

IQWiG-Berichte – Nr. 244

Addendum zum Auftrag A14-14 (Dimethylfumarat)

Addendum

Auftrag: A14-33
Version: 1.0
Stand: 25.09.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Addendum zum Auftrag A14-14 (Dimethylfumarat)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

08.09.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-33

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Beate Wieseler
- Corinna Kiefer

Schlagwörter: Dimethylfumarat, Multiple Sklerose - Schubförmige, Nutzenbewertung

Keywords: Dimethyl Fumarate, Multiple Sclerosis – Relapsing-Remitting, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers	2
2.2 Inhaltliche Vollständigkeit des indirekten Vergleichs von Dimethylfumarat und IFN β-1a.....	2
2.3 Eignung der vorgelegten statistischen Modelle der Netzwerk Meta-Analyse	3
2.4 Überprüfung der Annahmen von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz.....	5
2.4.1 Ähnlichkeitsannahme	5
2.4.2 Homogenitätsannahme	6
2.4.3 Konsistenzannahme	7
2.5 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
i. m.	intramuskulär
IFN β -1a	Interferon beta-1a
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
vs.	versus

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.09.2014 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-14 (Nutzenbewertung von Dimethylfumarat [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Dimethylfumarat wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 22.08.2014 sowie in der mündlichen Anhörung am 08.09.2014 ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [2]. Dabei handelt es sich um weitere Auswertungen zum indirekten Vergleich von Dimethylfumarat und Interferon beta-1a (INF β -1a).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt. Dabei sollten die Daten unter der Fragestellung bewertet werden, ob unter Berücksichtigung der vom pU eingereichten Auswertungen der indirekte Vergleich Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulässt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Der im Dossier des pU vom 28.04.2014 vorgelegte indirekte Vergleich war für Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber dem vom pU aus den vom G-BA festgelegten alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapien ausgewählten IFN β -1a aus folgenden Gründen ungeeignet (für eine detaillierte Begründung siehe Dossierbewertung [1]):

- Der indirekte Vergleich war wegen der Einschränkung auf die subkutan anzuwendende Darreichungsform von IFN β -1a inhaltlich unvollständig.
- Das verwendete statistische Modell der Netzwerk Meta-Analyse war nicht geeignet.
- Die 3 grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – wurden vom pU nicht adäquat überprüft. Darüber hinaus waren die eingeschlossenen Studien nicht ausreichend ähnlich.

In seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung adressiert der pU diese 3 Gründe mit folgenden zusätzlichen Unterlagen:

- Ergebnisse eines indirekten Vergleichs von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a 30 μ g, i.m. sowie gegenüber der gepoolten Analyse der Darreichungsformen von IFN β -1a (30 μ g, i.m. und 44 μ g, s.c.).
- Ergänzende Analysen zum indirekten Vergleich mit zusätzlichen Analysen zum statistischen Modell der Netzwerk Meta-Analyse sowie zur Untersuchung der Homogenität, Konsistenz und Ähnlichkeit der Studien im Netzwerk.

Die folgenden Abschnitte bewerten die neu vorgelegten Unterlagen unter der Fragestellung, ob aus dem indirekten Vergleich von Dimethylfumarat und IFN β -1a Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat möglich sind.

2.2 Inhaltliche Vollständigkeit des indirekten Vergleichs von Dimethylfumarat und IFN β -1a

Im Dossier vom 28.04.2014 präsentierte der pU in seinem indirekten Vergleich ausschließlich Ergebnisse zum Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif). Er berücksichtigte die zweite verfügbare Darreichungsform IFN β -1a, 30 μ g i. m (Avonex) nicht und bildete damit die zweckmäßige Vergleichstherapie (IFN β -1a) nur teilweise ab. Der vorgelegte indirekte Vergleich war damit inhaltlich unvollständig.

Mit seiner Stellungnahme legt der pU zwar einen indirekten Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber einem vollständigen Studienpool von IFN β -1a (beide Darreichungsformen) vor, dieser ist aber weiterhin ungeeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a zu machen. Dafür gibt es folgende Gründe:

- Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Dimethylfumarat und „der gepoolten Analyse der IFN β -1a“ sind nicht verwendbar, da der pU zur Berechnung weiterhin das bereits im Dossier verwendete statistische Modell der Netzwerk Meta-Analyse einsetzt. Wie bereits in der Dossierbewertung detailliert begründet, ist dieses Modell nicht adäquat [1]. Des Weiteren wird für die Ergebnisse aus der gepoolten Analyse der IFN β -1a keine Untersuchung der grundlegenden Annahmen der Netzwerk Meta-Analyse durchgeführt, diese liegt lediglich für die Netzwerke aus dem Dossier vor, in denen IFN β -1a 44 μ g s. c. und IFN β -1a 30 μ g i. m. getrennt eingehen.
- Der indirekte Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a (beide Darreichungsformen) berücksichtigt nicht alle verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte. Der pU begründet das für einen Teil der Endpunkte damit, dass keine diesbezüglichen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a 30 μ g i. m. in den eingeschlossenen Studienpublikationen vorlägen. Diese Begründung ist nicht für alle genannten Endpunkte nachvollziehbar, da dem pU als Sponsor der Studie MSCRG mit IFN β -1a 30 μ g i. m. der Studienbericht dieser Studie vorliegt, der z. B. Ergebnisse zu einzelnen relevanten unerwünschten Ereignissen (UE) enthält. Darüber hinaus legt der pU ohne Begründung keine Analyse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) vor. Auch für diesen Endpunkt stehen Ergebnisse im Studienbericht der Studie MSCRG zur Verfügung.
- Die innerhalb des indirekten Vergleichs von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a (beide Darreichungsformen) vorgelegte Analyse der Todesfälle ist unvollständig, weil sie die ebenfalls im Studienbericht zur Studie MSCRG vorhandene Information zu Todesfällen (1 Todesfall unter IFN β -1a) nicht berücksichtigt.

2.3 Eignung der vorgelegten statistischen Modelle der Netzwerk Meta-Analyse

Der pU reicht mit seiner Stellungnahme „Zusätzliche Analysen zum statistischen Modell“ ein [2]. Er präsentiert vergleichend die Ergebnisse seines bereits im Dossier eingereichten statistischen Modells der Netzwerk Meta-Analyse mit den Ergebnissen eines neuen Netzwerk Meta-Analyse Modells, die für die meisten Endpunkte ebenfalls lediglich den Vergleich von Dimethylfumarat und IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) betrachten. Zusätzlich stellt der pU 2 Maße für die jeweilige Güte der Modellanpassung dar. Er gibt an, dass es sich bei dem neuen Modell um eine vom IQWiG angeregte Auswertung handele. Da beide Modelle einen statistisch signifikanten Vorteil von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a 44 μ g s. c. in der Schubrate zeigten und zudem die Maße für die Güte der Modellanpassung eine bessere Modellanpassung für das bereits im Dossier verwendete Modell zeige, sieht der pU seine im Dossier vom 28.04.2014 eingereichten Ergebnisse als bestätigt an.

Da der pU in dieser Analyse für die meisten Endpunkte erneut Dimethylfumarat lediglich mit IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) vergleicht und nicht mit beiden Darreichungsformen von IFN β -1a, ist auch dieser indirekte Vergleich inhaltlich unvollständig und nicht geeignet, Aussagen

zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a (beide Darreichungsformen) zu machen.

Den Ausführungen des pU wird darüber hinaus in weiteren Punkten nicht gefolgt. Das im Dossier verwendete statistische Modell der Netzwerk Meta-Analyse ist, wie bereits in der Dossierbewertung ausführlich begründet wurde, nicht geeignet [1]. Ein wesentlicher Grund hierfür ist die mögliche Unterschätzung des Standardfehlers bis hin zu kleineren Werten als bei einem Modell mit festen Effekten [3]. Der pU gibt in seiner Stellungnahme zwar an, dass es sich bei dem von ihm im Dossier verwendeten statistischen Modell um ein in der internationalen Literatur gut beschriebenes Modell handle, er benennt dazu aber selbst keine spezifischen Quellen. Die Verweise des pU beziehen sich lediglich auf allgemeine Publikationen zu indirekten Vergleichen. Die Kritik an dem vom pU im Dossier verwendeten Modell bezog sich aber nicht auf Netzwerk Meta-Analyse Modelle im Allgemeinen, sondern speziell auf die Modellierung der Studie als zufälliger Effekt.

In seiner Stellungnahme reicht der pU außerdem Ergebnisse basierend auf einem neu angepassten Netzwerk Meta-Analyse Modell ein. Hierzu gibt er an, dass es sich um eine vom IQWiG angeregte Auswertung handle. Dies ist so nicht richtig, da in der Dossierbewertung nicht auf ein spezielles Modell hingewiesen wird. Es wird lediglich dargestellt, dass eine Modellierung der Studie als zufälliger Effekt nicht adäquat ist und auf eine Publikation [4] verwiesen, in welcher betont wird, dass die Behandlungseffekte innerhalb der Studien, also die Interaktionen zwischen Behandlung und Studie, als zufälliger Effekt modelliert werden sollen.

