

Indirekte Vergleiche in der frühen Nutzenbewertung in Deutschland – eine Bestandsaufnahme

Indirect Comparisons in Early Benefit Assessment

Autoren

G. Moeser¹, C. Ecker²

Institute

¹ masem research institute GmbH, Wiesbaden
² Ecker + Ecker GmbH, Hamburg

Schlüsselwörter

- Frühe Nutzenbewertung
- Indirekter Vergleich
- AMNOG
- IQWiG
- Market-Access

Key words

- early benefit assessment
- indirect comparison
- AMNOG
- IQWiG
- Market-Access

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1355483>
 Gesundh ökon Qual manag 2013; 18: 235–243 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 1432-2625

Korrespondenzadresse

Dr. Guido Möser
 masem research institute GmbH
 Unter den Eichen 5
 65195 Wiesbaden
 guido.moeser@masem.de

Dr. Christof Ecker

Ecker + Ecker GmbH
 Warburgstr. 50
 20354 Hamburg
 c.ecker@ecker-ecker.de

Zusammenfassung



Einleitung: Mit der Einführung der frühen Nutzenbewertung für neue Arzneimittel (AMNOG) zum 1.1.2012 bekam die Methode des indirekten Vergleichs eine wichtige Bedeutung für die Markteinführung von neuen Medikamenten in Deutschland. Wenn Arzneimittelhersteller ein neues Arzneimittel einführen möchten und sie für dieses eine Kostenerstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung erlangen wollen, müssen sie den Zusatznutzen des neuen Medikamentes gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisen. Der Nutznachweis hat auf Basis klinischer Studien mit Methoden der Biostatistik zu erfolgen. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) und der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) entscheiden über das Ergebnis der Nutzenbewertung und das Ausmaß des Zusatznutzens. Kann der Arzneimittelhersteller auf eine klinische Studie zurückgreifen, die sein neues Medikament (A) direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (B) vergleicht, so wird er einen methodisch einen sogenannten direkten Vergleich (A gegen B) führen. Zum Zeitpunkt der Markteinführung besitzen viele Hersteller aber nur ihre Zulassungsstudien. Diese vergleichen im Normalfall, da es den Anforderungen der Zulassungsbehörde genügt, das neue Arzneimittel (A) gegen ein Placebomedikament (P)/Therapiestandard oder Best Supportive Care. Damit wird ein indirekter Vergleich mit Placebo/Therapiestandard oder Best Supportive Care als Brückenkomparator (A gegen P und P gegen B) nötig. Bis zum 27.2.2013 haben 33 Medikamente eine frühe Nutzenbewertung nach AMNOG durchlaufen. Dabei wurde in 11 Verfahren zum Nutznachweis die Methode des indirekten Vergleichs eingesetzt.

Fragestellung:

- ▶ Welche Arten indirekter Vergleiche eignen sich für die frühe Nutzenbewertung?
- ▶ In welchen Fällen setzen Arzneimittelhersteller Methoden des indirekten Vergleichs ein?

Abstract



Introduction: Since the introduction of early benefit assessments for new medicinal products on 1 Jan. 2012, indirect comparison has become a matter of central interest for the introduction of new pharmaceuticals on the German market. When pharmaceutical manufacturers wish to introduce a new medicinal product and want to receive a reimbursement from the German statutory health insurance, they must demonstrate the added benefit of the new medicament in comparison with an expedient comparable therapy. The benefit assessment must be performed on the basis of clinical studies using biostatistical methods. The Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) and the Federal Joint Committee (G-BA) decide about the extent of the added benefit. If a manufacturer of medicinal products has recourse to a clinical study that compares his new medicinal product (A) with the comparator (B), the manufacture will perform a, so-called direct comparison (A with B). When the product is launched on the market, however, many manufacturers have only evidence from their drug registration trials. Normally, these compare the new drug (A) with a placebo (P), as this satisfies the requirements of the admission board. This makes it necessary to make an indirect comparison with placebo as common comparator (A compared with P and P with B). By 27 February 2013, 33 medicinal products had been submitted to an early benefit assessment. In 11 of them, indirect comparisons are used.

Questions:

- ▶ Which types of indirect comparison are suitable for an early benefit assessment?
- ▶ In which cases do pharmaceutical companies employ methods of indirect comparison?
- ▶ In which cases does the G-BA accept indirect comparisons and in which cases are they refused?

- In welchen Fällen akzeptiert der G-BA die indirekten Vergleiche und in welchen Fällen werden sie abgelehnt?

Untersuchungsmethoden: Sichtung und Auswertung aller bisher vom G-BA veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren (bis 27.2.2013) nach Akzeptanz- und Ablehnungskategorien wie z. B. Indikationsgebiet, Art der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Art des formalen Fehlers, Art des methodische Fehlers, Art des mathematisch-statistischen Fehlers.

Ergebnisse: Die Analyse zeigt, dass im Großteil der Verfahren, bei denen der Hersteller einen indirekten Vergleich untersucht, dieser bereits wegen formaler Fehler abgelehnt wurde. Dazu zählen falsche zweckmäßige Vergleichstherapie, falsche Endpunkte, falsche Studienpopulation, kein einheitlicher Brückenkomparator u. a. Infolgedessen wurde bisher kein indirekter Vergleich vom IQWiG mathematisch-statistisch geprüft, sodass kaum Erfahrungswerte vorliegen, wie in Zukunft mit diesem Instrument in der Arzneimittelbewertung umzugehen ist.

Einleitung und Hintergrund

Indirekte Vergleiche stellen ein metaanalytisches Verfahren dar, um beim Fehlen von Studien, die zwei Therapiearten direkt vergleichen – optimal in Form von Randomized Clinical Trials (RCT) – die zu erwarteten Effekte auf indirekte Weise zu ermitteln. Indirekte Vergleiche werden schon länger in der Gesundheitsökonomie und in metaanalytischen Studien eingesetzt, haben jedoch mit Einführung des Arzneimittelneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011 eine wesentliche Bedeutung erlangt.

Im Rahmen des AMNOG kam es im Jahr 2011 zu einer wiederholten Neugestaltung bzw. Reformierung des Arzneimittelmarktes durch den Gesetzgeber. Ein Ziel dieser Neugestaltung war die Generierung objektiverer Bewertungen des Zusatznutzens neuer Medikamente, um in Abhängigkeit existierender Medikamente einen angemessenen Erstattungspreis für die Krankenversicherung festlegen zu können.

