dossierbewertungen.....	45
	Anhang C – Güte der Suchvarianten in den Studienregistern CT.gov, ICTRP und EU-CTR.....	47
	Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....	57

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Berücksichtigung der registerspezifischen Suchfunktionen	8
Tabelle 2: Suchoptionen der Studienregister für wirkstoff- und indikationsbezogene Suchen	9
Tabelle 3: Anzahl Referenzen aus bibliografischen Datenbanken.....	13
Tabelle 4: Studien mit Referenzen aus bibliografischen Datenbanken.....	13
Tabelle 5: Studien mit Studienregistereinträgen	14
Tabelle 6: Studien ohne Studienregistereintrag	15
Tabelle 7: Anzahl Studienregistereinträge in den unterschiedlichen Studienregistern.....	16
Tabelle 8: Exemplarisch ausgewählte Studien mit Registernummern (n = 10).....	17
Tabelle 9: Zusammenfassung: Einschätzung zum Informationsgehalt Ausführlichkeit der Registereinträge.....	18
Tabelle 10: Anzahl der Registereinträge zur Bildung der Testsets je Wirkstoff und Wirkstoffkombination	19
Tabelle 11: Suchvarianten zum Wirkstoff Ipilimumab (Beispiel).....	20
Tabelle 12: Anzahl der Registereinträge zur Bildung der Testsets je Indikation.....	21
Tabelle 13: Güte der Suchvarianten zu wirkstoffbezogenen Suchvarianten [wirkstoffübergreifende Auswertung].....	23
Tabelle 14: Nicht erfasste Studienregistereinträge.....	24
Tabelle 15: Güte der Suchvarianten zu indikationsbezogenen Suchvarianten (plausible Suchbegriffe) [indikationsübergreifende Auswertung].....	25
Tabelle 16: Güte der Suchvarianten zu indikationsbezogenen Suchvarianten (textanalytisch abgeleitete Suchbegriffe) [indikationsübergreifende Auswertung].....	26
Tabelle 17: Ergebnis der Prüfung der Synonymfunktion.....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Vorgehen bei der Prüfung der Such-Features in CT.gov und ICTRP	10
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CT.gov	ClinicalTrials.gov
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Clinical Trials Database
FDA	Food and Drug Administration
FDAAA801	Food and Drug Administration Amendments Act 801
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NIH	National Institute of Health
pU	pharmazeutische Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Kurzfassung

Im Rahmen des Generalauftrags wurde das Thema „Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln“ bearbeitet.

Fragestellung

Ziele der Untersuchung sind:

Die Verfügbarkeit von RCTs zu Arzneimitteln in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern zu analysieren.

Der Vergleich von Studienregistern bezüglich des Informationsgehalts der Registereinträge anhand exemplarisch ausgewählter Studien.

Die Entwicklung und Überprüfung von Suchvarianten in den Studienregistern CT.gov, ICTRP und EU-CTR. Darüber hinaus wird die Bedeutung von Such-Features (wie Synonymsuche) in Studienregistern für das Erfassen von Einträgen betrachtet.

Methoden

Aus Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wurden als relevant angegebene RCT zu direkten und indirekten Vergleichen erfasst. Studienbezogene Informationen wie bibliografische Angaben und Studienregistereinträge wurden aus den Dossiers extrahiert. Über die Verschlagwortung der zugehörigen Dossierbewertungen wurde eine inhaltliche Zuordnung der Studien zu Wirkstoffen und Indikationen erreicht.

Erfassung und Analyse der Referenzen relevanter Studien in Dossiers

Die erhobenen Daten wurden hinsichtlich der Verfügbarkeit der bibliografischen Angaben und angegebener Studienregistereinträge ausgewertet. Dabei erfolgte die Ermittlung des Anteils der Studien ohne identifizierten Registereintrag bzw. bibliografischer Referenz, sowie eine vergleichende Darstellung der Studienregister bzw. bibliografischen Datenbanken nach verfügbaren Studienregistereinträgen bzw. bibliografischer Referenzen.

Vergleich von Studienregistern bezüglich des Informationsgehaltes der Registereinträge

Einträge aus den Studienregistern CT.gov und EU-CTR zu 10 exemplarisch ausgewählten Studien wurden bezüglich des Informationsgehalts zur Studienmethodik, zu Studienergebnissen und zu allgemeinen Angaben verglichen.

Entwicklung und Überprüfung von wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchvarianten in den Studienregistern CT.gov, ICTRP und EU-CTR

Es wurden wirkstoff- und indikationsbezogene Suchvarianten für die Studienregister CT.gov, EU-CTR und ICTRP entwickelt und überprüft. Die Überprüfung erfolgte mit sogenannten Testsets und beschränkte sich auf solche Wirkstoffe beziehungsweise Indikationen, für die mehr als 3 Einträge in dem jeweiligen Studienregister zur Verfügung standen.

Die Auswahl der Suchbegriffe erfolgte mit der Verwendung des Wirkstoffnamens für die interventionsbezogenen Suchen. Für die indikationsbezogenen Suchen erfolgte die Auswahl zum einen durch eine plausible Ableitung anhand der Verschlagwortung der jeweiligen Dossierbewertungen. Zum anderen wurden für weitere indikationsbezogene Suchen textanalytisch abgeleitete Suchbegriffe verwendet.

Die Suchvarianten wurden entsprechend den Suchoptionen der Studienregister (Basis-Suche, Fortgeschritten: Intervention/Indikation, Fortgeschritten: Titel) überprüft. Im Gegensatz zu CT.gov und ICTRP bietet das EU-CTR nur eine Basis-Suche als mögliche Option. Die Güte (Sensitivität, Präzision) der Suchvarianten in den unterschiedlichen Studienregistern wurde je Wirkstoff bzw. Indikation auf Basis der einzelnen Testsets sowie wirkstoff- bzw. indikationsübergreifend bestimmt.

Darüber hinaus erfolgte eine Auswertung dahingehend, ob die Suchbegriffe der Suchvarianten das Auffinden der einzelnen Registereinträge unmittelbar ermöglicht haben oder auf bestimmte Such-Features (z. B. Synonymfunktion) zurückzuführen war.

Ergebnisse

Verfügbarkeit der Studien in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern

Aus Dossiers zu 68 IQWiG-Dossierbewertungen wurden 362 Studien erfasst. Bibliografische Referenzen lagen in den Dossiers insgesamt zu 308 Studien vor, bei den 203 Studien mit einem neu zugelassenen Arzneimittel war dies bei 151 Studien gegeben.

Der größte Teil der angegebenen bibliografischen Referenzen war in PubMed indexiert. Bei den in weiteren bibliografischen Datenbanken indexierten Referenzen handelte es sich häufig um Abstracts zu Kongressbeiträgen.

Insgesamt lag zu 287 der Studien mindestens ein Studienregistereintrag vor, folglich gab es zu 75 Studien keinen dokumentierten Studienregistereintrag.

Bei den Studien mit einem zu bewertenden Arzneimittel war dies bei 13 Studien der Fall. Für 2 dieser Studien ließ sich bei weiterer Prüfung eine Studienregistrierung in CT.gov ermitteln. Bei den verbliebenen 11 Studien handelte es sich in 2 Fällen nicht um RCT. Für keine der weiteren 9 Studien ergaben explorative Suchen in CT.gov, EU-CTR und ICTRP Hinweise auf eine Registrierung. Gemeinsam ist diesen Studien, dass sie vor 2005 endeten. Für das Studienregister CT.gov konnte festgestellt werden, dass allein für die 11 Studien keine Registrierung in diesem Register vorlag. Für alle weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel fanden sich Einträge in CT.gov.

Informationsgehalt der Studienregistereinträge

Informationen zu den Studien in den Registern CT.gov und EU-CTR waren hinreichend ausführlich, um über die potenzielle Relevanz einer Studie (potenziell relevant oder sicher nicht relevant) für die Dossierbewertung zu entscheiden. Ergebnisberichte lagen nur im CT.gov vor.

Entwicklung und Überprüfung von Suchvarianten in Studienregistern

Es wurden Suchvarianten überprüft zu: 18 Wirkstoffen im CT.gov, 5 im EU-CTR und 12 im ICTRP sowie 13 Indikationen im CT.gov, 3 im EU-CTR 10 im ICTRP.

Über alle Studienregister und Suchvarianten hinweg können folgende Aussagen zusammenfassend getroffen werden:

Wirkstoffbezogene Suchvarianten

- Eine sensitive Suche sollte neben dem Wirkstoffnamen den entsprechenden Wirkstoffcode enthalten. Dies ist insbesondere im EU-CTR und ICTRP notwendig, da ohne den Wirkstoffcode im EU-CTR 6 von 24 (25 %) und im ICTRP 25 von 68 (37 %) Registereinträgen nicht zu identifizieren waren.

Indikationsbezogene Suchvarianten

- Mit einem plausibel abgeleiteten Begriff zur Indikation konnten sensitive Suchen in CT.gov umgesetzt werden, im ICTRP war dies nur eingeschränkt möglich.
- Mit textanalytisch abgeleiteten Suchbegriffen ließen sich über alle Studienregister hinweg hohe Sensitivitäten erzielen.

Suchoptionen

- Eine Suche im Feld „Titel“ bildete keine Option, für sensitive Suchen. Eine Suche mit den Wirkstoffnamen im Titel erzielte beispielsweise im ICTRP lediglich eine Sensitivität von 33 % (95 %-KI [21 %; 47 %]).
- Zwischen der Basis-Suche und Fortgeschrittenen-Suche (Feld: Intervention bzw. Indikation) in CT.gov und dem ICTRP ließen sich jeweils registerintern nur geringe Unterschiede im Hinblick auf Sensitivität und Präzision feststellen.

Bedeutung von Such-Features in den Studienregistern CT.gov und ICTRP

- In CT.gov sowie im ICTRP wurden in einem bedeutenden Maß Studienregistereinträge durch datenbankeigene Such-Features (wie Synonymsuche) identifiziert. So wurden in CT.gov bei der wirkstoffbezogenen Suche 24 % und bei der indikationsbezogenen Suche (plausibel) 20 % der Studienregistereinträge nicht unmittelbar durch die ausgewählten Suchbegriffe gefunden.
- Die Such-Features funktionieren in CT.gov überzeugender als im ICTRP. Im ICTRP wurden bei der wirkstoffbezogenen Suche 16 % und bei der indikationsbezogenen Suche (plausibel) 8 % der Studienregistereinträge nicht unmittelbar durch die ausgewählten Suchbegriffe gefunden.

Studienregister

- CT.gov: Basis- und Fortgeschrittenen-Suche (Feld: Intervention bzw. Indikation) ermöglichten mit einzelnen Begriffen (Wirkstoffname, plausibel abgeleiteter Begriff zur Indikation) sensitive Suchen.

- ICTRP: Basis- und Fortgeschrittenen-Suche (Feld: Intervention bzw. Indikation) sind möglich, wobei die Fortgeschrittenen-Suche in 2 Fällen Fehlermeldungen produzierte. Mehrere Suchbegriffe waren für sensitive Suchen notwendig (wirkstoffbezogene Suche: neben Wirkstoffnamen entsprechender Wirkstoffcode; indikationsbezogene Suche: textanalytisch abgeleitete Begriffe)
- EU-CTR: Aufgrund der geringen Datengrundlage ließen sich keine verlässlichen Aussagen treffen. Jedoch sollte eine wirkstoffbezogene Suche neben dem Wirkstoffnamen den entsprechenden Wirkstoffcode enthalten.

Fazit

Verfügbarkeit von Studien in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern

Allein durch eine Suche in dem Studienregister CT.gov lassen sich alle relevanten RCTs zu neu zugelassenen Arzneimitteln identifizieren. Für einen solchen Fall kann auf eine zusätzliche bibliografische Recherche (z. B. in PubMed) verzichtet werden.

Ist jedoch das vorrangige Ziel, alle verfügbaren Studiendaten zu identifizieren, müssen neben weiteren Studienregistern weitere Suchquellen wie bibliografische Datenbanken und Herstellerunterlagen berücksichtigt werden.

Vergleich von Studienregistern bezüglich des Informationsgehaltes der Registereinträge

Informationen zu den Studien in den Registern CT.gov und EU-CTR waren in der Regel hinreichend ausführlich, um über die potenzielle Relevanz einer Studie (potenziell relevant oder sicher nicht relevant) für die Dossierbewertung zu entscheiden.

Entwicklung und Überprüfung von wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchvarianten in den Studienregistern CT.gov, ICTRP und EU-CTR

In CT.gov kann mit einzelnen Suchbegriffen (Wirkstoffname, plausibel abgeleiteter Suchbegriff zur Indikation) gesucht werden. Es können die Suchoptionen „Basis“ und „Fortgeschritten“ angewendet werden. Es sollte dann geprüft werden, ob den Suchbegriffen Synonyme hinterlegt werden, um ggf. Anpassungen vorzunehmen.

Im ICTRP und EU-CTR sollte die Suche mehrere Suchbegriffe zur Indikation und für die Intervention Wirkstoffname und -code beinhalten. Gleichzeitig ist darauf zu achten, dass nicht zu komplexe Suchanfragen ausgeführt werden, da diese Register sonst Fehlermeldungen produzieren.

Schlagwörter: Informationsspeicherung und -retrieval, Register

Keywords: Information Storage and Retrieval, Registries

1 Hintergrund

Eine wesentliche Voraussetzung für die Validität einer Nutzenbewertung ist die vollständige Verfügbarkeit der Ergebnisse aller durchgeführten Studien [1]. Eine Bewertung, die auf unvollständigen, ggf. selektiv zusammengestellten Daten beruht, kann ein verzerrtes Ergebnis liefern [2]. Die Verzerrung der publizierten Evidenz durch Publication Bias und Outcome Reporting Bias wurde umfangreich beschrieben [3-5].

Um die Auswirkungen dieser Verzerrung minimieren zu können, ist im Rahmen einer systematischen Informationsbeschaffung die Suche nach publizierten und unpublizierten Daten von Bedeutung [1]. Für Dossierbewertungen bedeutet dies zum einen, die Informationsbeschaffung in den von pharmazeutischen Unternehmen (pU) vorgelegten Dossiers einzuschätzen sowie ggf. die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools durch eigene Suchen zu überprüfen. Publikationen zu Studien werden in der Regel über eine Recherche in bibliografischen Datenbanken wie MEDLINE oder Embase identifiziert. Durch weitere Datenquellen können unpublizierte Studien bzw. Daten identifiziert bzw. erschlossen werden. Bei der Suche nach unpublizierten Studien beziehungsweise Daten kann auf Studienregister zurückgegriffen werden [6-8].

Studienregister haben in den vergangenen Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen. Das International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) fordert seit 2005 die prospektive Registrierung von Studien als Voraussetzung für eine Veröffentlichung in Fachzeitschriften [9]. Seit 2007 gibt es in den USA mit dem Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA801) die gesetzliche Verpflichtung, klinische Studien zu registrieren sowie ihre Studienergebnisse zu veröffentlichen [10].

Das Studienregister ClinicalTrials.gov (CT.gov) des National Institute of Health (NIH) bildet ein US-amerikanisches nationales Studienregister, das die Anforderungen des FDAAA801 adressiert. Demnach müssen hier nahezu alle klinischen Studien zu Arzneimitteln, Biologika und Medizinprodukten, die in den Regulierungsbereich der FDA fallen, binnen einer Frist von in der Regel nicht später als 21 Tage nach Studienbeginn registriert werden. Weiter sieht der FDAAA801 die Veröffentlichung von Studienergebnissen binnen einer Frist von längstens einem Jahr nach Studienabschluss vor beziehungsweise 30 Tage nach Zulassung [10]. Aktuell (Stand: 17.12.2015) führt CT.gov mehr als 204 730 Studien auf [11].

Die European Medicines Agency (EMA) macht einen Teil der Inhalte des EudraCT, das von den Arzneimittelbehörden der Mitgliedstaaten der Europäischen Union genutzt wird, öffentlich zugänglich. Die öffentlichen Inhalte sind über das EU Clinical Trials Register (EU-CTR) durchsuchbar. Aktuell (Stand: 17.12.2015) weist das EU-CTR mehr als 27 000 klinische Studien aus [12].

Bei dem International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) der WHO handelt es sich um ein Metaregister. Dieses Register nimmt keine Registrierung einzelner Studien vor, vielmehr stellt es gebündelt die übermittelten Inhalte primärer Studienregister zu

Verfügung. Aktuell (Stand: 18.01.2016) sind dies Einträge zu mehr als 302 900 Studien aus 16 Studienregistern, darunter das CT.gov und EU-CTR [13].

In diesen oben erwähnten Studienregistern und in der auf EU-CTR basierenden Datenbank über klinische Prüfungen in Deutschland (PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen) ist der pU im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet, seine Recherche durchzuführen, um abgeschlossene wie auch laufende oder abgebrochene Studien zu identifizieren und diese im eingereichten Dossier anzugeben. Das Institut selbst überprüft wiederum diese Informationsbeschaffung unter formalen und inhaltlichen Gesichtspunkten. Abhängig vom Ergebnis der Überprüfung folgen unter Umständen eigene Recherchen in Studienregistern zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools. Während das methodische Vorgehen systematischer bibliografischer Literaturrecherchen vergleichsweise gut untersucht ist und in Bezug auf zahlreiche methodische Schwierigkeiten standardisiert ist [7], bergen Suchen in Studienregistern zahlreiche Herausforderungen, für die wenig empirische Evidenz besteht. Die Durchführung und Dokumentation der Suchen in Studienregistern wird derzeit in entsprechenden Handbüchern oder Manualen zur Informationsbeschaffung nur nachrangig thematisiert [7,14].

