

Persönliche PDF-Datei für Werner S, Lechterbeck L, Rasch A, Merkesdal S, Ruof J.

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Untersuchung der Akzeptanz und der Ablehnungsgründe indirekter Vergleiche in IQWiG Nutzenbewertungen

Gesundheitsökonomie
und
Qualitätsmanagement:
10.1055/a-0890-7985

2019

10.1055/a-0890-7985

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:
© 2019 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 1432-2625

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

Untersuchung der Akzeptanz und der Ablehnungsgründe indirekter Vergleiche in IQWiG-Nutzenbewertungen

Analysis of acceptance rate and rationales for rejection of indirect comparisons in IQWiG's benefit assessments

Autoren

Sebastian Werner¹, Lisa Lechterbeck², Andrej Rasch¹, Sonja Merkesdal^{3, 4}, Jörg Ruof^{3, 4}

Institute

- 1 Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa), Berlin
- 2 Pfizer Pharma GmbH, Berlin
- 3 Medizinische Hochschule Hannover
- 4 r-connect GmbH, Basel

Schlüsselwörter

AMNOG, Nutzenbewertung, indirekte Vergleiche

Key words

AMNOG, benefit assessment, indirect comparisons

eingereicht 30.03.19

akzeptiert 01.04.19

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0890-7985>

Gesundh ökon Qual manag

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 1432-2625

Korrespondenzadresse

Dr. Sebastian Werner

Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin

E-Mail: s.werner@vfa.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund/Fragestellung Seit dem Inkrafttreten des „Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes“ (AMNOG) 2011 bewertet der „Gemeinsame Bundesausschuss“ (GBA) unter regelhafter Einbindung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) den Zusatznutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser bildet die Basis für Verhandlungen über den Erstattungsbetrag. Bei dieser Bewertung ist die Möglichkeit vorgesehen, Nachweise zum Zusatznutzen durch indirekte Vergleiche erbringen zu können, falls keine direkten Vergleichsstudien verfügbar sind. In IQWiG-Nutzenbewertungen, die für den GBA wichtige Entscheidungshilfen darstellen, werden diese jedoch häufig abgelehnt. Ziel

dieser Untersuchung ist die systematische Überprüfung der Akzeptanz von vorgelegten indirekten Vergleichen in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie der entsprechenden Ablehnungsgründe.

Methoden In Nutzendossiers vorgelegte indirekte Vergleiche sowie deren Akzeptanz bzw. Ablehnungsgründe in IQWiG-Nutzenbewertungen wurden im Zeitraum 01.2011 bis 10.2017 untersucht. Dabei wurden 6 Ablehnungskriterien systematisch geprüft, die sich an IQWiG-Anforderungen orientieren: (1) zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT), (2) Vollständigkeit der Studiendaten, (3) Studieneignung, (4) Studienähnlichkeit, (5) statistische Verfahren, (6) Homogenität/Konsistenz.

Ergebnisse In 62 AMNOG-Verfahren mit 52 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen wurden insgesamt 111 indirekte Vergleiche identifiziert. 94 % der indirekten Vergleiche wurden vom IQWiG nicht akzeptiert. Häufigster Ablehnungsgrund war die Studieneignung (47,7 %) gefolgt von Studienähnlichkeit (39,6 %) und Vollständigkeit der Studiendaten (38,7 %). Auch statistische Verfahren waren ein bedeutsamer Ablehnungsgrund (25,2 %), wobei es dabei fast ausschließlich zu einer Ablehnung von sog. „nicht-adjustierten“ indirekten Vergleich kam. Die ZVT (8,1 %) wie auch Homogenität/Konsistenz (2,7 %) waren seltene Ablehnungsgründe.

Schlussfolgerung Indirekte Vergleiche werden vom IQWiG in der Regel aufgrund eines ungeeigneten Studienpools (Studieneignung, -ähnlichkeit, -vollständigkeit) oder hoher Anforderungen an nicht-adjustierte indirekte Vergleiche abgelehnt. In Anlehnung an die Vorgehensweise der Cochrane Collaboration sollten realistische und pragmatische methodische Standards für die Durchführung von indirekten Vergleichen im Rahmen von AMNOG-Verfahren entwickelt werden. Leitfäden des IQWiG sowie methodisch tiefergehende Beratungsmöglichkeiten beim GBA sind erforderlich, um die entsprechenden Einreichungen der pU im Vorhinein zu optimieren.

ABSTRACT

Background/Aim Since the introduction of the “Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz” (AMNOG) law in 2011 “Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen” (IQWiG) is routinely assessing pharmaceutical manufacturer submissions while FJC conducts the appraisals of additional benefit versus appropriate comparator therapy. Subsequent price negotiations are based on FJC's appraisals. According to

the AMNOG law evidence derived from indirect comparisons might supplement clinical trial data. However, within IQWiG's assessments most indirect comparisons are rejected. We systematically reviewed all submitted indirect comparisons, analysed acceptance rate and determined IQWiG's rationale for rejection.

Methods Indirect comparisons covering the time period 1'11–10'17 were derived from pharmaceutical manufacturer dossier's. Acceptance rate and rationale for rejections were determined. In particular we systematically analysed 6 rejection criteria: 1) comparative therapy; 2) completeness of study data; 3) applicability of study design; 4) comparability of study characteristics; 5) statistical features; 6) homogeneity/consistency

Results Within 62 AMNOG procedures, reflecting 52 new molecular entities, 111 indirect comparisons were identified.

IQWiG rejection rate was 94%. Rationale for rejection was applicability of study design (47.7%), comparability of study characteristics (39.6%), and completeness of study data (38.7%), statistical features (25.2%), comparative therapy (8.1%), and homogeneity/consistency (2.7%).

Conclusion The majority of submitted indirect comparisons are rejected by IQWiG due to concerns regarding study selection. Realistic and pragmatic methodological standards that are in line with current Cochrane procedures, have to be developed and implemented. Guidelines by IQWiG as well as improved methodological advice has to be provided in advance by "Gemeinsamer Bundesausschuss" (GBA) in order to guide and optimize respective effort by pharmaceutical manufacturers.

Einleitung

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen werden seit Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) einer frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) unterzogen. Die Nutzenbewertung ist Grundlage für Verhandlungen um den Erstattungsbetrag durch die gesetzlichen Krankenkassen. Die pharmazeutischen Unternehmer (pU) müssen in diesem Prozess umfangreiche Nachweise zum Zusatznutzen des neuen Arzneimittels im Vergleich zu einer vom GBA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vorlegen. Die entsprechenden Nutzendossiers müssen hohen Anforderungen genügen. Die Bewertung dieser Nutzendossiers unterliegt in der Regel dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), mit der Ausnahme von Orphan Drugs mit einem Umsatz von weniger als 50 Millionen Euro. Die Nutzenbewertung des IQWiG stellt für den GBA eine wichtige Entscheidungshilfe dar, die nach dem Willen des Gesetzgebers im Rahmen der Beschlussfassung zum Zusatznutzen zu berücksichtigen ist.

Gemäß der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und der Verfahrensordnung des GBA wird die Nutzenbewertung vorrangig auf Grundlage direkter Vergleichsstudien durchgeführt [1]. Falls keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der ZVT vorliegen, hat der Gesetzgeber die Möglichkeit vorgesehen, den Zusatznutzen auf Grundlage indirekter Vergleiche zu bewerten. Dabei sollen klinische Studien vorgelegt werden, die sich für einen indirekten Vergleich eignen [1].

In der Praxis sind die Anforderungen an die zu erbringenden Nachweise aus alternativen vergleichenden Analysen gegenüber denen aus direkten Vergleichsstudien sehr viel umfangreicher. Beispielweise sind aufgrund der geforderten Vollständigkeit der Nachweise, die Recherchen nach Studien umfänglicher. Des Weiteren muss neben der Beurteilung der grundsätzlichen Eignung der Studien für die Fragestellung zusätzlich eine Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien vorgenommen werden. Diese soll sicherstellen, dass sich die Studien tatsächlich für eine gemeinsame Betrachtung im indirekten Vergleich eignen. Zudem besteht die Notwendigkeit der Überprüfung weiterer Annahmen, wie Homogenität und ggf. Konsistenz, insbesondere bei Vorlage von indirekten Vergleichen mit

einer Vielzahl von Studien mit indirekter und ggf. direkter Evidenz. Darüber hinaus bestehen auch erhöhte Anforderungen an die statistischen Verfahren. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die Anwendung von sog. „nicht-adjustierten“ indirekten Vergleichen, in denen Ergebnisse einzelner Studienarme unterschiedlicher Studien ohne Brückenkomparator gegenübergestellt werden, nicht einfach zu interpretieren sind [2].

