

**INTERNATIONAL  
BIOMETRIC  
SOCIETY**

**IQWiG** Institut für Qualität und  
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*



Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik,  
Biometrie und Epidemiologie e.V.

## **Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen**

Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR

Autoren: Ralf Bender, Carsten Schwenke, Claudia Schmoor, Dieter Hauschke

Am 23.09.2011 wurde die Version 4.0 der Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) publiziert (IQWiG, 2011). Neben der Umsetzung der neuen Anforderungen die das im Januar 2011 in Kraft getretene AMNOG (Deutscher Bundestag, 2010) an die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln stellt, enthält die neue Methodenversion u. a. einen neuen Abschnitt zu indirekten Vergleichen. Ähnlich wie der Methods Guide des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in England bringt auch das Methodenpapier des IQWiG eine starke Präferenz für die Verwendung direkter Vergleiche aus randomisierten kontrollierten Studien als Basis für Nutzenbelege zum Ausdruck (NICE, 2008; IQWiG, 2011). Auf der anderen Seite erwähnen beide Institute die Möglichkeit, Methoden für indirekte Vergleiche anzuwenden, falls keine direkten Head-to-Head-Studien zur Verfügung stehen. Es erscheint zur Akzeptanz von Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) auf der Basis von IQWiG-Berichten wünschenswert, einen wissenschaftlichen Konsens zu erzielen, welchen Stellenwert Ergebnisse aus indirekten Vergleichen im Rahmen von Nutzenbewertungen besitzen.

Unter "Methoden für indirekte Vergleiche" werden hier sowohl Verfahren für einen einfachen indirekten Vergleich von 2 Interventionen verstanden als auch Verfahren, in denen direkte und indirekte Evidenz kombiniert wird. Letztere werden Mixed Treatment Comparison (MTC) Meta-Analyse, Multiple Treatment Meta-Analyse (MTM) oder auch Netzwerk-Meta-Analyse genannt. Einen Überblick über die zurzeit verfügbaren Methoden für indirekte Vergleiche geben Schöttger et al. (2009) und Wells et al. (2009).

Es herrscht ein allgemeiner wissenschaftlicher Konsens, dass die Anwendung nicht adjustierter indirekter Vergleiche (d. h. die naive Verwendung einzelner Studienarme unterschiedlicher Studien für einen Vergleich der in diesen Studienarmen zur Anwendung gekommenen Interventionen ohne Berücksichtigung der Randomisierung) nicht adäquat ist (Gartlehner & Moore, 2008; Higgins et al., 2008; Schöttger et al., 2009; Song et al., 2009) und demzufolge sowohl von NICE als auch von IQWiG abgelehnt werden (NICE, 2008; IQWiG, 2011). In Frage kommen nur Verfahren für adjustierte indirekte Vergleiche, in denen die Randomisierung der betrachteten Studien erhalten bleibt.

### **GMDS Geschäftsstelle**

Beatrix Behrendt  
Industriestraße 154  
D-50996 Köln

Telefon: +49 (0)221 37 99 47 55  
Telefax: +49 (0)221 37 99 47 56  
E-Mail: [info@gmds.de](mailto:info@gmds.de)  
Internet: [www.gmds.de](http://www.gmds.de)

### **GMDS-Präsidenten**

Prof. Dr. Heike Bickeböller  
(Göttingen), Präsidentin

Prof. Dr. Paul Schmücker  
(Mannheim), 1. Vizepräsident

Prof. Dr. Johannes Haerting  
(Halle/Saale), 2. Vizepräsident

### **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**

Im Mediapark 8  
D-50670 Köln

Telefon: +49 (0)221 35685-0  
Telefax: +49 (0)221 35685-1  
E-Mail: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)  
Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

Prof. Dr. Jürgen Windeler  
(Institutsleiter)

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Lange  
(Stellvertretender Institutsleiter)

Dr. Andreas Köhler  
(Sprecher des Vorstandes)

### **IBS-DR Geschäftsstelle**

Heike Krubert  
c/o Institut für Biometrie, Epidemiologie  
und Informationsverarbeitung  
Tierärztliche Hochschule  
Hannover  
Bünteweg 2  
D-30559 Hannover

Telefon: +49 (0) 511 953 79 51  
Telefax: +49 (0) 511 953 79 74  
E-Mail: [biometrische-gesellschaft@tiho-hannover.de](mailto:biometrische-gesellschaft@tiho-hannover.de)