Bestandteil des AMNOG sind die sogenannten frühen Nutzenbewertungen neuer verschreibungspflichtiger Medikamente. Zur Ermittlung des Zusatznutzens eines neuen Arzneimittels ist ein Vergleich mit bestehenden Therapien notwendig. Hierzu wird eine Therapie als sogenannte „zweckmäßige Vergleichstherapie“ vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt. Mittels RCT kann das zu bewertende Arzneimittel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden. Hierbei handelt es sich um einen direkten Vergleich. In der Praxis liegen jedoch oft keine passenden Studien vor. Hierfür sind zwei Gründe anzuführen. Zum einen sind die Zulassungsstudien oft gegen Placebo oder gegen ein anderes Arzneimittel (das nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht) durchgeführt. Zum anderen dauern Arzneimittelentwicklungen zumeist einige Jahre und so wurden die Studien, die im Rahmen des AMNOG für einen direkten Vergleich nötig sind, bisher nicht durchgeführt. In solchen Fällen sind prinzipiell indirekte Vergleiche möglich [1, 2] und auch in der Arzneimittel-Nutzen-Verordnung vorgesehen (AM-NutzenV § 4 Abs. 7).

Im vorliegenden Artikel wird erläutert, was indirekte Vergleiche sind, welche indirekten Vergleiche in den frühen Nutzenbewertungen bisher durchgeführt wurden und wie diese vom G-BA bewertet wurden.

Research methods: Screening and evaluating all of the benefit assessment procedures (up to 27 February 2013) published by the G-BA on the basis of acceptance and rejection categories such as indication area, screening, the type of expedient comparable therapy, the type of formal mistake, the type of methodological mistakes, the type of mathematical-statistical mistakes.

Results: Analysis shows that in the greater part of the cases in which a manufacturer uses an indirect comparison, the latter is rejected for displaying formal mistakes. These include performing the wrong appropriate comparative treatment, wrong end points, wrong study population, no common comparator, etc. As a result, there is no indirect comparison that has been mathematically and statistically verified of IQWiG, and hardly any empirically established figures are available on how to deal with this instrument in future early benefit assessments.

Definition und Methodik des indirekten Vergleichs

► **Abb. 1** zeigt einen direkten Vergleich zweier Medikationen A und B. Wird z. B. im frühen Nutzendossier ein Vergleich zwischen dem neuen Wirkstoff A mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie B gefordert, so können die Ergebnisse genutzt werden (sofern die Studien die geforderten Qualitätsstandards erfüllen). Liegen mehrere Studien vor, so kann unter Umständen eine Meta-Analyse zum Poolen der Einzelstudienresultate durchgeführt werden.

Problematisch wird es, wenn keine Studien existieren, die einen **direkten Vergleich** zwischen dem neuen Wirkstoff und der im Rahmen des frühen Nutzendossiers durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Dann bleibt als Möglichkeit einer Quantifizierung der Wirkung oft nur der sogenannte **indirekte Vergleich**. Dieser ist dann möglich, wenn Studien vorliegen, die den neuen Wirkstoff und die zweckmäßige Vergleichstherapie gegen einen dritten, gemeinsamen Komparator vergleichen (► **Abb. 2**).

In ► **Abb. 2** sind zwei direkte Vergleiche vorhanden: Der Vergleich Medikation A gegen Medikation C (Studie 1) und der Vergleich Medikation C gegen Medikation B (Studie 2). Eine Studie zwischen Medikation A und Medikation B liegt jedoch nicht vor. Hier kann ein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Dazu werden die Wirkungen der Studie 1 und Studie 2 so in Beziehung gesetzt, dass die Wirkung zwischen Medikation A und Medikation B abgeleitet werden kann.

Die bisher gezeigten Abbildungen lassen sich beliebig erweitern.

► **Abb. 3** zeigt einen Satz an Studien, der sowohl direkte als auch indirekte Vergleiche ermöglicht.

Sind sowohl direkte Vergleiche (Studie 3 in ► **Abb. 3**) als auch indirekte Vergleiche (Vergleich der Wirkungen der Studien 1 und 2) möglich, so kann eine Konsistenzprüfung vorgenommen werden. Im Rahmen der Konsistenzprüfung werden die ermittelten direkten Effekte mit den ermittelten indirekten Effekten verglichen. Stimmen die Ergebnisse weitgehend überein, so wird von Konsistenz gesprochen. Ist dies nicht der Fall, so liegt Inkonsistenz vor. Die Gründe für diese Inkonsistenz (beispielsweise unterschiedliche Studienbedingungen) sind dann weiter zu erforschen.

Ein direkter und indirekter Vergleich wird meistens auf Basis der Ergebnisse von **Meta-Analysen** durchgeführt, da oft mehr als eine Studie zum Vergleich zweier oder mehrerer Wirkstoffe vorliegen.



Abb. 1 Direkter Vergleich (Quelle: eigene Darstellung).

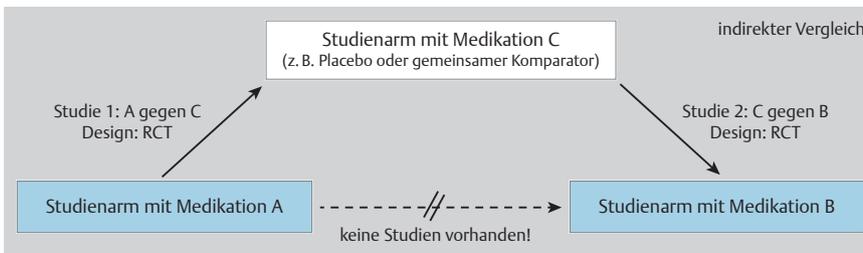


Abb. 2 Indirekter Vergleich bei Vorliegen eines gemeinsamen Komparators (Quelle: eigene Darstellung).