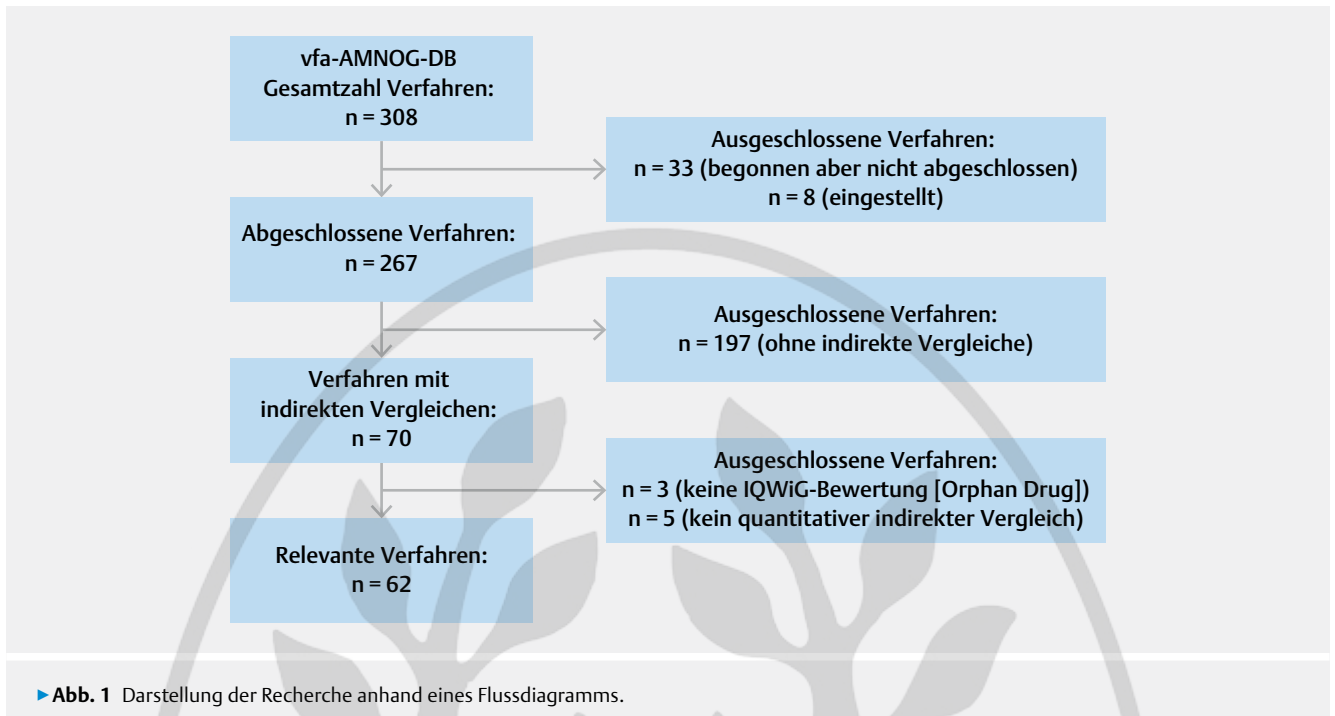
In der Praxis zeigt sich, dass Analysen mit indirekten Vergleichen vom IQWiG sehr häufig abgelehnt wurden. Die Akzeptanz von indirekten Vergleichen seitens des IQWiG sowie mögliche Ablehnungsgründe wurden jedoch bisher noch nicht systematisch untersucht. Ziel dieser Untersuchung soll es deshalb sein, (i) die Häufigkeiten von Akzeptanz und Ablehnung des IQWiG von in Nutzendossiers vorgelegten indirekten Vergleichen zu überprüfen und (ii) dabei die Häufigkeiten der Ablehnungsgründe darzustellen.

Materialien und Methoden

Die vfa-AMNOG-Datenbank umfasst u. a. alle von pU zur Nutzenbewertung erstellten Nutzendossiers und deren Bewertung durch das IQWiG.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	matching adjusted indirect comparisons
MTC	multiple treatment comparisons
NMA	Netzwerkmetaanalysen
PSM	Propensity score matching
pU	pharmazeutischen Unternehmer
RR	relatives Risiko
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie



In der vfa-AMNOG-Datenbank sind eine Vielzahl verfahrenstechnischer und methodischer Aspekte von Nutzenbewertungsverfahren systematisch dokumentiert, die sich zielgerichtet auswerten lassen, u. a. Angaben zu indirekten Vergleichen.

Ein- und Ausschlusskriterien: Es werden ausschließlich Verfahren betrachtet, die indirekte Vergleichsuntersuchungen zur Nutzenbewertung durchführen und vom IQWiG bewertet wurden. Addenda zu Nutzenbewertungen wurden dabei nicht berücksichtigt. Als relevante Fälle wurden auch Verfahren berücksichtigt, die nach einer Befristung des Beschlusses wiederholt wurden. In die Auswertung gingen nur indirekte Vergleiche ein, die in Nutzendossiers Studientaten zum neuen Arzneimittel mit recherchierten Daten zu einer Vergleichstherapie quantitativ miteinander verglichen. Vorgelegte Daten einer einarmigen Studie, die qualitativ mit einem „historischen“ Vergleichswert verglichen wurden, wurden im Rahmen dieser Untersuchung nicht als indirekter Vergleich angesehen. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich auf alle seit Januar 2011 abgeschlossenen AMNOG-Verfahren zum Stand der Recherche im Oktober 2017.

Die Recherchestrategie wird in ► **Abb. 1** dargestellt. Die Recherche in der vfa-AMNOG Datenbank wurde von AR durchgeführt. Aus der vfa-AMNOG-Datenbank (n = 308 Verfahren) wurden zunächst alle abgeschlossenen GBA-Verfahren identifiziert (n = 267). Aus diesen wurden wiederum die Verfahren ausgewählt, in denen indirekte Vergleiche durchgeführt wurden (n = 70). Aus diesen wurden die Verfahren ausgewählt, die vom IQWiG bewertet wurden bzw. in denen quantitative indirekte Vergleiche durchgeführt wurden (n = 62). Aus diesen Verfahren konnten n = 111 indirekte statistische Vergleichsuntersuchungen extrahiert werden.

Datenextraktion: Methodische Details zu den identifizierten indirekten Vergleichen sowie Aspekte der Bewertung wurden aus den Nutzendossiers der pU und den IQWiG Nutzenbewertungen extrahiert und systematisch ausgewertet. Dabei wurden 6 Ableh-

nungsgründe dokumentiert, die sich an wesentlichen Anforderungen des IQWiG orientieren [2, 3]: (1) Zweckmäßige Vergleichstherapie, (2) Vollständigkeit der Studientaten, (3) Studieneignung für die Fragestellung, (4) Studienähnlichkeit, (5) Eignung der statistischen Verfahren, inkl. Eignung nicht-adjustierter indirekter Vergleiche bei sehr großen („dramatischen“) Effekten, (6) Homogenität/Konsistenz.

Datenauswertung: Generell erfolgt die Beurteilung der extrahierten Daten in Anlehnung an die Vorgaben des IQWiG (siehe ► **Tab. 1**). Zur Bewertung werden die Kategorien „erfüllt“, „teilweise erfüllt, kein Ablehnungsgrund“, „nicht erfüllt“ und „nicht erfolgt“ gewählt. Die Beurteilung für die vorliegende Untersuchung wurden unabhängig von 2 Autoren (SW, LL) durchgeführt und anschließend abgeglichen. Verbleibende Unklarheiten wurden zwischen allen Autoren konsolidiert. Demnach wird (1) die Bewertung gegenüber der vom GBA festgelegten ZVT entsprechend durchgeführt. Zudem müssen alle drei Anforderungen hinsichtlich (2) der Vollständigkeit der Studientaten erfüllt sein, d. h. die Vollständigkeit der Recherche, des Studienpools sowie der verfügbaren Endpunktergebnisse. Des Weiteren müssen sich (3) die Studien für die Fragestellung der Nutzenbewertung grundsätzlich eignen. Dies bezieht sich sowohl auf Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, als auch auf Studien mit der ZVT und umfasst im Wesentlichen die Eignung der Patientenpopulation, der Arzneimittelanwendung sowie die Eignung anderer Studiendesigncharakteristika, wie z. B. der Studiendauer. Als weitere Anforderung muss (4) die Ähnlichkeit der Studien bezüglich Studien- oder Patientencharakteristika erfüllt sein, insbesondere auch mit Blick auf die Vergleichbarkeit der Arzneimittelanwendung, wenn diese Brückenkomparatoren darstellen. Auch die klinischen und methodischen Aspekte wie Übereinstimmung der Kernpunkte des Studiendesigns (Endpunkte, Zielgrößen) werden berücksichtigt. Dieses Vorgehen entspricht der Prüfung auf klinische und methodische Heterogenität

► **Tab. 1** Wesentliche Anforderungen des IQWiG bei der Nutzenbewertung indirekter Vergleiche (adaptiert nach [2, 3]).

