

Indirekte Vergleiche in der frühen Nutzenbewertung in Deutschland – Erfahrungen aus den ersten 5 Jahren

Indirect Comparisons in Early Benefit Assessment in Germany – Learnings from the first 5 Years

Autoren

B. Eichinger, C. Ecker

Institut

Ecker + Ecker GmbH, Hamburg

Schlüsselwörter

- indirekter Vergleich
- frühe Nutzenbewertung
- AMNOG
- G-BA

Key words

- indirect comparisons
- early benefit assessment
- AMNOG
- G-BA

Zusammenfassung



Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in Deutschland können indirekte Vergleiche zum Nachweis eines möglichen Zusatznutzens von neuen Wirkstoffen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt werden, wenn keine direkte oder keine ausreichende direkte Evidenz vorliegt. Das zuständige Beschlussgremium, der Gemeinsame Bundesausschuss, zieht jedoch nur einen geringen Anteil der vorgelegten indirekten Vergleiche tatsächlich zur Bewertung des Zusatznutzens heran. Die hier vorgelegte Analyse untersucht die verwendete Methodik, die Ablehnungsgründe und die zur Bewertung herangezogenen indirekten Vergleiche, um das Vorgehen bei einer zukünftigen Erstellung eines indirekten Vergleichs zu optimieren.

Abstract



Within early benefit assessment in Germany pharmaceutical companies can use indirect comparisons to demonstrate an added benefit of a new active substance in case no direct or no sufficient direct evidence is available. However, the responsible decision-making body, the Federal Joint Committee (G-BA), accepts only a small number of the submitted indirect comparisons for the benefit assessment. To improve the strategy for future indirect comparisons this article analyses the used methodology and the reasons for rejecting respectively accepting indirect comparisons.

Einleitung und Hintergrund



Seit Inkrafttreten des Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes (AMNOG) zum 01.01.2011 ist es nach § 35a SGB V in Deutschland gesetzlich vorgeschrieben, dass erstattungsfähige Arzneimittel mit neuem Wirkstoff nach Markteintritt durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) einer frühen Nutzenbewertung unterzogen werden. Dabei wird ein möglicher Zusatznutzen des neuen Medikaments im Vergleich zu einer vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermittelt. Dies geschieht auf der Basis eines vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Dossiers, in dem der Zusatznutzen anhand von Daten aus klinischen Studien zu belegen ist.

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie trifft der G-BA auf der Basis von Kriterien, die im § 6 des 5. Kapitels seiner Verfahrensordnung aufgeführt sind. Nach diesen muss eine medikamentöse zweckmäßige Vergleichstherapie grundsätzlich eine Zulassung für dasselbe Anwendungsgebiet wie das zu bewertende Arznei-

mittel besitzen und eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie in diesem Anwendungsgebiet sein.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studienlage, und somit die Wahl der Vergleichstherapien in den Zulassungsstudien des pharmazeutischen Unternehmers, nicht berücksichtigt. Deshalb ist es möglich, dass keine direkt vergleichenden Studien vorliegen oder keine ausreichende direkte Evidenz vorhanden ist. In diesem Fall ist für den Nachweis eines Zusatznutzens nach § 4 Abs. 7 AM-NutzenV ein indirekter Vergleich vorgesehen.

Methodik indirekter Vergleiche

Grundsätzlich sind zwei Arten von indirekten Vergleichen zu unterscheiden: adjustierte und nichtadjustierte. Im Fall des Vorliegens von Studien, die entweder das neue Medikament A gegen einen Komparator C oder die zweckmäßige Vergleichstherapie B gegen den gleichen Komparator C vergleichen, inkludiert ein adjustierter indirek-

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-106558>
 Gesundh ökon Qual manag
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York ·
 ISSN 1432-2625

Korrespondenzadresse

Birte Eichinger

Ecker + Ecker GmbH
 Warburgstr. 50
 20354 Hamburg
 b.eichinger@ecker-ecker.de

Christof Ecker

Ecker + Ecker GmbH
 Warburgstr. 50
 20354 Hamburg
 c.ecker@ecker-ecker.de

ter Vergleich für A gegen B alle Studienarme. Der Vorteil dieser Methode ist, dass über den sogenannten Brückenkomparator C die Kontrollarme der Studien berücksichtigt werden und somit die ursprüngliche Randomisierung der Studien aufrechterhalten wird. Nichtadjustierte indirekte Vergleiche hingegen berücksichtigen den Kontrollarm C nicht, sondern greifen die Arme A und B einzeln heraus und vergleichen diese miteinander. Diese Art von indirektem Vergleich ist bei unkontrollierten Studien die einzig mögliche.

Die Methode des nichtadjustierten indirekten Vergleichs sollte im Allgemeinen nicht verwendet werden [1–3], da durch die Nutzung der Ergebnisse der einzelnen Studienarme die Randomisierung aufgebrochen wird. Dahingegen berücksichtigt das adjustierte Verfahren nach Bucher [4] beide Arme der jeweiligen Studien. Diese Methode ist die einfachste und auch gängigste Methode des adjustierten indirekten Vergleichs. Ein weiteres adjustiertes Verfahren stellen die Netzwerk-Meta-Analysen dar. Mit ihrer Hilfe können auch komplexere Vergleichsstrukturen modelliert werden. Beispielsweise ist es möglich, mehrere unterschiedliche Brückenkomparatoren im selben indirekten Vergleich zu berücksichtigen. Einen Einblick in die gängigen Verfahren der Netzwerk-Meta-Analyse liefern u. a. [5] und [6]. Weiterführende Informationen zu adjustierten Vergleichen sind in [7] zu finden, und einen ganz allgemeinen Überblick zum Thema der indirekten Vergleiche bietet [3].

