

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dimethylfumarat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat (DMF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis [RRMS]).

Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt: Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat (GA).

Der pU wählt Interferon beta-1a (IFN β -1a) unter den vom G-BA festgelegten Alternativen aus, beschränkt seine Wahl jedoch auf IFN β -1a, 44 μ g subkutan (s. c.) (Rebif), eines der Präparate mit diesem Wirkstoff. Gemäß der Festlegung des G-BA auf Wirkstoffebene sind jedoch alle IFN β -1a Präparate unabhängig von der Applikationsform zu berücksichtigen, d. h. zusätzlich auch ein weiteres Präparat mit diesem Wirkstoff – IFN β -1a, 30 μ g intramuskulär (i. m.) (Avonex). Der Studienpool des pU für den direkten Vergleich wird durch dieses Vorgehen nicht beeinflusst (keine direkt vergleichenden Studien verfügbar). Als Folge der Einschränkung der Vergleichstherapie legt der pU jedoch einen inhaltlich unvollständigen indirekten Vergleich zum Vergleich von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IFN β -1a) vor.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a durchgeführt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Ergebnisse

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a vor.

Indirekter Vergleich

Der pU legt eine Netzwerk Meta-Analyse zum indirekten Vergleich von DMF gegenüber IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) in Modul 4 des Dossiers vor. Dafür recherchiert der pU ein Netzwerk aus DMF, IFN β -1a (s. c. und i. m.), IFN β -1b, GA und Placebo. In die Netzwerk Meta-Analyse wurden insgesamt 14 Studien eingeschlossen. Dieser Studienpool enthielt Behandlungsarme mit DMF, IFN β -1a, IFN β -1b, GA und Placebo. Die verschiedenen Präparate mit dem Wirkstoff IFN β -1a (s. c. [Rebif] und i. m. [Avonex]) sowie deren mögliche Dosierungen (44 μ g bzw. 22 μ g s. c. [Rebif]) wurden in dem Netzwerk separat betrachtet.

Der vorgelegte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen von DMF gegenüber IFN β -1a aus folgenden Gründen ungeeignet:

- Der indirekte Vergleich ist inhaltlich unvollständig.
- Das verwendete statistische Modell der Netzwerk Meta-Analyse ist nicht geeignet.
- Die 3 grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – wurden vom pU nicht adäquat überprüft. Darüber hinaus ist die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien zweifelhaft.

Indirekter Vergleich inhaltlich unvollständig

Obwohl das Netzwerk den Vergleich von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seiner Gesamtheit grundsätzlich ermöglicht (IFN β -1a in allen Applikationsformen), präsentiert der pU in Modul 4 des Dossiers ausschließlich Ergebnisse zum Vergleich von DMF gegenüber IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) und bildet damit die zweckmäßige Vergleichstherapie (IFN β -1a) nur teilweise ab. Der vorgelegte indirekte Vergleich ist damit inhaltlich unvollständig.

Netzwerk Meta-Analysen basieren auf einem ungeeigneten statistischen Modell

Die Netzwerk Meta-Analysen wurden auf der Basis generalisierter linearer gemischter Modelle (generalized linear mixed models [GLMMs]) durchgeführt. Dabei wurde in den vorgelegten GLMMs der Behandlungseffekt als fester Effekt und der Studieneffekt als zufälliger Effekt modelliert. Die Modellierung der Studie als zufälliger Effekt kann zu einem cross-level bias (auch ecological bias genannt) führen und zu einer Unterschätzung der Standardfehler führen, und zwar so stark, dass diese kleiner werden als bei einem meta-analytischen Modell mit ausschließlich festen Effekten. Die vorgelegten Netzwerk Meta-Analysen basieren somit nicht auf einem adäquaten statistischen Modell.

Ungeeignete Überprüfung von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz

Die 3 grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – wurden vom pU nicht adäquat überprüft.

Zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme vergleicht der pU die Methodik der Studien und die Charakteristika der Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien qualitativ

miteinander. Aus dieser Betrachtung leitet der pU ab, dass die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien im Wesentlichen vergleichbare Studienpopulationen (sowie eine vergleichbare Methodik) haben. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. So spricht z. B. die große Spannweite der Anteile von Patienten mit mindestens einem Schub in den Placeboarmen der eingeschlossenen Studien (39 % bis 84 %) gegen eine Ähnlichkeit der Studien. Zusätzlich kann auf Grundlage der Patientencharakteristika Vorbehandlung, Krankheitsschwere bzw. -dauer und vorherige Schubaktivität nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der in die Netzwerk Meta-Analyse eingeschlossenen Studienpopulationen ausgegangen werden. Die Ähnlichkeitsannahme ist damit entgegen der Einschätzung des pU verletzt.

Die Homogenität wurde vom pU mithilfe von Korrelations- und Regressionsanalysen zur Identifizierung potenzieller Effektmodifikatoren geprüft. Dieses Vorgehen ist ungeeignet. Des Weiteren war auch die Überprüfung der Konsistenzannahme nicht adäquat, weil keine Kriterien für die Verletzung der Konsistenzannahmen genannt wurden und die Überprüfung nur für 2 ausgewählte Vergleiche und damit unvollständig durchgeführt wurde.

Zusammenfassung

Es liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Dimethylfumarat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 2: Dimethylfumarat – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose	Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Im vorliegenden Fall hat der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Beta-Interferon 1a 44 µg s. c. (Rebif) eingeschränkt. Dieser Einschränkung wird nicht gefolgt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.