Nr.	Anforderung	Inhaltliche Aspekte
1	zVT	<ul style="list-style-type: none"> Die vom pU gewählte ZVT entspricht den Vorgaben des GBA.
2	Vollständigkeit der Studiendaten	<ul style="list-style-type: none"> Die vom pU vorgenommene systematische Recherche und die gewählten Selektionskriterien (Ein- und Ausschlusskriterien der Fragestellung) waren geeignet, um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten: für (i) Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, (ii) Studien mit der zVT, (iii) ggf. Studien mit anderen Brückenkomparatoren (wenn anwendbar). Der vom pU vorgelegte Studienpool war vollständig, d. h. alle relevanten Studien wurden identifiziert und in den indirekten Vergleich eingeschlossen. Die vorgelegten Ergebnisse zu relevanten Endpunkten waren (soweit möglich) vollständig (vollständige Berichterstattung verfügbarer Endpunktergebnisse).
3	Studieneignung für Fragestellung	<ul style="list-style-type: none"> Alle vom pU eingeschlossenen Studien sind hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulationen grundsätzlich für die Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet (d. h., Patienten entsprechen dem Anwendungsgebiet gemäß der Zulassung und eine Übertragbarkeit Ergebnisse auf Patienten im deutschen Versorgungskontext ist gegeben). Alle vom Hersteller eingeschlossenen Studien sind hinsichtlich der Anwendung der Arzneimittel grundsätzlich für die Fragestellung geeignet (Dosierung und Art der Anwendung der Arzneimittel sind zulassungskonform und eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf in Deutschland behandelte Patienten ist gegeben). Das Studiendesign ist grundsätzlich geeignet, um valide Ergebnisse für die Fragestellung zu liefern (z. B. RCT, Therapieregime, Studiendauer, Operationalisierung der Endpunkte, Stichprobengröße usw.).
4	Studienähnlichkeit	<ul style="list-style-type: none"> Studienähnlichkeit wurde untersucht und als vertretbar bewertet. Es ergeben sich für die vom Hersteller eingeschlossenen Studien hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulationen keine relevanten Unterschiede (d. h. keine relevanten Unterschiede bei der qualitativen Untersuchung von Patientencharakteristika bzw. der E/A-Kriterien für Patienteneinschluss in die Studien). Es liegen ausreichende Informationen vor, dies zu beurteilen. Es ergeben sich für die vom Hersteller eingeschlossenen Studien hinsichtlich der Anwendung der Arzneimittel keine relevanten Unterschiede (insbesondere bei „aktiven“ Brückenkomparatoren für z. B. indirekte Vergleiche nach Bucher). Es ergeben sich für die vom Hersteller eingeschlossenen Studien hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. [Studien- bzw.] Beobachtungsdauer, Operationalisierung der Endpunkte usw.) keine relevanten Unterschiede.
5	Homogenität/Konsistenz	<ul style="list-style-type: none"> Falls möglich wurde eine Überprüfung der Homogenität durchgeführt und diese wurde als vertretbar eingeschätzt. Es wurde in geeigneter Weise mit entstandener Heterogenität umgegangen. Falls möglich wurde eine Überprüfung der Konsistenz durchgeführt und diese wurde als vertretbar eingeschätzt.
6	statistische Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> Die verwendete Methodik ist ausreichend dokumentiert und nachvollziehbar (genaue Beschreibung des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen, inklusive Vorlage des Programmcodes für statistische Auswertungen). Die vom Hersteller verwendete statistische Methodik ist adäquat und entspricht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse. „Nicht-adjustierte“ indirekte Vergleiche sind nur geeignet, wenn Effekt hinreichend groß ist („dramatischer“ Effekt gemäß IQWiG-Methodik).

bei der Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit. Darüber hinaus müssen (5) die statistischen Verfahren ausreichend dokumentiert und nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse adäquat sein. Dabei ist die Anwendung von sog. „nicht-adjustierten“ indirekten Vergleichen solange inadäquat, wie keine sehr großen („dramatischen“) Effekte vorliegen. Diese liegen gemäß IQWiG-Methoden im Bereich einer Verzehnfachung des relativen Risikos vor [3]. Abschließend müssen (6) weitere Anforderungen erfüllt sein, wenn mehrere Studien bzw. zusätzlich direkte Evidenz für Therapievergleiche vorliegen: Hier darf keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studienergebnissen in den paarweisen Vergleichen (Homogenität) bzw. zwischen direkter und indirekter Evidenz keine bedeutsame Diskrepanz vorliegen (Konsistenz).

Ergebnisse

Datengrundlage indirekte Vergleiche

In 62 Verfahren wurden insgesamt 111 indirekte Vergleiche identifiziert, die in Nutzendossiers vorgelegt und in einer IQWiG-Nutzenbewertung bewertet wurden. Die Verfahren betrafen neue Arznei-

mittel mit insgesamt 52 unterschiedlichen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen zur Behandlung einer Vielzahl von Indikationen im Bereich der Onkologie, Infektionskrankheiten sowie Erkrankungen des Kreislaufsystems, des Atmungssystems, des Stoffwechsels, der Psyche, des Nervensystems, der Haut, der Augen und des Blutes (► **Tab. 2**). Nur ein Arzneimittel wurde zur Behandlung seltener Leiden eingesetzt (Ibrutinib [4], [5]).

In den Verfahren wurden häufig jeweils mehrere indirekte Vergleiche vorgelegt. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass die Fragestellung der Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen umfassen kann, wie z. B. im Bereich Diabetes Mellitus Typ 2 oder Hepatitis C (z. B. Saxagliptin [6], Vildagliptin [7], Sofosbuvir [8], Ledipasvir/Sofosbuvir [9], Sofosbuvir/Velpatasvir [10], Elbasvir/Grazoprevir [11]). Zum anderen wurden aber auch teilweise mehrere indirekte Vergleiche für eine bestimmte Patientengruppe vorgelegt, die sich hinsichtlich der Datengrundlage oder methodischer Ansätze der Auswertung unterschieden (z. B. Ibrutinib [4], Empagliflozin/[Metformin] [12–14], Axitinib [15], Lixisenatid [16], Daclatasvir [17], Dulaglutid [18], Ceritinib [19], Ibrutinib [4], Brivaracetam [20], Osimertinib [21]). Mit diesem Vorgehen wurde

zum einen der Tatsache Rechnung getragen, dass die vorliegende Studienlage durchaus unterschiedliche indirekte Vergleiche (z. B. über verschiedene Brückenkomparatoren) zulässt (z. B. Dulaglutid [18]). Zum anderen wurde der Tatsache Rechnung getragen, dass eine Vielzahl methodischer Ansätze existieren, die verwendet werden können (z. B. Ibrutinib [4]).

Akzeptanz und Ablehnung von indirekten Vergleichen

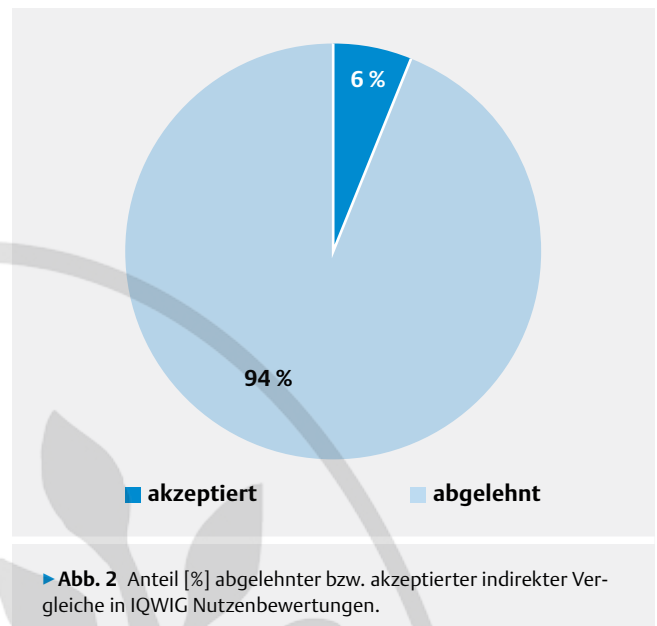
Die untersuchten indirekten Vergleiche wurden vom IQWiG in der Regel nicht akzeptiert. Von 111 identifizierten indirekten Vergleichen wurden insgesamt 104 (93,7 %) abgelehnt. Lediglich 7 (6,3 %) indirekte Vergleiche wurden vom IQWiG akzeptiert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Akzeptierte indirekte Vergleiche wurden in den Verfahren zu Ticagrelor bei akutem Koronarsyndrom (STEMI, PCI) [22], Aflibercept bei Visusbeeinträchtigung mit diabetischem Makulaödem [23], Dulaglutid bei Diabetes Mellitus Typ 2 (Kombination mit Metformin) [18] und Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (EVG/COBI/FTC/TDF) bei HIV-Infektion (therapienaive Erwachsene) [24] identifiziert. In all diesen Verfahren wurden adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher vorgelegt und keine maßgeblichen Ablehnungsgründe seitens des IQWiG beschrieben. Zusätzlich wurden 3 indirekte Vergleiche im Verfahren zu Ledipasvir/Sofosbuvir bei Hepatitis C für unterschiedliche Patientengruppen akzeptiert und für die Nutzenbewertung herangezogen (Genotyp 1: therapienaive Patienten ohne Zirrhose, therapienaive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Patienten) [9]. Hier hatte der pU nicht-adjustierte indirekte Vergleiche vorgelegt, die aufgrund des Vorliegens sehr großer „dramatischer“ Effekte bei der Nutzenbewertung des IQWiG berücksichtigt wurden.

Die Berücksichtigung der oben beschriebenen indirekten Vergleiche seitens des IQWiG erlaubte jedoch keine Vorhersage des Zusatznutzens. Ticagrelor [22], Aflibercept [23] sowie Dulaglutid [18] wurden in der IQWiG-Nutzenbewertung letztlich kein Zusatznutzen zugesprochen. Für die HIV-Fixkombination EVG/COBI/FTC/TDF sah das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen [24]. Bei Ledipasvir/Sofosbuvir wurde in der IQWiG-Nutzenbewertung ein Zusatznutzen für therapienaive Patienten ohne Zirrhose sowie therapieerfahrene Patienten zuerkannt. Für therapienaive Patienten mit Zirrhose wurde kein Zusatznutzen in der Gesamtabwägung abgeleitet [9].