Ergebnisse aus indirekten Vergleichen sind normalerweise mit größerer Unsicherheit behaftet als Resultate aus direkt vergleichenden Studien. Um ein möglichst valides Ergebnis aus einem indirekten Vergleich zu erhalten, müssen gewisse Annahmen erfüllt sein: zum einen die Ähnlichkeit der Studien bezüglich Effektmodifikatoren und zum anderen die Konsistenz des Ergebnisses zwischen direktem und indirektem Vergleich. Wenn Meta-Analysen verwendet werden, muss zudem eine ausreichende Homogenität der Ergebnisse gewährleistet sein.

Indirekte Vergleiche in der Verfahrensordnung des G-BA

Im deutschen Gesundheitssystem liegt die Verantwortlichkeit für die frühe Nutzenbewertung beim G-BA. Dieser beauftragt in der Regel das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der von den pharmazeutischen Unternehmern vorgelegten Dossiers. Abschließend entscheidet der G-BA über den Zusatznutzen, der in die Kategorien „geringerer Nutzen“, „kein“, „geringer“, „beträchtlicher“, „erheblicher“ und „nicht quantifizierbarer“ Zusatznutzen unterteilt ist. Beide Institutionen, G-BA und IQWiG, geben Dokumente heraus, in denen ihre Methoden beschrieben und festgelegt sind. Beim G-BA ist das zentrale Dokument die Verfahrensordnung [8]. Aus dieser geht hervor, dass die Nutzenbewertung im Normalfall anhand von direkt vergleichenden RCTs (Randomised Controlled Trials) vorgenommen wird und nur im Fall von fehlender oder nicht ausreichender direkter Evidenz indirekte Vergleiche berücksichtigt werden können (VerfO Kapitel 5 §5 Absatz 5). Des Weiteren finden sich Angaben zum methodischen Einsatz von indirekten Vergleichen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in der Vorlage zu Modul 4 des Nutzendossiers. Das IQWiG stellt seine Vorgehensweise im Dokument „Allgemeine Methoden 4.2“ [9] dar. Dieses umfasst auch ein Kapitel zur frühen Nutzenbewertung und Angaben zur Verwendung von indirekten Vergleichen. Aus diesen Unterlagen geht hervor, dass sowohl der G-BA als auch das IQWiG adjustierte indirekte Vergleiche (nach Bucher oder Netzwerk-Meta-Analysen) von der Methode her

prinzipiell akzeptieren, nichtadjustierte indirekte Vergleiche hingegen kritisch sehen.

Die Bewertung eines indirekten Vergleichs kann sich zwischen G-BA und IQWiG unterscheiden. Im Rahmen dieses Artikels werden nur die Entscheidungen des G-BA berücksichtigt, da dieser abschließend über den Zusatznutzen befindet. Der G-BA begründet seine Entscheidung jeweils in einem Dokument, den sogenannten „Tragenden Gründen“, das auf www.g-ba.de veröffentlicht wird. Für detaillierte statistische Fragestellungen bezüglich der Methodik indirekter Vergleiche sind die Nutzenbewertungen des IQWiGs aufschlussreicher. Jedoch würde eine zusätzliche Diskussion dieser Nutzenbewertungen den Rahmen der Publikation übersteigen.

Fragestellung und Vorgehen

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist der Anteil der durch den G-BA anerkannten indirekten Vergleiche gering (für genaue Zahlen siehe unten). Dabei bedeutet „anerkannt“, dass der G-BA den indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht. Anerkannt bedeutet nicht notwendigerweise, dass auf Basis des indirekten Vergleichs auch ein Zusatznutzen vergeben wurde. Dieser Artikel beschäftigt sich mit den Gründen der Ablehnung und diskutiert deren Implikationen im Hinblick auf zukünftige indirekte Vergleiche.

In einem ersten Schritt wird untersucht, aus welchen Gründen die indirekten Vergleiche vom G-BA nicht anerkannt worden sind. Dazu sind alle bis zum 31.12.2015 vom G-BA abschließend bewerteten Verfahren gesichtet worden. Aus Modul 4 der Dossiers [10–52] ist erhoben worden, ob ein indirekter Vergleich durchgeführt wurde und welche Methodik (nichtadjustiert, adjustiert; nach Bucher oder Netzwerk-Meta-Analyse) der pharmazeutische Unternehmer verwendete. Weiter wurde aus den Tragenden Gründen [53–95] (und einer zusammenfassenden Dokumentation [96]) extrahiert, ob ein indirekter Vergleich vom G-BA anerkannt und welcher Zusatznutzen aufgrund dessen vergeben worden ist. Anschließend sind die Gründe, die zu einer Ablehnung eines indirekten Vergleichs führten, kategorisiert und ausgewertet worden. Neben den Ergebnissen dieser Auswertung sind im nächsten Kapitel auch die wesentlichen Informationen zu den anerkannten indirekten Vergleichen dargestellt.