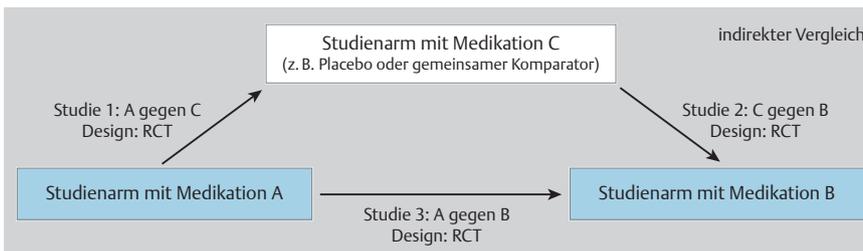


Abb. 3 Direkte und indirekte Vergleichsmöglichkeit (Quelle: eigene Darstellung).

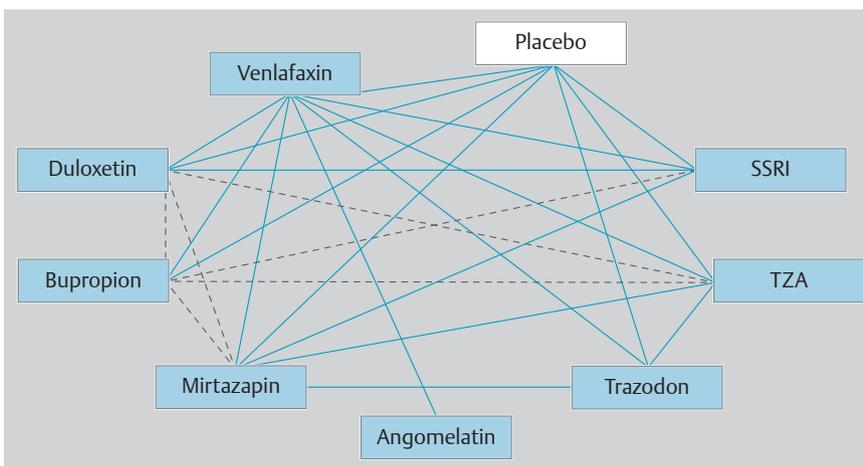


Abb. 4 Exemplarisches Netzwerk für den Endpunkt Response basierend auf der Studienlage der Nutzenbewertungen A05 – 20A (Quelle: Modifizierte Nachbildung nach [3] (S. 16, Abb. 2))
SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer); TZA: Trizyklische Antidepressiva).

• **Abb. 1–3** zeigen sehr einfache Designs. In der Praxis liegen jedoch oft ganze Netzwerke von Therapiemöglichkeiten und Studien vor. So stellte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen ein Netzwerk auf [3] (• **Abb. 4**).

Um einen indirekten Vergleich methodisch sauber durchführen zu können, sind einige Vorprüfungen notwendig. So müssen die Studien bestimmte Voraussetzungen wie vergleichbare Studienbedingungen und Konsistenz erfüllen. Auch sollten randomisierte Kontrollgruppendesigns in den Studien verwendet worden sein.

Verfahren, die einen indirekten Vergleich bei Vorliegen vieler von unabhängigen Institutionen durchgeführten Studien ermöglichen, existieren erst seit einigen wenigen Jahrzehnten und werden aktuell stark weiterentwickelt. Diese unterliegen auch noch

zahlreichen ungeklärten methodischen Problemen [4]. Entsprechend rät das IQWiG in seinen Allgemeinen Methoden ([5], Kapitel 7.3.9) von einer routinemäßigen Anwendung von **Netzwerk-Meta-Analysen** ab. Leider stiftet ein nicht einheitliches Wording im Feld der indirekten Vergleiche weitere Verwirrung. So wird von Netzwerk-Meta-Analysen gesprochen [6], an anderer Stelle von Mixed-Treatment-Comparisons [7]. In den Allgemeinen Methoden des IQWiG werden die folgenden Begriffe genannt: Mixed-Treatment-Comparison (MTC) Meta-Analyse (Lu & Ades, 2004), Multiple Treatment Meta-Analyse (MTMM) (Caldwell et al., 2005) und Netzwerkanalyse-Meta-Analyse (Salanti et al., 2008).

Auch ist die Bezeichnung „Meta-Analyse“ irreführend, da indirekte Vergleiche grundsätzlich ohne Meta-Analyse möglich sind. Liegen z. B. nur zwei Studien vor, die einen indirekten Vergleich ermöglichen, so ist keine Meta-Analyse vor Berechnung des direkten Effektes notwendig.

Einen tieferen Einblick in die gängigen Verfahren liefern die beiden Methodenpapiere der International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) von Hoaglin et al. [8] und Jansen et al. [9]. Die Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health hat dazu einen Report erstellt [10]. Es liegt auch ein HTA-Bericht des Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zum Thema indirekte Vergleiche vor [11].

Arten indirekter Vergleiche

Es existieren verschiedene Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche, einen Überblick über die gängigsten Methoden zeigt **Tab. 1**.

Tab. 1 Überblick über die gängigsten Methoden von indirekten Vergleichen.

Methode	Vorgehensweise
nicht adjustierter indirekter Vergleich	Berechnung einer gepoolten Effektgröße pro Arm, z. B. Risiko (Risk) oder Chance (Odd)
adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. (1997)	Berechnung einer gepoolten Effektgröße für je zwei Arme, z. B. Risikoverhältnis (Risk Ratio) oder Chancenverhältnis (Odds Ratio) – nur indirekte Vergleiche werden genutzt; Nutzung von genau drei Armen möglich
Erweiterung des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. (1997)	Berechnung einer gepoolten Effektgröße für je zwei Arme, z. B. Risikoverhältnis (Risk Ratio) oder Chancenverhältnis (Odds Ratio) – auch der direkte Vergleich wird herangezogen (sofern Studien vorhanden); Nutzung von genau drei Armen möglich
Mixed-Treatment-Comparison Meta-Analyse (auch bezeichnet als Multiple Treatment Meta-Analyse (MTMM) oder Netzwerkanalyse-Meta-Analyse)	simultane Berechnung gepoolter Effektgrößen mittels geeigneter Methodik – sowohl Berechnung mittels Bayesianischer (häufiger eingesetzt) als auch frequentistischer (seltener eingesetzt) Verfahren möglich; es können mehr als drei Studienarme einbezogen werden

Die älteste Methode stellt der nicht adjustierte Vergleich dar. Dieser berechnet – basierend auf den Ergebnissen der einzelnen Studienarme der Studien – Effektschätzer und berechnet dann abschließend aus den gepoolten Effektschätzern der Studienarme einen gemeinsamen Effekt. Diese Methode gilt als veraltet, da durch die Nutzung der Ergebnisse der einzelnen Studienarme die Randomisierung aufgebrochen wird.

