

Indirekte Vergleiche: Mögliche Ansätze für die Nutzenbewertung

Ralf Bender^{1,2}

1 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

2 Medizinische Fakultät der Universität zu Köln

Agenda

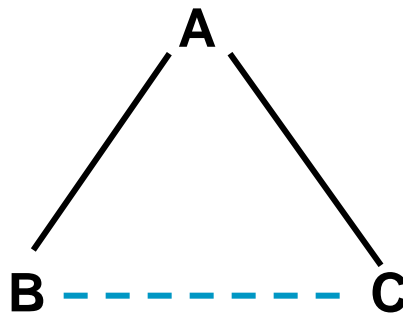
- **Einleitung**
- **Notwendigkeit für indirekte Vergleiche**
- **Kurzer Überblick über Methoden**
 - **Grundlegende Annahmen**
 - **Adäquate Durchführung**
- **Beispiele**
- **Stellenwert für Nutzenbewertung**
- **Schlussfolgerungen**

Einleitung

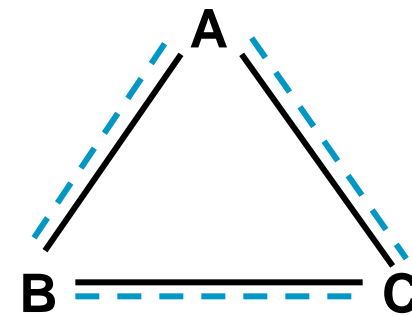
Idee

- Indirekter Vergleich: IC
- Effekt einer Intervention C relativ zu B: $d_{BC} = d_{AC} - d_{AB}$
- Mixed Treatment Comparison (MTC) Meta-Analyse
(auch: *Multiple Treatment Meta-Analyse*, *Netzwerk Meta-Analyse*)

Caldwell et al., BMJ 2005
Lu & Ades, JASA 2006



IC



MTC

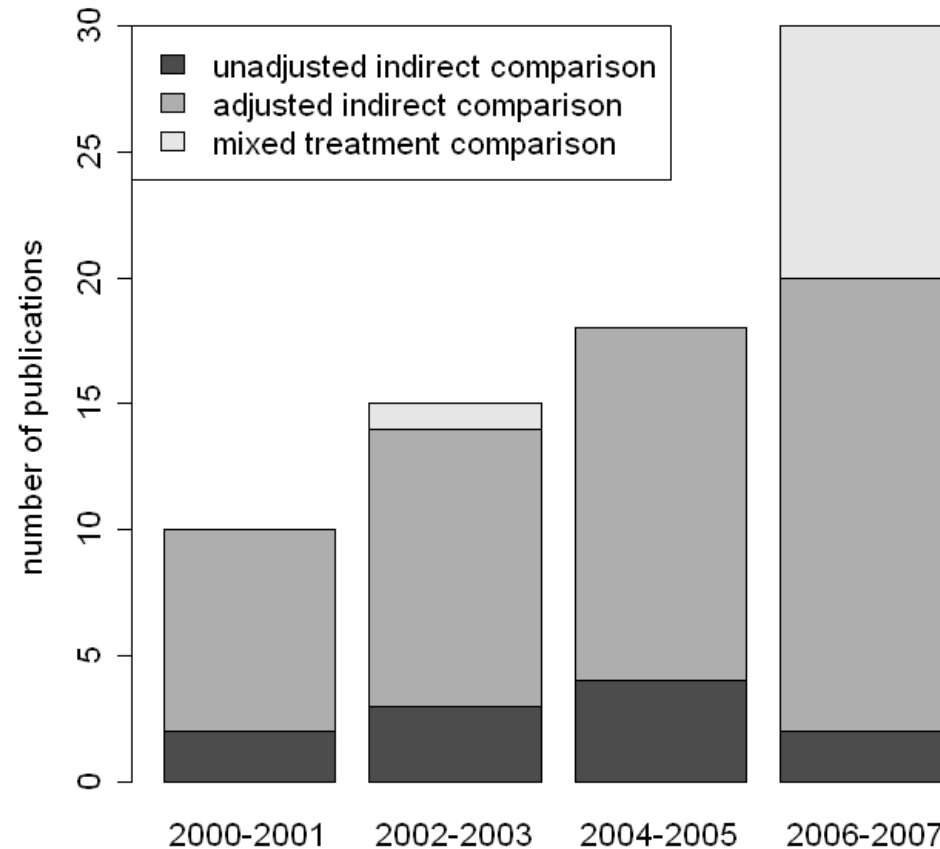
Gründe für indirekte Vergleiche

- **Keine direkte Evidenz vorhanden**
- **Es gibt häufig eine Vielzahl von Interventionen**
- **Gemeinsame Betrachtung und Analyse aller relevanten Daten ist grundsätzlich für Entscheidungen zu bevorzugen**