Ablehnungsgründe von indirekten Vergleichen

Von 111 indirekten Vergleichen wurden 93,7 % in IQWiG-Nutzenbewertungen abgelehnt (► **Abb. 2**). Dabei wurden 51 (45,9 %) mit einem Ablehnungsgrund, 34 (30,6 %) mit zwei Ablehnungsgründen, 15 (13,5 %) mit drei und 4 (3,6 %) mit vier Ablehnungsgründen abgelehnt. Der Anteil (%) von abgelehnten indirekten Vergleichen ist für einzelne Ablehnungsgründe in ► **Abb. 3** dargestellt. Der häufigste Ablehnungsgrund war demnach die fehlende Eignung der Studien für die Fragestellung der Nutzenbewertung (n = 53; 47,7 %) gefolgt von der unzureichenden Studienähnlichkeit (n = 44; 39,6 %) sowie fehlender Vollständigkeit der Studiendaten (n = 43; 38,7 %). Die Anwendung ungeeigneter statistischer Verfahren (inkl. nicht-adjustierter indirekter Vergleiche) hat in 25,2 % der Fälle (n = 28) zur Ablehnung geführt. Weit weniger häufig wurden dagegen indi-

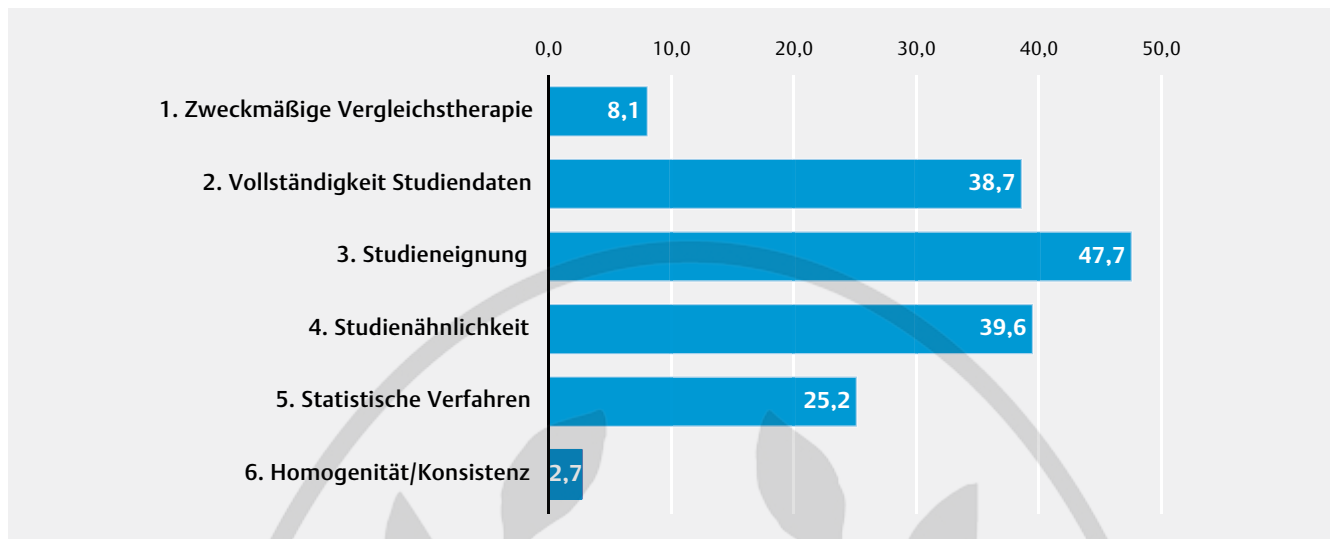


rekte Vergleiche wegen einer ungeeigneten ZVT oder wegen unzureichender Erfüllung von weiteren Anforderungen abgelehnt: Nur 8,1 % (n = 9) wurden wegen einer ungeeigneten Vergleichstherapie bzw. nur 2,7 % (n = 3) wegen nicht erfüllter Anforderungen zur Homogenität bzw. Konsistenz abgelehnt (► **Abb. 3**).

Neben diesen maßgeblichen Ablehnungsgründen äußerte das IQWiG in bestimmten Bereichen weiterführende Kritik. Diese war jedoch nicht ausschlaggebend für die schlussendliche Ablehnung der indirekten Vergleiche (► **Tab. 2** „+“). Häufig handelte es sich dabei um teilweise nicht erfüllte Anforderungen zur Vollständigkeit der Recherche, aber auch des Studienpools bzw. des Ergebnisberichts (35 %, n = 39). Diese Mängel bzw. deren mögliche Konsequenzen wurden jedoch mit Hinweis auf die bereits bestehenden maßgeblichen Ablehnungsgründe nicht weiter nachverfolgt und führten so schlussendlich nicht zur Ablehnung (z. B. Dapagliflozin [25], Ingenolmebutat [26], Lixisenatid [16], Saxagliptin/Metformin [27], Saxagliptin [6], Vildagliptin [7], Aflibercept bei retinalen Zentralvenenverschluss [28], Ipilimumab [29], Ibrutinib [4], Osimertinib [21]). Dieses Vorgehen offenbart die Praxis der IQWiG-Regelbewertung bei indirekten Vergleichen, welche durch Sparsamkeit charakterisiert ist. Nicht alle Anforderungen werden demnach immer untersucht. Liegen z. B. bereits ein oder zwei maßgebliche Gründe zur Ablehnung vor, werden weitere Anforderung nicht notwendigerweise geprüft. Dies spiegelt sich auch im Anteil [%] von indirekten Vergleichen mit (bzw. ohne) Angaben zum Ablehnungsgrund wider (► **Tab. 2**, leere Felder [d. h. ohne Angaben]). Während die Anforderungen an die ZVT noch vollständig (100 %) bzw. die Vollständigkeit der Studiendaten noch sehr häufig kommentiert wurden (92,8 %), nahm der Anteil mit den Gründen Studieneignung (64,9 %), Studienähnlichkeit (47,8), statistische Verfahren (35,1 %) und Homogenität/Konsistenz (4,5 %) stetig ab.

1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die ungeeignete Vergleichstherapie war in 8,1 % (9/111) der Fälle ein Ablehnungsgrund für indirekte Vergleiche. Diese Fälle beschränken sich fast ausschließlich auf Nutzenbewertungen in der Anfangs-



► **Abb. 3** Anteil [%] von abgelehnten indirekten Vergleichen in IQWiG Nutzenbewertungen per Ablehnungsgrund.

phase des AMNOG. In dieser Anfangsphase wurden indirekte Vergleiche gegenüber aus der Sicht der pU sinnvolle Vergleichstherapien vorgelegt, teilweise auch als alternative „ergänzende“ Evidenz zum Vergleich mit der ZVT des GBA (z. B. Abirateronacetat [30], - Linagliptin [31], Telaprevir [32], Retigabin [33], Perampanel [34], Dabrafenib [35], Umeclidinium/Vilanterol [36]). In jüngerer Zeit stellte die ungeeignete ZVT nur noch sehr selten einen Ablehnungsgrund dar (z. B. Ibrutinib [4]). Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die ZVT derzeit kein beherrschendes Problemfeld bei der Akzeptanz von indirekten Vergleichen darstellt.

2. Vollständigkeit der Studiendaten

Die Vollständigkeit der Studiendaten war mit einer Ablehnungsrate von 38,7 % (43/111) ein sehr häufiger Ablehnungsgrund von indirekten Vergleichen (bezogen auf die vom IQWiG geprüften Fälle 41,7 % [43/103]). In der Praxis führte hier die Unvollständigkeit der Recherche, des Studienpools oder des Ergebnisberichts zur Ablehnung der vorgelegten Daten. Im Detail wurden hierbei Recherchen bzw. Selektionskriterien zur Studienauswahl als nicht adäquat eingestuft (ca. 17 %), relevante Studien nicht in den Studienpool eingeschlossen (ca. 10 %) oder die Ergebnisdarstellung als inadäquat bewertet, weil bspw. nicht alle verfügbaren Endpunkte im Nutzendossier präsentiert wurden (ca. 20 %). Der Ablehnungsgrund „Vollständigkeit der Studiendaten“ trat häufig als alleiniger Ablehnungsgrund (Sofosbuvir [8], Daclatasvir [17], Ledipasvir/Sofosbuvir [9], Safinamid [37], Vismodegib [38], Empagliflozin [13]), aber auch zusammen mit anderen Ablehnungsgründen zur Studieneignung und/oder Studienähnlichkeit auf (z. B. Fampridin [39], Acridiniumbromid [40], Teriflunomid [41], Dimethylfumarat [42], Empagliflozin Erstbewertung [12], Vortioxetin [43], Brivaracetam [20], Ibrutinib [5]).

