



Beratung für Hersteller von Arzneimitteln,
Diagnostika und Medizinprodukten

Dr. Malte Moos
Malte Pawelzik
Dr. Christof Ecker
05.09.2018

Indirekte Vergleiche in der frühen Nutzenbewertung

GMDS 2018



Hintergrund

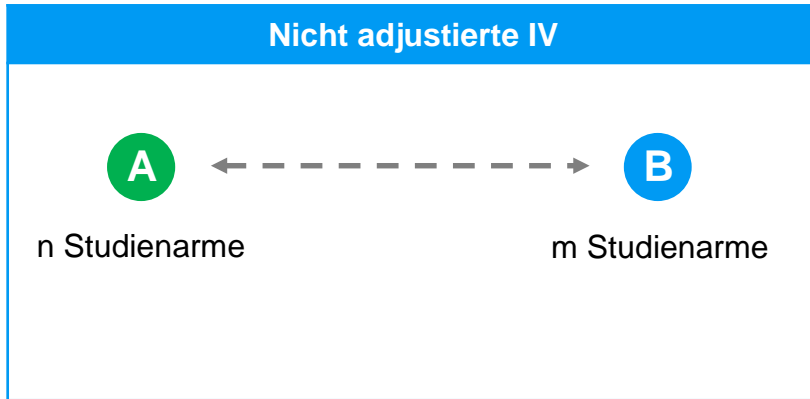
Indirekte Vergleiche (IV) in der frühen Nutzenbewertung

- Arzneimittel Nutzenverordnung (AM-NutzenV):
„Liegen keine klinischen Studien zum direkten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor oder lassen diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zu, können im Dossier indirekte Vergleiche vorgelegt werden.“
- Im Idealfall wären keine IV nötig, wenn in den Zulassungsstudien die Vergleichstherapie(n) entsprechend der von G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) umzusetzen wäre.

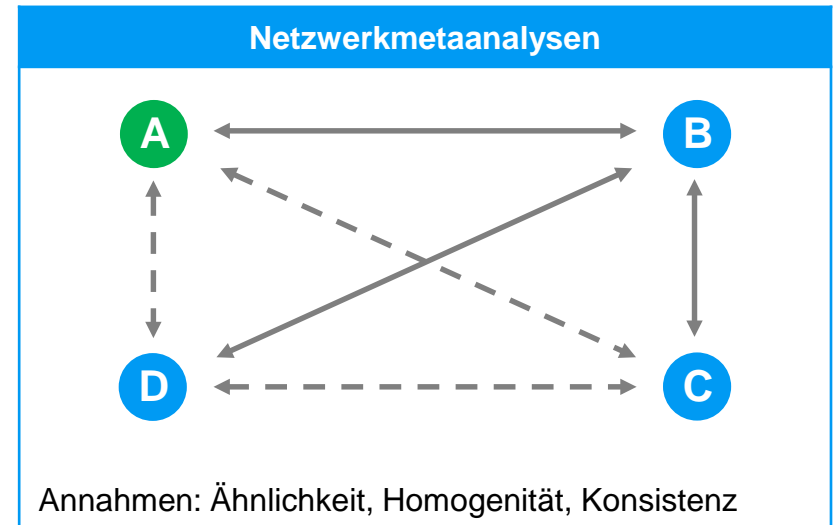
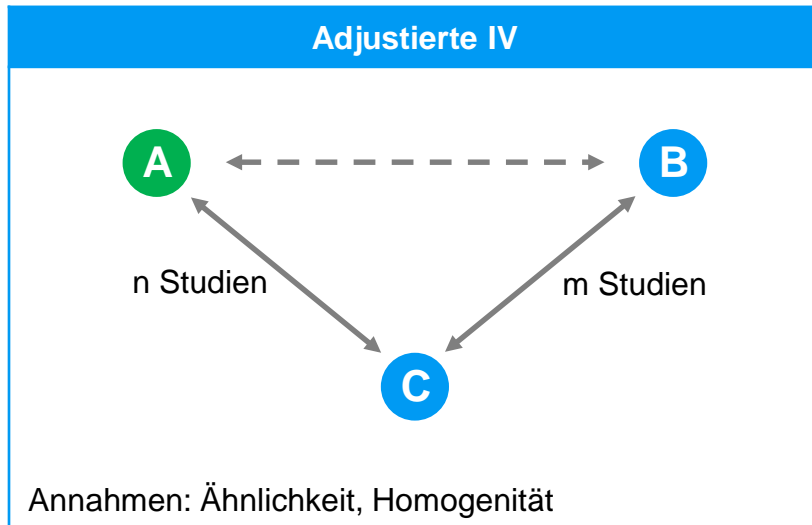
Dieser Vortrag:

- Bestandsaufnahme akzeptierter und abgelehnter IV aus Sicht des G-BA
- Analyse der akzeptierten IV
- Klassifikation der Ablehnungsgründe und Diskussion ausgewählter Ablehnungsgründe

Indirekte Vergleiche (IV)

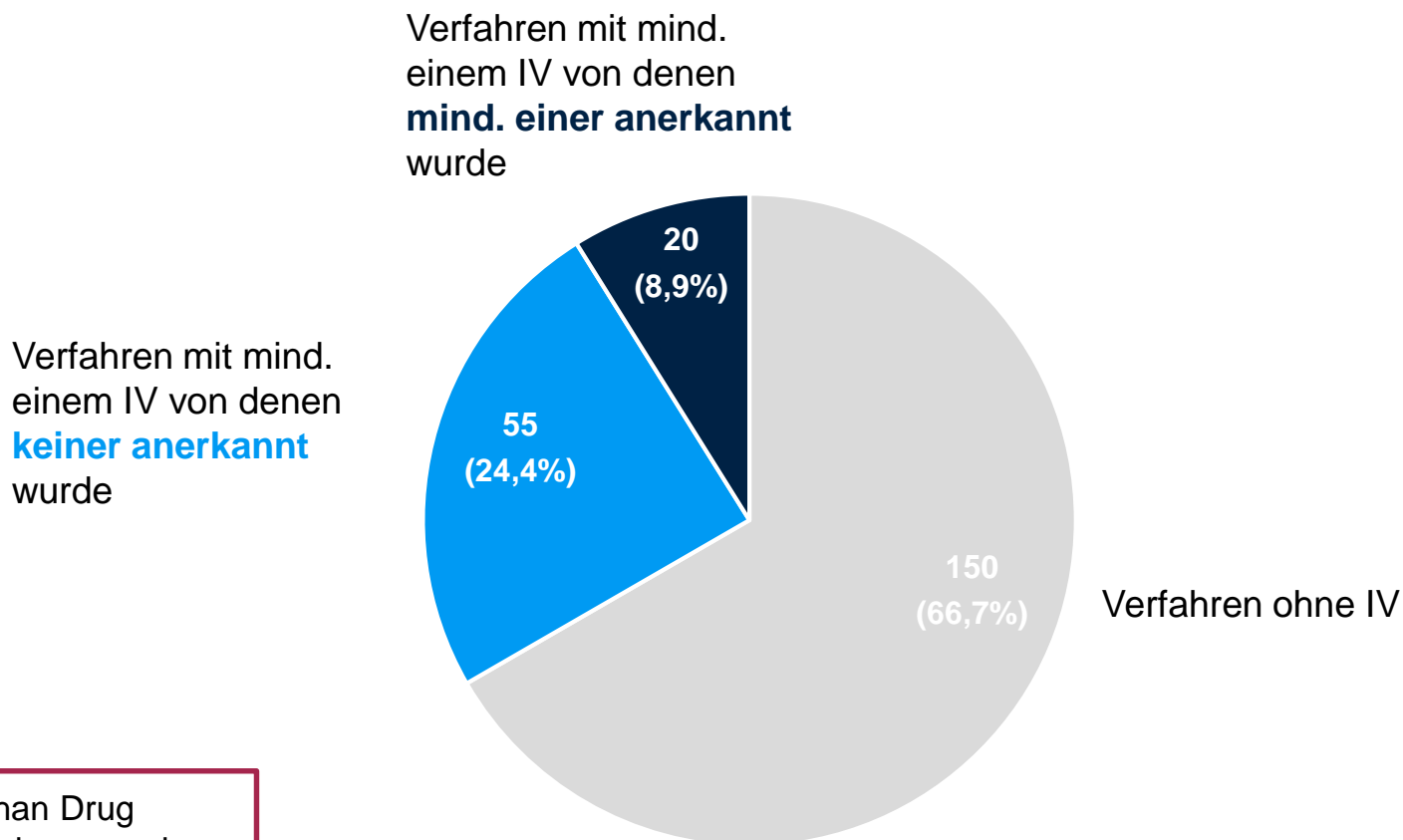


Nicht adjustierte IV werden nur in Ausnahmefällen anerkannt





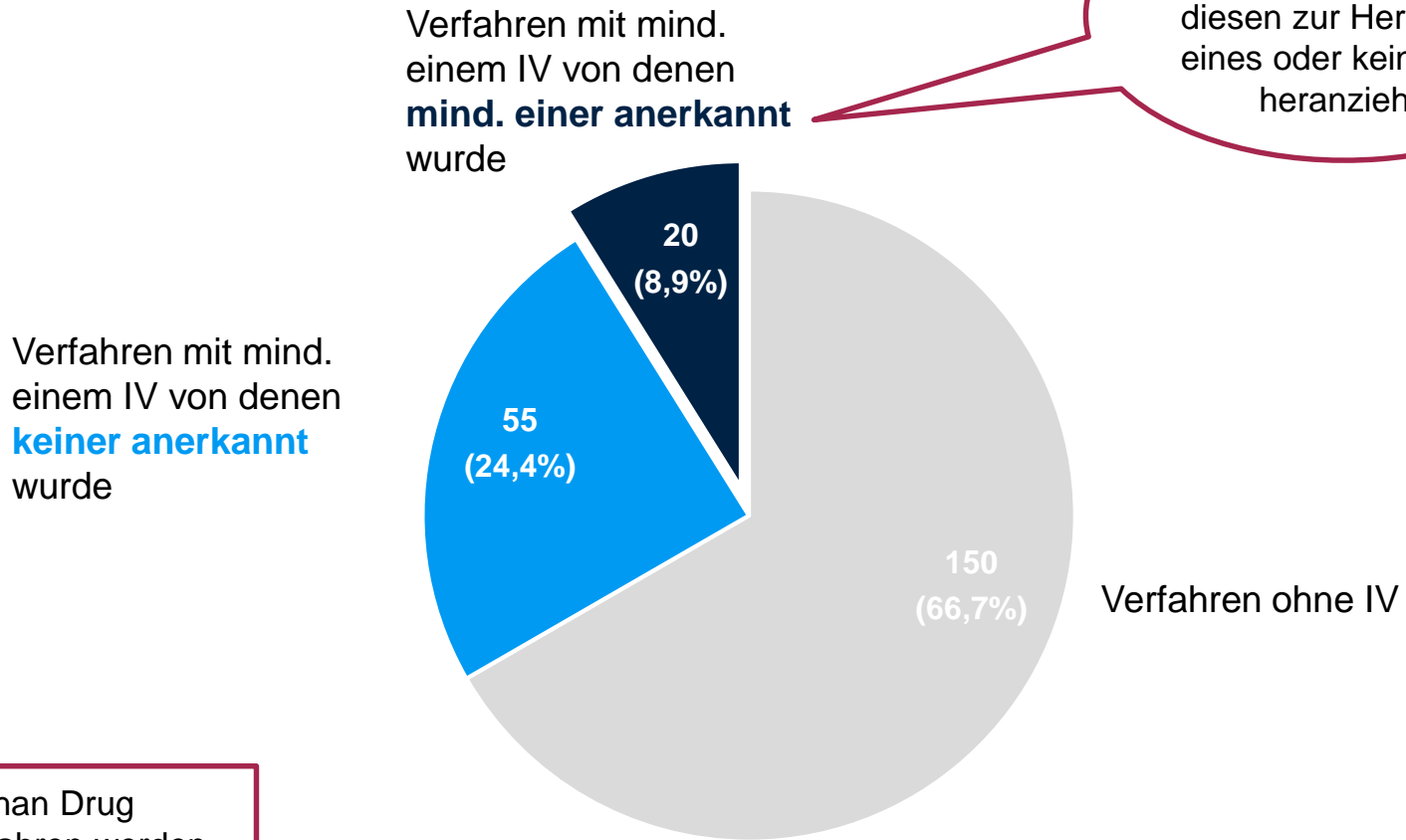
Indirekte Vergleiche in der frühen Nutzenbewertung (Zeitraum 01.01.2011 – 01.07.2018)



Orphan Drug
Verfahren werden
nicht berücksichtigt



Indirekte Vergleiche in der frühen Nutzenbewertung (Zeitraum 01.01.2011 – 01.07.2018)



Ein IV ist anerkannt, wenn der G-BA diesen zur Herleitung eines oder keines ZN heranzieht.