Die nächste aufgeführte Methode in **Tab. 1** stellt der adjustierte indirekte Vergleich dar. Dieser Ansatz wurde von Bucher et al. (1997) [2] entwickelt und erlaubt die indirekte Berechnung des Effekts zwischen zwei Armen. Dazu müssen entsprechend **Abb. 2** Studien mit drei geeigneten Studienarmen vorliegen. Der Effekt zwischen den zwei interessierenden Armen wird dabei aber nur durch einen indirekten Vergleich ermittelt. Liegen Studien vor, die die beiden Arme direkt miteinander vergleichen, so finden diese Studien keinen Eingang.

Der Vorteil des adjustierten indirekten gegenüber dem nicht adjustierten Vergleich ist, dass die Randomisierung beibehalten wird: Es werden im ersten Schritt zwei Meta-Analysen gerechnet. Entsprechend **Abb. 2** werden zuerst alle Studien A gegen

C in eine Meta-Analyse einbezogen und dann alle Studien C gegen B in einer zweite Meta-Analyse gepoolt. Die Ergebnisse werden dann – je nach Effektschätzer – genutzt, um mittels indirekten Vergleichs die Wirkung zwischen A und B zu berechnen.

Rechenbeispiel Bucher et al. (1997)

Das Beispiel soll anhand fiktiver Daten die Umsetzung eines indirekten Vergleichs auf Basis der Methode von Bucher et al. (1997) [2] demonstrieren. Angenommen, es liegen entsprechend **Abb. 2** drei Studienarme vor, Studienarm A stellt den Wirkstoff dar, für den ein frühes Nutzendossier vom pharmazeutischen Unternehmen eingereicht werden soll. Studienarm B stellt die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Studienarm C stellt einen gemeinsamen Komparator dar. Es liegen Studien wie folgt vor: 5 Studien beinhalten Studienarme A und C, 7 Studien beinhalten Studienarme B und C, 4 Studien beinhalten Studienarme A und B. Es kann nun basierend auf den 4 Studien, die die Studienarme A (Wirkstoff in der frühen Nutzenbewertung) und B (zweckmäßige Vergleichstherapie) ein direkter Vergleich basierend auf einer Meta-Analyse berechnet werden. Ein indirekter Vergleich ist auch möglich, in dem zwei Meta-Analysen durchgeführt werden: Meta-Analyse 1 beinhaltet die Studien A gegen C und Meta-Analyse 2 beinhaltet die Studien B gegen C.

Weiter soll angenommen werden, dass es sich um Studien handelt, deren Ergebnis binär kodiert ist (Erfolg/kein Erfolg der Behandlung). Als Effektschätzer in der Meta-Analyse soll das Odds-Ratio (im deutschen auch als Chancen-Verhältnis bezeichnet) herangezogen werden. Folgende Ergebnisse zeigen sich auf Basis der Meta-Analysen (**Tab. 2**). Auf die Berechnungen der Odds-Ratios etc. soll hier nicht weiter eingegangen werden. Eine gute Einführung liefert [12]. Die Berechnung des indirekten Effekts zwischen A und B auf Basis der beiden Meta-Analysen A und C sowie B und C soll hier gezeigt werden. Der indirekte Effekt berechnet sich nach Formel (1) (vgl. [2], S. 690, Formel (4)):

$$\ln OR_{AB} = \ln OR_{AC} - \ln OR_{BC} \quad (1)$$

Der Standardfehler berechnet sich nach Formel (2), vgl. (vgl. [2], S. 690):

$$SE(\ln OR_{AB}) = \sqrt{SE(\ln OR_{AC})^2 + SE(\ln OR_{BC})^2} \quad (2)$$

Tab. 3 zeigt die Ergebnisse, die sich auf Basis der Berechnung ergeben. Dabei ist erkennbar, dass Konsistenz zwischen den Wirkungen basierend auf den indirekten und direkten Vergleichen besteht – die Konfidenzintervalle der beiden Odds-Ratios überschneiden sich.

Der Ansatz von Bucher et al. (1997) wurde später von Song et al. (2000) so erweitert, dass auch Ergebnisse direkter Vergleiche in die Berechnung des Effekts zwischen A und B einbezogen werden können [13]. Der Vergleich von direkten und indirekten Ergebnissen ermöglicht dann auch die oben beschriebene Konsistenzprüfung.

Daneben existieren noch weitere Methoden, wie die Metaregression oder der qualitative indirekte Vergleich, auf die hier nicht weiter eingegangen wird, da deren Bedeutung in der Praxis nicht so hoch ist bzw. abnimmt.

Um mehr Studienarme einbeziehen zu können, wurden die Methoden erweitert (**Abb. 4** für ein Beispiel eines indirekten

Methode	Vergleich	Anzahl Studien	Log OR	SE (Log OR)	OR	UKI 95 % KI	OKI 95 % KI
Meta-Analyse 1	A versus C	5	-0,704	0,314	0,495	0,27	0,92
Meta-Analyse 2	B versus C	7	-1,432	0,421	0,239	0,10	0,55
direkter Vergleich	A versus B	4	0,654	0,285	1,923	1,10	3,36

Tab. 2 Beispiel eines indirekten Vergleichs mittels zweier Meta-Analysen.

Vergleich	Anzahl Studien	Log OR	SE (Log OR)	OR	UKI 95 % KI	OKI 95 % KI
direkter Vergleich (A versus B)	4	0,654	0,285	1,923	1,10	3,36
adjustierter indirekter Vergleich	5/7	0,728	0,284	2,071	1,19	3,62

Tab. 3 Ergebnisse des indirekten Vergleichs im Vergleich zu den Ergebnissen des direkten Vergleichs.¹

¹ OR = Odds Ratio; UKI = Untere Konfidenzintervallgrenze; OKI = Obere Konfidenzintervallgrenze; KI = Konfidenzintervall; Log = natürlicher Logarithmus.

Vergleichs zwischen vielen Studienarmen). Mittlerweile hat sich das Verfahren der Mixed-Treatment-Comparisons international etablieren können (z. B. Lumley [14], Lu und Ades (u. a. [7], Salanti [6] oder auch Sutton und Higgins [15]). Hier werden möglichst simultan alle Effekte zwischen den Armen unter Beachtung der Randomisierung berechnet. Oft wird zu diesem Zweck auf einen Bayesianischen Ansatz zur Berechnung zurückgegriffen (z. B. Lu und Ades [7]), aber auch die Umsetzung mittels frequentistischer Verfahren ist möglich.