Die Erfüllung der Vollständigkeit der Studiendaten ist im Grundsatz nicht trivial, da sie in der Sache eng mit den anderen Anforderungen an Studieneignung, Studienähnlichkeit und Homogenität/Konsistenz verknüpft ist. So hat der Versuch einer Berücksichtigung von Ähnlichkeits- oder Homogenitätsaspekten bei der Studienauswahl bereits mehrmals zu einer Unvollständigkeit des

Studienpools geführt. Bspw. wurden in Nutzendossiers zu Safinamid [37], Empagliflozin Erstbewertung [12] sowie Vortioxetin [43] Studien der ZVT aufgrund unterschiedlicher Studiendauern ausgeschlossen (im Vergleich zu Studien mit dem neuen Arzneimittel), um so die Ähnlichkeit der Studienergebnisse bezüglich der Studiendauern zu gewährleisten. Das IQWiG bemängelte jedoch einen unvollständigen Studienpool mit dem Hinweis, dass „unterschiedliche Studiendauern“ per se keinen sinnvollen Ausschlussgrund darstellen würden, da auch diese Studien grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet wären. Im Nutzendossier zu Vortioxetin [43] hatte der pU unter Einbeziehung einer Vielzahl von Studien relevante Heterogenität festgestellt, diese untersucht und im Rahmen einer Studienelektion abgestellt, sodass ähnelichere Dosierungen und eine höhere Übertragbarkeit (auf die europäische Region) gewährleistet werden sollte. Die damit verbundene Einschränkung des Studienpools wurde jedoch vom IQWiG mit Blick auf „unzureichende Heterogenitätsbetrachtungen“ und „maßgebliche Beschränkungen der Evidenz“ nicht akzeptiert und der Studienpool so als unvollständig bewertet. Unkommentiert ließ das IQWiG in allen o. g. Fällen, wie ein adäquates methodisches Vorgehen auszusehen habe, welches sowohl Vollständigkeit, wie auch Ähnlichkeit bzw. Homogenität der Studienergebnisse sicherstellen könnte.

3. Studieneignung für die Fragestellung der Nutzenbewertung

Die Eignung der Studien für die Fragestellung der Nutzenbewertung war mit einer Ablehnungsrate von 47,7 % (53/111) der häufigste und damit bedeutsamste Ablehnungsgrund von indirekten Vergleichen (bezogen auf die vom IQWiG geprüften Fälle 73,6 % (53/72)). In der Praxis wurden hier Studien in den Vergleich eingeschlossen, die alle oder nur teilweise nicht die Fragestellung der Nutzenbewertung abdeckten. Dabei entsprachen entweder die eingeschlossenen Patienten nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet oder die Art der Anwendung der Arzneimittel nicht der empfohlenen Dosierung. Zudem konnten bestimmte anderer Studien-designcharakteristika, wie z. B. eine ungeeignete Studiendauer, die

► **Tab. 2** Übersicht zur Akzeptanz und zu Ablehnungsgründen von indirekten Vergleichen in IQWiG-Nutzenbewertungen.

Ref.	Wirkstoff	Indikation/Patientengruppe	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	Gesamturteil
[22]	Ticagrelor	akutes Koronarsyndrom STEMI (PCI)	o	o	o	o	o		o
[30]	Abirateronacetat	Prostatakarzinom (Docetaxel-Retherapie)	x	x	x	x			x
[31]	Linagliptin	DM Typ 2 Komb. mit Metformin	x						x
		DM Typ 2 Komb. mit Metformin + Sulfonylharnstoff	x						x
[49]	Fingolimod	Multiple Sklerose (hochaktiv vollst. IFN β-Vorbehandlg.)	o		x				x
[32]	Telaprevir	Hepatitis C	x						x
[52]	Mikrobielle Collagenase	Dupuytren'sche Kontraktur (Stadium III und IV [>90°])	o	x	+		x		x
[33]	Retigabin	Epilepsie	x						x
[39]	Fampridin	Multiple Sklerose	+	x	x	x	x		x
[34]	Perampanel	Epilepsie	x	+	o	x			x
[40]	Aclidiniumbromid	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	o	x	x				x
[15]	Axitinib	Nierenzellkarzinom, Sunitinib-Population (i. V. 1)	o	o		x			x
		Nierenzellkarzinom, Sunitinib-Population (i. V. 2)	o	o			x		x
[48]	Saxagliptin/ Metformin	DM Typ 2	+	x	x		x		x
[25]	Dapagliflozin	DM Typ 2 Monotherapie	+	+	x				x
		DM Typ 2 Kombination mit Sulfonylharnstoff	+	+	x				x
[26]	Ingenolmebutat	aktinische Keratose	o	+			x		x
[16]	Lixisenatid	DM Typ 2 Komb. mit Metformin (i. V. 1)	o	+	x	x			x
		DM Typ 2 Komb. mit Metformin (i. V. 2)	o	+	+	x			x
		DM Typ 2 Komb. mit Basalinsulin (± Metformin)	o	+	x	x			x
[27]	Saxagliptin/ Metformin	DM Typ 2 Komb. mit Sulfonylharnstoff	o	+	x	x			x
[6]	Saxagliptin	DM Typ 2 Komb. mit Sulfonylharnstoff	o	+	x	x			x
		DM Typ 2 Komb. mit Metformin + Sulfonylharnstoff	o	+	x	x			x
[7]	Vildagliptin	DM Typ 2 Monotherapie	o	o	x	x			x
		DM Typ 2 Komb. mit Insulin (± Metformin)	o	+	x	x			x
[53]	Sitagliptin	DM Typ 2 Monotherapie	o	+	x				x
[54]	EVG/COBI/FTC/TDF	HIV 1-Infektion, therapieerfahren	+		x				x
[55]	Vismodegib	Basalzellkarzinom, symptom. metastasiert (smBCC)	+	x	x		x		x
		Basalzellkarzinom, lokal fortgeschritten (laBCC)	o	x	o		x		x
[56]	Vemurafenib	Melanom	o	x			x		x
[35]	Dabrafenib	Melanom	x						x
[41]	Teriflunomid	Multiple Sklerose	+	x		x	o	x	x
[28]	Aflibercept	Makulaödem nach retinalen Zentralvenenverschluss	o	+	x				x
[29]	Ipilimumab	Melanom	o	+	o	x	x		x
[57]	Radium-223-dichlorid	Prostatakarzinom, Docetaxel-Population	o	x			x		x
[8]	Sofosbuvir	Hepatitis C GT 1 therapienaiv ohne Zirrhose	o	x					x
		Hepatitis C GT 1 therapienaiv mit Zirrhose	o	x					x
		Hepatitis C GT 2 therapieerfahren	o	x					x
		Hepatitis C GT 3 TN, Regime ohne PEG	o	x					x
		Hepatitis C GT 3 TN, Regime mit PEG	o	x					x
		Hepatitis C GT 3 TE, Regime ohne PEG	o	x					x
		Hepatitis C GT 3 TE, Regime mit PEG	o	x					x
		Hepatitis C GT 4 therapienaiv	o	x					x
		Hepatitis C GT 2 mit HIV-Koinfektion TN	o	x					x
		Hepatitis C GT ⅔ mit HIV-Koinfektion TE	o	x					x