Nach über 3 Jahren Erfahrungen mit der Überprüfung der Informationsbeschaffung im Rahmen der Dossierbewertung sind verschiedene methodische Fragen bezüglich der Suche in Studienregistern offen. So sprechen zum Beispiel bisher gemachte Erfahrungen dafür, dass bei direkten Vergleichen auf Basis von RCTs eine Suche in Studienregistern zur Überprüfung der Vollständigkeit des jeweiligen Studienpools ausreichend erscheint und auf eine bisher übliche eigene bibliografische Literaturrecherche verzichtet werden könnte. Darüber hinaus gibt es einige offene Fragen in Bezug auf die Auswahl der Studienregister, die Auswahl von adäquaten Suchbegriffen und die Umsetzung von Suchanfragen in den jeweiligen Suchoberflächen der Studienregister.

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

Die Verfügbarkeit von RCTs zu Arzneimitteln in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern zu analysieren.

Der Vergleich von Studienregistern bezüglich des Informationsgehalts der Registereinträge anhand exemplarisch ausgewählter Studien.

Die Entwicklung und Überprüfung von Suchvarianten in den Studienregistern CT.gov, ICTRP und EU-CTR. Darüber hinaus wird die Bedeutung von Such-Features (wie Synonymsuche) in Studienregistern für das Erfassen von Einträgen betrachtet.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Im Rahmen des Generalauftrags wurde das Thema „Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln“ bearbeitet. Bearbeitungsbeginn war der 12.02.2014.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Änderungen Arbeitspapier im Vergleich zur Projektskizze

Die Formulierung des Titels und der Ziele wurde sprachlich präzisiert. Das Vorgehen zum Vergleich des Informationsgehalts der Registereinträge sowie das Vorgehen zur Betrachtung von Such-Features (z. B. Synonym-Suchen) wurden konkreter beschrieben und operationalisiert. Die Bildung von Testsets zur Überprüfung der Suchvarianten wurde auf solche Wirkstoffe bzw. Indikationen eingeschränkt, für die im jeweiligen Studienregister mehr als 3 Registereinträge zur Verfügung standen. Es erfolgte eine ergänzende Sichtung nicht erfasster Studienregistereinträge.

4 Methoden

4.1 Erfassung und Analyse der Referenzen relevanter Studien in Dossiers

4.1.1 Datenbasis

Aus den vom IQWiG bewerteten Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wurde die für die Projektbearbeitung erforderliche Datengrundlage geschaffen.

Als Grundlage dienten die Studien aus den bewerteten Dossiers, die Studienpools zu „RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ oder zu „Studien für indirekte Vergleiche“ tabellarisch präsentierten. Die Anforderungen an die Dossiers sehen vor, dass entsprechende Angaben im Modul 4 zum jeweiligen Anwendungsgebiet zu machen sind. Ergänzt wurden die studienbezogenen Informationen mit Angaben aus den zugehörigen Dossierbewertungen.

Nicht berücksichtigt wurden Bewertungen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dabei handelt es sich um Bewertungen zu sogenannten Orphan Drugs, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind.

4.1.2 Datenerfassung

Die erforderlichen Informationen aus den Dossiers und Dossierbewertungen wurden nach vorgegebener Datenstruktur extrahiert.

Jede Studie bildete einen Datensatz. Informationen zur Studienbenennung und Art des Vergleichs wurden den Dossiers entnommen. Die Angaben zur Indikation und Intervention wurden der Verschlagwortung der zugehörigen Dossierbewertungen entnommen. Diese Angaben ermöglichten eine indikations- beziehungsweise interventionsbezogene Zuordnung einzelner relevanter Studien und die Bildung sogenannter Testsets für die Überprüfung der Suchvarianten in Studienregistern (siehe Abschnitt 4.3).

Details zu den Referenzen relevanter Studien der Dossiers und Dossierbewertungen wurden erfasst. Hierfür wurde für jede Publikation die Accession-Number in PubMed identifiziert und dokumentiert. Sofern die Publikation nicht in PubMed indexiert war, erfolgte die Suche nachfolgend in Embase und Central. Des Weiteren wurden die Studienregisternummern der Studien dokumentiert. Angaben zu den Referenzen finden sich im jeweiligen Dossier nach der Dokumentvorlage zum Modul 4 [15] in der Regel in der jeweiligen Tabelle zum Studienpool der entsprechenden Abschnitte:

- „4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“
- „4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche“

Studien, die im Dossier für die Durchführung indirekter Vergleiche herangezogen wurden, wurden für die Untersuchung nur berücksichtigt, wenn sie tabellarisch präsentiert wurden. Studienpools zu „4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte

vergleichende Studien“ und „4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen“ wurden nicht betrachtet.

4.1.3 Informationssynthese und -analyse

Es erfolgte eine Auswertung der erhobenen Daten. Dazu wurden folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

- Ermittlung des Anteils der Studien ohne identifizierten Registereintrag bzw. bibliografische Referenz.
- Vergleichende Darstellung der Studienregister bzw. bibliografischen Datenbanken nach verfügbarem Studienregistereintrag bzw. bibliografischer Referenz.

4.2 Vergleich von Studienregistern bezüglich des Informationsgehaltes der Registereinträge

4.2.1 Auswahl der Studien und Erhebung des Informationsgehaltes

Die Inhalte der Einträge in den verschiedenen Studienregistern wurden für ausgewählte Studien exemplarisch gegenübergestellt. Dazu wurden aus den Studien, die den Angaben der Dossiers zufolge Einträge in wenigstens 2 der Register CT.gov, ICTRP oder EU-CTR vorwiesen, exemplarisch 10 Studien ausgewählt. Einträge aus dem Metaregister ICTRP wurden nur dann berücksichtigt, wenn der ursprüngliche Eintrag nicht auf die Studienregister CT.gov oder EU-CTR zurückging. Es wurde untersucht, ob die Studienregistereinträge aus den verschiedenen Registern unterschiedliche Informationen enthalten und ob sich aufgrund der Angaben in den Registern eine Einschätzung der potenziellen Relevanz einer Studie für die Nutzenbewertung treffen lässt. Konkret wurden für die Kategorie Studienmethodik 11 Items und für die Kategorie Studienergebnisse 7 Items untersucht. Die Sichtung erfolgte durch 2 Personen.

4.2.2 Informationssynthese und -analyse

Es erfolgte eine Auswertung der erhobenen Daten. Dazu wurden folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

- Vergleichende Darstellung der Studienregister nach Informationsgehalt der Registereinträge.
- Einschätzung zur potenziellen Relevanz der Studien für die Dossierbewertung auf Basis der jeweiligen Registereinträge.

4.3 Entwicklung und Überprüfung von wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchvarianten in den Studienregistern CT.gov, ICTRP und EU-CTR

4.3.1 Entwicklung der Suchvarianten

Auf der Basis der im Abschnitt 4.1 erfassten Daten wurden relevante Suchbegriffe abgeleitet und Suchvarianten für die Studienregister CT.gov, ICTRP und EU-CTR festgelegt. Im Vordergrund standen dabei Suchanfragen, die auf Interventionen, in diesem Fall Arzneimittel, abzielen sowie indikationsbezogene Suchanfragen.

Bei der Suche nach Arzneimitteln in Studienregistern werden standardmäßig Begrifflichkeiten zum Wirkstoff verwendet. Ergeben sich daraus zu viele Treffer, erfolgt in der Regel eine Einschränkung auf die Indikation. Jedoch ist unklar, wie umfangreich diese Suchen in Bezug auf die verwendeten Begrifflichkeiten erfolgen sollen. Deshalb wurden im vorliegenden Projekt geeignete Suchvarianten (wirkstoff- und indikationsbezogen) erstellt und anschließend überprüft.

In einem ersten Schritt wurden in Betracht kommende Suchbegriffe ausgewählt. Diese wurden dann unter Berücksichtigung möglicher Suchoption und entsprechender Funktionalität der Studienregister als Suchvarianten festgelegt.

Die Überprüfung für Suchvarianten erfolgt mittels sogenannter Testsets. Die Bildung von Testsets zur Überprüfung der jeweiligen wirkstoff- oder indikationsbezogenen Suchvarianten ist möglich, wenn sich Studienregistereinträge zu relevanten Studien bestimmten Wirkstoffen und Indikationen zuordnen lassen. Allerdings ist die Überprüfung nur dann sinnvoll, wenn ein entsprechend umfangreiches Testset vorliegt. Vor diesem Hintergrund wurde sich darauf beschränkt, nur solche Suchvarianten zu bilden und zu überprüfen, denen im jeweiligen Studienregister mehr als 3 Registereinträge für ein Testset zugeordnet werden konnten.

Die Suchvarianten wurden in den Studienregistern als Suchanfrage ausgeführt und gegen die Testsets dahin gehend überprüft, ob sich damit die entsprechenden Registereinträge erfassen lassen. Hieraus konnten unter anderem Aussagen zur Güte der entsprechenden Suchvarianten abgeleitet werden.

4.3.1.1 Festlegung der Suchbegriffe

Für die Überprüfung einer standardisierten wirkstoffbezogenen Suche wurde der Wirkstoffname verwendet, dieses Vorgehen leitete sich aus der vom IQWiG angewandten standardisierten Suche nach Arzneimitteln in bibliografischen Datenbanken ab. Eine Suche erfolgte dabei durch die englische Schreibweise ohne Zusatz, z. B. Abirateronacetat > „abiraterone“.

Für die Überprüfung einer standardisierten indikationsbezogenen Suche kamen 2 Varianten zur Auswahl der Suchbegriffe zur Anwendung. Bei der einen Variante wurde der plausibelste Suchbegriff durch eine knappe englische Schreibweise festgelegt, z. B. breast cancer. Bei der

anderen Variante erfolgte die Auswahl der Suchbegriffe auf Grundlage einer Textanalyse von Referenzen der entsprechenden Studien aus bibliografischen Datenbanken.

Alle Suchbegriffe wurden vor der durchzuführenden Überprüfung festgelegt. Die Auswahl erfolgte im Konsens von mindestens 2 Personen.

4.3.1.2 Berücksichtigung unterschiedlicher Suchfunktionen und -optionen der Studienregister

Im Vergleich zu bibliografischen Datenbanken lassen die unterschiedlichen Studienregister die Formulierung komplexer Suchstrategien nicht zu und unterscheiden sich deutlich hinsichtlich möglicher Suchfunktionen (wie Trunkierung, Boole'sche Operatoren und hinterlegte Synonymsuche). Die Tabellen in Anhang A verdeutlichen die unterschiedlichen Suchfunktionen. Hinzu kommt, dass die Exportmöglichkeiten interessierender Datensätze sich hinsichtlich des Informationsumfangs, der Datenstruktur und des Dateiformats jeweils deutlich unterscheiden.

Es war vorgesehen, die wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchen mit den Suchbegriffen (siehe Abschnitt 4.3.1.1) in den unterschiedlichen Suchoptionen (wie Basis-Suche oder Fortgeschrittenen-Suche, siehe Tabelle 2) unter Berücksichtigung der spezifischen Suchfunktionen des jeweiligen Studienregisters auszuführen.

Die in den jeweiligen Studienregistern verfügbaren Suchfunktionen (siehe Tabelle 1) wurden weitestgehend bei der Suchvariantenentwicklung berücksichtigt.

Tabelle 1: Berücksichtigung der registerspezifischen Suchfunktionen

Suchfunktionen in CT.gov	Suchfunktionen in ICTRP	Suchfunktionen in EU-CTR
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Boole'sche Operatoren ▪ keine Trunkierung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Boole'sche Operatoren, ohne Klammern ▪ Trunkierung vermeiden (da Synonymsuche deaktiviert wird) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Boole'sche Operatoren ▪ Trunkierung möglich
CT.gov: ClinicalTrials.gov; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal		

Aus der Kombination eines standardisierten Suchbegriffs und der vorgegebenen Suchoption sowie einer festgelegten Suchfunktion des jeweiligen Studienregisters ergab sich eine Suchvariante.

Tabelle 2: Suchoptionen der Studienregister für wirkstoff- und indikationsbezogene Suchen

Studienregister	Suchoption	Bezeichnung im Studienregister
CT.gov	Basis-Suche	„Search Terms“
	Fortgeschritten: Intervention bzw. Indikation	„Interventions“ bzw. „Conditions“
	Fortgeschritten: Titel	„Title Acronym/Titles“
EU-CTR	Basis-Suche	Homepage ^a
	Fortgeschritten: Intervention bzw. Indikation	n. a.
	Fortgeschritten: Titel	n. a.
ICTRP	Basis-Suche	Homepage ^a
	Fortgeschritten: Intervention bzw. Indikation	„Intervention“ bzw. „Condition“
	Fortgeschritten: Titel	„Title“
a: Das Suchfeld der Basissuche ist auf der jeweiligen Startseite nicht genauer bezeichnet. CT.gov: ClinicalTrials.gov; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; n. a.: nicht anwendbar, Option nicht vorhanden		

Wie oben ausgeführt und in Tabelle 2 dargestellt, resultierten hieraus zu jedem Suchbegriff maximal 7 Suchvarianten: in den Studienregistern CT.gov und dem ICTRP jeweils 3 sowie eine in EU-CTR.

Alle Suchvarianten zu den ausgewählten Suchbegriffen wurden vor der durchzuführenden Überprüfung der Suchvarianten festgelegt. Eine Kontrolle der korrekten Festlegungen erfolgte sowohl institutsintern durch eine weitere Person sowie durch externe Sachverständige.

4.3.2 Überprüfung der wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchvarianten

Die Überprüfung erfolgte in den Studienregistern CT.gov sowie dem ICTRP und EU-CTR, sofern im jeweiligen Register Einträge zu relevanten Studien zur interessierenden Indikation oder Intervention in ausreichender Zahl vorlagen (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden Suchen gemäß den Suchvarianten in den Studienregistern ausgeführt. Jedes Suchergebnis wurde gegen ein Testset überprüft. Dieses basierte bei wirkstoffbezogenen Suchen auf den unter Abschnitt 4.1.2 erfassten Studienregistereinträgen zu relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel der direkten und indirekten Vergleiche aus den Dossiers. Bei den indikationsbezogenen Suchen wurde das Testset aus erfassten Studienregistereinträgen zu relevanten Studien der direkten und indirekten Vergleiche aus den Dossiers gebildet.

Details zu jeder Suche wurden festgehalten. Dies waren das Datum, die Trefferzahl sowie die durch die jeweilige Suchoberfläche aktivierten Synonyme. Weiter wurden die Anzahl der im Testset enthaltenen Einträge sowie die Anzahl der durch die Suche identifizierten Einträge festgehalten. Im Fall eines nicht identifizierten Eintrags wurde dieser dokumentiert.

4.3.3 Bedeutung von Such-Features in den Studienregistern CT.gov und ICTRP

Studienregister verfügen über verschiedene Such-Features, die eine umfassende Suche unterstützen sollen. Dazu gehört das automatisierte Einbeziehen von Synonymen. Mit dem

Ausführen einer Suchanfrage werden die verwendeten Synonyme in CT.gov und ICTRP mit den Ergebnissen transparent dargestellt und können so gut nachgehalten werden. Des Weiteren bezieht beispielsweise CT.gov automatisch weitere Suchfelder in die Suche ein. Bei Eingabe eines Suchbegriffes, z. B. in das Feld „Conditions“, wird dieser automatisch auch in weiteren Feldern wie Title, Keywords oder Mesh-Terms gesucht.

Es erfolgte eine Auswertung dahin gehend, ob die ausgewählten Suchbegriffe der Suchvarianten das Auffinden der einzelnen Registereinträge unmittelbar ermöglicht haben oder ob auf die Identifikation z. B. durch eine Synonymfunktion geschlossen werden kann. Hierzu wurden die mit den Überprüfungen der Suchvarianten angegebenen Synonyme erfasst. Die Registereinträge des jeweiligen Testsets wurden wirkstoff- bzw. indikationsbezogen separat aus jedem Studienregister exportiert. In EndNote wurden diese Datensätze daraufhin überprüft, ob die verwendeten Suchbegriffe in den entsprechenden Feldern zur Intervention und Indikation vorhanden waren (siehe Abbildung 1).

Da im EU-CTR keine transparente Darstellung verwendeter Synonyme zu ausgeführten Suchanfragen erfolgt und im ICTRP Synonyme nur für die fortgeschrittenen Suchoptionen „Intervention“ und „Indikation“ angegeben werden, erfolgt die beschriebene Auswertung nur für die fortgeschrittenen Suchoptionen zur „Intervention“ und „Indikation“ in den Studienregistern CT.gov und ICTRP.

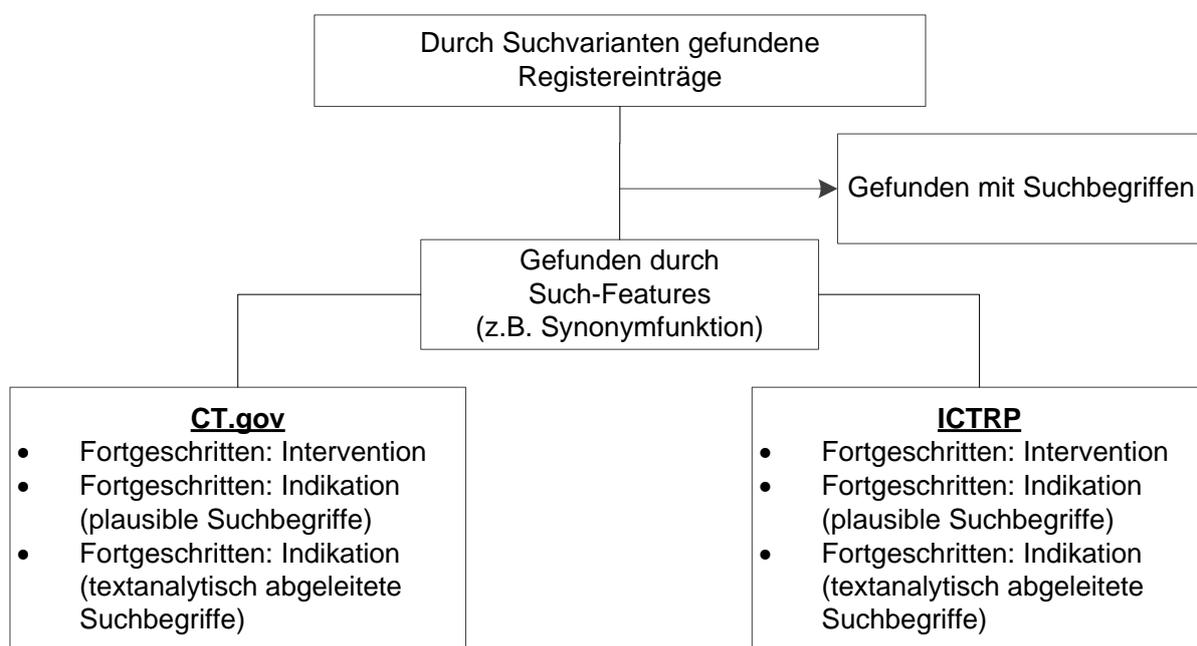


Abbildung 1: Vorgehen bei der Prüfung der Such-Features in CT.gov und ICTRP

4.3.4 Informationssynthese und -analyse

Die abschließende Auswertung der entwickelten Suchvarianten erfolgte mittels statistischer Methoden. Dazu wurden folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

- Erhebung der Anzahl der überprüften standardisierten Suchbegriffe getrennt nach Wirkstoff und Indikation,
- Bestimmung der Güte (Sensitivität, Präzision) für die Suchvarianten je Wirkstoff bzw. Indikation auf Basis der einzelnen Testsets [16],
- Bestimmung der Güte (Sensitivität, Präzision) für die Suchvarianten wirkstoff- bzw. indikationsübergreifend [16],
- Auswertung der Such-Features hinsichtlich der Bedeutung für die Identifikation von Registereinträgen.