### **IBS-DR -Präsidenten**

Prof. Dr. Katja Ickstadt  
(Dortmund), Präsidentin

Dr. Richardus Vonk  
(Berlin), Vizepräsident

Im Folgenden wird erläutert, warum einerseits die Anwendung von Methoden für adjustierte indirekte Vergleiche in Nutzenbewertungen notwendig und hilfreich ist, andererseits zurzeit die entsprechenden Ergebnisse in der Regel eine Evidenzbasis darstellen, aus der Nutzensaussagen nur mit einer geringeren Ergebnissicherheit abgeleitet werden können.

Die Ergebnisse adjustierter indirekter Vergleiche sind nur valide, wenn neben den Annahmen gewöhnlicher Meta-Analysen zusätzlich die Ähnlichkeitsannahme sowie – bei Kombination von direkter und indirekter Evidenz – die Konsistenzannahme erfüllt sind (Song et al., 2009). Unter Ähnlichkeit wird in diesem Zusammenhang die Vergleichbarkeit der betrachteten Studien bezüglich möglicher Effektmodifikatoren über alle Interventionen hinweg und unter Konsistenz die Vergleichbarkeit der Effektschätzungen aus direkter und indirekter Evidenz verstanden (Song et al., 2009). Während die Untersuchung der Ähnlichkeitsannahme – wenn überhaupt – durch subjektive Beurteilung der Studiencharakteristika (ggf. ergänzt durch Subgruppenanalyse oder Meta-Regression) erfolgt (Song et al., 2009), sind zurzeit statistische Methoden zur Untersuchung der Konsistenzannahme in der Entwicklung. Allerdings gibt es hier noch viele offene methodische Fragen. Einen aktuellen Überblick über die gegenwärtigen Entwicklungen geben Dias et al. (2011). In dem technischen Support Dokument von Dias et al. (2011) werden die Problematik und die technische Umsetzung vorhandener Methoden zur Konsistenzuntersuchung beschrieben, es wird aber explizit nicht die Frage beantwortet, wann denn in der Praxis verlässliche Schlussfolgerungen aus Ergebnissen indirekter Vergleiche gezogen werden können. In einer aktuellen Übersichtsarbeit beschreiben Song et al. (2011), dass signifikante Unterschiede zwischen Ergebnissen aus indirekten und direkten Vergleichen häufiger sind als bisher angenommen. Aufgrund des hohen Risikos für verfälschte Ergebnisse und der zahlreichen ungelösten methodischen Probleme können gegenwärtig in der Regel keine sicheren Nutzenbelege für eine medizinische Intervention aus Ergebnissen indirekter Vergleiche abgeleitet werden. Der Gold-Standard zur Ableitung von Nutzenbelegen ist in der Regel nach wie vor die Synthese direkter Evidenz aus ergebnissicheren Studien. Voraussetzungen hierfür sind adäquate Studiendesigns, adäquate Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulationen (einschließlich der Frage in wieweit die Studienpopulation die Zielpopulation abdeckt), adäquate Vergleichstherapien, korrekte Datenauswertungen sowie korrekte Ergebnisdarstellungen (Heres et al., 2006; Bero et al., 2007).


Allerdings ist dieser hohe Evidenz-Standard nicht in allen Situationen haltbar bzw. erforderlich. Beispiele, in denen Methoden für adjustierte indirekte Vergleiche eine wertvolle Rolle spielen können, stellen Kosten-Nutzen-Bewertungen (IQWiG, 2009) sowie die frühe Nutzenbewertung (Deutscher Bundestag, 2010) dar. In einer Kosten-Nutzen-Bewertung werden die Kosten in der Regel durch Modellierungen bestimmt, d. h. es liegt per se eine geringere Evidenzstufe vor als bei reinen Nutzenbewertungen. Außerdem ist häufig eine simultane Auswertung multipler Interventionen notwendig, was nur mit Netzwerk-Meta-Analysen sinnvoll machbar ist. In diesem Bereich sind somit Methoden für adjustierte indirekte Vergleiche sinnvoll und notwendig, liefern aber nur Aussagen mit einer geringeren Ergebnissicherheit.