Probleme die durch indirekte Vergleiche gelöst werden können

- **Direkter Vergleich zwischen den aktiven Behandlungen A und B ist nicht immer verfügbar**
- **Selbst wenn direkte Evidenz verfügbar ist, gibt es für diesen Vergleich vielleicht nicht ausreichend Studien**
- **Direkte Evidenz aus paarweisen Vergleichen erlaubt keine Aussage darüber, welche Therapie die effektivste ist**

Häufigkeit der Anwendung indirekter Vergleiche ansteigend



Schöttker et al., DIMDI 2009

Situationen für indirekte Vergleiche:

AM-NutzenV § 5 Abs 5: indirekte Vergleiche

Liegen **keine direkten Vergleichsstudien** für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese **keine ausreichenden Aussagen** über einen Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen **indirekten Vergleich** mit dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eignen.

Situationen für indirekte Vergleiche:

Kosten-Nutzen-Bewertungen

- **Verhältnisse zwischen Nutzen und Kosten aller relevanten Interventionen in einem Indikationsgebiet**

IQWiG Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Institute for Quality and Efficiency in Health Care

Allgemeine Methoden zur Bewertung von
Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten

Version 1.0 vom 12.10.2009

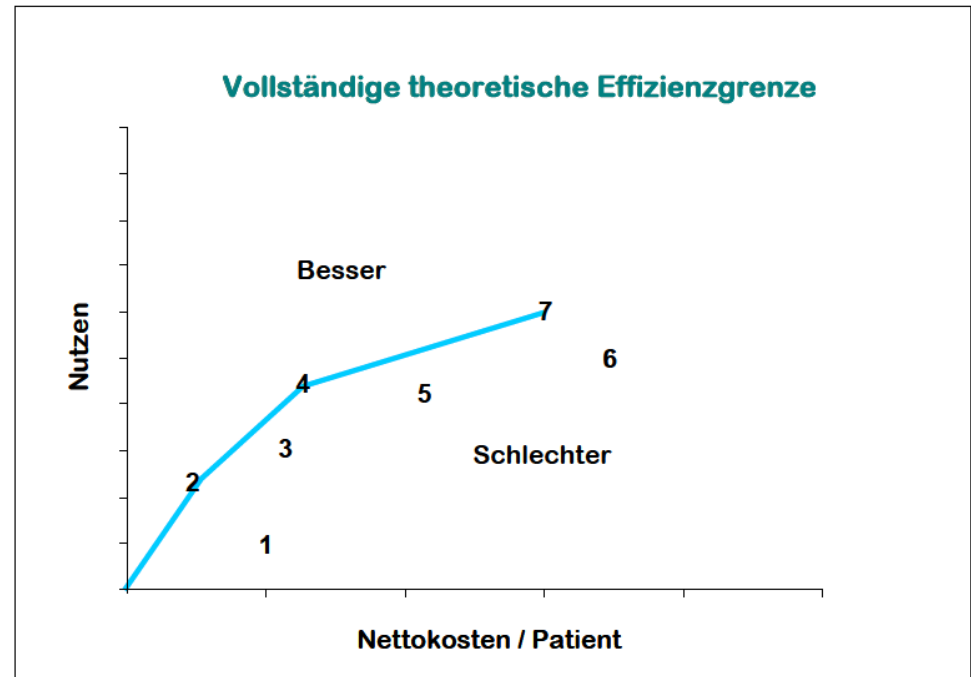
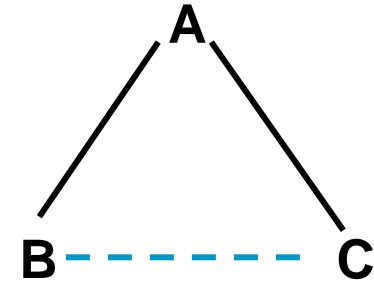