Bei der Bestimmung der Güte der Suchvarianten für die Suchvarianten wirkstoff- bzw. indikationsübergreifend wurden die Treffer, die Größen der Testsets und die Anzahl der identifizierten Registereinträge für alle überprüften Suchvarianten aufaddiert und aus diesen Summen die Sensitivität und Präzision berechnet.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse aus der Erfassung und Analyse der Referenzen relevanter Studien in Dossiers

Es wurden Daten aus Dossiers zu 68 IQWiG-Dossierbewertungen (Anhang B) erfasst, die vom 01.01.2011 bis zum 01.07.2014 durch pharmazeutische Unternehmer eingereicht wurden. Zu diesen Dossiers fanden sich in den 83 zugehörigen Anwendungsgebieten tabellarische Angaben zu mindestens einem Studienpool.

Insgesamt wurden Informationen zu 362 Studien erfasst. Darunter waren 203 Studien zu einem zu bewertenden Arzneimittel. Entsprechend handelte es sich bei 159 Studien um solche, die in den Dossiers für indirekte Vergleiche vorgesehen wurden.

Die einzelnen Dossiers berichteten zu den unterschiedlichen Anwendungsgebieten zwischen 1 und 62 Studien, im Mittel waren dies 5 Studien. Gegenstand der Dossiers waren 57 Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen sowie 32 Indikationen (Anhang B).

Bei den Indikationen wurden sehr ausdifferenzierte Entitäten einer übergeordneten Indikation zugeordnet, z. B. „Diabetes Mellitus – Type 1“ & „Diabetes mellitus – Type 2“ zu „Diabetes Mellitus“. Dabei wurde zum einen das Ziel verfolgt, eine korrekte Zuordnung der Studien zu gewährleisten, zum anderen sollte dies ermöglichen, umfangreichere Testsets bilden zu können.

5.1.1 Verfügbarkeit der Studien in bibliografischen Datenbanken

Insgesamt konnten 403 Referenzen aus bibliografischen Datenbanken den Studien zugeordnet werden. Davon bezogen sich 200 Referenzen auf Studien mit einem zu bewertenden Arzneimittel. Der wesentliche Teil dieser Referenzen ist in PubMed indexiert. In 16 Fällen war dies nicht gegeben, für diese lagen zu 14 unterschiedlichen Publikationen Referenzen aus Embase [17-30] vor, in einem Fall handelte es sich um ein Duplikat, aus Central [31] lag eine Referenz vor. Bei keiner dieser Referenzen handelte es sich um eine übliche Volltextpublikation zu RCTs. In einem Fall war es hinsichtlich des Publikations-Typs ein „Letter“ [29], in einem anderen war es ein „Review“ [22], bei allen übrigen Referenzen handelte es sich um „Conference-Abstracts“ [17-21,24-28,30,31], die nicht als Vollpublikation einer umfangreichen Ergebnisdarstellung anzusehen sind.

Tabelle 3: Anzahl Referenzen aus bibliografischen Datenbanken

	alle Studien (N = 362) n	davon Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (N = 203) n
Anzahl Referenzen gesamt	403	200
Anzahl Referenzen aus PubMed	387	190
Anzahl Referenzen aus Embase ^a	15	10
Anzahl Referenzen aus Central ^a	1	0

a: Die Verfügbarkeit der Referenzen in Embase wurde nur dann überprüft, sofern die Publikation nicht in PubMed indexiert war; lag ebenfalls für Embase keine Indexierung vor, erfolgte eine Überprüfung in Central.
n: Anzahl erfasster Studien; n: Anzahl Referenzen aus bibliografischen Datenbanken

Für 308 der 362 insgesamt erfassten Studien war mindestens ein Zitat einer Publikation in den Dossiers aufgeführt, folglich lagen zu 54 Studien keine Referenzen aus bibliografischen Datenbanken vor. Bei den 203 Studien mit einem jeweils zu bewertenden Arzneimittel lag zu 151 Studien mindestens eine Referenz vor, folglich war dies bei 52 Studien nicht der Fall. Somit lagen im Verhältnis für Studien mit einem zu bewertenden Arzneimittel weniger häufig Referenzen zu Publikationen in Fachzeitschriften vor.

Tabelle 4: Studien mit Referenzen aus bibliografischen Datenbanken

	Alle Studien (N = 362) n (%)	Davon Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (N = 203) n (%)
Studien mit Referenzen aus bibliografischen Datenbanken	308 (85)	151 (74)
Studien mit ≥ 1 Referenz aus PubMed	305 (84)	150 (74)
Studien mit ≥ 1 Referenz aus Embase ^a	11 (3)	7 (3)
Studien mit ≥ 1 Referenz aus Central ^a	1 (< 1)	0 (0)

a: Die Verfügbarkeit der Referenzen in Embase wurde nur dann überprüft, sofern die Publikation nicht in PubMed indexiert war, lag ebenfalls für Embase keine Indexierung vor, erfolgte eine Überprüfung in Central.
n: Anzahl erfasster Studien; n: Anzahl der Studien mit Referenzen aus bibliografischen Datenbanken

Mit Blick auf die unterschiedlichen bibliografischen Datenbanken lagen, bezogen auf die einzelnen Studien mit wenigstens einer Referenz, für 3 Studien keine dokumentierten Referenzen aus PubMed vor, sondern nur solche aus Embase [17,27,30]. Bei den Publikationen zu den Embase-Referenzen handelte es sich ausnahmslos um „Conference-Abstracts“ aus dem Jahr 2010.

5.1.2 Verfügbarkeit der Studien in Studienregistern

Für 287 der 362 insgesamt erfassten Studien lag mindestens ein Studienregistereintrag vor, folglich gab es zu 75 Studien keine dokumentierten Einträge zu mindestens einer

Studienregistrierung. Bei den 203 Studien mit einem zu bewertenden Arzneimittel lagen zu 190 Studien Registereinträge vor. Dies war bei 13 Studien entsprechend nicht der Fall.

Tabelle 5: Studien mit Studienregistereinträgen

	Alle Studien (N = 362) n (%)	Davon Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (N = 203) n (%)
Studien mit ≥ 1 Studienregistereintrag	287 (79)	190 (94)
Studien ohne dokumentierten Studienregistereintrag	75 (21)	13 (6)
n: Anzahl erfasster Studien; n: Anzahl der Studien mit beziehungsweise ohne dokumentierten Studienregistereintrag		

Bezüglich der 13 Studien mit einem zu bewertenden Arzneimittel ohne dokumentierten Studienregistereintrag wurden die Angaben in den Dossiers erneut überprüft. Dabei wurde kontrolliert, ob sich in den Abschnitten zu den Ergebnissen der Informationsbeschaffung Hinweise auf zugehörige Studienregistereinträge ergaben, die in der Tabelle zum Studienpool unter Umständen nicht angegeben worden waren. Zudem wurden die Angaben zum Zeitraum der Studiendurchführung und zum Studiendesign aus den Tabellen in den Dossiers mit den Angaben zu den Studiencharakteristika erfasst.

Für 2 Studien hat diese erneute Überprüfung ergeben, dass in den entsprechenden Abschnitten zur Informationsbeschaffung zwar jeweils auf Studienregistereinträge verwiesen wird, diese jedoch nicht in der Tabelle zum Studienpool angegeben werden. Bei 2 weiteren Studien geht aus den Angaben zu den Studiencharakteristika hervor, dass es sich um retrospektive nicht interventionelle Beobachtungsstudien handelt. Für keine der verbliebenen 9 Studien haben explorative Suchen in CT.gov, EU-CTR und ICTR Hinweise auf eine Registrierung ergeben. Gemeinsam ist diesen 9 Studien, dass sie vor 2005 endeten. Ergänzend fällt auf, dass 6 der 9 Studien ohne bekannte Studienregistrierung auf ein Dossier [32] bzw. eine Dossierbewertung [33] und somit auf dasselbe zu bewertende Arzneimittel zurückgehen.

Tabelle 6: Studien ohne Studienregistereintrag

Studienname	Dossier-bewertung	Zeitraum der Durchführung ^a	Registereintrag im Studienpool	Studiendesign ^a
3065A1-205	A11-28	06/1999-05/2001	k. A.	RCT
ADVANCE-2	A11-30	06/2007-01/2009	NCT00452530 ^b	RCT
ADVANCE-3	A11-30	05/2007-09/2009	NCT00423319 ^b	RCT
ARA2009	A12-01	2004	k. A.	RCT
CA184-332	A13-44	05/2013	k. A.	Retrospektive, nicht interventionelle Beobachtungsstudie
CA184-338	A13-44	05/2013	k. A.	Retrospektive, nicht interventionelle Beobachtungsstudie
GWMS0001	A12-01	05/2001-07/2002	k. A.	RCT
MCI-196-A01	A13-15	12/2002-06/2004	k. A.	RCT
MCI-196-A02	A13-15	04/2003-11/2004	k. A.	RCT
MCI-196-A03	A13-15	12/2002-07/2004	k. A.	RCT
MCI-196-A04	A13-15	04/2003-11/2004	k. A.	RCT
MCI-196-E06	A13-15	04/2003-07/2003	k. A.	RCT
MCI-196-J18	A13-15	07/2002-01/2003	k. A.	RCT

a: Angaben sind den Tabellen zur „Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ in Dossiers zur Nutzenbewertung Modul 4 entnommen.
b: In der Tabelle zum Studienpool sind im Dossier keine exakten Referenzen für Studienregistereinträge angegeben, diese erschließen sich jedoch durch Angaben an anderer Stelle zur Ergebnisdarstellung der Informationsbeschaffung.
k. A.: keine Angaben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die verbliebenen 62 Studien, für die ebenfalls kein Studienregistereintrag dokumentiert war, wurde der Studienregistrierung nicht weiter nachgegangen. Bei diesen Studien handelt es sich um solche, die ohne eines der zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden. In der Regel ist in diesen Studien die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Gegenstand der Untersuchung. In den Dossiers werden solche Studien von den pU für die Durchführung indirekter Vergleiche herangezogen. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich häufig um etablierte Therapieverfahren, die schon seit langer Zeit Bestandteil der medizinischen Versorgung sind. Zudem kann es sich dabei auch um nichtmedikamentöse Verfahren handeln. Vor diesem Hintergrund ist eine lückenlose Studienregistrierung dieser Studien nicht zu erwarten, z. B. von Studien zur Therapie mit Metformin bei Diabetes mellitus Typ 2 aus den 1990er-Jahren [34,35]. Die Anforderungen an eine Registrierung gehen maßgeblich auf eine jüngere Entwicklung zurück und unterscheiden sich deutlich je nachdem, ob ein Arzneimittel Untersuchungsgegenstand ist (siehe Kapitel 1).

5.1.3 Vergleich der Studienregister hinsichtlich der Verfügbarkeit der Studien

Bei der Betrachtung der unterschiedlichen Studienregister wurde deutlich, dass Einträge aus dem Register CT.gov am häufigsten angegeben wurden. Dies war bei 282 Studien insgesamt der Fall und bezogen auf die Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden

CT.gov-Einträge bei 189 der 203 RCTs angegeben. Demgegenüber wurde weniger häufig auf Einträge aus dem ICTRP verwiesen. Dies war für 156 Studien insgesamt und für 124 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Fall. Gleichzeitig sind dies deutlich mehr gegenüber den dokumentierten Registereinträgen aus dem EU-CTR mit 45 beziehungsweise 44 Registereinträgen. Lediglich für eine Studie war ein einzelner Eintrag aus einem anderen Studienregister als den 3 vorgenannten Registern dokumentiert.

Tabelle 7: Anzahl Studienregistereinträge in den unterschiedlichen Studienregistern

dokumentierte Studienregistereinträge	alle Studien (N = 362) n (%)	davon Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (N = 203) n (%)
CT.gov	282 (78)	189 (93)
EU-CTR	45 (12)	44 (22)
ICTRP	156 (43)	124 (61)
weitere Studienregister	23 (6)	21 (10)
allein CT.gov	126 (35)	63 (31)
allein EU-CTR	1 ^a (< 1)	1 ^a (< 1)
allein ICTRP	3 (1)	0 (0)
allein weitere Studienregister	1 (< 1)	0 (0)

a: Eine explorative Suche hat eine Registrierung dieser Studie in CT.gov ergeben.
N: Anzahl erfasster Studien; n: Anzahl der Studien mit dokumentiertem Studienregistereintrag; CT.gov: ClinicalTrials.gov; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Für das Studienregister CT.gov ergab sich, dass zu 14 Studien zu einem zu bewertenden Arzneimittel kein Studienregistereintrag aus diesem Register vorlag. Hierzu gehörten wieder dieselben 13 Studien, für die gar kein Eintrag dokumentiert war. Diese wurden bereits in Abschnitt 5.1.2 eingehend betrachtet. So lag lediglich für eine der nach den vorliegenden Daten registrierten RCTs mit einem zu bewertenden Arzneimittel kein Eintrag aus CT.gov vor. Für diese Studie war allein ein Eintrag aus dem Register EU-CTR [36] angegeben. Eine einfache explorative Suche in CT.gov hat jedoch für diese Studie eine Registrierung in diesem Register ergeben [37]. Demnach konnte festgestellt werden, dass, wenn eine Registrierung einer Studie mit einem zu bewertenden Arzneimittel vorgelegen hat, diese in CT.gov erfolgte.

5.2 Ergebnisse zum Vergleich von Studienregistern bezüglich des Informationsgehaltes der Registereinträge

Für einen inhaltlichen Vergleich der Studienregister CT.gov und EU-CTR standen 44 Studien zur Verfügung, zu denen Einträge aus beiden Registern vorlagen. Aus diesen Studien wurden 10 für eine einfache inhaltliche Sichtung zufällig ausgewählt. Da lediglich für eine Studie ein Eintrag aus dem Metaregister ICTRP vorlag, der nicht auf die Studienregister CT.gov oder EU-CTR zurückging und nur für diese ein Vergleich mit CT.gov möglich gewesen wäre, wurde die Untersuchung auf den Vergleich von CT.gov und EU-CTR beschränkt.

Tabelle 8: Exemplarisch ausgewählte Studien mit Registernummern (n = 10)

Studiename	Dossierbewertung	CT.gov	EU-CTR
AXIS	A12-14	NCT00678392	2008-001451-21
MDX010-020	A13-44	NCT00094653	2004-005059-32
D1690C00004	A14-07	NCT00660907	2007-005220-33
DIA3009	A14-12	NCT00968812	2009-009320-36
DIA3010	A14-12	NCT01106651	2010-018411-15
NN1250-3579	A14-13	NCT00982644	2008-005776-27
NN1250-3672	A14-13	NCT01068665	2009-010662-28
Studie 305	A14-16	NCT00699582	2007-006168-31
COMFORT-II	A14-17	NCT00934544	2009-009858-24
QUEST-2	A14-18	NCT01290679	2010-021174-11
CT.gov: ClinicalTrials.gov; EU-CTR: EU Clinical Trials Register			

Tabelle 9 zeigt deskriptiv die Ergebnisse des inhaltlichen Vergleichs der Einträge zu den ausgewählten 10 Studien in den Registern CT.gov und EU-CTR. Die Ergebnisse wurden zuletzt zum 30.04.2015 aktualisiert.

In Bezug auf die Studienbezeichnung und die Identifikation lagen sowohl in CT.gov als auch in EU-CTR die Angaben zu allen Einträgen vor. Die Angaben zur Studienmethodik waren in beiden Registern weitgehend umfassend. In CT.gov fehlten die in den Studien geplanten Patientenzahlen und Angaben zum geplanten allocation concealment wurden weder in CT.gov noch in EU-CTR gemacht. Für 8 der 10 überprüften Studien waren in CT.gov Ergebnisse hinterlegt, dagegen lagen in EU-CTR für keine der 10 Studien Ergebnisse vor. Verweise auf Publikationen zu den Studien waren nur auf CT.gov verfügbar.