► Tab. 2 Fortsetzung

Ref.	Wirkstoff	Indikation/Patientengruppe	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	Gesamturteil
[42]	Dimethylfumarat	Multiple Sklerose	+	x	o	x	x	x	x
[36]	Umeclidinium/Vilanterol	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	x						x
[58]	Vedolizumab	Colitis ulcerosa	+	+	o	x			x
[12]	Empagliflozin	DM Typ 2 Komb. mit Metformin (i. V. 1)	o	x	x	x			x
		DM Typ 2 Komb. mit Metformin (i. V. 2)	o	o	x	x			x
[59]	Nalmefen	Reduktion des Alkoholkonsums bei Alkoholabhängigkeit	o	+	x	x			x
[17]	Daclatasvir	Hepatitis C GT 1 therapienaiv ohne Zirrhose (i. V. 1)	o	x					x
		Hepatitis C GT 1 therapienaiv ohne Zirrhose (i. V. 2)	o	x					x
[23]	Aflibercept	Visusbeeinträchtigung bei diabetischem Makulaödem	o	+	o	o	o	+	o
[9]	Ledipasvir/Sofosbuvir	Hepatitis C GT 1 therapienaiv ohne Zirrhose	o	+	o	+	o		o
		Hepatitis C GT 1 therapienaiv mit Zirrhose	o	o	+	+	o		o
		Hepatitis C GT 1 Patienten therapieerfahren	o	+	o	+	o		o
		Hepatitis C GT 1 therapienaiv mit HIV-Koinfektion	o	x	+				x
[18]	Dulaglutid	DM Typ 2 Komb. mit Metformin (i. V. 1)	o	x	o	x			x
		DM Typ 2 Komb. mit Metformin (i. V. 2)	+	x	o				x
		DM Typ 2 Komb. mit Metformin (i. V. 3)	o	o	o	o	o	o	o
		DM Typ 2 Komb. mit Metformin (i. V. 4)	o	o	o	x			x
[60]	Fingolimod	Multiple Sklerose (hochaktiv vollst. IFN β-Vorbehandlg.)	o	o	x				x
[43]	Vortioxetin	Depression, Akuttherapie, mittlere/schwere Episoden	+	x	x		o	x	x
[37]	Safinamid	Parkinson-Krankheit	o	x	o	o	o		x
[61]	Secukinumab	Plaque-Psoriasis, für systemische Therapie geeignet	+	+	x				x
[19]	Ceritinib	NSCLC für Chemo geeignet i. V. 1 Symptome	o	o	x	x	x		x
		NSCLC für Chemo geeignet i. V. 2 Überleben	o	o	x	x	x		x
		NSCLC für Chemo geeignet i. V. 3 UE	o	o	x	x	x		x
[44]	Nivolumab	Melanom, therapienaiv mit BRAF-V600-mut Tumor	o	o	x	x			x
[62]	Netupitant/Palonosetron	Übelkeit/Erbrechen bei mäßig emetogener Chemother.	o	o	x				x
[63]	Trametinib	Melanom, Monotherapie	o	o	x	x			x
[24]	EVG/COBI/FTC/TAF	HIV-Infektion, therapienaive Erwachsene	o	o	o	o	o		o
[64]	Efmoroctocog alfa	Hämophilie A zur prophylaktischen Behandlung	o	x					x
[4]	Ibrutinib	CLL für Chemo geeignet (i. V. 1) NA	x	+	x				x
		CLL für Chemo geeignet (i. V. 2) Bucher	o	+	x	x			x
		CLL für Chemo geeignet (i. V. 3) MAIC	o	+	x	x	+		x
		CLL für Chemo geeignet (i. V. 4) NMA	o	+	x	x			x
[38]	Vismodegib	Basalzellkarzinom	+	x					x
[20]	Brivaracetam	Epilepsie vs. Lacosamid (i. V. 1)	+	x	x	x			x
		Epilepsie vs. Eslicarbazepin (i. V. 2)	+	o	x	x			x
		Epilepsie vs. Lacosamid/Eslicarbazepin (i. V. 3)	+	x	x	x			x
[13]	Empagliflozin	DM Typ 2 Komb. mit Metformin (i. V. 1)	o	x					x
		DM Typ 2 Komb. mit Metformin (i. V. 2)	o	o	x	x			x
		DM Typ 2 Komb. mit Metformin (i. V. 3) Sensi.-analyse	o	x					x
		DM Typ 2 Komb. mit Metformin (i. V. 4) Sensi.-analyse	o	x					x
[14]	Empagliflozin/Metformin	DM Typ 2 (i. V. 1)	o	x					x
		DM Typ 2 (i. V. 2)	o	o	x	x			x
		DM Typ 2 (i. V. 3) Sensitivitätsanalyse	o	x					x
		DM Typ 2 (i. V. 4) Sensitivitätsanalyse	o	x					x
[21]	Osimertinib	NSCLC Vorbehandlung mit EGFR-Inhibitor (i. V. 1)	o	+	x		x		x
		NSCLC Vorbehandlung mit EGFR-Inhibitor (i. V. 2)	o	+	x		x		x

► Tab.2 Fortsetzung

Ref.	Wirkstoff	Indikation/Patientengruppe	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	Gesamturteil
		NSCLC Vorbehandlung mit EGFR-Inhibitor (i. V. 3)	o	+	x		x		x
[65]	Afatinib	NSCLC mit Plattenepithelhist. Chemotherapie geeignet	o	x	x	+			x
[66]	Eribulin	Liposarkom	o	o	x	x			x
[5]	Ibrutinib	CLL Chemo-Immunnth. vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	+	x	x	x			x
		CLL Chemo-Immunnth. vs. Rituximab + Chlorambucil	+	x	x	x			x
		CLL Chemo-Immunnth. vs. Ofatumumab + Chlorambucil	+	o	x	x			x
[67]	Saxagliptin	DM Typ 2, plus Sulfonylharnstoff	o	+	x	x			x
		DM Typ 2, plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	o	+	x	x			x
[10]	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitis C GT 1, ohne Zirrhose	o	+			x		x
		Hepatitis C GT 1, mit kompensierter Zirrhose	o	+	x	x	x		x
		Hepatitis C GT 4, ohne Zirrhose	o	+			x		x
		Hepatitis C GT 1, mit dekompensierter Zirrhose	o	+			x		x
[11]	Elbasvir/Grazoprevir	Hepatitis C GT 1a vs. LDV/SOF (+ RBV)	o	+			x		x
		Hepatitis C GT 1a mit Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml	o	+			x		x
		Hepatitis C GT 1b vs. LDV/SOF (+ RBV)	o	+			x		x
		Hepatitis C GT 4 vs. OBV/PTV/R + RBV	o	+			x		x
[45]	Nivolumab	Hodgkin-Lymphom, für SZT nicht geeignet	o	x	x	x	x		x
[46]	Dabrafenib	NSCLC mit BRAF-V600-Mutation, Komb. mit Trametinib	o	+	x	x	x		x
[47]	Trametinib	NSCLC mit BRAF-V600-Mutation, Komb. mit Dabrafenib	o	+	x	x	x		x

x Anforderung nicht erfüllt

+ Anforderung teilweise nicht erfüllt aber kein maßgeblicher Ablehnungsgrund

o Anforderung erfüllt

leere Felder = keine Angaben

(1) Zweckmäßige Vergleichstherapie, (2) Vollständigkeit der Studiendaten, (3) Studieneignung, (4) Studienähnlichkeit, (5) statistische Verfahren,

(6) Homogenität/Konsistenz.

CLL: chronisch lymphatische Leukämie; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; DM: Diabetes Mellitus; EVG/COBI/FTC/TAF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid; EVG/COBI/FTC/TDF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; GT: Genotyp; HIV: humanes Immundefizienz Virus; IFN β: Interferon beta; IE: internationale Einheiten; i. V.: indirekter Vergleich; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; MAIC: Matching-Adjusted Indirect Comparison (Matching-adjustierter indirekter Vergleich); ml: Milliliter; NA: nicht adjustierter indirekter Vergleich; NMA: Netzwerk Meta-Analyse; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OBV/PTV/R: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; PCI: Perkutane Koronarintervention; PEG: Peginterferon; RBV: Ribavirin; Ref.: Referenz; SOF: Sofosbuvir; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SZT: Stammzelltransplantation; TE: therapieerfahren; TN: therapienaiv; TR: Therapieregime

Studieneignung in Frage stellen. Dabei bezogen sich die vom IQWiG festgestellten Mängel sowohl auf Studien mit dem neuen Arzneimittel als auch mit der ZVT.

Insgesamt wurden so in Nutzendossiers häufig Ergebnisse von Studienpools vorgelegt, die aus der Sicht des IQWiG insgesamt ungeeignet waren, weil diese auch Studien einschlossen, die aus Sicht des IQWiG nicht für die Fragestellung der Nutzenbewertung relevant waren. Festzustellen ist dabei, dass das Vorgehen des IQWiG bei der Bewertung der Eignung der Studien einem eher restriktiveren Ansatz verfolgt als pU – welches auch zu den hohen Ablehnungsraten beiträgt. So wurden bspw. in der Nutzenbewertung von Brivaracetam [20] mehrere Zulassungsstudien als ungeeignet abgelehnt, weil diese nicht die in der Fachinformation des Arzneimittels vorgesehene Anfangstitration aufwiesen. In der Folge wurden 4 von 6 Studien als ungeeignet abgelehnt und der indirekte Vergleich als unbrauchbar eingestuft.

4. Studienähnlichkeit

Die Anforderungen an die hinreichende Ähnlichkeit von Studien wurde ebenfalls häufig nicht erfüllt. Mit einer Ablehnungsrate von 39,6% (44/111) war dies der zweithäufigste Ablehnungsgrund von indirekten Vergleichen (bezogen auf die vom IQWiG geprüften Fälle war es sogar der häufigste mit 83% [44/53]). In der Praxis wurden hier Studien in den Vergleich eingeschlossen, die alle oder nur teilweise nicht ähnlich genug waren, um aus Sicht des IQWiG einen validen Vergleich des Arzneimittels mit der ZVT zu ermöglichen. Dabei wurden die in den Studien eingeschlossenen Patienten oder die Art der Anwendung der Arzneimittel (des „Brückenkomparsators“) oder andere Studiencharakteristika, wie z. B. Studiendauern als nicht ausreichend ähnlich eingestuft. Der Ablehnungsgrund Ähnlichkeit trat dabei auch häufig zusammen mit der fehlenden Studieneignung für die Fragestellung auf (vgl. 3.) und betraf dabei vorwiegend die Bereiche der Onkologie (z. B. Ceritinib [19], Nivolumab [44, 45], Ibrutinib [4, 5], Dabrafenib/Trametinib [46, 47]

bzw. Diabetes Mellitus Typ 2 (z. B. Lixisenatid [16], Saxagliptin/Metformin [27], Saxagliptin [6], Vildagliptin [7], Empagliflozin Erstbewertung [12]).

Insgesamt wurden so in Nutzendossiers häufig Ergebnisse von Studienpools vorgelegt, die aus der Sicht des IQWiG insgesamt ungeeignet waren, weil diese auch Studien einschloss, die nicht ähnlich genug waren. Wie auch schon bei der Studieneignung (vgl. 3.) ist dabei festzuhalten, dass das Vorgehen des IQWiG bei der Bewertung der Ähnlichkeit einem restriktiveren Ansatz folgt als der von pU – ein Umstand, der sich auch in den hohen Ablehnungsraten widerspiegelt.