Abbildung 1: Vollständige theoretische Effizienzgrenze

Unadjustierte indirekte Vergleiche

- **MA unter Berücksichtigung der Daten einzelner Arme**
MA mit allen Armen von Behandlung A,
MA mit allen Armen von Behandlung B,
MA mit allen Armen von Behandlung C, ...
- **Randomisierung innerhalb der Studien wird nicht beachtet**
- **Korrekte Analyse muss auf den Effekten jedes RCTs basieren**
- **Nur adjustierte indirekte Vergleiche akzeptabel (Cochrane, NICE, IQWiG)**

Adjustierte indirekte Vergleiche



- Für log odds gilt: $\hat{d}_{BC}^{\text{indirekt}} = \hat{d}_{AC}^{\text{direkt}} - \hat{d}_{AB}^{\text{direkt}}$
 $\text{Var}(\hat{d}_{BC}^{\text{indirekt}}) = \text{Var}(\hat{d}_{AC}^{\text{direkt}}) + \text{Var}(\hat{d}_{AB}^{\text{direkt}})$
- Unter der Annahme, dass alles gleich ist (gleicher Stichprobenumfang, gleicher Behandlungseffekt...):

$$\text{Var}(\hat{d}_{BC}^{\text{indirekt}}) = 2\text{Var}(\hat{d}_{BC}^{\text{direkt}})$$

⇒ 1 direkter Vergleich ist damit genauso präzise wie ein indirekter Vergleich basierend auf 2x2 RCTs

Glenny et al., HTA 2005

Mixed Treatment Comparison

- Poolen von direkter und indirekter Evidenz für d_{BC}
- Inverse Varianz Ansatz:

$$\hat{d}_{BC}^{\text{Pooled}} = \frac{w^{\text{direkt}} \hat{d}_{BC}^{\text{direkt}} + w^{\text{indirekt}} \hat{d}_{BC}^{\text{indirekt}}}{w^{\text{direkt}} + w^{\text{indirekt}}}$$

mit Gewichten

$$w = 1 / \text{Var}(d_{BC})$$

⇒ Indirekte Evidenz erhält ein kleineres Gewicht als direkte Evidenz

Grundlegende Annahmen

- **Ähnlichkeit**
 - Vergleichbarkeit der Studien bezüglich Effektmodifikatoren über alle Interventionen hinweg
- **Homogenität**
 - Vergleichbarkeit geschätzter Effekte innerhalb aller direkten Paarvergleiche
- **Konsistenz**
 - Vergleichbarkeit geschätzter Effekte aus direkter und indirekter Evidenz
- **Netzwerk muss verbunden sein**



Im Prinzip müssen dieselben Annahmen wie für paarweise Vergleiche erfüllt sein — aber die Situation ist komplexer!

Song et al., BMJ 2009

Adäquate Durchführung

- **Festlegung der relevanten Interventionen**
 - **Prüfinterventionen**
 - **Vergleichsinterventionen**
 - **Brückenkomparatoren**
- **Informationsbeschaffung**
 - **Systematische Literaturrecherche**
 - **Netzwerk u.U. niemals „vollständig“**
- **Überprüfung der Annahmen**
 - **Ähnlichkeit: PICO für das gesamte Netzwerk**
 - **Homogenität: Paarweise Meta-Analysen (Forest-Plot, I^2 , Q)**
 - **Konsistenz: Im Rahmen der Netzwerk Meta-Analyse**