Tabelle 9: Zusammenfassung: Einschätzung zum Informationsgehalt Ausführlichkeit der Registereinträge

Studienregister	Anzahl der Einträge mit Informationen (N = 10)	
	CT.gov	EU-CTR
Kriterium	n	n
Allgemeine Angaben		
Studienbezeichnung (Titel)	10	10
Studien-Identifikationsnummer	10	10
Verweis auf Publikationen der Studie	10	0
Studienmethodik		
Indikation	10	10
Ein- / Ausschlusskriterien	10	10
Intervention	10	10
Komparator	10	10
Geplante Patientenzahl	0	10
Geplante Studiendauer	10	10
Randomisierung	10	10
Allocation concealment	0	0
Verblindung geplant	6	6
Offene Studie	4	4
Endpunkte prädefiniert	10	10
Studienergebnisse		
Zeitraum der Studiendurchführung	10	7
Studienergebnisse vorhanden	8	0
Anzahl der eingeschlossenen Patienten	10	0
ITT-Auswertung	8	0
Patientencharakteristika	8	0
Ergebnisse zu prädefinierten Endpunkten	8	0
Subgruppenergebnisse	1	0
ITT: intention to treat; N: Anzahl der in CT.gov und EU-CTR untersuchten Registereinträge der jeweils gleichen Studien; N: Anzahl untersuchter Registereinträge; n: Anzahl untersuchter Registereinträge mit Informationen zu dem jeweiligen Kriterium; CT.gov: ClinicalTrials.gov; EU-CTR: EU Clinical Trials Register		

Insgesamt lässt sich festhalten, dass für alle Studien eine Einschätzung der potenziellen Relevanz der Studie (potenziell relevant oder sicher nicht relevant) für die Dossierbewertung sowohl auf Basis der Einträge in CT.gov als auch auf Basis der Einträge in EU-CTR getroffen werden kann.

5.3 Ergebnisse zur Entwicklung und Überprüfung von wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchvarianten in Studienregistern CT.gov, ICTRP und EU-CTR

5.3.1 Entwicklung der wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchvarianten

5.3.1.1 Entwicklung der wirkstoffbezogene Suchvarianten

Für 19 unterschiedliche Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen lagen in mindestens einem Studienregister mehr als 3 Studienregistereinträge für die Bildung eines Testsets vor (siehe Abschnitt 4.3 und 4.3.2).

Die erstellten Testsets ermöglichten die Überprüfung von Suchvarianten in CT.gov zu 18 Wirkstoffen, für das EU-CTR galt dies für 5 und für das ICTRP für 12 Wirkstoffe (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Anzahl der Registereinträge zur Bildung der Testsets je Wirkstoff und Wirkstoffkombination

Wirkstoff	CT.gov (18 Testsets) n	EU-CTR (5 Testsets) n	ICTRP (12 Testsets) n
Aclidinium	5	n. a.	n. a.
Aflibercept	6	n. a.	n. a.
Aliskiren, Amlodipine	7	n. a.	7
Canagliflozin	4	4	n. a.
Colestilan	4	n. a.	4
Collagenases	4	n. a.	4
Dapagliflozin	7	n. a.	5
Dapagliflozin, Metformin	4	4	4
Dolutegravir	n. a.	n. a.	6
Ingenol Mebutate	5	n. a.	5
Insulin Degludec	7	6	8
Ipilimumab	8	5	8
Linagliptin	4	n. a.	n. a.
Lixisenatide	7	n. a.	n. a.
Mirabegron	5	n. a.	5
Saxagliptin	8	n. a.	5
Saxagliptin, Metformin	4	n. a.	n. a.
Simeprevir	5	5	7
Telaprevir	8	n. a.	n. a.
N	102	24	68
CT.gov: ClinicalTrials.gov; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; n: Anzahl der in den jeweiligen Testsets enthaltenen Studienregistereinträge; N: Anzahl der für das jeweilige Studienregister insgesamt zur Verfügung stehenden Registereinträge zur Bildung der Testsets; n. a.: nicht anwendbar, Anzahl vorliegender Studienregistereinträge < 4			

Die für die Überprüfungen gebildeten Suchvarianten ergaben sich aus den Suchbegriffen (den Wirkstoffnamen) (siehe Abschnitt 4.3.1.1) unter Berücksichtigung der Suchfunktionen und -optionen der Studienregister (Anhang A). Insgesamt führte dies zu 95 unterschiedlichen Suchvarianten für die Überprüfung.

Zur Veranschaulichung zeigt Tabelle 11 beispielhaft die unterschiedlichen Suchvarianten zum Wirkstoff Ipilimumab.

Tabelle 11: Suchvarianten zum Wirkstoff Ipilimumab (Beispiel)

Studienregister	Suchoption	Suchsyntax
CT.gov	Basis-Suche	ipilimumab
	Fortgeschritten: Intervention	ipilimumab [TREATMENT]
	Fortgeschritten: Titel	INFLECT "ipilimumab" [TITLES]
EU-CTR	Basis-Suche	ipilimumab*
ICTRP	Basis-Suche	ipilimumab
	Fortgeschritten: Intervention	ipilimumab
	Fortgeschritten: Titel	ipilimumab
CT.gov: ClinicalTrials.gov; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal		

5.3.1.2 Entwicklung der indikationsbezogene Suchvarianten

Zu 13 unterschiedlichen Indikationen lagen in mindestens einem Studienregister mehr als 3 Studienregistereinträge für die Bildung eines Testsets vor (siehe Abschnitt 4.3 und 4.3.2).

Die zur Verfügung stehenden Testsets ermöglichten die Überprüfung von Suchvarianten in CT.gov zu 13 Indikationen, für das EU-CTR galt dies für 3 und für das ICTRP für 10 Indikationen.

Tabelle 12: Anzahl der Registereinträge zur Bildung der Testsets je Indikation

Indikation	CT.gov (13 Testsets) n	EU-CTR (3 Testsets) N	ICTRP (10 Testsets) N
Diabetes Mellitus	79	15	41
Dupuytren Contracture	4	n. a.	7
Epilepsy	7	n. a.	n. a.
Hepatitis C	17	5	8
HIV Infections	11	n. a.	15
Hypertension	7	n. a.	7
Keratosi – Actinic	5	n. a.	5
Kidney Failure – Chronic	4	n. a.	4
Melanoma	10	6	8
Multiple Sclerosis	17	n. a.	11
Prostatic Neoplasms	6	n. a.	n. a.
Pulmonary Disease – Chronic Obstructive	22	n. a.	n. a.
Urinary Bladder – Overactive	5	n. a.	5
N	194	26	111
CT.gov: ClinicalTrials.gov; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; N: Anzahl der in den jeweiligen Testsets enthaltenen Studienregistereinträgen; n. a.: nicht anwendbar, Anzahl vorliegender Studienregistereinträge < 4			

Die für die Überprüfungen gebildeten Suchvarianten ergaben sich aus den Indikationsbezeichnungen plausibel abgeleiteten Suchbegriffen (siehe Abschnitt 4.3.1.1) sowie auf Grundlage von Textanalysen relevanter bibliografischer Referenzen unter Berücksichtigung der Suchfunktionen und -optionen der Studienregister (Anhang A). Insgesamt führte dies zu 144 Suchvarianten für die Überprüfung.

Die für die Textanalyse herangezogenen bibliografischen Referenzen resultierten aus den mit der Datenerfassung extrahierten Referenzen (siehe Abschnitt 5.1.1). Insgesamt wurden für die 13 interessierenden Indikationen 255 Referenzen analysiert. Dabei standen für die jeweiligen Indikationen Referenzen in sehr unterschiedlichem Umfang zur Verfügung. Zum „Diabetes mellitus“ waren dies 100 Referenzen, zum „Kidney Failure – Chronic“ lediglich 2. Im Median standen 11 Referenzen für eine Textanalyse zur Verfügung.

Bei 5 der 13 Indikationen führte die durch die Textanalysen getroffene Auswahl von Suchbegriffen zu einem identischen Ergebnis wie die Auswahl der plausibel abgeleiteten Suchbegriffe. Dies war für die Indikationen „Hepatitis C“, „HIV Infections“, „Hypertension“, „Prostatic Neoplasms“ und „Urinary Bladder – Overactive“ der Fall. So war es erforderlich, nur für 116 unterschiedliche Suchvarianten die Überprüfung auszuführen.

5.3.2 Überprüfung der wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchvarianten

Die Überprüfungen der Suchvarianten wurden zwischen dem 7. und 22. April 2015 durch externe Sachverständige durchgeführt und dokumentiert.

Nicht ausgeführt werden konnten die Überprüfungen im ICTRP in den beiden Suchoptionen der fortgeschrittenen Suche (Intervention, Titel) zu den Wirkstoffkombinationen „Aliskiren, Amlodipine“ und „Dapagliflozin, Metformin“. Diese Suchanfragen führten zu Fehlermeldungen. Gemeinsam war diesen Suchvarianten, im Unterschied zu allen anderen, dass die Suchsyntax jeweils den Boole'schen Operator „AND“ vorsah.

5.3.2.1 Güte der Suchvarianten

Für die einzelne Suchvariante wurde die Güte der Überprüfungen bestimmt. Darauf aufbauend wurden die Sensitivität und Präzision für die Suchvarianten für die unterschiedlichen Suchoptionen in den Studienregistern wirkstoff- bzw. indikationsübergreifend ermittelt. Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass das Ziel einer Suche vorrangig ist, alle relevanten Treffer zu erfassen und somit eine Sensitivität von 100 % zu erreichen. In der vorliegenden Analyse wird von einer hohen Sensitivität gesprochen, wenn die Sensitivität > 95 % betrug.

5.3.2.1.1 Güte der wirkstoffbezogenen Suchvarianten

Die *einzelnen Überprüfungen* haben gezeigt, dass in CT.gov mit der Basis- und der Fortgeschrittenen-Suche zur Intervention jeweils bei 14 der 18 Überprüfungen eine Sensitivität von 100 % erzielt wurde. Die Untergrenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle lagen dabei zwischen 40 % und 63 %, die Obergrenze betrug jeweils 100%. In einem Fall wurden 3 der 4 im Testset enthaltenen Einträge nicht erfasst. Bei 3 weiteren Überprüfungen war dies jeweils bei einem Eintrag der Fall. In Bezug auf die Überprüfungen der Titel-Suche in CT.gov sowie in den weiteren Studienregistern erscheint der Anteil hoher Sensitivitäten inakzeptabel gering (Anhang C).

Um möglichen Ursachen nachzugehen, die dazu beigetragen haben, dass Registerinträge nicht gefunden werden konnten, wurden die mit den Überprüfungen in den Basis-Suchen und den Fortgeschrittenen-Suchen zur Intervention nicht erfassten Einträge gesichtet (siehe Abschnitt 5.3.2.1.2).

Mit der Betrachtung der *wirkstoffübergreifend* gebildeten Sensitivitäten konnte für das CT.gov sowohl für die Basis-Suche als auch für die Suche im Feld „Intervention“ mit jeweils 94 % (95 %-KI [88 %; 98 %]) eine zufriedenstellende Sensitivität erreicht werden, auch wenn dies nicht den Anspruch an eine maximal sensitive Suche gänzlich erfüllt. Bezüglich aller weiteren Suchoptionen erscheint die Sensitivität inakzeptabel gering (siehe Tabelle 13).

Die zu beobachtenden geringen Präzisionswerte sind unter anderem auf den geringen Umfang der einzelnen Testsets zurückzuführen. Gleiches gilt für die geringe Variabilität dieser Werte mit Blick auf die unterschiedlichen Suchoptionen derselben Register.

Tabelle 13: Güte der Suchvarianten zu wirkstoffbezogenen Suchvarianten
[wirkstoffübergreifende Auswertung]

Studienregister	Suchoption	Anzahl SV (N)	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
CT.gov	Basis-Suche	18 (102)	0,94 [0,88; 0,98]	0,07 [0,05; 0,08]
	Fortgeschritten: Intervention		0,94 [0,88; 0,98]	0,07 [0,05; 0,08]
	Fortgeschritten: Titel		0,62 [0,52; 0,71]	0,06 [0,05; 0,08]
EU-CTR	Basis-Suche	5 (24)	0,71 [0,49; 0,87]	0,13 [0,08; 0,19]
ICTRP	Basis-Suche	12 ^a (68)	0,60 [0,48; 0,72]	0,04 [0,03; 0,06]
	Fortgeschritten: Intervention		0,56 [0,42; 0,69]	0,04 [0,03; 0,06]
	Fortgeschritten: Titel		0,33 [0,21; 0,47]	0,03 [0,02; 0,04]

a: 2 Überprüfungen führten in den fortgeschrittenen Suchoptionen zu Fehlermeldungen.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in Testsets enthaltenen Studienregistereinträge, SV: Anzahl der überprüften Suchvarianten; CT.gov: ClinicalTrials.gov; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

5.3.2.1.2 Nicht erfasste Registereinträge wirkstoffbezogener Suchvarianten

Um den möglichen Ursachen nachzugehen, die dazu beigetragen haben, dass Registereinträge nicht gefunden werden konnten, wurden die nicht erfassten Einträge gesichtet. Diese Sichtung erfolgte ausschließlich für die 41 nicht erfassten Einträge aus den Überprüfungen der Basis-Suchen und der Fortgeschrittenen-Suchen zur Intervention. Für CT.gov waren dies 6, für das EU-CTR 7 und für das ICTRP 28 Studienregistereinträge (siehe Tabelle 14). Die nicht erfassten Registereinträge konnten den folgenden 3 Fehlerquellen zugeordnet werden:

Wirkstoffcode

Die Sichtung der einzelnen Studienregistereinträge hat gezeigt, dass in wesentlichen Abschnitten der Einträge der Wirkstoffname nicht genannt wird, stattdessen wird lediglich ein Wirkstoffcode im Titel oder im Interventionsfeld angegeben. Bei diesem Wirkstoffcode handelt es sich um eine interne Bezeichnung der pU für den Wirkstoff. Der Wirkstoffcode wird eingeführt, bevor eine offizielle INN-Bezeichnung vorliegt. Solche Wirkstoffcodes werden auch als vorläufige Substanz-Codes oder Compound-Codes bezeichnet. Die Verwendung des Wirkstoffcodes war die häufigste auszumachende Ursache für das Nichterfassen der Studienregistereinträge und führte im ICTRP bei 25 der 28 Einträge zur ausgebliebenen Identifikation). In CT.gov war dies bei einem Eintrag der Fall, im EU-CTR bei 6 von 7 Einträgen.

Kombinationstherapie

Bei 7 nicht erfassten Registereinträgen handelt es sich um Einträge zu Studien aus einem Dossier [38,39]. Gegenstand dieses Dossiers und der zugehörigen Dossierbewertung [40] war die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Dapagliflozin und Metformin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Bei den angegebenen Studien handelt es sich jedoch um Untersuchungen zur Bewertung von Dapagliflozin als Einzelsubstanz. Die Wirkstoffkombination war keine eigentliche Intervention in einem der Studienarme dieser Studien. Bei den im Dossier herangezogenen Auswertungen wurden ausgewählte Subpopulationen dieser Studien berücksichtigt, auf die die Kombination Dapagliflozin und Metformin zutraf. In den Studienregistern ist eine Begleittherapie mit Metformin im Detail nicht angegeben, vielmehr wird dort eine antidiabetische Therapie in allgemeinerer Form beschrieben, die gegebenenfalls auch die Anwendung von Metformin zuließ, diese jedoch nicht explizit benennt.

Dokumentationsfehler

In 2 Fällen führten widersprüchliche Angaben in den Studienpooltabellen und den Referenzen in den Literaturverzeichnissen der Dossiers [41,42] zu fehlerhaften Zuordnungen von 2 CT.gov-Registereinträgen.

Tabelle 14: Nicht erfasste Studienregistereinträge

Studienregister	Anzahl nicht erfasste Studienregistereinträge (N)	Grund für Nichterfassung		
		Wirkstoffcode n	Kombinations-therapie n	Dokumentationsfehler n
CT.gov	6 (102)	1	3	2
EU-CTR	7 (24)	6	1	0
ICTRP	28 (68)	25	3	0
	41 (194)	32	7	2

CT.gov: ClinicalTrials.gov; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; n: Anzahl der nicht erfassten Studienregistereinträge; N: Anzahl der in Testsets enthaltenen Studienregistereinträge

5.3.2.1.3 Güte der indikationsbezogenen Suchvarianten

Für die Suchvarianten, deren Suchbegriffe allein durch eine plausible Ableitung ausgewählt wurden, konnten in CT.gov sowohl in der Basis-Suche als auch für die Suche im Feld „Intervention“ sowie für das EU-CTR mit allen Suchvarianten sämtliche Registereinträge der Testsets identifiziert werden (Anhang C). So ließ sich *indikationsübergreifend* jeweils eine Sensitivität von 100 % (CT.gov: 95 %-KI [98 %; 100 %] / EU-CTR: 95 %-KI [87 %; 100 %]) ermitteln (siehe Tabelle 15).

Im ICTRP zeigte sich für die Basis-Suche bei 7 der 10 Überprüfungen eine Sensitivität von 100 %. Die Untergrenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle lagen dabei zwischen

48 % und 91 %, die Obergrenze betrug jeweils 100 %. In einem Fall wurde keiner der 4 im Testset enthaltenen Registereinträge identifiziert. In einem weiteren Fall waren es 4 von 7 Einträgen und bei einer dritten Suchvariante konnte 1 von 14 Einträgen nicht erfasst werden. Dieser letztgenannte Eintrag wurde mit der entsprechenden Fortgeschrittenen-Suche im Feld „Indikation“ identifiziert, sodass sich hier eine Sensitivität von 100 % (95 %-KI [48 %–91 %; 100 %]) bei 8 Überprüfungen zeigte. Die Untergrenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle lagen dabei ebenfalls zwischen 48 % und 91 %, die Obergrenze betrug jeweils 100 %. *Indikationsübergreifend* ergab sich daraus für die Basis-Suche und die Fortgeschrittenen-Suche zur Indikation eine Sensitivität von jeweils 92 % (95 %-KI [85 %; 96 %]) (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Güte der Suchvarianten zu indikationsbezogenen Suchvarianten (plausible Suchbegriffe) [indikationsübergreifende Auswertung]

Studienregister	Suchoption	Anzahl SV (N)	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
CT.gov	Basis-Suche	13 (194)	1,00 [0,98; 1,00]	0,00 [0,00; 0,01]
	Fortgeschritten: Indikation		1,00 [0,98; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
	Fortgeschritten: Titel		0,88 [0,82; 0,92]	0,01 [0,01; 0,01]
EU-CTR	Basis-Suche	3 (26)	1,00 [0,87; 1,00]	0,01 [0,01; 0,01]
ICTRP	Basis-Suche	10 (111)	0,92 [0,85; 0,96]	0,00 [0,00; 0,00]
	Fortgeschritten: Indikation		0,92 [0,85; 0,96]	0,00 [0,00; 0,00]
	Fortgeschritten: Titel		0,81 [0,73; 0,88]	0,00 [0,00; 0,00]
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in Testsets enthaltenen Studienregistereinträge, SV: Anzahl der überprüften Suchvarianten; CT.gov: ClinicalTrials.gov; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal				

Bei den Suchvarianten, deren Suchbegriffe durch das textanalytische Vorgehen ausgewählt wurden, wurde in der Regel eine breitere Diversität an Suchbegriffen berücksichtigt. Dies führte dazu, dass *indikationsübergreifend* in allen Registern mit allen Suchoptionen hohe Sensitivitäten erreicht werden konnten. Im Vergleich zum Vorgehen mit der plausiblen Ableitung der Suchbegriffe steigerte sich die Sensitivität in CT.gov in der Titel-Suche, aber insbesondere im ICTRP in allen 3 Suchoptionen (siehe Tabelle 16 und Anhang C).