Orphan Drug Verfahren werden nicht berücksichtigt

Anerkannte indirekte Vergleiche

Methodik	adjustiert	<ul style="list-style-type: none"> Ticagrelor Empagliflozin Aflibercept (nAWG) Dulaglutid Safinamid Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid 	<ul style="list-style-type: none"> Brodalumab (IV unterstützend) 	<ul style="list-style-type: none"> Empagliflozin (Neubew.) (IV unterstützend) 	<ul style="list-style-type: none"> H Dasabuvir (IV unterstützend) H Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (IV unterstützend)
	nicht adjustiert	<ul style="list-style-type: none"> H Sofosbuvir/Velpatasvir H Elbasvir/Grazoprevir Pembrolizumab (nAWG) Atezolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Propranolol 	<ul style="list-style-type: none"> Vismodegib H Sofosbuvir H Simeprevir H Daclatasvir H Dasabuvir H Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir 	<ul style="list-style-type: none"> H Ledipasvir/Sofosbuvir (+ dramatischer Effekt)
		kein	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich
		Zusatznutzen in Slice mit IV			

H = Hepatitis C
 besondere Fallkonstellation
 keine signifikanten Vorteile
 dramatischer Effekt

Anerkannte indirekte Vergleiche

Methodik	adjustiert	<ul style="list-style-type: none"> • Ticagrelor • Empagliflozin • Aflibercept (nAWG) • Dulaglutid • Safinamid • Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid 	<ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab (IV unterstützend) 	<ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin (Neubew.) (IV unterstützend) 	<ul style="list-style-type: none"> H Dasabuvir (IV unterstützend) H Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (IV unterstützend)
	nicht adjustiert	<ul style="list-style-type: none"> H Sofosbuvir/Velpatasvir H Elbasvir/Grazoprevir • Pembrolizumab (nAWG) • Atezolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Propranolol 	<ul style="list-style-type: none"> • Vismodegib H Sofosbuvir H Simeprevir H Daclatasvir H Dasabuvir H Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir 	<ul style="list-style-type: none"> H Ledipasvir/Sofosbuvir (+ dramatischer Effekt)
		kein	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich
		Zusatznutzen in Slice mit IV			

H = Hepatitis C
 besondere Fallkonstellation
 keine signifikanten Vorteile
 dramatischer Effekt

Nicht anerkannte indirekte Vergleiche

Klassifikation in folgende Ablehnungsgründe

- Vom G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie (9)
 - Studiendauer zu kurz (4)
 - Mängel in der Informationsbeschaffung und Darstellung (13)
 - Abweichungen von der Fachinformation/Versorgungskontext (10)
 - Ähnlichkeit Studien/Population (37)
 - Nicht geeignete Methodik (17)
- } „IV spezifische Probleme“

Nicht anerkannte indirekte Vergleiche

Klassifikation in folgende Ablehnungsgründe

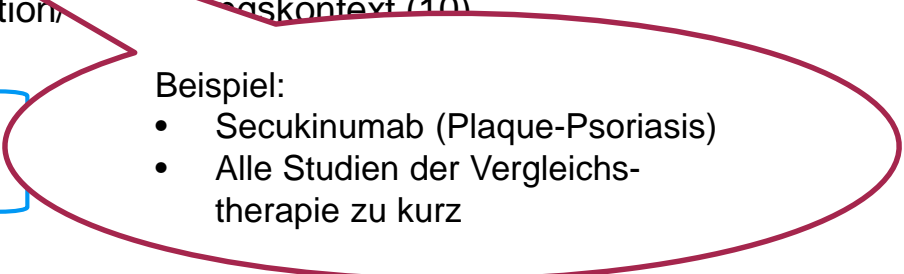
- Vom G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie (9)
- Studiendauer zu kurz (4)
- Mängel in der Informationsbeschaffung (12)
- Abweichungen von der Fachinformation (12)
- Ähnlichkeit Studien/Population (37)
- Nicht geeignete Methodik (17)

Beispiel:

- Brivaracetam (Epilepsie)
- zVT ist eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie und wurde in der Vergleichstherapie nicht korrekt umgesetzt

Nicht anerkannte indirekte Vergleiche

Klassifikation in folgende Ablehnungsgründe

- Vom G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie (9)
 - Studiendauer zu kurz (4)
 - Mängel in der Informationsbeschaffung und Darstellung (13)
 - Abweichungen von der Fachinformation, Krankheitskontext (10)
 - Ähnlichkeit Studien/Population (37) 
 - Nicht geeignete Methodik (17)
- Beispiel:
- Secukinumab (Plaque-Psoriasis)
 - Alle Studien der Vergleichstherapie zu kurz