In einem zweiten Schritt wird anhand dieser Auswertung diskutiert, was ein pharmazeutischer Unternehmer beachten sollte, wenn er in der Situation ist, einen möglichen Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs durch einen indirekten Vergleich zeigen zu müssen. Relevante Fragestellungen sind in diesem Zusammenhang, welche generellen Problematiken existieren, welche Aspekte bei der Ähnlichkeits-Annahme wesentlich sind oder wann nichtadjustierte indirekte Vergleiche zum Erfolg führen können. Dies wird im dritten Kapitel behandelt.

Indirekte Vergleiche in der frühen Nutzenbewertung



Vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2015 wurden 153 Nutzendossiers eingereicht und vom G-BA bewertet. Davon enthalten 43 Dossiers indirekte Vergleiche. Einen Überblick über diese Dossiers geben die [Tab. 1–3](#).

Die Tabellen zeigen, dass in den 43 identifizierten Nutzendossiers die einzelnen Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche unterschiedlich häufig eingesetzt werden. So kommt in 28 der Nutzendossiers der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zur Anwendung, sechs Mal werden Netzwerk-Meta-Ana-

Tab. 1 Dossiers mit mindestens einem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher.

Verfahrens-nr.	Wirkstoffname	Anerkennung ¹	Zusatznutzen ²
D001	Ticagrelor	ja	nicht belegt ³
D123	Empagliflozin	ja	nicht belegt
D137	Aflibercept (nAWG)	ja	nicht belegt
D152	Dasabuvir	ja	beträchtlich
D153	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	ja	beträchtlich
D154	Dulaglutid	ja	nicht belegt
D168	Safinamid	ja	nicht belegt
D021	Linagliptin	nein	nicht belegt
D023	Abirateronacetat	nein	nicht belegt
D036	Perampnel	nein	nicht belegt
D041	Saxagliptin/Metformin	nein	nicht belegt
D045	Dapagliflozin	nein	nicht belegt
D046	Ingenolmebutat ⁴	nein	nicht belegt
D049	Vildagliptin	nein	nicht belegt
D050	Saxagliptin	nein	nicht belegt
D061	Lixisenatid	nein	nicht belegt
D063	Saxagliptin/Metformin (nAWG)	nein	nicht belegt
D068	Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovir-disoproxil	nein	nicht belegt
D076	Dabrafenib	nein	nicht belegt
D078	Teriflunomid	nein	nicht belegt
D080	Aflibercept	nein	nicht belegt
D090	Ipilimumab (nAWG) ⁵	nein	nicht belegt
D117	Umeclidinium/Vilanterol	nein	nicht belegt
D122	Vedolizumab	nein	nicht belegt
D127	Nalmefen	nein	nicht belegt
D157	Fingolimod (NBnF)	nein	nicht belegt
D162	Vortioxetin	nein	nicht belegt
D167	Secukinumab	nein	nicht belegt

nAWG – neues Anwendungsgebiet; NBnF – Neubewertung nach Fristablauf; Quelle: Eigene Zusammenstellung auf der Basis der Dokumente des G-BA.

¹ Anerkennung mindestens eines indirekten Vergleichs nach Bucher durch den G-BA.

² Höchster anerkannter Zusatznutzen durch den G-BA aufgrund eines indirekten Vergleichs nach Bucher.

³ Bei zwei Subgruppen ist auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Sinne eines indirekten Vergleichs entschieden worden.

⁴ Inklusive einer nichtadjustierten Verkettung von 2 Brückenkomparatoren.

⁵ Ein Arm basiert auf einem nichtadjustierten indirekten Vergleich.

lysen durchgeführt und in 13 Nutzendossiers liegt ein nichtadjustierter indirekter Vergleich vor.

In sieben Dossiers (25%) mit einem indirekten Vergleich nach Bucher wird dieser durch den G-BA anerkannt. Bei zweien davon vergibt er aufgrund des Vergleichs einen beträchtlichen Zusatznutzen, in fünf Fällen dagegen keinen. Von den vorgelegten Netzwerk-Meta-Analysen wird keine einzige akzeptiert.

Dahingegen erkennt der G-BA in sieben Dossiers (54%) nichtadjustierte indirekte Vergleiche an. Davon vergibt er in fünf Fällen aufgrund des indirekten Vergleichs einen geringen Zusatznutzen, in zweien einen beträchtlichen.

Auswertung der abgelehnten indirekten Vergleiche

Zunächst wurden aus den „Tragenden Gründen“ die Kritikpunkte des G-BA an den indirekten Vergleichen extrahiert und anschließend den sechs nachfolgend aufgeführten Kategorien zugeordnet. Dabei sind die Kategorien in der Reihenfolge aufgelistet, wie

Tab. 2 Dossiers mit mindestens einer Netzwerk-Meta-Analyse.

Verfahrens-nr.	Wirkstoffname	Anerkennung ¹	Zusatznutzen ²
D004	Fingolimod	nein	nicht belegt
D008	Retigabin	nein	nicht belegt
D022	Telaprevir	nein	nicht belegt
D038	Acidiniumbromid	nein	nicht belegt
D045	Dapagliflozin	nein	nicht belegt
D100	Dimethylfumarat	nein	nicht belegt

Quelle: Eigene Zusammenstellung auf der Basis der Dokumente des G-BA.

¹ Anerkennung mindestens einer Netzwerk-Meta-Analyse durch den G-BA.