Lediglich in 1 der 10 Überprüfungen konnte ein Registereintrag nicht mit einer Basis-Suche im ICTRP identifiziert werden.

Tabelle 16: Güte der Suchvarianten zu indikationsbezogenen Suchvarianten (textanalytisch abgeleitete Suchbegriffe) [indikationsübergreifende Auswertung]

Studienregister	Suchoption	Anzahl SV (N)	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
CT.gov	Basis-Suche	13 (194)	1,00 [0,98; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
	Fortgeschritten: Indikation		1,00 [0,98; 1,00]	0,01 [0,01; 0,01]
	Fortgeschritten: Titel		0,99 [0,96; 1,00]	0,01 [0,01; 0,01]
EU-CTR	Basis-Suche	3 (26)	1,00 [0,87; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
ICTRP	Basis-Suche	10 (111)	0,99 [0,95; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
	Fortgeschritten: Indikation		1,00 [0,97; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
	Fortgeschritten: Titel		0,95 [0,89; 0,98]	0,00 [0,00; 0,00]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in Testsets enthaltenen Studienregistereinträge, SV: Anzahl der überprüften Suchvarianten; CT.gov: ClinicalTrials.gov; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Um möglichen Ursachen nachzugehen, die dazu beigetragen haben, dass Registereinträge nicht gefunden werden konnten, wurden die nicht erfassten Einträge aus den Überprüfungen in den Basis-Suchen und den Fortgeschrittenen-Suchen zur Indikation gesichtet (siehe Abschnitt 5.3.2.1.4).

Auch für die indikationsbezogenen Suchvarianten gilt, unabhängig davon, wie die Auswahl der Suchbegriffe getroffen wurde, dass die zu beobachtenden sehr geringen Präzisionswerte unter anderem auf den geringen Umfang der einzelnen Testsets zurückzuführen sind. Gleiches gilt für die geringe Variabilität dieser Werte mit Blick auf die unterschiedlichen Suchoptionen derselben Register.

5.3.2.1.4 Nicht erfasste Registereinträge indikationsbezogener Suchvarianten

Um den möglichen Ursachen nachzugehen, die dazu beigetragen haben, dass Registereinträge nicht gefunden werden konnten, wurden die nicht erfassten Einträge gesichtet. Eine Sichtung erfolgte für die nicht erfassten Einträge aus den Überprüfungen der Basis-Suchen und der Fortgeschrittenen-Suchen zur Indikation (plausibel abgeleitete Suchbegriffe) im ICTRP. Dabei handelte es sich um 10 Studienregistereinträge zu 3 Indikationen („HIV Infections“ [1 Eintrag], „Dupuytren Contracture“ [5 Einträge], „Kidney Failure – Chronic“ [4 Einträge]).

In dem Registereintrag zu „HIV Infections“ war im Feld zur Indikation („Health Condition(s)“) der Begriff HIV enthalten. Es konnte nicht nachvollzogen werden, warum dieser Eintrag bei einer Suche mit dem Suchbegriff „hiv“ in der Basis-Suche nicht gefunden wurde. Laut „Search Tips“ bezieht die Basis-Suche des ICTRP automatisch das Feld „Health Condition(s)“ ein [43].

Die nicht erfassten Registereinträge zu „Dupuytren Contracture“ wiesen für die Indikation vom verwendeten Suchbegriff („dupuytren contracture“) abweichende Schreibweisen auf, wie etwa „Dupuytren's disease“, „Dupuytren's contracture“ oder „Dupuytren's Disease“.

Vergleichbares gilt für Registereinträge zur Indikation „Kidney Failure – Chronic“. In diesen fand sich ebenfalls nicht der verwendete Suchbegriff („kidney failure“), sondern andere die Indikation beschreibende Begriffe, wie „Chronic Kidney Disease“ oder „Hyperphosphatemia“, was eine bestimmte Folge einer chronischen Nierenerkrankung beschreibt.

Die Analyse dieser nicht erfassten ICTRP-Registereinträge macht deutlich, dass bei einzelnen Indikationen plausibel abgeleitete Suchbegriffe nicht ausreichend waren, um eine hohe Sensitivität zu erreichen.

5.3.2.2 Bedeutung von Such-Features für Suchen in den Studienregistern CT.gov und ICTRP

CT.gov

Insgesamt konnte in CT.gov für 18 Wirkstoffe und 12 Indikationen eine Auswertung vorgenommen werden (Tabelle 17). Von der Berücksichtigung der Indikation „Dupuytren Contracture“ wurde dabei abgesehen, da Suchen mit apostrophierten Suchbegriffen in EndNote nicht zielführend unterstützt werden.

Die indikationsbezogenen Suchvarianten mit den plausibel abgeleiteten Suchbegriffen erzeugten zwischen 0 („Melanoma“) und 44 („Pulmonary Disease – Chronic Obstructive“) Synonyme. Indikationsübergreifend kann davon ausgegangen werden, dass 38 (20 %) der gefundenen Registereinträge durch die Such-Features erfasst wurden und nicht unmittelbar durch die ausgewählten Suchbegriffe.

Die indikationsbezogenen Suchvarianten mit den textanalytisch ausgewählten Suchbegriffen erzeugten zwischen 0 („Kidney Failure – Chronic“) und 44 („Pulmonary Disease – Chronic Obstructive“) Synonyme. Indikationsübergreifend kann davon ausgegangen werden, dass 25 (13 %) der gefundenen Registereinträge durch die Such-Features erfasst wurden und nicht unmittelbar durch die ausgewählten Suchbegriffe.

Die Suchvarianten nach den Wirkstoffen erzeugten zwischen 0 („Insulin degludec“) und 7 („Saxagliptin“) Synonyme. Wirkstoffübergreifend kann davon ausgegangen werden, dass 23 (24 %) der gefundenen Registereinträge durch die Such-Features erfasst wurden und nicht unmittelbar durch die ausgewählten Suchbegriffe.

Tabelle 17: Ergebnis der Prüfung der Synonymfunktion

Studienregister	Suchoption	Anzahl SV	Synonyme: Mittelwert [Spanne]	Anzahl mit Suchvariante gefundener Einträge	davon über Such-Features gefunden (%)	Mittelwert [Spanne]
CT.gov	Fortgeschritten: Indikation (plaus.)	12 ^a	12 [0; 44]	190	38 (20)	3 [0; 15]
	Fortgeschritten: Indikation (TA)	12 ^a	15 [0; 44]	190	25 (13)	2 [0; 13]
	Fortgeschritten: Intervention	18	3 [0; 7]	96	23 (24)	1 [0; 5]
ICTRP	Fortgeschritten: Indikation (plaus.)	9 ^a	24 [7; 74]	100	8 (8)	1 [0; 4]
	Fortgeschritten: Indikation (TA)	9 ^a	33 [3; 87]	104	9 (9)	1 [0; 4]
	Fortgeschritten: Intervention	10	1 [0; 6]	32	5 (16)	1 [0; 4]

a: Eine Indikation (Dupuytren Contracture) wurde von der Auswertung ausgeschlossen, da Überprüfung in EndNote nicht zuverlässig möglich ist.
plaus.: Suchvariante mit plausibel abgeleiteten Suchbegriffen; TA: Suchvariante mit textanalytisch abgeleiteten Suchbegriffen; SV: Anzahl der überprüften Suchvarianten; CT.gov: ClinicalTrial.gov; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

ICTRP

Insgesamt konnte im ICTRP für 10 Wirkstoffe und 9 Indikationen eine Auswertung vorgenommen werden (Tabelle 17).

Die indikationsbezogenen Suchvarianten mit den plausibel abgeleiteten Suchbegriffen erzeugten zwischen 7 („Urinary Bladder – Overactive“) und 74 („HIV Infections“) Synonyme. Indikationsübergreifend kann davon ausgegangen werden, dass 8 (8 %) der gefundenen Registereinträge durch die Such-Features erfasst wurden und nicht unmittelbar durch die ausgewählten Suchbegriffe.

Die indikationsbezogenen Suchvarianten mit den textanalytisch ausgewählten Suchbegriffen erzeugten zwischen 3 („Kidney Failure – Chronic“) und 87 („Multiple Sclerosis“) Synonyme. Indikationsübergreifend kann davon ausgegangen werden, dass 9 (9 %) der gefundenen Registereinträge durch die Such-Features erfasst wurden und nicht unmittelbar durch die ausgewählten Suchbegriffe.

Die Suchvarianten nach dem Wirkstoff erzeugten zwischen 0 („Insulin degludec“) und 6 („Collagenases“) Synonyme. Wirkstoffübergreifend kann davon ausgegangen werden, dass 5 (16 %) der gefundenen Registereinträge durch die Such-Features erfasst wurden und nicht unmittelbar durch die ausgewählten Suchbegriffe.

5.3.3 Zusammenfassung zu den wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchvarianten

Über alle Studienregister und Suchvarianten hinweg können folgende Aussagen zusammenfassend getroffen werden:

Wirkstoffbezogene Suchvarianten

- Eine sensitive Suche sollte neben dem Wirkstoffnamen den entsprechenden Wirkstoffcode enthalten. Dies ist insbesondere im EU-CTR und ICTRP notwendig, da ohne den Wirkstoffcode im EU-CTR 6 von 24 (25 %) und im ICTRP 25 von 68 (37 %) Registereinträgen nicht zu identifizieren waren.

Indikationsbezogene Suchvarianten

- Mit einem plausibel abgeleiteten Begriff zur Indikation konnten sensitive Suchen in CT.gov umgesetzt werden, im ICTRP war dies nur eingeschränkt möglich.
- Mit textanalytisch abgeleiteten Suchbegriffen ließen sich über alle Studienregister hinweg hohe Sensitivitäten erzielen.

Suchoptionen

- Eine Suche im Feld „Titel“ bildete keine Option für sensitive Suchen. Eine Suche mit den Wirkstoffnamen im Titel erzielte beispielsweise im ICTRP lediglich eine Sensitivität von 33 % (95 %-KI [21 %; 47 %]).
- Zwischen der Basis-Suche und der Fortgeschrittenen-Suche (Feld: Intervention bzw. Indikation) in CT.gov und dem ICTRP ließen sich jeweils registerintern nur geringe Unterschiede im Hinblick auf Sensitivität und Präzision feststellen.

Bedeutung von Such-Features in den Studienregistern CT.gov und ICTRP

- In CT.gov sowie im ICTRP wurden in einem bedeutenden Maß Studienregistereinträge durch datenbankeigene Such-Features (wie Synonymsuche) identifiziert. So wurden in CT.gov bei der wirkstoffbezogenen Suche 24 % und bei der indikationsbezogenen Suche (plausibel) 20 % der Studienregistereinträge nicht unmittelbar durch die ausgewählten Suchbegriffe gefunden.
- Die Such-Features funktionieren in CT.gov überzeugender als im ICTRP. Im ICTRP wurden bei der wirkstoffbezogenen Suche 16 % und bei der indikationsbezogenen Suche (plausibel) 8 % der Studienregistereinträge nicht unmittelbar durch die ausgewählten Suchbegriffe gefunden.

Studienregister

- CT.gov: Basis- und Fortgeschrittenen-Suche (Feld: Intervention bzw. Indikation) ermöglichten mit einzelnen Begriffen (Wirkstoffname, plausibel abgeleiteter Begriff zur Indikation) sensitive Suchen.

- ICTRP: Basis- und Fortgeschrittenen-Suche (Feld: Intervention bzw. Indikation) sind möglich, wobei die Fortgeschrittenen-Suche in 2 Fällen Fehlermeldungen produzierte. Mehrere Suchbegriffe waren für sensitive Suchen notwendig (wirkstoffbezogene Suche: neben Wirkstoffnamen entsprechender Wirkstoffcode; indikationsbezogene Suche: textanalytisch abgeleitete Begriffe).
- EU-CTR: Aufgrund der geringen Datengrundlage ließen sich keine verlässlichen Aussagen treffen. Jedoch sollte eine wirkstoffbezogene Suche neben dem Wirkstoffnamen den entsprechenden Wirkstoffcode enthalten.

6 Diskussion

Verfügbarkeit der Studien in bibliografischen Datenbanken

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass nicht zu allen Studien Referenzen aus bibliografischen Datenbanken verfügbar waren. So lagen in den Dossiers insgesamt zu 85 % und mit einem neu zugelassenen Arzneimittel zu 74 % der Studien Referenzen vor. Dies ist nicht überraschend, da allein aufgrund der zeitlichen Nähe zur Zulassung und der Neuartigkeit der Intervention nicht von vollständig publizierten Ergebnissen auszugehen ist.

Der mit Abstand größte Teil der angegebenen bibliografischen Referenzen war in PubMed indexiert. Bei den weiteren Referenzen handelte es sich zumeist um Abstracts zu Kongressbeiträgen, die in der Regel wenig Details zur Methodik sowie vorläufige Ergebnisse präsentieren [44] und deshalb nicht ohne Weiteres für eine Nutzenbewertung zu verwenden sind [45]. Folglich kann zudem geschlossen werden, dass sich durch eine alleinige Suche nach publizierter Evidenz in bibliografischen Datenbanken zu neuen Arzneimitteln keine vollständige Studienlage ermitteln lässt. Soll aber eine Suche in bibliografischen Datenbanken nach publizierten Ergebnissen zu neu zugelassenen Arzneimitteln durchgeführt werden, erscheint in der Regel eine Suche in PubMed ausreichend. Stehen darüber hinaus noch Studien- oder Ergebnisberichte zur Verfügung, wie dies im AMNOG-Verfahren in Deutschland der Fall ist, kann gänzlich auf den Einbezug von Publikationen verzichtet werden, da diese in der Regel auch keine umfassenden Informationen beinhalten [46,47].

Verfügbarkeit der Studien in Studienregistern

Die Auswertung ergab weiterhin, dass allein mit einer Suche in dem Studienregister CT.gov alle relevanten RCT mit neuen Arzneimitteln identifiziert werden konnten. Bei den wenigen nicht registrierten Studien handelte es sich ausnahmslos um solche, die vor 2005 abgeschlossen oder keine RCT waren. Dieses lässt vermuten, dass die Initiativen und gesetzlichen Verpflichtungen zur Studienregistrierung [9,10] zu einer Verbesserung der Registrierung von Arzneimittelstudien geführt haben.

Gestützt wird dieses Ergebnis durch eine 2015 veröffentlichte Auswertung von Miller et al. [48] zur Studienregistrierung von RCT zu Arzneimitteln, die 2012 durch die FDA zugelassen wurden. Demnach erfüllten annähernd alle RCT die Anforderungen zur Studienregistrierung in CT.gov nach dem Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA801).

Es ist dabei zu beachten, dass es sich bei den hier analysierten Studien vorrangig um Zulassungsstudien handelt, die vor dem Hintergrund einer Arzneimittelzulassung in Europa durchgeführt wurden. Zudem handelt es sich um neu zugelassene Arzneimittel, die seit Einführung des AMNOG im Jahre 2011 erstmals zu den jeweiligen Indikationen in den Verkehr gebracht wurden. In Bezug auf weniger regulierte Interventionen [49,50] oder bereits langfristig verfügbare Arzneimittel [50] ist eine Übertragbarkeit sicherlich auszuschließen.

Eine alleinige Suche in CT.gov erscheint also ausreichend, um alle RCTs zu neu zugelassenen Arzneimitteln zu identifizieren. Besteht das Ziel einer Suche allein darin, Kenntnis über die Existenz von Studien zu erlangen, kann in einem solchen Fall auf eine zusätzliche bibliografische Recherche (z. B. in PubMed) verzichtet werden.

Dies trifft in der Regel aber nicht auf die Erstellung einer systematischen Übersicht zu. Hier ist es das Ziel, durch die systematische Suche alle verfügbaren Studiendaten zu identifizieren. Neben weiteren Studienregistern sind dann in jedem Fall weitere Suchquellen wie bibliografische Datenbanken und Herstellerunterlagen zu berücksichtigen [45].

Vergleich von Studienregistern bezüglich des Informationsgehalts der Registerinträge

Der inhaltliche Vergleich von Studienregistereinträgen aus dem CT.gov und dem EU-CTR war eine exemplarische Sichtung. Es sollten beispielhaft inhaltliche Unterschiede herausgestellt werden. Dabei ließ sich aus den gemachten Beobachtungen schließen, dass die enthaltenen Informationen beider Register in der Regel hinreichend ausführlich sind, um über die potenzielle Relevanz einer Studie (potenziell relevant oder sicher nicht relevant) für die Dossierbewertung zu entscheiden. Ergebnisberichte lagen nur in CT.gov vor.