5. Statistische Verfahren

Statistische Verfahren waren mit einer Ablehnungsrate von 25,2 % (28/111) ein bedeutender Ablehnungsgrund von indirekten Vergleichen (dies zeigt sich noch deutlicher im Bezug auf die vom IQWiG geprüften Fälle mit 71,8 % [28/39]). Insgesamt wurden aber auch nur 35 % (39/111) der Vergleiche vom IQWiG geprüft, so dass die Aussagekraft hierdurch eingeschränkt wird. Fast ausschließlich betraf dies statistische Verfahren für nicht-adjustierte Vergleiche, in denen Ergebnisse einzelner Studienarme unterschiedlicher Studien (ohne Brückenkompator) gegenübergestellt wurden. Diese wurden vom IQWiG abgelehnt, da sie die Voraussetzungen bezüglich des Auftretens sehr großer bzw. „dramatischer“ Effekte nicht erfüllten (n = 26; 23,4%). Nach Ansicht des IQWiG müssten entsprechende Effekte so groß sein, dass sie nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar sind. Dies ist laut IQWiG definitionsgemäß erst bei einer Verzehnfachung des relativen Risikos gegeben [3]. Unter den abgelehnten statistischen Verfahren für nicht-adjustierte Vergleiche befanden sich interessanterweise auch neue methodische Ansätze, die mithilfe von Adjustierungs- oder Matching-Methoden mögliche Verzerrungen durch Störgrößen verringern können, z. B. propensity score matching (PSM) (Ipilimumab [29], Osimertinib [21]). Auch diese Verfahren wurden vom IQWiG kategorisch abgelehnt.

Die zwei verbleibenden indirekten Vergleiche, die aufgrund von statistischen Verfahren abgelehnt wurden, wurden von IQWiG aufgrund des verwendeten statistischen Modells (Dimethylfumarat [42]) bzw. aufgrund des grundsätzlichen Vorgehens (Vergleich von zwei Metaanalysen) (Saxagliptin/Metformin [48]) vom IQWiG abgelehnt.

Betrachtet man alle vorgelegten Vergleiche, wurden in Nutzendossiers hauptsächlich adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher (ca. 52 %) (z. B. Lixisenatid [16], Teriflunomid [41] u. v. a.) bzw. zum geringen Anteil (ca. 5 %) Netzwerkmetaanalysen (NMA) bzw. multiple treatment comparisons (MTC) vorgelegt (z. B. Dimethylfumarat [42], Fingolimod [49]). Zum großen Teil wurden nicht-adjustierte indirekte Vergleiche vorgelegt (ca. 41 %), insbesondere im Bereich der Onkologie und von Hepatitis C. Diese wurden teilweise (ca. 5 %) mit Adjustierungs- oder Matching-Methoden statistisch ausgewertet (z. B. propensity score matching, PSM; matching adjusted indirect comparisons, MAIC) (z. B. Daclatasvir [17], Ibrutinib [4], Ipilimumab [29], Osimertinib [21]). Zur Eignung der verwendeten statistischen Verfahren wurden jedoch seitens des IQWiG nur teilweise Stellung genommen (z. B. Ipilimumab [29]). So wurden die statistischen Verfahren nur in ca. 35 % der Fälle vom IQWiG überhaupt kommentiert (vgl. oben).

6. Homogenität & Konsistenz

Die Anforderungen an Homogenität und Konsistenz waren nur in 2,7 % (3/111) der indirekten Vergleiche ein Ablehnungsgrund (in Relation zu den vom IQWiG geprüften Fällen sind es 60 % [3/5]). In drei Fällen wurde die Heterogenität bzw. die Konsistenz von Studienergebnissen nicht adäquat untersucht bzw. berücksichtigt (z. B. Dimethylfumarat [42], Teriflunomid [41]). Die sehr kleine Ablehnungsrate scheint zunächst für die nachrangige Bedeutung dieses Ablehnungsgrundes zu sprechen. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass das IQWiG in nur 4,5 % (5 von 111) der Fälle überhaupt Aussagen zu diesem Ablehnungsgrund gemacht hat. Dies kann zum einen damit zusammenhängen, dass eine entsprechende Untersuchung aufgrund der Studienlage gar nicht notwendig war; zum anderen damit, dass auf eine Kommentierung verzichtet wurde, weil bereits andere Ablehnungsgründe vorlagen (vgl. oben). Die geringen Fallzahlen der Untersuchung schränken die Interpretation erheblich ein.

Trotz des augenscheinlich nicht wesentlichen Einflusses auf die Erfolgswahrscheinlichkeit eines indirekten Vergleichs, kommt in der Praxis der Untersuchung von Homogenität und Konsistenz große Bedeutung zu, da sie auf die Zusammenstellung des geeigneten Studienpools und damit maßgeblich auf die Vollständigkeit der Daten Einfluss nehmen kann (vgl. 2. *Vollständigkeit der Studiendaten*).

Diskussion

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass indirekte Vergleiche von Studienergebnissen, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in Nutzendossiers vorgelegt werden, nur selten vom IQWiG akzeptiert werden. Die häufigsten Ablehnungsgründe sind Mängel bei der Studieneignung, der Studienähnlichkeit sowie der Vollständigkeit der Studiendaten. Die größte Herausforderung für pU bei der Dossiererstellung ist damit offensichtlich die Zusammenstellung eines geeigneten Studienpools, um indirekte Vergleiche durchführen zu können. Zudem zeigt sich, dass häufig statistische Verfahren auf der Grundlage von sog. „nicht-adjustierten“ indirekten Vergleichen in der Regel abgelehnt werden. Erfolgchancen für Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit Zulassungen auf der Basis von ein-armigen Studien sind damit sehr gering.

Die Untersuchung verdeutlicht, dass die Anforderungen sehr hoch sind, wenn für die Nutzenbewertung indirekte Vergleiche genutzt werden müssen. Die besondere Herausforderung für pU besteht darin, die Vollständigkeit der Studiendaten zu gewährleisten, während auch gleichzeitig alle anderen Anforderungen adäquat erfüllt werden. Bei der Zusammenstellung eines vollständigen und geeigneten Studienpools müssen somit auch stets alle relevanten Aspekte in Hinsicht auf Fragen der Studieneignung, Studienähnlichkeit aber auch der Homogenität bzw. Konsistenz im Voraus identifiziert werden. Werden Studien bspw. bezüglich ihrer grundlegenden Eignung für die Fragestellung oder ihrer Ähnlichkeit von pU „irrtümlich“ als nicht relevant für Nutzenbewertung erachtet, besteht das Risiko eines unvollständigen Studienpools. Die Studienähnlichkeit ist bei jeder spezifischen Fragestellung auch im jeweiligen Kontext zu betrachten und wie mit Heterogenität umgegangen werden soll, ist Gegenstand aktueller Diskussionen. So kann auch eine mögliche Studienelektion im Umgang mit bestehender Heterogenität

Fragen bezüglich eines vollständigen Studienpools aufwerfen. Erschwerend kommt hinzu, dass im Vergleich zu einer „konventionellen“ Nutzenbewertung auf Basis direktvergleichender Studien, die Anzahl der potenziell relevanten Studien um ein Vielfaches höher sein kann. Dies erhöht zusätzlich die Herausforderungen bei Entscheidungen des pU zur Studieneignung, zur Studienähnlichkeit und nicht zuletzt zum Umgang mit der Homogenität/Konsistenz.

Generell sind diese Schwierigkeiten sicherlich vor dem Hintergrund zu sehen, dass die Durchführung indirekter Vergleiche und v. a. mit der Evidenz aus nicht-randomisierten Studien einem höheren Risiko für systematische Verzerrungen ausgesetzt ist als direkte Vergleiche mit Daten aus randomisierten Studien. Trotzdem wäre ein pragmatischer Ansatz, der die verfügbare Datenlage nutzbar macht, sicherlich sinnvoll.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen auch, dass die Anforderung an die Evidenzlage und die Herausforderungen an deren Aufarbeitung von pU derzeit nur unzufriedenstellend bewältigt werden können. Zu dieser Problemsituation trägt sicher auch bei, dass im IQWiG-Methodenpapier nur wenig Orientierung zum adäquaten methodischen Vorgehen bei indirekten Vergleichen gegeben wird. Hier wird sogar mit dem Hinweis auf „noch zahlreiche unge löste methodische Probleme“ von einer routinemäßigen Anwendung dieser Methoden im Rahmen der Nutzenbewertung abgeraten, anstatt mögliche Ansätze eines geeigneten Vorgehens zu diskutieren [3]. Einen Klärungsversuch unternimmt zumindest eine erschienene Publikation von IQWiG-Mitarbeitern [2]. Hier werden verschiedene Methoden für indirekte Vergleiche und Netzwerk-Metaanalysen näher dargestellt und erläutert. Dennoch werden auch hier nur sehr wenige Anhaltspunkte zum adäquaten Vorgehen bei der Zusammenstellung geeigneter Studien für den indirekten Vergleich gegeben. Insbesondere bleibt unklar, wann Studien- und Patientencharakteristika als vergleichbar angesehen werden dürfen, damit die Ähnlichkeitsannahme erfüllt ist. Auch bleiben Fragen offen, wie die grundsätzliche Studieneignung konkret zu bewerten ist. In der Konsequenz der vielen offenen Fragen bestehen für pU damit wenig verlässliche methodische Rahmenbedingungen zur Durchführung indirekter Vergleiche. Hinzu kommt auch, dass die vom Gesetzgeber vorgesehenen GBA-Beratungen zur Dossiererstellung die Probleme nicht zu lösen scheinen. Aus Sicht der Industrie könnten konkretisierende Leitfäden zum akzeptierten methodischen Vorgehen seitens des IQWiG die bestehende Situation enorm vereinfachen. Zudem ließen sich bei GBA Beratungen Verbesserungspotenziale erschließen. Hier könnten methodisch tiefergehende Beratungen zu indirekten Vergleichen weiterführende Orientierung geben. Ohne gemeinsame Anstrengungen des IQWiG bzw. des GBA, den methodischen Rahmen konkreter zu fassen bzw. die Beratungen zu verbessern, steht die Intention des Gesetzgebers auf dem Spiel, indirekte Vergleiche als zusätzliche Möglichkeit neben direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien zur Nutzenbewertung im AMNOG zuzulassen.