² Höchster anerkannter Zusatznutzen durch den G-BA aufgrund einer Netzwerk-Meta-Analyse.

Tab. 3 Dossiers mit mindestens einem nichtadjustierten indirekten Vergleich.

Verfahrens-nr.	Wirkstoffname	Anerkennung ¹	Zusatznutzen ²
D069	Vismodegib	ja	gering
D091	Sofosbuvir	ja	gering
D113	Simeprevir	ja	gering
D129	Daclatasvir	ja	gering
D143	Ledipasvir/Sofosbuvir	ja	beträchtlich
D152	Dasabuvir	ja	gering
D153	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	ja	gering
D006	Collagenase	nein	nicht belegt
D013	Fampridin	nein	nicht belegt
D039	Axitinib	nein	nicht belegt
D090	Ipilimumab (nAWG)	nein	nicht belegt
D094	Radium-223-dichlorid	nein	nicht belegt
D169	Lomitapid (NBnF)	nein	nicht belegt

nAWG – neues Anwendungsgebiet; NBnF – Neubewertung nach Fristablauf; Quelle: Eigene Zusammenstellung auf der Basis der Dokumente des G-BA.

¹ Anerkennung mindestens eines nichtadjustierten indirekten Vergleichs durch den G-BA.

² Höchster anerkannter Zusatznutzen durch den G-BA aufgrund eines nichtadjustierten indirekten Vergleichs.

sie in einem indirekten Vergleich geprüft werden könnten. In den Klammern ist angegeben, in wie vielen Dossiers der jeweilige Kritikpunkt genannt wurde:

1. Der indirekte Vergleich wird gegen eine vom G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt (9 ×).
2. Es wird eine nicht geeignete Methode angewendet (7 ×).
3. Es gibt Mängel in der Informationsbeschaffung und/oder -darstellung (4 ×).
4. Es wird von der Fachinformation abgewichen (13 ×).
5. Die Studiendauer ist zu kurz (6 ×).
6. Die Ähnlichkeit der Studien ist nicht ausreichend (10 ×).

Bei dieser Auswertung wurden nur die indirekten Vergleiche berücksichtigt, die vom G-BA aufgrund der Mängel nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden. Die akzeptierten indirekten Vergleiche werden anschließend einzeln diskutiert. Die oben genannten Kategorien werden im Weiteren näher beschrieben und diskutiert:

zu 1.

In neun Dossiers betrachtet der pharmazeutische Unternehmer bei indirekten Vergleichen eine vom G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies kann dazu führen, dass das Dossier laut G-BA als unvollständig gilt, der indirekte Vergleich des-

halb abgelehnt wird oder keine Erwähnung in den Tragenden Gründen findet.

Der erste Fall liegt in den Dossiers von Linagliptin und Retigabin vor. Hier ist ein indirekter Vergleich gegen eine vom G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie die einzige vorgelegte Evidenz.

Bei Umeclidinium/Vilanterol, Dapagliflozin, Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet; nAWG), Lixisenatid und Saxagliptin trifft der zweite Fall zu. Im Unterschied zu den vorherigen Dossiers liegt hier zusätzlich weitere Evidenz gegen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie vor. Bei Perampnenel existiert sowohl ein indirekter Vergleich als auch direkte Evidenz gegen eine vom G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie. Der G-BA sieht das Dossier jedoch nicht als unvollständig an, sondern wertet die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Einschränkung der vom G-BA festgelegten. Der indirekte Vergleich wird abgelehnt.

Bei Telaprevir und Saxagliptin/Metformin werden die indirekten Vergleiche nicht in den Tragenden Gründen erwähnt und somit auch nicht kommentiert. In beiden Fällen vergibt der G-BA einen Zusatznutzen basierend auf direkter Evidenz gegen die von ihm festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

zu 2.

Dieser Kritikpunkt findet sich hauptsächlich bei den nichtadjustierten indirekten Vergleichen. Sowohl bei mikrobieller Collagenase, Fampridin, Ipilimumab (nAWG) als auch bei Radium-223-dichlorid und Axitinib wird der vorgelegte nichtadjustierte indirekte Vergleich als methodisch nicht geeignet befunden, den Nutzen zu bewerten.

Bei Ipilimumab (nAWG) und Ingenolmebutat verwendet der pharmazeutische Unternehmer zwar namentlich das Verfahren nach Bucher, jedoch beruht jeweils ein Zwischenergebnis des Vergleichs nicht auf einem direkten, sondern auf einem nichtadjustierten Vergleich. Dieses Vorgehen bewertet der G-BA insgesamt als nichtadjustierten indirekten Vergleich.

Auch ein adjustierter indirekter Vergleich wird aufgrund einer nicht geeigneten Methodik abgelehnt. Im Dossier von Dimethylfumarat wird eine Netzwerk-Meta-Analyse durchgeführt, die laut G-BA auf einem „nicht verwendbaren Modell“ beruht, also eine nicht geeignete Methode verwendet.

zu 3.