Wie bereits festgestellt, ist die Mehrzahl der Studien zu neuen Arzneimitteln in CT.gov zu finden. Vor diesem Hintergrund kommt diesem Register für die Einschätzung der Relevanz eine besondere Bedeutung zu.

Überprüfung von wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchvarianten

CT.gov

Die Ergebnisse zeigen, dass CT.gov das einzige der untersuchten Studienregister ist, in dem mit einzelnen Suchbegriffen (Wirkstoffname, plausibel abgeleiteter Begriff zur Indikation) in der Basis-Suche und in der Fortgeschrittenen-Suche zur Indikation bzw. Intervention zufriedenstellende Sensitivitäten zu erzielen sind.

Diese Schlussfolgerung steht im Widerspruch zu Ergebnissen einer von Glanville et al. [50] in ähnlicher Weise durchgeführten Untersuchung. Die Autoren schlussfolgerten, dass in CT.gov Suchen mit umfangreichen Suchbegriffen durchgeführt werden sollten. In diesem Zusammenhang ist jedoch darauf hinzuweisen, dass es sich bei der Datengrundlage von Glanville et al. um sehr unterschiedliche Fragestellungen handelte und nicht ausschließlich um Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln wie in der vorliegenden Untersuchung.

Einen bedeutenden Einfluss auf die hohe Sensitivität, die erzielt wurde, haben die datenbankeigenen Such-Features. Viele Studien wurden weniger durch die tatsächlich eingegebenen Suchbegriffe gefunden als vielmehr durch eine umfangreiche hinterlegte Synonymsuche sowie die automatisierte Einbeziehung weiterer Suchfelder (siehe Abschnitt zu Such-Features weiter unten). Dies bedeutet jedoch auch, dass von Informationsexperten vorab geprüft werden sollte, ob Suchbegriffen Synonyme hinterlegt sind.

Die Ergebnisse zeigen auch, dass in CT.gov in den Suchoptionen „Basis-Suche“ und „Fortgeschrittenen-Suche“ (Feld: Indikation bzw. Intervention) gleich hohe Sensitivitäten erzielt werden konnten.

ICTRP

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass eine sensitive Suche im ICTRP umfangreiche Suchbegriffe zur Indikation und Intervention beinhalten sollte.

So hat die Überprüfung der wirkstoffbezogenen Suchvarianten gezeigt, dass mit der alleinigen Verwendung des Wirkstoffnamens als Suchbegriff sensitive Suchen in vielen Fällen nicht möglich waren. Die Sichtung der nicht erfassten Registereinträge legt nahe, dass im ICTRP zusätzlich der Wirkstoffcode bei Suchen in Studienregistern zu berücksichtigen ist. Somit lassen sich die Ergebnisse der Untersuchung von Waffenschmidt et al. [51] für die Suche nach Arzneimitteln in bibliografischen Datenbanken nicht auf das ICTRP übertragen. Dort wurde gezeigt, dass sich mit der Verwendung des trunkierten Wirkstoffnamens ausreichend gute Ergebnisse erzielen lassen.

Die Überprüfung der indikationsbezogenen Suchvarianten hat zudem gezeigt, dass die Durchführung einer Textanalyse mit bibliografischen Referenzen [52] zur Ermittlung relevanter Suchbegriffe für die Studienregistersuche zu einer größeren Variation der Suchbegriffe geführt hat, was bei den Suchen im ICTRP bei 2 Indikationen („Dupuytren contracture“, „Kidney Failure – Chronic“) eine deutlich höhere Sensitivität zur Folge hatte.

Der zusätzliche Aufwand durch die zu ermittelnden und auszuwertenden Referenzen erscheint vor dem Hintergrund einer zu erreichenden besseren Sensitivität gerechtfertigt. Allerdings steht dem entgegen, dass im ICTRP komplexe Suchanfragen mit z. B. zahlreichen Suchbegriffen und vielen unterschiedlichen Boole'schen Operatoren erfahrungsgemäß Fehler produzieren können und das Register unter Umständen nicht zuverlässig arbeitet [53].

EU-CTR

Da für das EU-CTR nur sehr wenige Suchvarianten (N = 3) zur Überprüfung vorlagen, können hier keine verlässlichen Aussagen getroffen werden.

Die wenigen Daten haben gezeigt, dass mit der alleinigen Verwendung des Wirkstoffnamens als Suchbegriff sensitive Suchen nicht möglich waren. Aufgrund der fehlenden Transparenz der einbezogenen Synonyme erscheint es sinnvoll, auch bei der indikationsbezogenen Suche textanalytisch abgeleitete Suchbegriffe zu verwenden (analog ICTRP).

Bedeutung von Such-Features in den Studienregister CT.gov und ICTRP

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die registerintern ausgeführte Umsetzung der Suchanfragen in CT.gov deutlich besser gelingt als im ICTRP. Dies führt dazu, dass Suchanfragen in CT.gov durchgängig höhere Sensitivitäten im Vergleich zum ICTRP erzielen.

Zu erklären ist dies mit besser umgesetzten Such-Features wie einer umfangreichen Synonymsuche sowie der automatisierten Einbeziehung weiterer Suchfelder (wie Title, Keywords, MeSH Terms). So wurden in CT.gov bei der wirkstoffbezogenen Suche 24 % nicht über die eingegebenen Suchbegriffe gefunden, sondern durch die Such-Features des Registers identifiziert.

Dabei ist es im Einzelfall schwer herauszufinden, ob der jeweilige Registereintrag über die Synonyme oder den Einbezug weiterer Suchfelder gefunden wurde. So wurde beispielsweise bei der Suche zu Epilepsie in CT.gov mit dem Suchbegriff „epilepsy“ gesucht. Im Feld „Indication“ der Registereinträge aus dem Testset sind jedoch die Begriffe „Partial Seizures“ und „Partial-Onset Seizures“ angegeben. Bei diesem Beispiel hat wohl die automatische Einbeziehung der Felder „Additional relevant MeSH terms“ und „Title“ zum Auffinden beigetragen, da als Synonyme nur „epileptics, seizure disorders, epilepsia, seizure syndrome“ aufgeführt wurden.

Auch das ICTRP verfügt über solche Features, jedoch scheinen diese nicht im gleichen Maße ausgereift. So wurden zur Indikation (plausible Suchbegriffe) nur 8 % und zu den Wirkstoffen 16 % über die Such-Features des Registers gefunden. Diese Schwäche wird besonders deutlich, wenn man beachtet, dass trotz der hinterlegenden Such-Features im ICTRP bei den wirkstoffbezogenen Basis-Suchen 40 % der Registereinträge nicht gefunden werden.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis ist, dass die Anbieter in einzelnen Feldern unterschiedlich mit der Verwendung von Synonymen umgehen. In CT.gov wie auch dem ICTRP ist es vermutlich so, dass bei einer fortgeschrittenen Suche im Titel-Feld keine Synonyme mit einbezogen werden. Zumindest werden keine Synonyme bei einer entsprechenden Suche aufgeführt. Ob eine Synonymsuche ausgeführt wird, ist über die Hilfeseite der Anbieter nicht klar zu entnehmen. Informationen des EU-CTR beschreiben zwar eine Synonymsuche [54], in die Suche einbezogene Synonyme werden bei ausgeführten Suchen jedoch nicht angegeben.

Generelle Anmerkungen

Insgesamt kann aus den Ergebnissen der Überprüfungen von Suchvarianten geschlossen werden, dass gleiche Suchen in den verschiedenen Studienregistern zu unterschiedlichen Resultaten führen. Dies liegt unter anderem an den unterschiedlichen Suchoptionen und -funktionen. Die Register setzen die Suchanfragen durch den Einsatz von Synonym- und Schlagwortsuchen sowie durch feldübergreifende Suchen unterschiedlich erfolgreich um. Viele Details über die Register bleiben unklar, da Informationen über die exakte Funktionsweise nicht vorliegen. Solche detaillierteren Informationen wäre für den Suchenden eine deutliche Unterstützung bei der Umsetzung systematischer Suchen.

Langfristig wäre es wünschenswert, wenn Studienregister komplexe Recherchen zuließen, wie sie in bibliografischen Datenbanken standardmäßig möglich sind. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund des im Laufe der Zeit zunehmenden Datenbestands der Studienregister.

Solange dies nicht möglich ist, gilt es im Rahmen systematischer Suchen offensichtliche Unzulänglichkeiten auszugleichen.

Insbesondere das ICTRP hat in dieser Untersuchung deutliche Schwächen gezeigt wie die nicht ausreichenden Sensitivitäten bei der Überprüfung von Suchvarianten oder das Auftreten von Fehlermeldungen.

Die Ergebnisse machen außerdem deutlich, dass eine alleinige Suche im ICTRP nicht zu empfehlen ist, obwohl theoretisch über dieses Metaregister der komplette Datenbestand aus CT.gov und EU-CTR zur Verfügung steht. Diese Vorgehensweise wird beispielsweise von Van Enst et al. [55] so empfohlen.

Konsequenzen für das IQWiG

Die Konsequenz des IQWiG besteht zum einen darin, parallel zur Suche im ICTRP immer CT.gov und EU-CTR zu durchsuchen. Zudem werden im ICTRP sehr sensitive Suchen (Basis-Suche, umfangreiche Synonyme, soweit möglich nur Suche nach der Intervention) durchgeführt. Aus dem Suchergebnis des ICTRP werden dann die Einträge aus den separat durchsuchten Studienregistern CT.gov oder EU-CTR entfernt. Dadurch reduziert sich die Trefferzahl im ICTRP erheblich, wodurch der Screeningaufwand der ICTRP-Referenzen im Rahmen bleibt.

In der vorliegenden Untersuchung wurden zur Textanalyse allein die in den Dossiers angegebenen bibliografischen Referenzen berücksichtigt. Gegebenenfalls wäre aber auch das Heranziehen von Referenzen zu eingeschlossenen Studien aus systematischen Reviews ein mögliches Vorgehen, um geeignete Referenzen für ein Testset zusammenzustellen, wie dies bei Hausner et al. für die Entwicklung der bibliografischen Recherche beschrieben wird [52].

Limitationen der Untersuchung

Die extrahierten Informationen zu den Studien basieren auf Angaben aus Dossiers von pU. Diese Dossiers waren in der Qualität und Dokumentation der Informationsbeschaffung sowie der Darstellung der Ergebnisse unterschiedlich. Standardmäßig durchgeführte Prüfungen der Informationsbeschaffung ergaben für einen Teil der herangezogenen Dossiers Mängel beim Umgang mit diesen Suchquellen sowie bei der Dokumentation des Vorgehens. So ist davon auszugehen, dass die Datengrundlage der vorliegenden Untersuchung weder vollständig noch fehlerfrei ist. Beispielsweise sind die pU nach der Verfahrensordnung des G-BA [15,56] aufgefordert, die Einträge relevanter Studien aus allen Registern im Dossier aufzuführen. In einigen Dossiers beschränkten sich die Angaben in den Tabellen zum Studienpool auf den Verweis zum CT.gov-Eintrag.

Ein Grund, weshalb Studienregistereinträge aus dem EU-CTR selten in den Dossiers aufgeführt sind, liegt daran, dass dieses Register erst seit März 2011 öffentlich verfügbar ist [57] und es erst seit 2013 die Anforderung an die Dossiereinreichung gibt, das EU-CTR zu durchsuchen [15,56]. Zukünftig ist deshalb von einer zunehmenden Bedeutung dieses

Registers auszugehen. Eine weitere Limitation ist, dass die im Abschnitt 5.1 beschriebenen studienbezogenen Auswertungen Duplikate beinhalteten. In den Dossiers wurden teilweise identische Studien angegeben, wenn diese zum Beispiel sowohl für direkte als auch indirekte Vergleiche herangezogen wurden. Von einer Bereinigung der Daten wurde abgesehen. Im Gegensatz dazu wurden für die Auswertungen zu Abschnitt 5.3 bei der Bildung der Testsets identische Registereinträge aus demselben Studienregister nicht mehrfach herangezogen.

Abschließend ist der zum Teil geringe Umfang der verwendeten Testsets zu erwähnen. . Zu erklären ist dies zum Teil mit den spezifischen Fragestellungen der zugrunde liegenden Dossiers. Dies gilt insbesondere mit Blick auf die Testsets zu den interventionsbezogenen Suchvarianten. Dies schränkt unter Umständen die Übertragbarkeit der erzielten Ergebnisse ein.

7 Fazit

Verfügbarkeit von Studien in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern

Allein durch eine Suche in dem Studienregister CT.gov lassen sich alle relevanten RCTs zu neu zugelassenen Arzneimitteln identifizieren. Für einen solchen Fall kann auf eine zusätzliche bibliografische Recherche (z. B. in PubMed) verzichtet werden.

Ist jedoch das vorrangige Ziel, alle verfügbaren Studiendaten zu identifizieren, müssen neben weiteren Studienregistern weitere Suchquellen wie bibliografische Datenbanken und Herstellerunterlagen berücksichtigt werden.

Vergleich von Studienregistern bezüglich des Informationsgehalts der Registereinträge

Informationen zu den Studien in den Registern CT.gov und EU-CTR waren in der Regel hinreichend ausführlich, um über die potenzielle Relevanz einer Studie (potenziell relevant oder sicher nicht relevant) für die Dossierbewertung zu entscheiden.

Entwicklung und Überprüfung von wirkstoff- und indikationsbezogenen Suchvarianten in den Studienregistern CT.gov, ICTRP und EU-CTR

In CT.gov kann mit einzelnen Suchbegriffen (Wirkstoffname, plausibel abgeleiteter Suchbegriff zur Indikation) gesucht werden. Es können die Suchoptionen „Basis“ und „Fortgeschritten“ angewendet werden. Es sollte dann geprüft werden, ob den Suchbegriffen Synonyme hinterlegt werden, um ggf. Anpassungen vorzunehmen.

Im ICTRP und EU-CTR sollte die Suche mehrere Suchbegriffe zur Indikation und für die Intervention Wirkstoffname und -code beinhalten. Gleichzeitig ist darauf zu achten, dass nicht zu komplexe Suchanfragen ausgeführt werden, da diese Register sonst Fehlermeldungen produzieren.

8 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
2. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Harter M, Kromp M, Kaiser T et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c4737.
3. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One* 2008; 3(8): e3081.
4. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüler YB, Kölsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research: a narrative review. *Trials* 2010; 11(1): 37.
5. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010; 14(8): 1-193.
6. Hopewell S, McDonald S, Clarke M, Egger M. Grey literature in meta-analyses of randomized trials of health care interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): MR000010.
7. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 2011.
8. Sterne JAC, Egger M, Moher D. Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 2011.
9. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R et al. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med* 2005; 143(2): 146-148.
10. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007: public law 110-85 [online]. 27.09.2007 [Zugriff: 18.02.2014]. URL: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>.
11. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov: trends, charts, and maps [online]. 15.12.2015 [Zugriff: 17.12.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>.
12. European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register [online]. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>.
13. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform [online]. [Zugriff: 18.01.2016]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>.

14. Balshem H, Stevens A, Ansari M, Norris S, Kansagara D, Shamliyan T et al. Finding grey literature evidence and assessing for outcome and analysis reporting biases when comparing medical interventions: AHRQ and the Effective Health Care Program; AHRQ methods for effective health care [online]. 11.2013 [Zugriff: 18.02.2014]. URL: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/486/1751/methods-guidance-reporting-bias-131118.pdf>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dokumentvorlage [online]. 18.04.2013 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3528/2013-04-18_An12_6_Modul4.pdf.
16. Jenkins M. Evaluation of methodological search filters: a review. *Health Info Libr J* 2004; 21(3): 148-163.
17. Bergenstal R, Forti A, Chiasson JL, Woloschak M, Boldrin M, Leiter LA et al. Once weekly taspoglutide, a human GLP-1 analog, is superior to sitagliptin in improving glycemic control and weight loss in patients with type 2 diabetes (T2D): results from the T-emerge 4 trial. *Diabetes* 2010; 59(Suppl 1): A16.
18. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, Ribas A et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAF^{V600E}-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl 1): Abstract 8502.
19. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, Ribas A et al. Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with ^{V600E}BRAF-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29(18 Suppl 1): Abstract LBA4.
20. De Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN et al. Abiraterone acetate (aa) plus low dose prednisone (p) improves overall survival (os) in patients (pts) with metastatic castrationresistant prostate cancer (mCRPC) who have progressed after docetaxel-based chemotherapy (chemo): results of COU-AA-301, a randomized double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 8): viii3.
21. Eron J Jr, Rockstroh J, Pozniak A, Elliott J, Small C, Johnson M et al. Dolutegravir treatment response by baseline viral load and NRTI backbone in treatment-naive HIV-infected individuals. *J Int AIDS Soc* 2012; 15(Suppl 4): 121.
22. Escudier B. New perspectives: an oral multikinase inhibitor in patients with advanced RCC. *European Urology Supplements* 2007; 6(7): 499-504.
23. Fizazi K, De Bono J, Haqq C, Logothetis CC, Jones RJ, Chi K et al. Abiraterone acetate plus low-dose prednisone has a favorable safety profile in metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: results from COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebocontrolled, phase III study. *European Urology Supplements* 2011; 10(2): 338.