Festlegung der Interventionen

mögliche Netzwerke

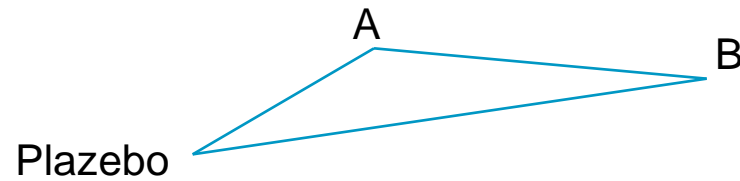
Direkter Vergleich



Festlegung der Interventionen

mögliche Netzwerke

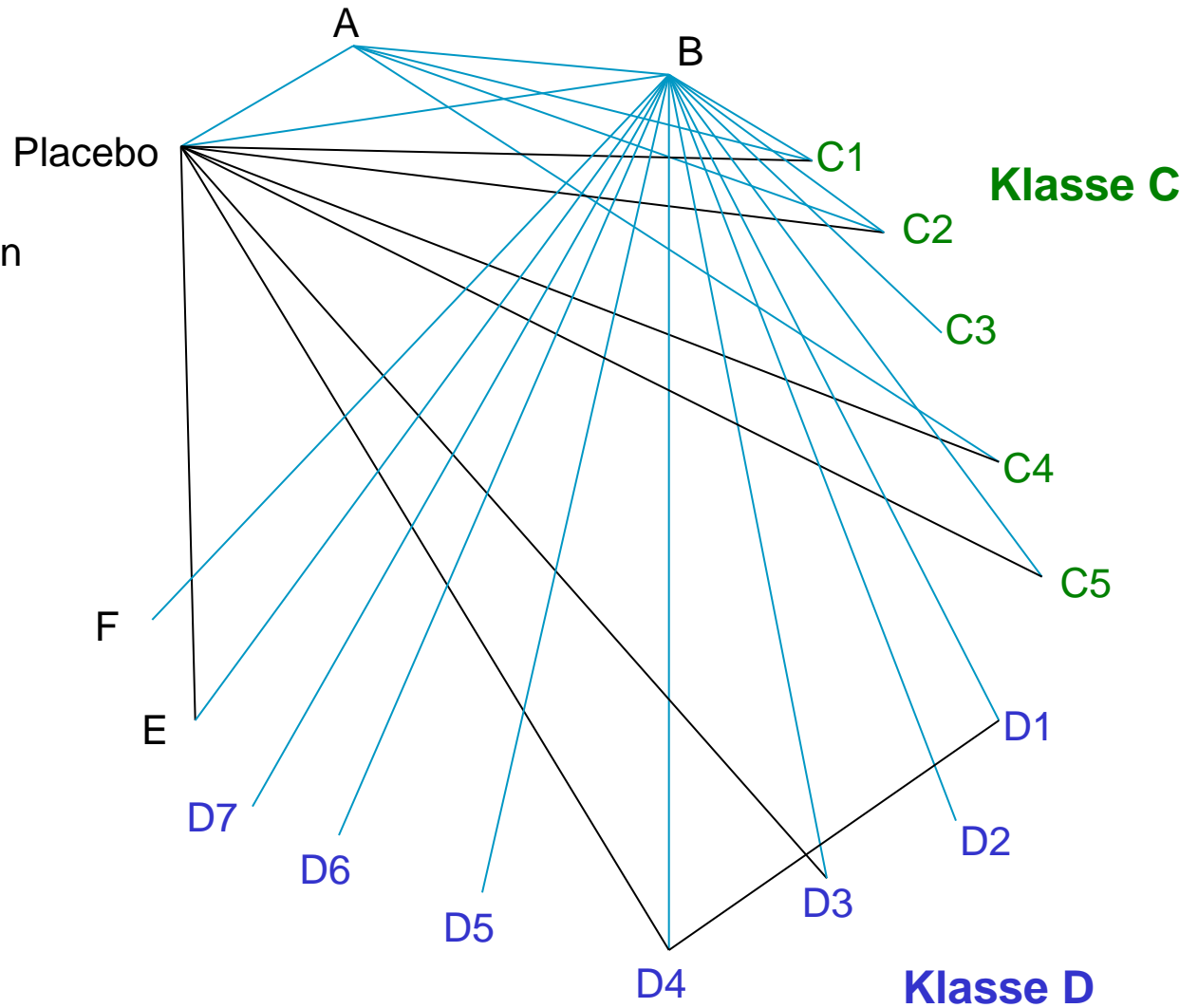
MTC incl. Plazebo



Festlegung der Interventionen

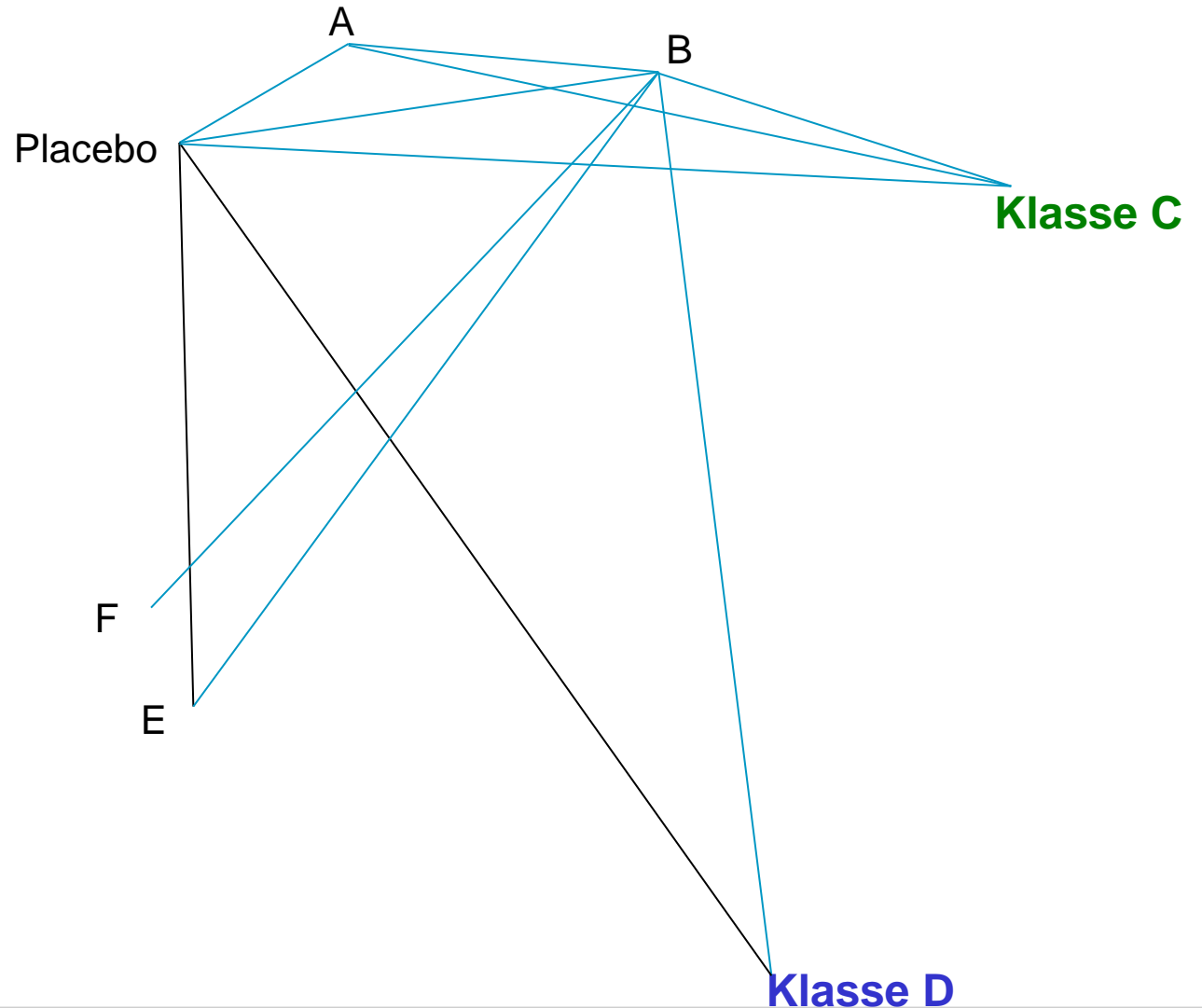
mögliche Netzwerke

MTC:
alle Medikamente einzeln