Laut G-BA gibt es bei Acidiniumbromid Diskrepanzen zwischen Originaldaten und aufbereiteten Daten für den indirekten Vergleich in Modul 4. Bei Teriflunomid wiederum sei der Studienpool für den indirekten Vergleich nicht vollständig und bei Vortioxetin sei der Ausgangsstudienpool potenziell unvollständig sowie das Vorgehen bei der Auswahl der Studien für den indirekten Vergleich nicht nachvollziehbar. In allen Fällen werden die indirekten Vergleiche abgelehnt. Bei Abirateronacetat fehlt laut G-BA für den indirekten Vergleich die Suche in Studienregistern, weshalb er das Dossier als formal unvollständig bewertet.

zu 4.

Bei indirekten Vergleichen zu Dulaglutid, Dapagliflozin, Vildagliptin, Saxagliptin, Elvitegravir, Fingolimod, Fingolimod (Neubewertung nach Fristablauf; NBnF) und Vismodegib sieht der G-BA die jeweiligen Anwendungsvoraussetzungen als nicht erfüllt und somit auch die Studienpopulation für einen indirekten Vergleich als nicht geeignet an. Bei den ersten vier Wirkstoffen handelt es sich um Diabetes-Wirkstoffe, die laut Zulassung für Patienten ge-

eignet sind, bei denen eine Metformin-Unverträglichkeit vorliegt und/oder die maximal tolerierbare Dosis Metformin ausgeschöpft wird. Diese Voraussetzung ist in den Studien nicht ausreichend sichergestellt. Bei Elvitegravir, Fingolimod und Fingolimod (NBnF) wird die Vorbehandlung nicht berücksichtigt und bei Vismodegib wird die Symptomatik vernachlässigt.

Bei Dapagliflozin, Lixisenatid, Aflibercept und Nalmefen wurde in den Studien abweichend von der Fachinformation dosiert.

Abweichungen von der Fachinformation führten beim indirekten Vergleich zum Ausschluss der betroffenen Studien. Außerdem entspricht bei Fampridin laut G-BA die Studienpopulation nicht dem deutschen Versorgungskontext, was ebenfalls zum Studienausschluss führt.

zu 5.

Die Studien in den Dossiers von Dapagliflozin, Acidiniumbromid, Saxagliptin, Saxagliptin/Metformin (nAWG), Dabrafenib und Secukinumab werden aufgrund von zu kurzer Studiendauer ausgeschlossen.

zu 6.

Die Ähnlichkeitsannahme kann auf unterschiedlichste Arten verletzt sein. Bei Ingenolmebutat, Vildagliptin, Lixisenatid, Dulaglutid und Vedolizumab sind laut G-BA die jeweiligen Brückenkomparatoren nicht vergleichbar. Bei Lixisenatid, Dimethylfumarat, Empagliflozin, Dabrafenib, Teriflunomid, Dulaglutid und Nalmefen stellt der G-BA wesentliche Unterschiede in den Patientencharakteristika fest. Weitere Abweichungen von der Ähnlichkeitsannahme gibt es bei den Therapiezielen (Nalmefen und Lixisenatid), der Dosierung (Vildagliptin), der Behandlungsdauer (Dabrafenib), den Endpunktdefinitionen (Dabrafenib) und den Diagnosekriterien (Teriflunomid). Weichen einzelne Studien relevant ab, so schließt sie der G-BA aus.

Akzeptierte adjustierte indirekte Vergleiche

Es gibt sieben Dossiers mit grundsätzlich anerkannten adjustierten indirekten Vergleichen:

- ▶ Bei Ticagrelor führt der pharmazeutische Unternehmer für die Gesamtpopulation einen indirekten Vergleich nach Bucher durch. Für die Gesamtpopulation gilt der Zusatznutzen als nicht belegt, da keine statistisch signifikanten Ergebnisse vorliegen. Für zwei Subgruppen vergibt der G-BA aber „im Sinne eines indirekten Vergleichs“ einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, da das Anwendungsgebiet von Ticagrelor eine Behandlung in diesen Subgruppen zulässt, die zweckmäßige Vergleichstherapie hingegen nicht.
- ▶ Zusätzlich zur direkten Evidenz, aufgrund derer der G-BA keinen Zusatznutzen feststellte, wurden bei Empagliflozin zwei indirekte Vergleiche nach Bucher vorgelegt. Einer wird akzeptiert. Bei diesem ist laut G-BA, trotz Unterschieden in der Studiendauer, die Ähnlichkeit bezüglich des Studiendesigns und der Patientencharakteristika hinreichend. Bemängelt wird, dass nicht alle patientenrelevanten Endpunkte im indirekten Vergleich ausgewertet werden, sodass der G-BA das IQWiG beauftragte, dies nachzuholen. Nur bei den nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen traten vereinzelt statistisch signifikante, sowohl positive als auch negative, Behandlungsunterschiede auf. Da Vor- und Nachteile gegeneinander aufgerechnet werden, gilt der Zusatznutzen, so wie im direkten Vergleich, als nicht belegt.
- ▶ Der G-BA akzeptiert den indirekten Vergleich bei Aflibercept, obwohl es laut G-BA Unterschiede in den Patienten-, Interven-

tions- und Studiencharakteristika gibt. Diese werden jedoch als nicht so relevant eingeschätzt, als dass der indirekte Vergleich abzulehnen ist. Signifikante Ergebnisse treten bei Morbiditätsendpunkten auf, die allerdings nicht über die Effektmaße hinweg konsistent sind. Deswegen gilt auch hier der Zusatznutzen als nicht belegt.