Nicht anerkannte indirekte Vergleiche

Klassifikation in folgende Ablehnungsgründe

- Vom G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie (9)
- Studiendauer zu kurz (4)
- Mängel in der Informationsbeschaffung und Darstellung (13)
- Abweichungen von der Fachinformation/Versorgungskontext (10)
- Ähnlichkeit Studien/Population (37)
- Nicht geeignete Methodik (17)

Beispiel:

- Cladribin (Multiple Sklerose)
- Insbesondere fehlen Daten zu Nebenwirkungen → keine Nutzen-Schaden-Abwägung möglich

Nicht anerkannte indirekte Vergleiche

Klassifikation in folgende Ablehnungsgründe

- Vom G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie (9)
- Studiendauer zu kurz (4)
- Mängel in der Informationsbeschaffung und Darstellung (13)
- Abweichungen von der Fachinformation/Versorgungskontext (10)
- Ähnlichkeit Studien/Population (27)
- Nicht geeignete Methodik (17)

„IV spezifische Probleme“

Beispiel:

- Aflibercept (Augenerkrankungen)
- keine Daten entsprechend der zugelassenen Behandlungsschemata → Studien nicht für einen adäquaten indirekten Vergleich geeignet

Nicht anerkannte indirekte Vergleiche

Klassifikation in folgende Ablehnungsgründe

- Vom G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie (9)
 - Studiendauer zu kurz (4)
 - Mängel in der Informationsbeschaffung und Darstellung (13)
 - Abweichungen von der Fachinformation/Versorgungskontext (10)
 - Ähnlichkeit Studien/Population (37)
 - Nicht geeignete Methodik (17)
- } „IV spezifische Probleme“



Ablehnungsgrund: Ähnlichkeit Studien/Population

Beispiel 1:

- Afatinib (01.05.2016)
- AWG: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankung)
- Kritik G-BA: Nicht genügend Informationen zum Studiendesign

Beispiel 2:

- Empagliflozin/Metformin (01.03.2016, Erstbew.)
- AWG: Diabetes mellitus Typ 2 (Stoffwechselkrankheit)
- Kritik G-BA: Unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes

Theoretischer Ausweg:

- Propensity Score Matching (PSM)
- Matching adjusted indirect comparison (MAIC)



Ablehnungsgrund: Nicht geeignete Methodik

Methoden (Verfahren)	Bemerkung
Propensity Score Matching: <ul style="list-style-type: none">• Ipilimumab (15.12.2013)• Osimertinib (15.03.2016)	<ul style="list-style-type: none">• Kritik: Verzerrung unklar
Matching adjusted indirekt comparison: <ul style="list-style-type: none">• Simeprevir (01.06.2014)• Daclatasvir (01.09.2014)	<ul style="list-style-type: none">• Kritik: Verzerrung unklar
Nicht-adjustierte IV: <ul style="list-style-type: none">• Crizotinib (01.10.2016)• Nivolumab (01.07.2017)	<ul style="list-style-type: none">• Ausnahmen:<ul style="list-style-type: none">- Besondere Fallkonstellation- Dramatischer Effekt

Ein großer Teil der anerkannten IV sind nicht adjustiert, aber eine besondere Fallkonstellation.

Zusammenfassung

- Im Zeitraum 01.01.2011 bis 01.07.2018 wurde in 225 Verfahren der frühen Nutzenbewertung (ohne Orphan Drugs) in 75 Verfahren mindestens ein indirekter Vergleich vorgelegt.
- In 20 dieser 75 Verfahren wurde mindestens 1 indirekter Vergleich von G-BA anerkannt.
- Bis heute hat kein indirekter Vergleich alleine zu einem Zusatznutzen geführt, wenn dieses nicht eine besondere Fallkonstellation war.
- Viele indirekten Vergleiche scheitern an den hohen Voraussetzungen an die Ähnlichkeit der Studien/Population.
- Es gibt (derzeit) in der frühen Nutzenbewertung noch keine Möglichkeit durch statistische Verfahren eine Unähnlichkeit entsprechend zu berücksichtigen.



Beratung für Hersteller von Arzneimitteln,
Diagnostika und Medizinprodukten

Dr. Malte Moos
Malte Pawelzik
Dr. Christof Ecker
05.09.2018

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

www.ecker-ecker.de