In der frühen Nutzenbewertung können sich die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien von den Kontrollarmen der Zulassungsstudien unterscheiden, so dass insbesondere bei neuzugelassenen Interventionen keine direkten Vergleichsstudien vorliegen. Um dennoch Nutzenbewertungen zu ermöglichen, sind in einem solchen Fall adjustierte indirekte Vergleiche unumgäng-

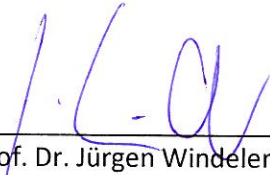
lich. Solange aber eine methodische Aufarbeitung der Frage fehlt, wann und unter welchen Bedingungen indirekte Vergleiche verlässliche Schlussfolgerungen zulassen, werden in der Regel nur Aussagen mit einer geringeren Ergebnissicherheit möglich sein.

Die GMDS, die Deutsche Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft und das IQWiG stimmen darin überein, dass zurzeit eine gesicherte Ableitung eines Nutzenbelegs im Sinne einer hohen Ergebnissicherheit in der Regel nur aus direkter Evidenz erfolgen kann. Die Anwendung von Methoden für adjustierte indirekte Vergleiche ist in verschiedenen Situationen häufig hilfreich, notwendig oder auch unumgänglich (z. B. wenn direkte Vergleiche fehlen), liefert aber zurzeit nur Aussagen geringerer Ergebnissicherheit. Methoden für adjustierte indirekte Vergleiche inklusive Verfahren zur Untersuchung der Konsistenzannahme stellen wichtige Forschungsgebiete dar, die entsprechend gefördert werden sollten, um Ansätze zur Lösung der zurzeit noch bestehenden methodischen Probleme zu liefern.

Köln, 2. Februar 2012



Prof. Dr. Heike Bickeböller  
- Präsidentin der GMDS -



Prof. Dr. Jürgen Windeler  
- Institutsleiter IQWiG -



Prof. Dr. Katja Ickstadt  
- Präsidentin der IBS-DR -

Anhang: Literatur

## Anhang

### Literatur

- [1] Bero, L., Oostvogel, F., Bacchetti, P. & Lee, K. (2007): Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: Why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med.* 4, e184.
- [2] Deutscher Bundestag (2010): Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG). *Bundesgesetzblatt Teil 1*(67), 2262-2277.
- [3] Dias, S., Welton, N.J., Sutton, A.J., Caldwell, D.M., Lu, G. & Ades, A.E. (2011): *NICE DSU Technical Support Document 4: Inconsistency in Networks of Evidence Based Upon Randomised Controlled Trials (May 2011)*. Decision Support Unit (DSU), Sheffield.
- [4] Gartlehner, G. & Moore, C.G. (2008): Direct versus indirect comparisons: A summary of the evidence. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 24, 170-177.
- [5] Heres, S., Davis, J., Maino, K., Jetzinger, E., Kissling, W. & Leucht, S. (2006): Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: An exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am. J. Psychiatry* 163, 185-194.
- [6] Higgins, J.P.T., Deeks, J.J. & Altman, D.G. (Eds.) on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group (2008): Special topics in statistics. In: Higgins, J.P.T. & Green, S. (Eds.): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester, Wiley: 481-529.
- [7] IQWiG (2009): *Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten, Version 1.0 vom 12.10.2009*. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln.
- [8] IQWiG (2011): *Allgemeine Methoden, Version 4.0 vom 23.09.2011*. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln.
- [9] NICE (2008): *Guide to the Methods of Technology Appraisal (June 2008)*. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), London.
- [10] Schöttger, B., Lührmann, D., Boukhemair, D. & Raspe, H. (2009): *Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren*. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln.
- [11] Song, F., Loke, Y.K., Walsh, T., Glenny, A.M., Eastwood, A.J. & Altman, D.G. (2009): Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: Survey of published systematic reviews. *BMJ* 338, b1147.
- [12] Song, F., Xiong, T., Parekh-Bhurke, S., Loke, Y.K., Sutton, A.J., Eastwood, A.J., Holland, R., Chen, Y.F., Glenny, A.M., Deeks, J.J. & Altman, D.G. (2011): Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: Meta-epidemiological study. *BMJ* 343, d4909.
- [13] Wells, G.A., Sultan, S.A., Chen, L., Khan, M. & Coyle, D. (2009): *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Ottawa.