- ▶ Die Ähnlichkeit der Studien bei Dulaglutid wird als hinreichend gewertet. Statistische Signifikanzen stellt der G-BA bei Morbiditätsendpunkten fest, die jedoch zum Vorteil und teilweise auch zum Nachteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausfallen. Somit trifft er die Entscheidung für „keinen Zusatznutzen“.
- ▶ Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir sind Wirkstoffe aus dem Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis C. Sie sind vom selben Unternehmer und werden in denselben Studien untersucht. Es wird in jeweils einer Teilpopulation ein indirekter Vergleich nach Bucher vorgelegt. Hier wird der Zusatznutzen aufgrund des statistisch signifikanten Wirksamkeitsendpunktes als erheblich eingestuft.
- ▶ Obwohl bei Safinamid nur eingeschränkte Informationen zu den Patientencharakteristika vorliegen, Unterschiede hinsichtlich der Erkrankungsdauer bestehen und aufgrund der älteren Studien aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Zweifel an der Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungskontext aufkommen, erkennt der G-BA den indirekten Vergleich an. Es wird kein Zusatznutzen vergeben, da in wichtigen Endpunkten keine Daten oder keine signifikanten Resultate vorliegen.

Akzeptierte nichtadjustierte indirekte Vergleiche

In sieben Dossiers erkennt der G-BA auf der Basis eines nichtadjustierten indirekten Vergleichs einen Zusatznutzen an (Vismodegib, Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Dasabuvir, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Ledipasvir/Sofosbuvir). Dabei sind die letzten sechs zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen. Zunächst werden diese besprochen:

- ▶ Für den Wirksamkeitsnachweis der Wirkstoffe Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Dasabuvir, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Ledipasvir/Sofosbuvir liegen teilweise nur unkontrollierte Studien vor, also Studien niedriger Evidenzstufe. Laut G-BA werden diese zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da eine besonders gelagerte Fallkonstellation im Sinne von Kapitel 2 § 13 Abs. 2 der VerfO im Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis C vorliegt. Im Wesentlichen bedeutet dies, dass in dem Anwendungsgebiet eine besondere medizinische Notwendigkeit für neue Therapien besteht. Dies begründet der G-BA mit der Schwere der Erkrankung und den erheblichen Nebenwirkungen der bisherigen Standardtherapie. Zusätzlich führt er an, dass durch die neuen Wirkstoffe die Therapiedauer stark verkürzt wird. Basierend auf den Ergebnissen der nichtadjustierten indirekten Vergleiche beschließt der G-BA, dass eine adäquate Wirksamkeit besteht und eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen erzielt wird. Somit decken die neuen Wirkstoffe einen therapeutischen Bedarf und es besteht ein geringer Zusatznutzen. Hervorzuheben ist die Bewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir. Hier vergibt der G-BA für zwei Teilpopulationen einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund eines dramatischen Effekts. Für einen dramatischen Effekt reicht nicht allein die Signifikanz zum Fünf-Prozent-Niveau aus, sondern der Effekt muss besonders groß sein. Für das Risk Ratio wird in der Regel ein Wert von mindestens zehn als dramatisch angesehen. Der Unter-

schied zu den anderen Teilpopulationen und den vorher genannten Dossiers mit einem geringen Zusatznutzen besteht darin, dass nicht nur von einer adäquaten oder vergleichbaren Wirksamkeit zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen wird, sondern der positive Effekt besonders groß/dramatisch ist. Auf die oben erläuterte besonders gelagerte Fallkonstellation beruft sich der G-BA in diesem Fall nicht.

- ▶ Vismodegib wurde von der European Medicines Agency (EMA) unter „exceptional circumstances“ im Anwendungsgebiet „Basalzellkarzinom“ zugelassen. Der Beschluss des G-BA beruft sich nicht direkt auf eine besonders gelagerte Fallkonstellation (2. Kapitel § 13 Abs. 2 der VerfO). Trotzdem erkennt der G-BA einen geringen Zusatznutzen auf der Basis eines nichtadjustierten indirekten Vergleichs an, da „vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung für den Patienten eine Besserung der Erkrankung (Endpunkt ‚Morbidität‘, komplette Remission) erzielt wird“. Da es keine Alternativtherapie in dem entsprechenden Anwendungsgebiet gibt, ist es möglich, auch Vismodegib als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen.

Diskussion

Ist ein pharmazeutischer Unternehmer in der Situation, dass ihm keine oder keine ausreichende direkte Evidenz gegen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegt, so kann er prinzipiell einen indirekten Vergleich zum Nachweis heranziehen. Ein Vergleich, der die Aussicht hat, vom G-BA akzeptiert zu werden, wird aber nur in wenigen Konstellationen möglich sein und ist methodisch aufwendig.

Zunächst sollte für den indirekten Vergleich ein Studienpool erstellt werden, der alle für die Fragestellung relevanten Studien umfasst. Dabei ist zum einen zu beachten, dass die Fragestellung korrekt ist, also die korrekte zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde. Die Auswertung hat gezeigt, dass indirekte Vergleiche gegen eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie, selbst unter dem Gesichtspunkt der zusätzlichen Evidenz, vom G-BA nicht anerkannt werden. Zum anderen sollte ein möglichst vollständiger Studienpool betrachtet werden. Generell ist zu bemerken, dass die Entscheidung über einen vollständigen Studienpool einigen Ermessensspielraum bietet, sodass eigene Einschätzungen und die des G-BA unterschiedlich ausfallen können.