Neben den bestehenden Problemen bei der Zusammenstellung des geeigneten Studienpools zeigt sich ein weiteres Feld mit Handlungsbedarf: statistische Verfahren mit sog. „nicht-adjustierten“ indirekten Vergleichen. Diese werden vom IQWiG kategorisch abgelehnt und nur in Einzelfällen akzeptiert – und zwar nur dann, wenn sehr große bzw. sog. „dramatische Effekte“ beobachtet werden. Diese „sehr großen Effekte“ erkennt das IQWiG erst bei einer Ver-

zehnfachung des relativen Risikos ($RR \geq 10$; $RR \leq 0,1$) an und argumentiert, dass erst dann der Effekt nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar sei [3]. Das IQWiG orientiert sich damit an den Empfehlungen von Glasziou et al., der zwar diese konservative Schwelle vorschlägt, jedoch auch darauf verweist, dass sich in seinen Untersuchungen sehr große Effekte (die nicht mehr plausibel mit der Einwirkung von Störgrößen erklärbar waren) bereits *zwischen* RR 5 und 10 zeigten [50]. Das vom IQWiG gewählte Kriterium für sehr große Effekte ist somit als konservativ zu werten und gilt entsprechend auch unter anderen Wissenschaftlern als konservativ. Die Cochrane Collaboration bspw. erkennt sehr große Effekte bereits ab einer Verfünffachung des relativen Risikos ($RR > 5$; $RR < 0,2$) an [51]. Ein solches Kriterium wäre entsprechend weniger konservativ und könnte zu einer vermehrten Akzeptanz von indirekten Vergleichen beitragen.

Der konservative Ansatz des IQWiG stellt offensichtlich eine sehr hohe Hürde für neue Arzneimittel mit Zulassungen auf Grundlage von einarmigen Studien dar. Die Erfolgsaussichten für indirekte Vergleiche in den entsprechenden Nutzenbewertungen tendieren in der Folge Richtung Null. Erschwerend kommt noch hinzu, dass das IQWiG auch die Anwendung neuer statistischer Methoden ablehnt, die in solchen Datensituationen Störgrößen erfassen und in sinnvoller Weise mit den entsprechenden Verzerrungsaspekten umgehen können. In solchen Verfahren werden über Modellierungen oder mithilfe von Adjustierungs- oder Matching-Methoden Effekte geschätzt und mögliche Unterschiede in wichtigen prognostischen und klinisch relevanten Merkmalen berücksichtigt (z. B. MAIC, PSM). Die Anwendung solcher Verfahren kann so die Sicherheit der Ergebnisse erhöhen und könnte so auch zu einer vermehrten Akzeptanz von indirekten Vergleichen beitragen. Solche Verfahren werden jedoch zum Unverständnis der Industrie blockiert und im Methodenpapier des IQWiG kategorisch abgelehnt [3].

Das Festhalten von IQWiG und GBA an der konservativen Schwelle für einen sehr großen Effekt als Grundvoraussetzung der Akzeptanz von nicht-adjustierten indirekten Vergleichen wie auch die kategorische Ablehnung von methodischen Ansätzen mit Adjustierungs- oder Matching-Verfahren bedeutet auch in Zukunft, dass neue Arzneimittel mit Zulassungen auf Grundlage von einarmigen Studien die hohen Anforderungen an indirekte Vergleiche nicht erfüllen werden können. Diese hohen Anforderungen konterkarieren die Intention des Gesetzgebers indirekte Vergleiche als gangbare Alternative zur randomisierten kontrollierten Studie im AMNOG zuzulassen. Eine kritische Diskussion um die konservative Schwelle für einen sehr großen Effekt und die kategorische Ablehnung von neuen statistischen Methoden ist unabdingbar. Dabei sollten die vom IQWiG gesetzten Schwellenwerte sich mehr an der weniger konservativen Schwelle der Cochrane Collaboration orientieren. Zudem sollten statistische Verfahren mit Adjustierungs- oder Matching-Methoden nicht kategorisch abgelehnt werden, denn sie können in sinnvoller Weise mit Verzerrungsaspekten umgehen. Ihre Eignung sollte vom IQWiG im Einzelfall geprüft werden, unter Berücksichtigung der Vergleichbarkeit der prognostischen und klinisch relevanten Merkmale, der Richtung einer potentiellen Verzerrung sowie der Größe des Effekts.

Schlussfolgerung

Indirekte Vergleiche in Nutzendossiers von pU werden in der Regel vom IQWiG aufgrund eines ungeeigneten Studienpools (Studien-eignung, -ähnlichkeit, -vollständigkeit) oder hoher Anforderungen an nicht-adjustierte indirekte Vergleiche abgelehnt. Grundsätzlich sind indirekte Vergleiche zumeist deutlich anfälliger für systematische Verzerrungen als direkte Vergleiche in randomisierten Studien. In Anlehnung an die Vorgehensweise der Cochrane Collaboration sollten jedoch realistische und pragmatische methodische Standards für die Durchführung von indirekten Vergleichen im Rahmen von AMNOG-Verfahren entwickelt und etabliert werden. Leitfäden des IQWiG zum methodischen Vorgehen sowie methodisch tieferegehende Beratungsmöglichkeiten beim GBA sind erforderlich, um die entsprechenden Einreichungen der pU im Vorhinein zu optimieren.

Interessenkonflikt

SW und AR sind Mitarbeiter beim Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa),

LL ist Mitarbeiterin bei der Pfizer Pharma GmbH.

JR und SM sind Mitarbeiter bei der r-connect GmbH, einer Beratungsfirma im Gesundheitswesen, die Beratungsleistungen für eine Vielzahl pharmazeutischer Unternehmen, Krankenkassen und Verbände erbringt.

Literaturverzeichnis

- [1] Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV.
- [2] Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirekte Vergleiche und Netzwerk-Metaanalysen: Schätzung von Effekten bei fehlenden direkten Vergleichsstudien – Teil 22 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl Int 2015; 112(47):803–808
- [3] Gesundheitswesen IfQuWi. Allgemeine Methoden 5.0. 2017
- [4] Ibrutinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 386
- [5] Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 441
- [6] Saxagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 174
- [7] Vildagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 178
- [8] Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 219
- [9] Ledipasvir/Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 282
- [10] Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 448
- [11] Elbasvir/Grazoprevir (chronische Hepatitis C) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 492
- [12] Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 254
- [13] Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 399
- [14] Empagliflozin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 400
- [15] Axitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 149
- [16] Lixisenatid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 170
- [17] Daclatasvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 261
- [18] Dulaglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 299
- [19] Ceritinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 329
- [20] Brivaracetam – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 391
- [21] Osimertinib (Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 402
- [22] Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 96
- [23] Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 263
- [24] Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 380
- [25] Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 155
- [26] Ingenolmebutat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 158
- [27] Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 167
- [28] Aflibercept (Eylea, neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 201
- [29] Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 209
- [30] Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 112

- [31] Linagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 111
- [32] Telaprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 115
- [33] Retigabin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 119
- [34] Perampnel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 146
- [35] Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 203
- [36] Umeclidinium/Vilanterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 248
- [37] Safinamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 319
- [38] Vismodegib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 392
- [39] Fampridin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 129
- [40] Acridiniumbromid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 148
- [41] Teriflunomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 202
- [42] Dimethylfumarat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 231
- [43] Vortioxetin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 317
- [44] Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 331
- [45] Nivolumab (klassisches Hodgkin-Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 501
- [46] Dabrafenib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 524
- [47] Trametinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 523
- [48] Saxagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 152
- [49] Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 113
- [50] Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *Bmj* 2007; 334(7589): 349-351. Epub 2007/02/17
- [51] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0 [updated March 2011], Chapter 12.2.3, The Cochrane Collaboration, 2011. www.handbook.cochrane.org
- [52] Mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum* – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 117
- [53] Sitagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 175
- [54] Elvitegravir-Fixkombination – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 191
- [55] Vismodegib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 193
- [56] Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 199
- [57] Radium-223-dichlorid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 215
- [58] Vedolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 247
- [59] Nalmefen – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 257
- [60] Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 313
- [61] Secukinumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 322
- [62] Netupitant/Palonosetron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 336
- [63] Trametinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 354
- [64] Efmoroctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 376
- [65] Afatinib (NSCLC mit Plattenepithelhistologie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 411
- [66] Eribulin (Liposarkom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 427
- [67] Saxagliptin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016 Contract No.: IQWiG-Bericht Nr. 442