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse der revidierten Netzwerk Meta-Analyse sind ebenfalls nicht geeignet, den Zusatznutzen von Dimethylfumarat zu untersuchen. Obwohl der pU in seiner Stellungnahme angibt, in dem neuen Modell sowohl die Haupteffekte Behandlung und Studie als feste Effekte als auch die Interaktion zwischen diesen beiden Haupteffekten als zufälligen Effekt in das Modell aufgenommen zu haben, geht aus dem zugehörigen Programmcode hervor, dass dies nicht der Fall ist. Gemäß Programmcode nimmt der pU zwar eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Studie als zufälligen Effekt in das Modell auf, lässt aber den Haupteffekt der Studie vollkommen aus dem Modell heraus. Die neu eingereichten Ergebnisse aus der Stellungnahme basieren demnach auf einem Modell mit der Behandlung als festem Effekt und der Interaktion der Behandlung und der Studie als zufälligem Effekt. Der Haupteffekt der Studie fehlt im Modell. Das ist nicht adäquat, da somit diesem Modell die Annahme zugrunde liegt, dass die durchschnittlichen Ereigniswahrscheinlichkeiten in allen Studien gleich sind. Damit adressiert der pU die Kritik der Dossierbewertung an seinem im Dossier eingereichten statistischen Modell der Netzwerk Meta-Analyse auch mit den nachgereichten Analysen nicht adäquat, sodass die Ergebnisse nicht herangezogen werden können. Vielmehr hätte der pU auf eine etablierte Methode zur Berechnung von Netzwerk Meta-Analysen zurückgreifen können wie beispielsweise die von ihm selbst zitierte Bayes'sche Mixed Treatment Comparison (MTC) Meta-Analyse [5] oder das für die Software R [6] frei verfügbare Programmpaket netmeta [7], welches auf

graphentheoretischen Methoden basiert [8]. In der mehrfach innerhalb der Dossierbewertung zitierten Publikation von Jones 2011 [4] wird ein Netzwerk Meta-Analyse Modell mit symmetrischen Restriktionen empfohlen und ein SAS-Programmcode angegeben, welcher ebenfalls hätte verwendet werden können.

Des Weiteren führt der pU an, dass sein ursprünglich im Dossier eingereichtes Netzwerk Meta-Analyse Modell eine bessere Güte der Modellanpassung habe als das für die Stellungnahme neu gerechnete Modell. Dieses Argument ist nicht relevant, da die Modellgüte verschiedener Modelle nur innerhalb der Menge der inhaltlich angemessenen Modelle verglichen werden kann. Eine bessere Güte der Modellanpassung allein ist für die Wahl eines Modells nicht ausreichend. Dieses Vorgehen wurde auch nicht, wie vom pU angegeben, vom IQWiG oder in der Publikation von Jones 2011 [4] empfohlen.

Weiterhin wurde exemplarisch die Dateneingabe in das revidierte Netzwerk Meta-Analyse Modell für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schub nach 24 Monaten“ überprüft. Hierbei wurden leichte Inkonsistenzen zwischen den im Dossier in Modul 4 angegebenen Ergebnissen der Einzelstudien und den tatsächlich in das Modell eingeflossenen Daten entdeckt. Angaben zu diesen Unterschieden finden sich weder im Dossier noch in der Stellungnahme, daher bleibt unklar, ob dies beispielsweise durch unterschiedliche herangezogene Populationen (z.B. randomisierte und ausgewertete Patienten) begründet ist.

2.4 Überprüfung der Annahmen von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz

Der pU reicht mit seiner Stellungnahme weitere Analysen ein, um die Kritik in der Dossierbewertung an der Untersuchung der grundlegenden Annahmen der Netzwerk Meta-Analyse zu adressieren. Diese neuen Analysen können allerdings nicht herangezogen werden, da diese nicht für die korrekte zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegen, sondern lediglich für die Netzwerke, in denen IFN β -1a 44 μ g s.c. und IFN β -1a 30 μ g i.m. getrennt eingehen. Abgesehen von diesem primären Grund, liegen für alle Analysen noch weitere Gründe vor, warum diese nicht verwendet werden können. Auf diese wird im Folgenden näher eingegangen.

2.4.1 Ähnlichkeitsannahme

Auf der Grundlage von Studienergebnissen in den Placeboarmen sowie auf Basis von Patientencharakteristika in den eingeschlossenen Studien ergab die Dossierbewertung, dass nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien ausgegangen werden kann [1]. Der pU adressiert dieses Ergebnis in der Stellungnahme mit Analysen zur Ähnlichkeitsannahme.