Ist der Studienpool erstellt, sollte geprüft werden, welche der Studien für einen indirekten Vergleich geeignet sind. Die vorliegende Auswertung legt den Schluss nahe, dass für den G-BA prinzipiell Studien ungeeignet sind, wenn sie nicht der Fachinformation entsprechen oder nicht ausreichend lang sind. Diese beiden Anforderungen gelten auch bei direkten Vergleichen. Jedoch kommt bei einem indirekten Vergleich erschwerend hinzu, dass die Anforderungen auch für die oft älteren Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt sein müssen. Sind diese beiden Anforderungen nicht erfüllt, sollten die betreffenden Studien aus dem indirekten Vergleich ausgeschlossen werden. Auch hier gibt es einen gewissen Ermessensspielraum.

Die im Studienpool verbliebenen Studien sind auf Ähnlichkeit zu überprüfen. Relevant sind unter anderem Unterschiede in den Patientencharakteristika oder bei einem adjustierten indirekten Vergleich die Vergleichbarkeit der Brückenkompaktoren. Für komplexe Netzwerk-Meta-Analysen, in die oft mehr Studien eingebunden werden, ist es wesentlich schwerer, eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien vorzufinden, als bei einem indirekten Vergleich nach Bucher. Dies mag eine Erklärung dafür sein, dass wesentlich weniger Netzwerk-Meta-Analysen als indirekte Ver-

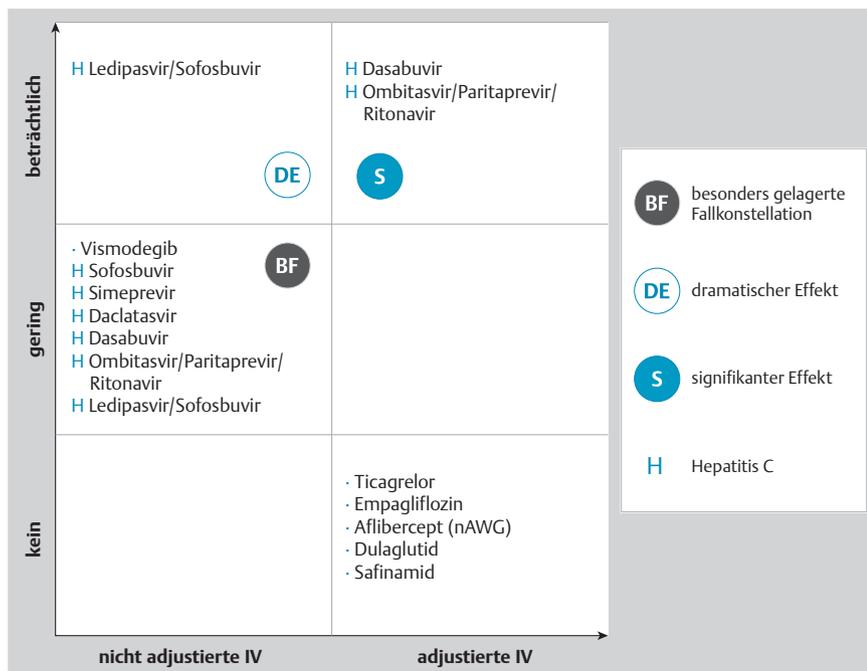


Abb. 1 Zusatznutzen der vom G-BA anerkannten indirekten Vergleiche. Quelle: Eigene Darstellung.

gleiche nach Bucher vorgelegt wurden. Da oft nicht eindeutig entscheidbar ist, wann Studien hinreichend ähnlich sind, bietet es sich an, die Ergebnisse durch Sensitivitätsanalysen abzusichern. Die Überprüfung der Konsistenzannahme kann zumeist im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nicht durchgeführt werden, da in der Regel keine direkten Vergleiche vorliegen. Im Allgemeinen sollte zunächst geklärt werden, ob ein adjustierter indirekter Vergleich möglich ist. Ist dies nicht der Fall, beispielsweise wenn Brückenkomparatoren nicht vergleichbar sind oder nur unkontrollierte Studien vorliegen, bleibt die Möglichkeit eines nichtadjustierten indirekten Vergleichs um einen möglichen Zusatznutzen zu zeigen. Nichtadjustierte indirekte Vergleiche werden nach bisherigem Erkenntnisstand nur zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, wenn eine besonders gelagerte Fallkonstellation, ein besonderer therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet besteht, oder ein dramatischer Effekt im indirekten Vergleich vorliegt. In Kapitel 2 § 13 Abs. 3 der VerfO ist beschrieben, welche Kriterien in die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit eingehen. Als einziges Anwendungsgebiet mit einer besonderen medizinischen Notwendigkeit ist bisher die chronische Hepatitis C explizit vom G-BA anerkannt worden.