IQWiG und der indirekte Vergleich: Relevante Abschnitte in den Allgemeinen Methoden Version 4.0

Das IQWiG behandelt den indirekten Vergleich in seinem zentralen Dokument *Allgemeine Methoden Version 4.0*. Der indirekte Vergleich wird in Abschnitt 7.3.9 behandelt. In Absatz 1 werden unterschiedliche Begriffe für den indirekten Vergleich genannt: Mixed-Treatment-Comparison (MTC) Meta-Analyse, Multiple Treatment Meta-Analyse (MTMM) oder auch Netzwerkanalyse. Weiter werden die aktuell noch ungelösten methodischen Probleme angesprochen und betont, dass aus diesem Grund „das Institut zur Nutzenbewertung von Interventionen primär direkt vergleichende Studien (placebokontrollierte Studien sowie Head-to-Head-Vergleiche) (verwendet), d. h., Aussagen für die Nutzenbewertung werden i. d. R. nur aus Ergebnissen direkt vergleichender Studien abgeleitet“ ([5], Seite 141, 1. Absatz).

Im nächsten Absatz wird jedoch betont, dass die Verwendung bei der Bewertung des Nutzens von neuen Wirkstoffen sinnvoll sein kann. Die Ergebnissicherheit wird bei dieser Vorgehensweise aber als niedrig eingeschätzt.

Im letzten Absatz wird die Nutzung adäquater Methoden betont – nicht adjustierte Vergleiche werden aufgrund der fehlenden Randomisierung ganz ausgeschlossen. Explizit genannt werden die Verfahren von Bucher et al. (1997) und die Methoden der Mixed-Treatment-Comparison (MTC) Meta-Analysen. Als Voraussetzungen in der Anwendungen werden die Annahmen der paarweisen Meta-Analysen genannt, daneben aber auch noch eine ausreichende Konsistenz. Abschließend wird aufgrund der vielen noch offenen methodischen Fragen eine vollständige Beschreibung des verwendeten Modells sowie aller Unklarheiten gefordert ([5], Seite 141, 4. Absatz).

GB-A und der indirekte Vergleich: Relevante Abschnitte in der Verfahrensordnung

Hinweise zum Einsatz von indirekten Vergleichen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung finden sich in der Vorlage zu Modul 4 des Nutzendossiers, die wiederum Bestandteil der Verfahrensordnung des G-BA ist. Indirekte Vergleiche werden im Abschnitt 4.2.5.6 behandelt. Demnach stellen nicht adjustierte indirekte Vergleiche grundsätzlich keine valide Analyse-methode dar. Der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche (gemeint ist wohl das Verfahren nach Bucher et al, 1997) ist dagegen möglich. Komplexere Verfahren werden erwähnt, was zumindest nahelegt, dass auch der Einsatz dieser Verfahren grundsätzlich möglich ist.

Es wird betont, dass das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Wahl des Brückenkomparators abhängen kann und dessen Wahl daher besonders zu begründen ist. Des Weiteren wird die Notwendigkeit hervorgehoben, die Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahmen der Konsistenz zu untersuchen.

Indirekte Vergleiche in den Methodenpapieren des IQWiG und in der Verfahrensordnung des G-BA

Im deutschen Gesundheitssystem werden frühe Nutzenbewertungen durch den G-BA durchgeführt. Dieser wiederum beauftragt das IQWiG mit der Bewertung der von den pharmazeutischen Unternehmen vorgelegten Nutzendossiers. Beide Institutionen G-BA und IQWiG geben Berichte heraus, in denen ihre Methoden beschrieben und festgelegt sind. Beim G-BA ist das zentrale Dokument die Verfahrensordnung. In ihr finden sich Hinweise auf die Anwendung von indirekten Vergleichen. Das IQWiG stellt sein Vorgehen zur frühen Nutzenbewertung in dem Dokument „Allgemeine Methoden 4.0“ dar [5].

Indirekte Vergleiche in der frühen Nutzenbewertung

Bis zum 27.2.2013 wurden 33 Nutzendossiers eingereicht, deren Bewertung durch das IQWiG erfolgte. Davon enthalten 11 Dossiers indirekte Vergleiche. Einen Überblick über die bisher eingereichten und bewerteten Dossiers bietet die folgende **Tab. 4**. Aufgezeigt wird der Wirkstoff, der Status des Verfahrens (Stand 27.2.2013) sowie die verwendete Methode des indirekten Ver-

Tab. 4 Bisher eingereichte und durch das IQWiG begutachtete frühe Nutzendossiers mit indirekten Vergleichen (Stand 27. Februar 2013).

Wirkstoff	Methode (falls mind. 1 indirekter Vergleich durchgeführt wurde)
mikrobielle Collagenese aus <i>Clostridium histolyticum</i>	qualitativer indirekter Vergleich
Fampridin	nicht adjustierter indirekter Vergleich
Abirateronacetat	adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. (1997)
Linagliptin	adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. (1997)
Peramppanel	adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. (1997)
Saxagliptin/Metformin	adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. (1997)
Ticagrelor	adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. (1997)
Acridiniumbromid	Mixed-Treatment-Comparison – Bayesianischer Ansatz
Fingolimod	Mixed-Treatment-Comparison – Bayesianischer Ansatz
Telaprevir	Mixed-Treatment-Comparison – Bayesianischer Ansatz
Retigabin	Mixed-Treatment-Comparison – frequentistischer Ansatz

gleichs. Wenn die Methode vom pharmazeutischen Unternehmer nicht direkt im Dossier benannt wurde, so ordneten die Autoren die Methode in die bekannten ein.

• **Tab. 4** zeigt, dass in den 11 identifizierten Nutzendossiers unterschiedliche Methoden eingesetzt werden. So kommt in 5 der Nutzendossiers der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher et al. (1997) zur Anwendung, die Mixed-Treatment-Comparison – Bayesianischer Ansatz in 3, in Form des frequentistischen Ansatzes in immerhin einem Nutzendossier. In zwei weiteren Nutzendossiers werden nicht adjustierte indirekte Vergleiche bzw. qualitative indirekte Vergleiche verwendet.