Der pU präsentiert in Anhang II seiner Stellungnahme „Zusätzliche Analysen zur Ähnlichkeit“. Hierzu stellt er zum einen die Ergebnisse aus verschiedenen unifaktoriellen und multifaktoriellen Analysen dar, mit dem Ziel Kovariablen mit statistisch signifikantem Einfluss zu identifizieren. Zum anderen berichtet er die Effektschätzungen für die paarweisen

Vergleiche mit Dimethylfumarat nach Adjustierung für bestimmte Kovariablen. Die Ergebnisse liegen allerdings nur auf Basis des Netzwerk Meta-Analyse Modells vor, welches ursprünglich im Dossier eingereicht wurde. Wie in der Dossierbewertung bereits erläutert wurde, stellt dieses kein adäquates statistisches Modell dar [1].

Unabhängig von den oben genannten Gründen wären die eingereichten Analysen ohnehin nur eingeschränkt verwendbar. Primär sollte die Beurteilung der Ähnlichkeit anhand inhaltlicher Kriterien erfolgen. Die Ergebnisse von Kovariablenanalysen, wie sie der pU vornimmt, hängen maßgeblich von der Auswahl der Kovariablen ab und unterliegen damit einer inhaltlichen Vorauswahl, die zu begründen ist. Allerdings könnte die Untersuchung des Einflusses von bestimmten Kovariablen auf die Effektschätzungen in bestimmten Situationen herangezogen werden (beispielsweise als Sensitivitätsanalyse).

Darüber hinaus existieren weitere Gründe dafür, dass die Analysen in der vorliegenden Form nicht geeignet sind:

- Die Analysen werden lediglich selektiv für 2 Endpunkte dargestellt (Jährliche Schubrate und Behinderungsprogression nach 3 Monaten).
- Auch die Auswahl der Modelle (unifaktoriell oder multifaktoriell) und der untersuchten Kovariablen wird in den eingereichten Unterlagen nicht begründet. Die Auswahl der Kovariablen ist nicht nachvollziehbar. So berücksichtigt der pU z. B. die Vorbehandlung der Patienten nicht als Kovariable, obwohl er im Dossier eine Interaktion für den Vergleich von Dimethylfumarat mit Placebo und damit eine potenzielle Effektmodifikation durch die Vorbehandlung identifiziert. Zudem erfolgte die Auswahl der Modelle und Kovariablen nicht für alle Analysen einheitlich und somit selektiv.
- Es ist an keiner Stelle der Stellungnahme eine genaue Beschreibung der den Ergebnissen zugrunde liegenden statistischen Modelle zu finden, sodass unklar bleibt, was genau hier dargestellt wird.

2.4.2 Homogenitätsannahme

Der pU präsentiert in Anhang II seiner Stellungnahme „Zusätzliche Analysen zur Homogenität“. Zur Untersuchung der Homogenitätsannahme zieht er die I^2 -Statistik heran und gibt an, bei Werten ≥ 60 % von Heterogenität zwischen den Studienergebnissen auszugehen. Im Fall von paarweisen Vergleichen mit Heterogenität führt der pU Sensitivitätsanalysen durch, indem einzelne Studien aufgrund methodischer oder inhaltlicher Aspekte ausgeschlossen werden und die Robustheit der Ergebnisse der MTC Meta-Analyse überprüft wird. Für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem Schub nach 24 Monaten“ findet er allerdings einen Wert der I^2 -Statistik von 60,1 %, was er selbst als moderate Heterogenität bezeichnet. Hier führt er entgegen seiner eigenen Methodik keine Sensitivitätsanalyse durch.

Der pU liefert keine Begründung für seine Wahl der I^2 -Statistik und der zugehörigen Grenze von 60 %. In der Regel verwendet das IQWiG bei wenigen Studien einen Heterogenitätstest basierend auf der Q-Statistik und geht von bedeutsamer Heterogenität aus, wenn der p-Wert unter 0,2 liegt. Unter Berücksichtigung des Zusammenhangs der beiden Statistiken, würde ein p-Wert von 0,2 Grenzwerten für die I^2 -Statistik von 40 % – 50 % entsprechen. Demzufolge ist es möglich, dass der pU in seinen Ergebnissen seltener Heterogenität aufdeckt. Des Weiteren führt die fehlende Sensitivitätsanalyse bei einem I^2 -Wert von 60,1 % zu einer Erhöhung der Ergebnisunsicherheit. Da die Kriterien allerdings nicht sehr stark voneinander abweichen, ist das Vorgehen des pU in diesem konkreten Punkt nicht gänzlich inadäquat, sondern führt zu einer erhöhten Ergebnisunsicherheit.