Fazit

Insgesamt hat die Auswertung ergeben, dass es schwierig ist, einen indirekten Vergleich vorzulegen, der vom G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird. Das Grundproblem besteht darin, geeignete Studien zu finden, die die Validität der indirekten Vergleiche gewährleisten. Zum einen müssen die Studien der Fachinformation genügen, ausreichend lang sein und zum anderen eine hinreichende Ähnlichkeit aufweisen. Eine vorliegende Studiensituation ist im Nachhinein nicht zu beeinflussen, sodass mit den vorhandenen Studien gearbeitet werden muss. Ansatzpunkt, um einen indirekten Vergleich zu stärken, kann eine ausführliche Diskussion der Ähnlichkeitsannahme sein, insbesondere inwieweit bestehende Unterschiede den Ef-

fekt verzerren. Eine Möglichkeit, die Validität des indirekten Vergleichs bezüglich getroffener Entscheidungen, wie zum Beispiel den Ausschluss von Studien, abzusichern, bieten Sensitivitätsanalysen.

Auch die gewählte Methodik beeinflusst die Validität des indirekten Vergleichs: Adjustierte indirekte Vergleiche sind immer den nichtadjustierten indirekten Vergleichen vorzuziehen. Nur in Ausnahmefällen, in denen im Anwendungsgebiet ein besonderer medizinischer Bedarf besteht, oder wenn ein dramatischer Effekt vorliegt, werden die nichtadjustierten indirekten Vergleiche akzeptiert.

Einen Überblick über die vom G-BA anerkannten indirekten Vergleiche und den daraus abgeleiteten Zusatznutzen bietet **Abb. 1**. Aus dieser geht hervor, dass es zwar indirekte Vergleiche gibt, aufgrund derer vom G-BA ein Zusatznutzen vergeben worden ist, sich diese jedoch, bis auf Vismodegib, auf Arzneimittel aus dem Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis C beschränken.

Autorenerklärung

Die Autoren arbeiten als Dienstleister für die pharmazeutische Industrie und haben dadurch finanzielle Verbindungen zu Firmen, deren Produkte in dem Artikel erwähnt werden oder die Konkurrenzprodukte vertreiben.

Literatur

- 1 Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: A summary of the evidence. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2008; 24 (2): 170–177
- 2 Deeks J, Higgins J, Altman D. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2011
- 3 Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D et al. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)*; 2009

- 4 Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997; 50: 683 – 691
- 5 Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP. Conducting Indirect-Treatment-Comparison and Network-Meta-Analysis Studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices – Part 2. *Value in Health* 2011; 14: 429–437
- 6 Jansen JP, Fleurence R, Devine B et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices – part 1. *Value in Health* 2011; 14: 417–428
- 7 Wells GA, Sultan SA, Chen L et al. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* 2009
- 8 G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Fassung vom 18.12.2008. Letzte Änderung 18.12.2014
- 9 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; 2015; Version 4.2
- 10 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Saxagliptin/Metformin (nAWG); 2013
- 11 Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Abirateronacetat; 2011
- 12 Almirall Hermal GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Acridiniumbromid; 2012
- 13 Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Aflibercept; 2013
- 14 Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Aflibercept (nAWG); 2014
- 15 Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Axitinib; 2012
- 16 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dabrafenib; 2013
- 17 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Daclatasvir; 2014
- 18 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dapagliflozin; 2012
- 19 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dasabuvir; 2015
- 20 Biogen Idec GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dimethylfumarat; 2014
- 21 Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dulaglutid; 2015
- 22 Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil; 2013
- 23 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Empagliflozin; 2014
- 24 Biogen Idec GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Fampridin; 2011
- 25 Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Fingolimod; 2011
- 26 Leo Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ingenolmebutat; 2013
- 27 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ipilimumab (nAWG); 2013
- 28 Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ledipasvir/Sofosbuvir; 2014
- 29 Boehringer Ingelheim International GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Linagliptin; 2011
- 30 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Lixisenatid; 2013
- 31 Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum*; 2011
- 32 Lundbeck GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Nalmefen; 2014
- 33 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; 2015
- 34 Eisai GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Perampnel; 2012
- 35 Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Radium-223-dichlorid; 2014
- 36 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Retigabin; 2011
- 37 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Saxagliptin; 2013
- 38 Astra Zeneca GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Saxagliptin/Metformin; 2012
- 39 Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Simeprevir; 2014
- 40 Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Sofosbuvir; 2014
- 41 Janssen Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Telaprevir; 2011
- 42 Sanofi-Aventis Groupe, Genzyme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Teriflunomid; 2013
- 43 AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ticagrelor; 2011
- 44 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Umeclidinium/Vilanterol; 2014
- 45 Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Vedolizumab; 2014
- 46 Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Vildagliptin; 2013
- 47 Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Vismodegib; 2013
- 48 Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Fingolimod (Neubewertung nach Fristablauf); 2015
- 49 Aegerion Pharmaceuticals GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Lomitapid; 2015
- 50 S.p.A. Z. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Safinamid; 2015
- 51 Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Secukinumab; 2015
- 52 Lundbeck GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Vortioxetin; 2015
- 53 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum* (Collagenase). 19.04.2012
- 54 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib. 03.04.2014
- 55 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat. 29.03.2012
- 56 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acridiniumbromid. 21.03.2013
- 57 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept. 20.03.2014
- 58 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axitinib. 21.03.2013
- 59 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daclatasvir. 19.02.2015
- 60 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin. 06.06.2013
- 61 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-

- tel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vortioxetin. 15.10.2015
- 92 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (Ablauf Befristung). 01.10.2015
- 93 Gemeinsamer Bundesausschuss Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Safinamid. 05.11.2015
- 94 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab. 27.11.2015
- 95 Gemeinsamer Bundesausschuss Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). 01.10.2013
- 96 Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ticagrelor. 15.12.2011