Festlegung der Interventionen

mögliche Netzwerke



MTC:
Medikamentenklassen

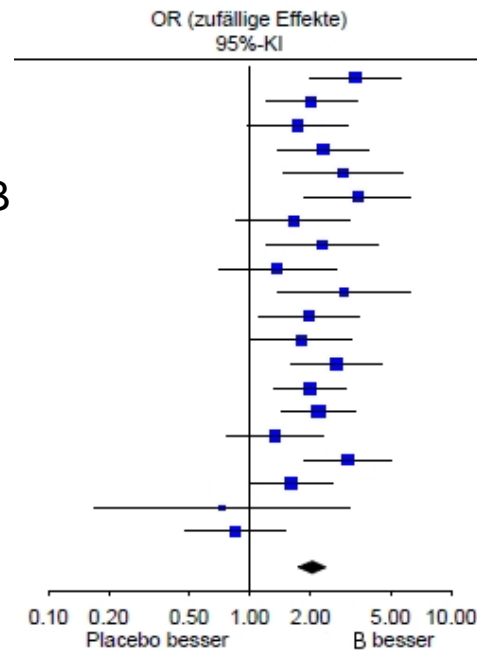
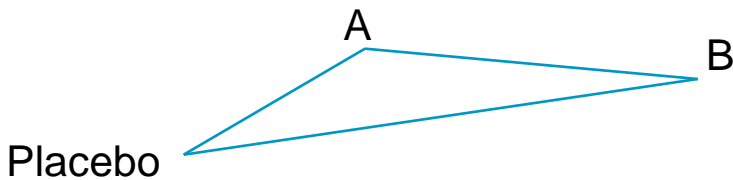
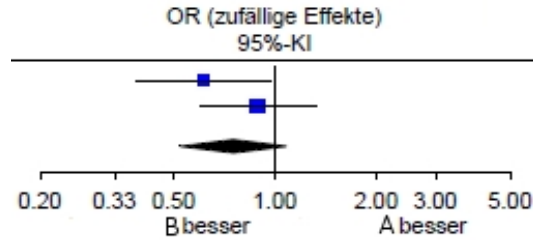
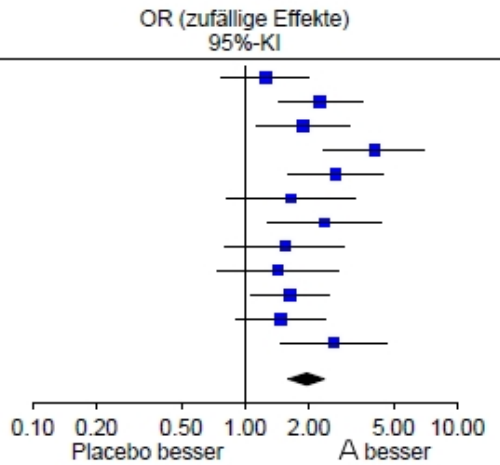
Unsolved issues of mixed treatment comparison meta-analysis: network size and inconsistency