24. Logothetis C, De Bono JS, Molina A, Basch EM, Fizazi K, North SA et al. Effect of abiraterone acetate (AA) on pain control and skeletal-related events (SRE) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post docetaxel (D): results from the COU-AA-301 phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29(15 Suppl 1): Abstract 4520.
25. Ridolfi R, Berman D, Siegel J, Hamid O, Minor D, Amin A et al. Efficacy and safety of treatment-naive and previously treated patients with advanced melanoma receiving ipilimumab. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 8): viii242.
26. Rockstroh J, Felizarta F, Maggiolo F, Pulido F, Stellbrink HJ, Tsybakova O et al. Once-daily S/GSK1349572 combination therapy in antiretroviral-naive adults: rapid and potent 24-week antiviral responses in SPRING-1 (ING112276). *J Int AIDS Soc* 2010; 13(4 Suppl): O50.
27. Salvadeo SAT, Maffio P, Ferrari I, Querci F, Ciccarelli L, Piccinni M et al. Comparison between exenatide and glimepiride on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients with metformin therapy. *Diabetologia* 2010; 53(Suppl 1): S339-S340.
28. Scher HI, Logothetis C, Molina A, Goodman OB, Sternberg CN, Chi KN et al. Improved survival outcomes in clinically relevant patient subgroups from COU-AA-301, a phase III study of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29(7 Suppl 1): Abstract 4.
29. Stalmans P, Girach A, Haller JA. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes: the authors reply. *N Engl J Med* 2012; 367(21): 2054.
30. Weber JS, Hamid O, Wolchok J, Amin A, Masson E, Goldberg S et al. Assessment of pharmacokinetic interaction between ipilimumab and chemotherapy in a randomized study. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 8): viii403.
31. Tashkin DP, Celli B, Burkhart D, Kesten S, Liu D, Mehra S. Long-term efficacy of tiotropium in continuing smokers vs sustained ex-smokers in the UPLIFT trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 159(Meeting Abstracts): A6175.
32. Mitsubishi Pharma Deutschland. Colestilan (BindRen): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Hyperphosphatämie bei dialysepflichtigen Erwachsenen mit chronischem Nierenversagen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 28.03.2013 [Zugriff: 02.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-250/2013-03-28_Modul4A_Colestilan.pdf.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Colestilan: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-15 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 05.07.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 173). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-15_Colestilan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

34. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga 5 mg/10 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 C; zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung, in Add-on Kombination mit Sulfonylharnstoffen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 02.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-204/2012-12-13_Modul4C_Dapagliflozin.pdf.
35. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995; 333(9): 541-549.
36. GW Pharma. A double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-002509-63>.
37. GW Pharmaceuticals. A double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study of sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.06.2013 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599234>.
38. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. Dapagliflozin + Metformin (Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten / Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 03.02.2014 [Zugriff: 17.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-461/2014-02-03_Modul4A_Dapagliflozin-Metformin.pdf.
39. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. Dapagliflozin + Metformin (Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten / Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 B; zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Kombination mit Insulin; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 03.02.2014 [Zugriff: 17.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-462/2014-02-03_Modul4B_Dapagliflozin-Metformin.pdf.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-07 [online]. 12.05.2014 [Zugriff: 28.05.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 220). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-07_Dapagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

41. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. Aflibercept (Eylea): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) bei Erwachsenen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 20.09.2013 [Zugriff: 17.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-379/2013-09-20_Modul4B_Aflibercept.pdf.
42. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. Saxagliptin (Onglyza 2,5 / 5 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Metforminunverträglichkeit; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 21.08.2013 [Zugriff: 17.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-369/2013-08-21_Modul4A_Saxagliptin.pdf.
43. World Health Organisation. International Clinical Trials Registry Platform: search tips [online]. [Zugriff: 11.04.2014]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/tips.aspx>.
44. Dundar Y, Dodd S, Dickson R, Walley T, Haycox A, Williamson P. Comparison of conference abstracts and presentations with full-text articles in the health technology assessments of rapidly evolving technologies. *Health Technol Assess* 2006; 10(5): iii-iv, ix-145.
45. European Network for Health Technology Assessment. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness [online]. 07.2015 [Zugriff: 28.08.2015]. URL: http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/2015-07-13_Guideline_Information_Retrieval_final.pdf.
46. Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U et al. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015; 350: h796.
47. Potthast R, Vervölgyi V, McGauran N, Kerekes MF, Wieseler B, Kaiser T. Impact of inclusion of industry trial results registries as an information source for systematic reviews. *PLoS One* 2014; 9(4): e92067.
48. Miller JE, Korn D, Ross JS. Clinical trial registration, reporting, publication and FDAAA compliance: a cross-sectional analysis and ranking of new drugs approved by the FDA in 2012. *BMJ Open* 2015; 5(11): e009758.
49. Dal-Re R, Bracken MB, Ioannidis JP. Call to improve transparency of trials of non-regulated interventions. *BMJ* 2015; 350: h1323.
50. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? *J Med Libr Assoc* 2014; 102(3): 177-183.

51. Waffenschmidt S, Guddat C. Searches for randomized controlled trials of drugs in MEDLINE and EMBASE using only generic drug names compared with searches applied in current practice in systematic reviews. *Res Synth Methods* 2015; 6(2): 188-194.
52. Hausner E, Waffenschmidt S, Kaiser T, Simon M. Routine development of objectively derived search strategies. *Syst Rev* 2012; 1: 19.
53. Hausner E. Problems encountered with ICTRP Search Portal; comment on: "Van Enst WA, Scholten RJ, Hooft L. Identification of additional trials in prospective trial registers for Cochrane systematic reviews (PLoS One 2012; 7(8): e42812)" [online]. 23.07.2014 [Zugriff: 24.07.2014]. URL: <http://www.plosone.org/annotation/listThread.action?root=81099>.
54. European Medicines Agency. How to search EU Clinical Trials Register [online]. 28.04.2014 [Zugriff: 09.05.2014]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/How to Search EU CTR.pdf](https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/How_to_Search_EU_CTR.pdf).
55. Van Enst WA, Scholten RJ, Hooft L. Identification of additional trials in prospective trial registers for Cochrane systematic reviews. *PLoS One* 2012; 7(8): e42812.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 25.08.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
57. European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register goes live: public online register gives access to information on clinical trials [online]. 22.03.2011 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/03/WC500104032.pdf.
58. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov: how to use advanced search [online]. 08.2012 [Zugriff: 11.04.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/help/help#Terms>.

Anhang A – Suchfunktionen in Studienregistern**Suchfunktionen in CT.gov [58]**

		Erklärung
Suchoptionen	✓	Basis- und Fortgeschrittenen-Suche, die Fortgeschrittenen-Suche ermöglicht zahlreiche spezifizierende Suchmöglichkeiten, u. a. nach Indikationen, Interventionen, Altersgruppen und Studienphase.
Boole'sche Operatoren	✓	AND, OR, NOT
Trunkierung	-	
Phrasensuche	✓	„in Anführungszeichen“
Synonymsuche	✓	Automatische Synonymsuche. Darstellung der Synonyme über den Menüpunkt Search Details

Suchfunktionen in ICTRP [43]

		Erklärung
Suchoptionen	✓	Basis- und Fortgeschrittenen-Suche, die Fortgeschrittenen-Suche ermöglicht spezifizierende Suchmöglichkeiten, u. a. nach Indikationen, Interventionen.
Boole'sche Operatoren	✓	AND, OR, NOT
Trunkierung	✓	* (Achtung: nur in Ausnahmefällen die Trunkierung benutzen, da die Synonymsuche aufgehoben wird)
Phrasensuche	✓	Wörter nacheinander schreiben
Synonymsuche	✓	UMLS metathesaurus. Darstellung, welche Synonyme konkret gesucht wurden, für die Expert Search möglich

Suchfunktionen in EU-CTR [54]

		Erklärung
Suchoptionen	✓	Basis- und Fortgeschrittenen-Suche, die Fortgeschrittenen-Suche ermöglicht wenige spezifizierende Suchmöglichkeiten, u. a. nach Altersgruppe und Studienphase
Boole'sche Operatoren	✓	AND, OR, NOT Bei 2 Begriffen wird automatisch ein AND eingefügt: breast cancer → breast AND cancer
Trunkierung	✓	? für genau ein Zeichen * für 0 oder beliebig viele Zeichen
Phrasensuche	✓	Verwendung von Anführungszeichen: "breast cancer". Achtung: Synonymsuche wird deaktiviert
Synonymsuche	✓	Es erfolgt eine Synonymsuche, jedoch keine Darstellung, welche Synonyme konkret gesucht wurden.

Anhang B – IQWiG Dossierbewertungen

Projekt-Nr.	Indikation	Wirkstoff
A11-02	Acute Coronary Syndrome	Ticagrelor
A11-17	Hepatitis C	Boceprevir
A11-19	Diabetes Mellitus	Linagliptin
A11-20	Prostatic Neoplasms	Abiraterone
A11-23	Multiple Sclerosis	Fingolimod
A11-24	Prostatic Neoplasms	Cabazitaxel
A11-25	Hepatitis C	Telaprevir
A11-26	Breast Neoplasms	Eribulin
A11-27	Dupuytren contracture	Collagenases
A11-28	Epilepsy	Retigabine
A11-29	Hypertension	Aliskiren, Amlodipine
A11-30	Venous Thromboembolism	Apixaban
A11-31	Amyloid Neuropathies	Tafamidis
A12-01	Multiple Sclerosis	Cannabinoids
A12-02	HIV Infections	Rilpivirine, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil
A12-03	Kidney Transplantation	Belatacept
A12-04	HIV Infections	Rilpivirine
A12-05	Systemic Lupus Erythematosus	Belimumab
A12-06	Multiple Sclerosis	Fampridine
A12-07	Melanoma	Ipilimumab
A12-08	Melanoma	Vemurafenib
A12-09	Thyroid Neoplasms	Vandetanib
A12-11	Diabetes Mellitus	Linagliptin
A12-12	Epilepsy	Perampanel
A12-13	Pulmonary Disease – Chronic Obstructive	Aclidinium
A12-14	Carcinoma – Renal Cell	Axitinib
A12-15	Carcinoma – Non-Small-Cell Lung	Crizotinib
A12-16	Diabetes Mellitus	Saxagliptin, Metformin
A12-17	Lymphoma – B-Cell	Pixantron
A12-18	Diabetes Mellitus	Dapagliflozin
A12-19	Macular Degeneration	Aflibercept
A12-20	Atrial Fibrillation	Apixaban
A13-04	Keratosis – Actinic	Ingenol Mebutate
A13-05	Clostridium Difficile	Fidaxomicin
A13-06	Prostatic Neoplasms	Abiraterone
A13-08	Colorectal Neoplasms	Aflibercept
A13-09	Thyroid Neoplasms	Vandetanib
A13-10	Breast Neoplasms	Pertuzumab
A13-11	Diabetes Mellitus	Lixisenatide

Projekt-Nr.	Indikation	Wirkstoff
A13-15	Kidney Failure – Chronic	Colestilan
A13-20	Vitreous Detachment, Retinal Perforations	Ocriplasmin
A13-21	Irritable Bowel Syndrome	Linaclotide
A13-24	Attention Deficit Disorder with Hyperactivity	Lisdexamfetamine dimesylate
A13-25	HIV Infections	Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil
A13-32	Diabetes Mellitus	Saxagliptin
A13-33	Prostatic Neoplasms	Enzalutamide
A13-34	Melanoma	Vemurafenib
A13-35	Melanoma	Dabrafenib
A13-36	Retinal Vein Occlusion, Macular Edema	Aflibercept
A13-37	Colorectal Neoplasms	Regorafenib
A13-38	Multiple Sclerosis	Teriflunomide
A13-40	Pulmonary Disease – Chronic Obstructive	Indacaterol, Glycopyrrolate
A13-41	Carcinoma – Non-Small-Cell Lung	Afatinib
A13-44	Melanoma	Ipilimumab
A14-01	Breast Neoplasms	Ado-Trastuzumab Emtansine
A14-02	Prostatic Neoplasms	Radium Ra 223 dichloride
A14-03	HIV Infections	Rilpivirine, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil
A14-05	Hepatitis C	Sofosbuvir
A14-07	Diabetes Mellitus	Dapagliflozin, Metformin
A14-08	HIV Infections	Dolutegravir
A14-12	Diabetes Mellitus	Canagliflozin
A14-13	Diabetes Mellitus	Insulin degludec
A14-14	Multiple Sclerosis	Dimethyl Fumarate
A14-16	Epilepsy	Perampanel
A14-17	Primary Myelofibrosis, Splenomegaly	Ruxolitinib
A14-18	Hepatitis C	Simeprevir
A14-19	Urinary Bladder – Overactive	Mirabegron
A14-21	Multiple Sclerosis	Fingolimod

Anhang C – Güte der Suchvarianten in den Studienregistern CT.gov, ICTRP und EU-CTR

CT.gov – Basis-Suche: Güte wirkstoffbezogener Suchvarianten

Wirkstoff	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Acidinium	31	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,16 [0,05; 0,34]
Aflibercept	198	6	5	0,83 [0,36; 1,00]	0,03 [0,01; 0,06]
Aliskiren, Amlodipine	40	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,18 [0,07; 0,33]
Canagliflozin	87	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,05 [0,01; 0,11]
Colestilan	12	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,33 [0,10; 0,65]
Collagenases	69	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,06 [0,02; 0,14]
Dapagliflozin	84	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,08 [0,03; 0,16]
Dapagliflozin, Metformin	34	4	1	0,25 [0,01; 0,81]	0,03 [0,00; 0,15]
Ingenol Mebutate	37	5	4	0,80 [0,28; 0,99]	0,11 [0,03; 0,25]
Insulin Degludec	100	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,07 [0,03; 0,14]
Ipilimumab	219	8	8	1,00 [0,63; 1,00]	0,04 [0,02; 0,07]
Linagliptin	115	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,03 [0,01; 0,09]
Lixisenatide	39	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,18 [0,08; 0,34]
Mirabegron	65	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,08 [0,03; 0,17]
Saxagliptin	102	8	7	0,88 [0,47; 1,00]	0,07 [0,03; 0,14]
Saxagliptin, Metformin	55	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,07 [0,02; 0,18]
Simeprevir	74	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,07 [0,02; 0,15]
Telaprevir	104	8	8	1,00 [0,63; 1,00]	0,08 [0,03; 0,15]
KI: Konfidenzintervall					

CT.gov – Fortgeschritten: Intervention: Güte wirkstoffbezogener Suchvarianten

Wirkstoff	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Acidinium	31	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,16 [0,05; 0,34]
Aflibercept	196	6	5	0,83 [0,36; 1,00]	0,03 [0,01; 0,06]
Aliskiren, Amlodipine	40	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,18 [0,07; 0,33]
Canagliflozin	87	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,05 [0,01; 0,11]
Colestilan	12	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,33 [0,10; 0,65]
Collagenases	64	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,06 [0,02; 0,15]
Dapagliflozin	84	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,08 [0,03; 0,16]
Dapagliflozin, Metformin	31	4	1	0,25 [0,01; 0,81]	0,03 [0,00; 0,17]
Ingenol Mebutate	37	5	4	0,80 [0,28; 0,99]	0,11 [0,03; 0,25]
Insulin Degludec	100	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,07 [0,03; 0,14]
Ipilimumab	213	8	8	1,00 [0,63; 1,00]	0,04 [0,02; 0,07]
Linagliptin	115	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,03 [0,01; 0,09]

Wirkstoff	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Lixisenatide	39	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,18 [0,08; 0,34]
Mirabegron	65	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,08 [0,03; 0,17]
Saxagliptin	102	8	7	0,88 [0,47; 1,00]	0,07 [0,03; 0,14]
Saxagliptin, Metformin	54	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,07 [0,02; 0,18]
Simeprevir	73	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,07 [0,02; 0,15]
Telaprevir	96	8	8	1,00 [0,63; 1,00]	0,08 [0,04; 0,16]
KI: Konfidenzintervall					

CT.gov – Fortgeschritten: Titel: Güte wirkstoffbezogener Suchvarianten

Wirkstoff	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Acridinium	26	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,19 [0,07; 0,39]
Aflibercept	136	6	1	0,17 [0,00; 0,64]	0,01 [0,00; 0,04]
Aliskiren, Amlodipine	30	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,23 [0,10; 0,42]
Canagliflozin	75	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,05 [0,01; 0,13]
Colestilan	4	4	0	0,00 [0,00; 0,60]	0,00 [0,00; 0,60]
Collagenases	28	4	2	0,50 [0,07; 0,93]	0,07 [0,01; 0,24]
Dapagliflozin	79	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,09 [0,04; 0,17]
Dapagliflozin, Metformin	24	4	1	0,25 [0,01; 0,81]	0,04 [0,00; 0,21]
Ingenol Mebutate	33	5	4	0,80 [0,28; 0,99]	0,12 [0,03; 0,28]
Insulin Degludec	49	7	0	0,00 [0,00; 0,41]	0,00 [0,00; 0,07]
Ipilimumab	178	8	5	0,62 [0,24; 0,91]	0,03 [0,01; 0,06]
Linagliptin	77	4	2	0,50 [0,07; 0,93]	0,03 [0,00; 0,09]
Lixisenatide	37	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,19 [0,08; 0,35]
Mirabegron	43	5	2	0,40 [0,05; 0,85]	0,05 [0,01; 0,16]
Saxagliptin	82	8	7	0,88 [0,47; 1,00]	0,09 [0,04; 0,17]
Saxagliptin, Metformin	40	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,10 [0,03; 0,24]
Simeprevir	21	5	0	0,00 [0,00; 0,52]	0,00 [0,00; 0,16]
Telaprevir	75	8	5	0,62 [0,24; 0,91]	0,07 [0,02; 0,15]
KI: Konfidenzintervall					

EU-CTR – Basis-Suche: Güte wirkstoffbezogener Suchvarianten

Wirkstoff	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Canagliflozin	15	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,27 [0,08; 0,55]
Dapagliflozin, Metformin	18	4	3	0,75 [0,19; 0,99]	0,17 [0,04; 0,41]
Insulin Degludec	32	6	1	0,17 [0,00; 0,64]	0,03 [0,00; 0,16]
Ipilimumab	54	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,09 [0,03; 0,20]
Simeprevir	16	5	4	0,80 [0,28; 0,99]	0,25 [0,07; 0,52]
KI: Konfidenzintervall					