Qualitativer indirekter Vergleich

Der qualitative indirekte Vergleich stellt eigentlich keinen auf einer metaanalytischen Technik durchgeführten indirekten Vergleich dar. Vielmehr handelt es sich um die deskriptive Aufbereitung bzw. Gegenüberstellung der mittels einer systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien und deren relevanten Studienergebnisse. Er wird vom IQWiG explizit ausgeschlossen. Die mikrobielle Collagenese aus *Clostridium histolyticum* stellt eine medikamentöse Therapie zur Behandlung bestimmter Formen von Morbus Dupuytren (gutartige Erkrankung des Bindegewebes der Handinnenfläche) dar. Als zweckmäßige Vergleichstherapie sind je nach Stadien der Dupuytren'schen Kontraktur eine perkutane Nadelfasziotomie (PNF), eine partielle Fasziotomie oder keine Therapie festgelegt worden ([16], S. 2 und 3). Der medikamentösen Behandlung wird damit eine nicht medikamentöse Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie gegenübergestellt. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch in Absprache mit der Zulassungsbehörde die Zulassungsstudien gegen Placebo durchgeführt. Da keine placebokontrollierten RCT mit partieller Fasziotomie gefunden werden konnten (und diese, wie der pharmazeutische Unternehmer bemerkt, aus ethischen Gründen nicht machbar sind), ist ein adjustierter indirekter Vergleich nicht durchführbar ([17], Modul 4A, S. 23).

Um dennoch einen Vergleich zu ermöglichen, stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der identifizierten Studien deskriptiv gegenüber, auf ein Poolen der Einzelstudienresultate mittels metaanalytischen Verfahren verzichtet er allerdings.

Nicht adjustierter Vergleich

Obwohl der nicht adjustierte indirekte Vergleich vom IQWiG als auch vom G-BA als nicht adäquate Methode beschrieben wird, nutzt ein pharmazeutisches Unternehmen diesen in seinem Nutzendossier zum Wirkstoff Fampridin.

Fampridin soll die Gehfähigkeit bei Multipler Sklerose verbessern ([18], Modul 1 S.7). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde durch den G-BA Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie festgelegt ([19], S. 2). Die zweckmäßige Vergleichstherapie stellt also keine medikamentöse, sondern eine nicht medikamentöse Behandlung dar. Der pharmazeutische Unternehmer hatte die Zulassungsstudien gegen Placebo durchgeführt und ist daher auf einen indirekten Vergleich angewiesen. Da aber keine geeigneten Studien von Physiotherapie gegen Placebo gefunden wurden, war die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht möglich ([18], Modul 4, S. 204). Es gab zwar Studien gegen Nichtbehandlung, allerdings kann Nichtbehandlung – so der pharmazeutische Unternehmer – aufgrund des fehlenden Placeboeffekts nicht mit Placebo gleichgesetzt werden ([18], Modul 4, S. 230).

Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. (1997) und Erweiterung

Insgesamt fünf Nutzendossiers verwenden den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher: Abirateronacetat, Linagliptin, Peramppanel, Saxagliptin/Metformin und Ticagrelor. Gemessen an der Gesamtzahl an indirekten Vergleichen (11) stellt der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher das am häufigsten eingesetzte Verfahren dar (45,5%).

Exemplarisch soll das Nutzendossier zu Ticagrelor kurz betrachtet werden, denn hier handelt es sich um den ersten durchgeführten indirekten Vergleich nach Einführung des AMNOG. Ticagrelor ist zur Behandlung bei akutem Koronarsyndrom (instabile Angina Pectoris, NSTEMI, STEMI) in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zugelassen ([20], Modul 1, S. 8). Der G-BA unterteilt das Anwendungsgebiet in 4 unterschiedliche Teilanwendungsgebiete und legte dafür jeweils eine eigene zweckmäßige Vergleichstherapie (entweder Clopidogrel mit ASS, Prasugrel mit ASS oder ASS-Monotherapie) fest. Nach Ansicht des pharmazeutischen Unternehmers wäre dagegen alleine Clopidogrel mit ASS, wofür auch Studien durchgeführt wurden, die korrekte zweckmäßige Vergleichstherapie. Um trotzdem den Vergleich gegen Prasugrel und ASS zu ermöglichen, wird ein indirekter Vergleich eingesetzt. Dieser ergibt aber für keinen Studienendpunkt statistisch signifikante Ergebnisse, was auf die Verminderung der Power durch den indirekten Vergleich und die geringere Power in der Prasugrel-Studie zurückzuführen ist. Einzig in einem Anwendungsgebiet (IA/NSTEMI) wird ein Beleg für einen Zusatznutzen durch G-BA und IQWiG anerkannt.

Mixed-Treatment-Comparison – Bayesianischer und frequentistischer Ansatz

Die Mixed-Treatment-Comparison Meta-Analyse wird in Bayesianischer Form (dreimal) – Acridiniumbromid, Fingolimod, Telaprevir – und einmal in frequentistischer Form (einmal) – Retigabin – eingesetzt.

Exemplarisch soll hier Fingolimod betrachtet werden. Fingolimod ist ein Medikament zur Therapie der Multiplen Sklerose. Es

ist zugelassen als orale Monotherapie zur Behandlung der hochaktiven schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose (RRMS) ([21], Modul 1, S. 9). Hierzu zählen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen, normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben, sowie Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS. Der G-BA unterscheidet drei Teilindikationen: (a) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender RRMS, die nicht auf eine Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben; (b) Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Beta-Interferon-Therapie erhalten haben; (c) Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose. Der G-BA wählt entsprechend als zweckmäßige Vergleichstherapie Glatirameracetat (Teilindikation a) und Beta-Interferon (Teilindikation b und c). Der pharmazeutische Unternehmer hatte die Zulassungsstudien dagegen ausschließlich gegen Beta-Interferon durchgeführt und ist daher in dem Teilanwendungsgebiet (a) auf einen indirekten Vergleich angewiesen. Nach Ansicht des G-BA bezieht sich der vorgelegte indirekte Vergleich aber nicht auf die relevante Subpopulation, da die meisten Patienten therapienaiv und nicht wie gefordert mit Beta-Interferon vortherapiert waren. Folglich wurde für das Teilanwendungsgebiet (a) kein Zusatznutzen festgestellt ([22] S. 4). Im Anwendungsgebiet (c) konnte der pharmazeutische Unternehmer durch einen direkten Vergleich einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen zeigen.