Sibylle Sturtz^{a,*†} and Ralf Bender^{a,b}

Bedeutung der Netzwerkgröße:

Größere Netzwerke beinhalten mehr Evidenz, haben aber auch mehr Potenzial für Heterogenität und Inkonsistenz!

Homogenität



**Bei 6 Interventionen:
15 Paarvergleiche**

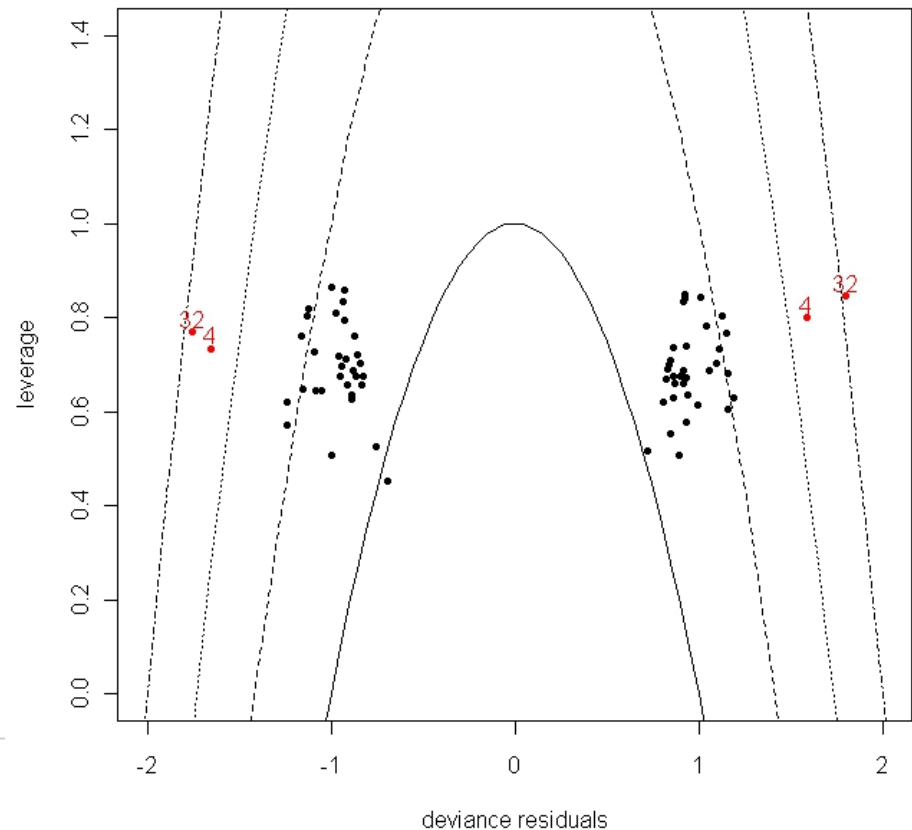
**Bei 12 Interventionen:
66 Paarvergleiche!**