Ob die Untersuchung der Homogenitätsannahme vollständig für alle möglichen paarweisen Vergleiche mit mindestens 2 Studien und alle Endpunkte erfolgte, wurde aufgrund der weiteren relevanten Mängel nicht überprüft.

2.4.3 Konsistenzannahme

Der pU präsentiert in Anhang II seiner Stellungnahme „Zusätzliche Analysen zur Konsistenz“. Hierzu vergleicht er die Schätzungen aus allen vorliegenden direkten Vergleichen mit den entsprechenden Schätzungen unter ausschließlicher Verwendung von indirekter Evidenz mit Hilfe eines statistischen Tests bei einem Signifikanzniveau von 5 %.

Diesem methodischen Vorgehen wird weitestgehend gefolgt. In seiner Stellungnahme gibt der pU allerdings an, dass in seinen Ergebnissen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den direkten und den indirekten Schätzungen auftreten würden. Diese Angabe ist nicht richtig, da sich für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Schub nach 24 Monaten“ für 2 paarweise Vergleiche (IFN β -1a 44 μ g s.c. vs. Placebo und IFN β -1a 30 μ g i.m. vs. Placebo) die direkten und die indirekten Schätzungen statistisch signifikant unterscheiden. Diese Inkonsistenzen hätten adressiert werden müssen.

Für die Untersuchung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a (beide Darreichungsformen) können die Ergebnisse dieser Untersuchung nicht verwendet werden, da als Netzwerk Meta-Analyse Modell das ursprünglich im Dossier eingereichte Modell verwendet wurde. Wie in der Dossierbewertung bereits erläutert ist dieses statistische Modell nicht adäquat [1].

Ob die Untersuchung der Konsistenzannahme vollständig für alle möglichen paarweisen Vergleiche mit direkter Evidenz und alle Endpunkte erfolgte, wurde aufgrund der weiteren relevanten Mängel nicht überprüft.

2.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend sind die mit der Stellungnahme des pU vorgelegten Unterlagen nicht geeignet, unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier aus dem indirekten Vergleich von

Dimethylfumarat und IFN β -1a Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu machen. Dies hat folgende Gründe:

- Für die Netzwerk Meta-Analyse zum Vergleich von Dimethylfumarat mit der IFN β -1a in seiner Gesamtheit (beide Darreichungsformen) verwendet der pU das bereits in der Dossierbewertung als ungeeignet beschriebene statistische Modell. Darüber hinaus berichtet diese Analyse nicht alle patientenrelevanten Endpunkte.
- Die vorgelegten Netzwerk Meta-Analysen mit geänderten statistischen Modellen vergleichen mit Ausnahme eines Endpunkts Dimethylfumarat getrennt mit den beiden Darreichungsformen von IFN β -1a und sind deshalb nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seiner Gesamtheit zu machen. Darüber hinaus entspricht der vom pU eingereichte Programmcode für diese Netzwerk Meta-Analysen nicht der Beschreibung des statistischen Modells durch den pU. Vielmehr zeigt der Programmcode, dass ein ungeeignetes statistisches Modell verwendet wurde.
- Die Untersuchungen der grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen (Ähnlichkeitsannahme, Homogenitätsannahme, Konsistenzannahme) sind nicht vollständig. Insbesondere sind die Unterlagen zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme nicht geeignet, die aus der Dossierbewertung bestehenden Zweifel an der Ähnlichkeitsannahme zu entkräften.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dimethylfumarat: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-14 [online]. 30.07.2014 [Zugriff: 23.09.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 231). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-14_Dimethylfumarat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Biogen Idec. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 231: Dimethylfumarat; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-14. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/111/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Senn S. A note regarding 'random effects'. *Stat Med* 2014; 33(16): 2876-2877.
4. Jones B, Roger J, Lane PW, Lawton A, Fletcher C, Cappelleri JC et al. Statistical approaches for conducting network meta-analysis in drug development. *Pharm Stat* 2011; 10(6): 523-531.
5. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.
6. R Foundation for Statistical Computing. The R Project for Statistical Computing [online]. [Zugriff: 24.09.2014]. URL: <http://www.r-project.org/index.html>.
7. Rucker G, Schwarzer G, Krahn U, König J. Netmeta: network meta-analysis with R; version 0.6-0 [online]. [Zugriff: 24.09.2014]. URL: <http://CRAN.R-project.org/package=netmeta>.
8. Rucker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Syn Meth* 2012; 3(4): 312-324.