Bewertung

▼ Eine summarische Bewertung der durchgeführten indirekten Vergleiche ist nur eingeschränkt möglich. Daher soll die Bewertung durch den G-BA dargestellt und kritisch hinterfragt werden. Einen Überblick zeigt **Tab. 5**.

Ein Nachweis eines Zusatznutzens gelingt keinem der indirekten Vergleiche. Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss genannten Gründe sind entweder methodischer oder formaler Natur. Kein einziger Vergleich wird auf Basis biostatistischer Argumente bewertet. Die häufigsten Ablehnungsgründe sind die Wahl einer anderen als der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Linagliptin, Retigabin, Telaprevir), eine problembehaftete oder unvollständige Literaturrecherche (Abirateronacetat, Linagliptin (1. Dossier), Saxagliptin/Metformin), das

Einbeziehen nicht geeigneter Studien in den indirekten Vergleich (Perampanel, Fingolimod) und sonstige methodische Gründe (mikrobielle Collagenese aus *Clostridium histolyticum*, Fampridin, Acridiniumbromid). Kein signifikanter Zusatznutzen lässt sich im Falle von Ticagrelor feststellen. Der indirekte Vergleich wird auch hier kritisiert, aber dennoch akzeptiert.

Fazit

▼ Mit der Einführung der frühen Nutzenbewertung für neue Arzneimittel zum 1.1.2012 bekam die Methode des indirekten Vergleichs eine zentrale Bedeutung für die Markteinführung von neuen Medikamenten in Deutschland. Wenn ein pharmazeutischer Unternehmer keine direkten Studien gegen die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie aufweisen kann, können indirekte Vergleiche eingesetzt werden, um auf rechnerischem Weg die fehlende Evidenz zu ermitteln.

Praktisch ist die Anwendung von indirekten Vergleichen aber limitiert. Zum einen bestehen sehr hohe Anforderungen an die eingeschlossenen Studien (vergleichbare Studienbedingungen, Konsistenz). Zum anderen ist die Methodik der indirekten Vergleiche teilweise noch in Entwicklung und daher von einem klaren „richtig“ oder „falsch“, wie es für eine Methode dieser Tragweite wünschenswert wäre, weit entfernt.

Die vorliegende Analyse zeigt, dass bei dem Großteil der Verfahren, bei denen der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich nutzt, dieser bereits aus formalen Gründen abgelehnt wird. Kein einziger der bisher im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durchgeführten indirekten Vergleiche wurde bisher durch den G-BA als geeigneter Nachweis eines Zusatznutzens anerkannt.

Grundsätzlich liegt es zwar an den Herstellern, für gute Evidenz zu sorgen – insofern setzt die frühe Nutzenbewertung mit ihren hohen formalen und methodischen Anforderungen die richtigen Impulse. Allerdings liegt die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die damit zusammenhängende Studienlage außerhalb des Einflussbereichs des pharmazeutischen Unternehmers. Damit hängt für den Unternehmer das Wohl und Wehe nicht nur von der Qualität des eigenen Produktes, sondern im hohen Maße auch von der Entscheidung des G-BA über die Vergleichstherapie ab.

An dem Thema indirekte Vergleiche zeigt sich daher ganz besonders deutlich, wie weit die frühe Nutzenbewertung sich mittler-

Tab. 5 Bewertungen des indirekten Vergleichs durch den G-BA/das IQWiG (Quelle: eigene Zusammenstellung auf Basis der Dokumente des G-BA. Dokumente des IQWiG wurden nur im Falle von Telaprevir und Saxagliptin/Metformin herangezogen).

Wirkstoff	Methode (falls mind. 1 indirekter Vergleich durchgeführt wurde)	Bewertung des indirekten Vergleichs durch den Gemeinsamen Bundesausschuss	Ergebnis
mikrobielle Collagenese aus <i>Clostridium histolyticum</i>	qualitativer indirekter Vergleich	„... Insbesondere sind die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten indirekten Vergleiche aufgrund des Fehlens eines Brückenkomparators nicht zum Beleg eines Nutzens geeignet gewesen...“ ([23], 19.04.2012, S. 3).	kein Zusatznutzen
Fampridin	nicht adjustierter indirekter Vergleich	„... Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich von Fampridin alleine (und nicht als zusätzliche Therapie zur Krankengymnastik) gegenüber Krankengymnastik alleine ist methodisch nicht geeignet, die Fragestellung des G-BA zu beantworten und die fehlende Analyse der Untergruppe zu ersetzen ([19], S. 5).“	kein Zusatznutzen

Tab.5 (Fortsetzung)