ICTRP – Basis-Suche: Güte wirkstoffbezogener Suchvarianten

Wirkstoff	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Aliskiren, Amlodipine	65	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,11 [0,04; 0,21]
Colestilan	14	4	3	0,75 [0,19; 0,99]	0,21 [0,05; 0,51]
Collagenases	60	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,07 [0,02; 0,16]
Dapagliflozin	109	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,05 [0,02; 0,10]
Dapagliflozin, Metformin	36	4	1	0,25 [0,01; 0,81]	0,03 [0,00; 0,15]
Dolutegravir	70	6	2	0,33 [0,04; 0,78]	0,03 [0,00; 0,10]
Ingenol Mebutate	40	5	4	0,80 [0,28; 0,99]	0,10 [0,03; 0,24]
Insulin Degludec	118	8	1	0,12 [0,00; 0,53]	0,01 [0,00; 0,05]
Ipilimumab	227	8	6	0,75 [0,35; 0,97]	0,03 [0,01; 0,06]
Mirabegron	62	5	1	0,20 [0,01; 0,72]	0,02 [0,00; 0,09]
Saxagliptin	103	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,05 [0,02; 0,11]
Simeprevir	46	7	2	0,29 [0,04; 0,71]	0,04 [0,01; 0,15]
KI: Konfidenzintervall					

ICTRP – Fortgeschritten: Intervention: Güte wirkstoffbezogener Suchvarianten

Wirkstoff	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Aliskiren, Amlodipine ^a	.	7	.	.	.
Colestilan	14	4	3	0,75 [0,19; 0,99]	0,21 [0,05; 0,51]
Collagenases	46	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,09 [0,02; 0,21]
Dapagliflozin	100	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,05 [0,02; 0,11]
Dapagliflozin, Metformin ^a	.	4	.	.	.
Dolutegravir	56	6	2	0,33 [0,04; 0,78]	0,04 [0,00; 0,12]
Ingenol Mebutate	36	5	3	0,60 [0,15; 0,95]	0,08 [0,02; 0,22]
Insulin Degludec	111	8	1	0,12 [0,00; 0,53]	0,01 [0,00; 0,05]
Ipilimumab	213	8	6	0,75 [0,35; 0,97]	0,03 [0,01; 0,06]
Mirabegron	58	5	1	0,20 [0,01; 0,72]	0,02 [0,00; 0,09]
Saxagliptin	95	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,05 [0,02; 0,12]
Simeprevir	41	7	2	0,29 [0,04; 0,71]	0,05 [0,01; 0,17]
a: Überprüfung führte zu einer Fehlermeldung KI: Konfidenzintervall					

ICTRP – Fortgeschritten: Titel: Güte wirkstoffbezogener Suchvarianten

Wirkstoff	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Aliskiren, Amlodipine ^a	.	7	.	.	.
Colestilan	7	4	0	0,00 [0,00; 0,60]	0,00 [0,00; 0,41]
Collagenases	0	4	0	0,00 [0,00; 0,60]	.
Dapagliflozin	102	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,05 [0,02; 0,11]
Dapagliflozin, Metformin ^a	.	4	.	.	.
Dolutegravir	61	6	0	0,00 [0,00; 0,46]	0,00 [0,00; 0,06]
Ingenol Mebutate	36	5	4	0,80 [0,28; 0,99]	0,11 [0,03; 0,26]
Insulin Degludec	79	8	0	0,00 [0,00; 0,37]	0,00 [0,00; 0,05]
Ipilimumab	195	8	5	0,62 [0,24; 0,91]	0,03 [0,01; 0,06]
Mirabegron	52	5	0	0,00 [0,00; 0,52]	0,00 [0,00; 0,07]
Saxagliptin	90	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,06 [0,02; 0,12]
Simeprevir	39	7	0	0,00 [0,00; 0,41]	0,00 [0,00; 0,09]
a: Überprüfung führte zu einer Fehlermeldung KI: Konfidenzintervall					

CT.gov – Basis-Suche: Güte indikationsbezogener Suchvarianten (plausible Suchbegriffe)

Indikation	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Diabetes Mellitus	12304	79	79	1,00 [0,95; 1,00]	0,01 [0,01; 0,01]
Dupuytren Contracture	34	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,12 [0,03; 0,27]
Epilepsy	1090	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Hepatitis C	1948	17	17	1,00 [0,80; 1,00]	0,01 [0,01; 0,01]
HIV Infections	6752	11	11	1,00 [0,72; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Hypertension	6224	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Keratosis – Actinic	236	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,02 [0,01; 0,05]
Kidney Failure – Chronic	4259	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Melanoma	1701	10	10	1,00 [0,69; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Multiple Sclerosis	1401	17	17	1,00 [0,80; 1,00]	0,01 [0,01; 0,02]
Prostatic Neoplasms	3136	6	6	1,00 [0,54; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Pulmonary Disease – Chronic Obstructive	2429	22	22	1,00 [0,85; 1,00]	0,01 [0,01; 0,01]
Urinary Bladder – Overactive	436	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,01 [0,00; 0,03]
KI: Konfidenzintervall					

CT.gov – Fortgeschritten: Indikation: Güte indikationsbezogener Suchvarianten (plausible Suchbegriffe)

Indikation	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Diabetes Mellitus	9538	79	79	1,00 [0,95; 1,00]	0,01 [0,01; 0,01]
Dupuytren Contracture	33	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,12 [0,03; 0,28]
Epilepsy	937	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,01 [0,00; 0,02]
Hepatitis C	1648	17	17	1,00 [0,80; 1,00]	0,01 [0,01; 0,02]
HIV Infections	5653	11	11	1,00 [0,72; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Hypertension	4768	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Keratosi – Actinic	209	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,02 [0,01; 0,05]
Kidney Failure – Chronic	2939	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Melanoma	1589	10	10	1,00 [0,69; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Multiple Sclerosis	1233	17	17	1,00 [0,80; 1,00]	0,01 [0,01; 0,02]
Prostatic Neoplasms	2924	6	6	1,00 [0,54; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Pulmonary Disease – Chronic Obstructive	2100	22	22	1,00 [0,85; 1,00]	0,01 [0,01; 0,02]
Urinary Bladder – Overactive	380	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,01 [0,00; 0,03]
KI: Konfidenzintervall					

CT.gov – Fortgeschritten: Titel: Güte indikationsbezogener Suchvarianten (plausible Suchbegriffe)

Indikation	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Diabetes Mellitus	5526	79	75	0,95 [0,88; 0,99]	0,01 [0,01; 0,02]
Dupuytren Contracture	16	4	1	0,25 [0,01; 0,81]	0,06 [0,00; 0,30]
Epilepsy	431	7	2	0,29 [0,04; 0,71]	0,00 [0,00; 0,02]
Hepatitis C	1144	17	16	0,94 [0,71; 1,00]	0,01 [0,01; 0,02]
HIV Infections	4266	11	11	1,00 [0,72; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Hypertension	2242	7	6	0,86 [0,42; 1,00]	0,00 [0,00; 0,01]
Keratosi – Actinic	158	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,03 [0,01; 0,07]
Kidney Failure – Chronic	29	4	0	0,00 [0,00; 0,60]	0,00 [0,00; 0,12]
Melanoma	1278	10	10	1,00 [0,69; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Multiple Sclerosis	969	17	16	0,94 [0,71; 1,00]	0,02 [0,01; 0,03]
Prostatic Neoplasms	2246	6	6	1,00 [0,54; 1,00]	0,00 [0,00; 0,01]
Pulmonary Disease – Chronic Obstructive	1207	22	17	0,77 [0,55; 0,92]	0,01 [0,01; 0,02]
Urinary Bladder – Overactive	279	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,02 [0,01; 0,04]
KI: Konfidenzintervall					

EU-CTR – Basis-Suche: Güte indikationsbezogener Suchvarianten (plausible Suchbegriffe)

Indikation	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Diabetes Mellitus	1851	15	15	1,00 [0,78; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Hepatitis C	719	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,01 [0,00; 0,02]
Melanoma	298	6	6	1,00 [0,54; 1,00]	0,02 [0,01; 0,04]
KI: Konfidenzintervall					

ICTRP – Basis-Suche: Güte indikationsbezogener Suchvarianten (plausible Suchbegriffe)

Indikation	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Diabetes Mellitus	13248	41	41	1,00 [0,91; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Dupuytren Contracture	39	7	3	0,43 [0,10; 0,82]	0,08 [0,02; 0,21]
Hepatitis C	3773	8	8	1,00 [0,63; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
HIV Infections	6185	15	14	0,93 [0,68; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Hypertension	5853	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Keratosi – Actinic	290	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,02 [0,01; 0,04]
Kidney Failure – Chronic	2114	4	0	0,00 [0,00; 0,60]	0,00 [0,00; 0,00]
Melanoma	1781	8	8	1,00 [0,63; 1,00]	0,00 [0,00; 0,01]
Multiple Sclerosis	1589	11	11	1,00 [0,72; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Urinary Bladder – Overactive	990	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
KI: Konfidenzintervall					

ICTRP – Fortgeschritten: Indikation: Güte indikationsbezogener Suchvarianten (plausible Suchbegriffe)

Indikation	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Diabetes Mellitus	11465	41	41	1,00 [0,91; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Dupuytren Contracture	29	7	2	0,29 [0,04; 0,71]	0,07 [0,01; 0,23]
Hepatitis C	3247	8	8	1,00 [0,63; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
HIV Infections	5875	15	15	1,00 [0,78; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Hypertension	5410	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Keratosi – Actinic	276	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,02 [0,01; 0,04]
Kidney Failure – Chronic	1822	4	0	0,00 [0,00; 0,60]	0,00 [0,00; 0,00]
Melanoma	1753	8	8	1,00 [0,63; 1,00]	0,00 [0,00; 0,01]
Multiple Sclerosis	1541	11	11	1,00 [0,72; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Urinary Bladder – Overactive	913	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
KI: Konfidenzintervall					

ICTRP – Fortgeschritten: Titel: Güte indikationsbezogener Suchvarianten (plausible Suchbegriffe)

Indikation	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Diabetes Mellitus	8255	41	38	0,93 [0,80; 0,98]	0,00 [0,00; 0,01]
Dupuytren Contracture	21	7	2	0,29 [0,04; 0,71]	0,10 [0,01; 0,30]
Hepatitis C	2726	8	7	0,88 [0,47; 1,00]	0,00 [0,00; 0,01]
HIV Infections	4804	15	14	0,93 [0,68; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Hypertension	3209	7	6	0,86 [0,42; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Keratosis – Actinic	128	5	0	0,00 [0,00; 0,52]	0,00 [0,00; 0,03]
Kidney Failure – Chronic	50	4	0	0,00 [0,00; 0,60]	0,00 [0,00; 0,07]
Melanoma	1516	8	8	1,00 [0,63; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Multiple Sclerosis	1333	11	10	0,91 [0,59; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Urinary Bladder – Overactive	391	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,01 [0,00; 0,03]
KI: Konfidenzintervall					

CT.gov – Basis-Suche: Güte indikationsbezogener Suchvarianten (textanalytisch abgeleitete Suchbegriffe)

Indikation	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Diabetes Mellitus	12941	79	79	1,00 [0,95; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Dupuytren Contracture	177	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,02 [0,01; 0,06]
Epilepsy	1239	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Hepatitis C	1948	17	17	1,00 [0,80; 1,00]	0,01 [0,01; 0,01]
HIV Infections	6752	11	11	1,00 [0,72; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Hypertension	6224	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Keratosis – Actinic	227	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,02 [0,01; 0,05]
Kidney Failure – Chronic	139	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,03 [0,01; 0,07]
Melanoma	3429	10	10	1,00 [0,69; 1,00]	0,00 [0,00; 0,01]
Multiple Sclerosis	5982	17	17	1,00 [0,80; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Prostatic Neoplasms	3136	6	6	1,00 [0,54; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Pulmonary Disease – Chronic Obstructive	2684	22	22	1,00 [0,85; 1,00]	0,01 [0,01; 0,01]
Urinary Bladder – Overactive	436	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,01 [0,00; 0,03]
KI: Konfidenzintervall					

**CT.gov – Fortgeschritten: Indikation: Güte indikationsbezogener Suchvarianten
(textanalytisch abgeleitete Suchbegriffe)**

Indikation	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Diabetes Mellitus	9898	79	79	1,00 [0,95; 1,00]	0,01 [0,01; 0,01]
Dupuytren Contracture	34	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,12 [0,03; 0,27]
Epilepsy	580	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,01 [0,00; 0,02]
Hepatitis C	1648	17	17	1,00 [0,80; 1,00]	0,01 [0,01; 0,02]
HIV Infections	5653	11	11	1,00 [0,72; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Hypertension	4768	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Keratosi – Actinic	207	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,02 [0,01; 0,06]
Kidney Failure – Chronic	104	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,04 [0,01; 0,10]
Melanoma	3167	10	10	1,00 [0,69; 1,00]	0,00 [0,00; 0,01]
Multiple Sclerosis	1336	17	17	1,00 [0,80; 1,00]	0,01 [0,01; 0,02]
Prostatic Neoplasms	2924	6	6	1,00 [0,54; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Pulmonary Disease – Chronic Obstructive	2385	22	22	1,00 [0,85; 1,00]	0,01 [0,01; 0,01]
Urinary Bladder – Overactive	380	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,01 [0,00; 0,03]
KI: Konfidenzintervall					

**CT.gov – Fortgeschritten: Titel: Güte indikationsbezogener Suchvarianten
(textanalytisch abgeleitete Suchbegriffe)**

Indikation	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Diabetes Mellitus	12938	79	79	1,00 [0,95; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Dupuytren Contracture	32	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,12 [0,04; 0,29]
Epilepsy	353	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,02 [0,01; 0,04]
Hepatitis C	1144	17	16	0,94 [0,71; 1,00]	0,01 [0,01; 0,02]
HIV Infections	4266	11	11	1,00 [0,72; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Hypertension	2242	7	6	0,86 [0,42; 1,00]	0,00 [0,00; 0,01]
Keratosi – Actinic	145	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,03 [0,01; 0,08]
Kidney Failure – Chronic	49	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,08 [0,02; 0,20]
Melanoma	1876	10	10	1,00 [0,69; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Multiple Sclerosis	1106	17	17	1,00 [0,80; 1,00]	0,02 [0,01; 0,02]
Prostatic Neoplasms	2246	6	6	1,00 [0,54; 1,00]	0,00 [0,00; 0,01]
Pulmonary Disease – Chronic Obstructive	1716	22	22	1,00 [0,85; 1,00]	0,01 [0,01; 0,02]
Urinary Bladder – Overactive	279	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,02 [0,01; 0,04]
KI: Konfidenzintervall					

EU-CTR – Basis-Suche: Güte indikationsbezogener Suchvarianten (textanalytisch abgeleitete Suchbegriffe)

Indikation	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Diabetes Mellitus	2038	15	15	1,00 [0,78; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Hepatitis C	719	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,01 [0,00; 0,02]
Melanoma	704	6	6	1,00 [0,54; 1,00]	0,01 [0,00; 0,02]
KI: Konfidenzintervall					

ICTRP – Basis-Suche: Güte indikationsbezogener Suchvarianten (textanalytisch abgeleitete Suchbegriffe)

Indikation	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Diabetes Mellitus	15199	41	41	1,00 [0,91; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Dupuytren Contracture	52	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,13 [0,06; 0,26]
Hepatitis C	3773	8	8	1,00 [0,63; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
HIV Infections	6185	15	14	0,93 [0,68; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Hypertension	5853	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Keratosi – Actinic	238	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,02 [0,01; 0,05]
Kidney Failure – Chronic	138	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,03 [0,01; 0,07]
Melanoma	2983	8	8	1,00 [0,63; 1,00]	0,00 [0,00; 0,01]
Multiple Sclerosis	2103	11	11	1,00 [0,72; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Urinary Bladder – Overactive	990	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
KI: Konfidenzintervall					

ICTRP – Fortgeschritten: Indikation: Güte indikationsbezogener Suchvarianten (textanalytisch abgeleitete Suchbegriffe)

Indikation	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Diabetes Mellitus	13276	41	41	1,00 [0,91; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Dupuytren Contracture	50	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,14 [0,06; 0,27]
Hepatitis C	3247	8	8	1,00 [0,63; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
HIV Infections	5875	15	15	1,00 [0,78; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Hypertension	5410	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Keratosi – Actinic	220	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,02 [0,01; 0,05]
Kidney Failure – Chronic	121	4	4	1,00 [0,40; 1,00]	0,03 [0,01; 0,08]
Melanoma	2585	8	8	1,00 [0,63; 1,00]	0,00 [0,00; 0,01]
Multiple Sclerosis	1559	11	11	1,00 [0,72; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Urinary Bladder – Overactive	913	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
KI: Konfidenzintervall					

**ICTRP – Fortgeschritten: Titel: Güte indikationsbezogener Suchvarianten
(textanalytisch abgeleitete Suchbegriffe)**

Indikation	Treffer	Testset	Identifiziert	Sensitivität [95 %-KI]	Präzision [95 %-KI]
Diabetes Mellitus	11077	41	41	1,00 [0,91; 1,00]	0,00 [0,00; 0,01]
Dupuytren Contracture	48	7	7	1,00 [0,59; 1,00]	0,15 [0,06; 0,28]
Hepatitis C	2726	8	7	0,88 [0,47; 1,00]	0,00 [0,00; 0,01]
HIV Infections	4804	15	14	0,93 [0,68; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Hypertension	3209	7	6	0,86 [0,42; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Keratosis – Actinic	201	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,02 [0,01; 0,06]
Kidney Failure – Chronic	57	4	1	0,25 [0,01; 0,81]	0,02 [0,00; 0,09]
Melanoma	2276	8	8	1,00 [0,63; 1,00]	0,00 [0,00; 0,01]
Multiple Sclerosis	1476	11	11	1,00 [0,72; 1,00]	0,01 [0,00; 0,01]
Urinary Bladder – Overactive	391	5	5	1,00 [0,48; 1,00]	0,01 [0,00; 0,03]
KI: Konfidenzintervall					

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bergerhoff, Karla ²	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Metzendorf, Maria-Inti ²	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Richter, Bernd ²	nein	nein	nein	nein	nein	nein

² Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 11/2013

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.