Wirkstoff	Methode (falls mind. 1 indirekter Vergleich durchgeführt wurde)	Bewertung des indirekten Vergleichs durch den Gemeinsamen Bundesausschuss	Ergebnis
Abirateronacetat	Bucher et al. (1997)	„Vorliegend fehlt es an der für die Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Recherche in Studienregistern.“ ([24], S. 5)), ..., „Eine Bewertung des Zusatznutzens für die Docetaxel-Retherapie-Population auf der Grundlage der zum maßgeblichen Zeitpunkt vorgelegten Studien und weiteren Untersuchungen wurde vor dem Hintergrund der fraglichen Vollständigkeit des Studienpools durch das IQWiG nicht vorgenommen“ ([24], S. 5).	kein Zusatznutzen
Linagliptin (1. Dossier)	Bucher et al. (1997)	„Eine geforderte bibliografische Literaturrecherche für indirekte Vergleiche zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Monotherapie und der Dreifachkombinationstherapie wurde im Dossier nicht vorgelegt. Sie wurde erst im Rahmen dieser Stellungnahme durchgeführt und ist nicht ausreichend nachvollziehbar. Für alle drei Anwendungsgebiete erfolgte zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern“ ([25], S. 94).	kein Zusatznutzen
Perampanel	Bucher et al. (1997)	„Auch der im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich ist aus den nachfolgend aufgeführten Gründen nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet: In den indirekten Vergleich gehen aufseiten von Perampanel ausschließlich solche Patienten in die Analysen ein, die gleichzeitig auch Lamotrigin als Teil der Basistherapie erhalten hatten. Für diese Patienten ist nicht Lamotrigin, sondern Topiramate die zweckmäßige Vergleichstherapie“ ([26], S. 5, 6).	kein Zusatznutzen
Saxagliptin/Metformin	Bucher et al. (1997)	<i>Weder im Beschlusstext [27] noch in den Tragenden Gründen zum Beschluss [28] wird auf den indirekten Vergleich eingegangen. Hinweis: Vorgehensweise Studienauswahl mangelbehaftet</i>	kein Zusatznutzen
Ticagrelor	Bucher et al. (1997)	„... Im vorliegenden Fall zu Ticagrelor wurde ein indirekter Vergleich zu Prasugrel + ASS durchgeführt. Auf Limitationen wurde vom IQWiG hingewiesen. Eine statistische Signifikanz wurde für keinen der untersuchten Endpunkte erreicht“ ([29], S. 122).	kein Zusatznutzen
Acridiniumbromid	Mixed-Treatment-Comparison – Bayesianischer Ansatz	„Zahlreiche Diskrepanzen zwischen den aus den Originaldokumenten und den im Modul 4 des Dossiers aufbereiteten Daten führten zu einer mangelhaften Qualität des vorgelegten indirekten Vergleiches, sodass eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Acridiniumbromid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der im Dossier vorgelegten Daten nicht möglich war...“ ([30], S. 7).	kein Zusatznutzen
Fingolimod	Mixed-Treatment-Comparison – Bayesianischer Ansatz	„Da direkt vergleichende Studien zwischen Fingolimod und Glatirameracetat nicht vorliegen, hat der pharmazeutische Unternehmer in dem der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Dossier einen indirekten Vergleich vorgenommen. In diesem indirekten Vergleich ist die Vorbehandlung mit Beta-Interferonen nicht abgebildet, die allerdings die grundlegende Voraussetzung sowohl in der Zulassung als auch in der sich darauf beziehenden zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Der pharmazeutische Unternehmer bezieht seine Auswertungen somit nicht auf die relevante Patientenpopulation a), da er überwiegend nicht mit Beta-Interferonen therapierte Patienten einbezieht. Der indirekte Vergleich und die mit ihm ausgewiesenen Ergebnisse sind deshalb für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Auch die im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten sind nicht geeignet einen Zusatznutzen zu belegen“ ([22], S. 4).	kein Zusatznutzen
Telaprevir	Mixed-Treatment-Comparison – Bayesianischer Ansatz	<i>Weder im Beschlusstext [31] noch in den Tragenden Gründen zum Beschluss [32] wird auf den indirekten Vergleich eingegangen. Hinweis: In den indirekten Vergleichen wurde nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie angewendet.</i>	indirekter Vergleich nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Kein Zusatznutzen
Retigabin	Mixed-Treatment-Comparison – frequentistischer Ansatz	„Am Maßstab dieser Anforderungen erweisen sich die in Modul 4 des eingereichten Dossiers enthaltenen Angaben als unvollständig: Im Modul 4 war die Fragestellung ausschließlich auf einen indirekten Vergleich gegen Lacosamid ausgerichtet“ ([33], S. 5). <i>Hinweis: Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht entsprechend Vorgabe G-BA im indirekten Vergleich angewendet.</i>	kein Zusatznutzen

weile von dem entfernt hat, was ursprünglich von dem Gesetzgeber beabsichtigt war, nämlich eine einfache Abschätzung des Zusatznutzens auf Basis der Zulassungsunterlagen. So wurden noch in der Beschlussempfehlung zu dem Arzneimittelmarkneuordnungsgesetz die Kosten für die Erstellung eines Dossiers auf nur 1250 € geschätzt (Drucksache 17/3698). Tatsächlich liegen die Kosten eher bei 500 000 € ([34], S. 64). Würden zukünftig anstelle von indirekten Vergleichen eigens für den deutschen Markt klinische Studien durchgeführt, dann lägen die Kosten noch erheblich höher.

Autorenerklärung

G. Möser hat diverse Studien und Schulungen für die Firma Lilly Deutschland GmbH durchgeführt. C. Ecker erklärt, dass er keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma hat, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 *Glenny AM et al.* Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technology Assessment* 2005; 9 (26): 1 – 148
- 2 *Bucher HC et al.* The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50 (6): 683 – 691
- 3 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetine, Bupropion und Martazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen. *Berichtsplan*. Version 1.0. 9.5.2011; 16.
- 4 *Song F et al.* Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147
- 5 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden*. Version 4.0. 23.9.2011
- 6 *Salanti G et al.* Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17 (3): 279 – 301
- 7 *Lu G, Ades AE.* Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23 (20): 3105 – 3124
- 8 *Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP.* Conducting Indirect-Treatment-Comparison and Network-Meta-Analysis Studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices—Part 2. *Value Health* 2011; 14: 429 – 437
- 9 *Jansen JP et al.* Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health* 2011; 14 (4): 417 – 428
- 10 *Wells GA et al.* Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health March 2009. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- 11 *Schöttker B et al.* Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment*; 2009
- 12 *Borenstein M et al.* *Front Matter*. In: *Introduction to Meta-Analysis* John Wiley & Sons, Ltd; 2009: i – xxix
- 13 *Song F, Glenny AM, Altmann DG.* Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Control Clin Trials* 2000; 21: 488 – 497
- 14 *Lumley T.* Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002; 21 (16): 2313 – 2324
- 15 *Sutton AJ, Higgins JP.* Recent developments in meta-analysis. *Stat Med* 2008; 27 (5): 625 – 650
- 16 Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum*. 19.4.2012
- 17 Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum*; 2011
- 18 Biogen Idec GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Fampridin; 2012
- 19 Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fampridin. 2.8.2012; 2
- 20 AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ticagrelor; 2011
- 21 Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Fingolimod; 2011
- 22 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod. 29.3.2012
- 23 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum* (Collagenase). 19.4.2012
- 24 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat. 29.3.2012
- 25 Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin. 29.3.2013
- 26 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampnel. 7.3.2013
- 27 Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin.. 2.5.2013
- 28 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin. 2.5.2013
- 29 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ticagrelor. 15.1.2012
- 30 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acridiniumbromid. 21.3.2013
- 31 Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Telaprevir. 29.3.2012
- 32 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Telaprevir. 29.3.2012
- 33 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin. 3.5.2012
- 34 Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bromfenac. 19.1.2012