Bislang keine etablierte Standardmethode vorhanden!

- **Beispiel: Leverage Plot**
(Leverage vs. Bayesian Deviance Residuen für jeden Datenpunkt)
- **Hilfslinien der Form $x^2+y=c$, $c=1,2,3,4$**
- **Punkte außerhalb $c=3$**



**Inkonsistenz durch
Studien Nr. 4 und 32**



Dias et al., Stat. Med. 2010

Forderung

Netzwerk Meta-Analysen sollten nur durchgeführt werden, wenn

- **die Ähnlichkeitsannahme hinreichend plausibel ist**
- **die paarweisen Meta-Analysen keine zu großen Heterogenitäten aufweisen und**
- **das gesamte Netzwerk keine zu großen Inkonsistenzen aufweist**

Song et al., BMJ 2011

Forderung

Netzwerk Meta-Analysen sollten nur durchgeführt werden, wenn

- die Ähnlichkeitsannahme hinreichend plausibel ist
- die paarweisen Meta-Analysen keine zu großen Heterogenitäten aufweisen und
- das gesamte Netzwerk keine zu großen Inkonsistenzen aufweist

OPEN ACCESS Freely available online



Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality

Sarah Donegan*, Paula Williamson, Carrol Gamble, Catrin Tudur-Smith

Centre for Medical Statistics and Health Evaluation, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

Donegan et al., PLoS One 2010



Bei publizierten indirekten Vergleichen werden die grundlegenden Annahmen nicht routinemäßig untersucht!

Beispiel: ACEI/ARB bei Diabetes

Diabetologia (2012) 55:566–578
DOI 10.1007/s00125-011-2398-8

META-ANALYSIS

Reno-protective effects of renin–angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis

P. Vejakama • A. Thakkinstian • D. Lertrattananon •
A. Ingsathit • C. Ngarmukos • J. Attia

A network meta-analysis was performed to compare indirectly all treatment effects.

Typische Probleme:

- **Heterogenität in Meta-Analysen untersucht, aber ohne Konsequenz!**
- **Keine Untersuchung von Inkonsistenz in Netzwerk Meta-Analyse**

Beispiel: 3 Typen von Stents

BMJ

RESEARCH

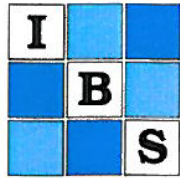
Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis

Christoph Stettler, senior research fellow,^{1,2,3} Sabin Allemann, research fellow,^{1,2} Simon Wandel, research fellow,¹ Adnan Kastrati, professor of cardiology,⁴ Marie Claude Morice, professor of cardiology,⁵ Albert Schömig, professor of medicine,⁴ Matthias E Pfisterer, professor of cardiology,⁶ Gregg W Stone, professor of medicine,⁷ Martin B Leon, professor of medicine,⁷ José Suárez de Lezo, professor of cardiology,⁸ Jean-Jacques Goy, professor of interventional cardiology,⁹ Seung-Jung Park, professor of cardiology,¹⁰ Manel Sabaté, associate professor of cardiology,¹¹ Maarten J Suttorp, head of department,¹² Henning Kelbaek, associate professor of cardiology,¹³ Christian Spaulding, professor of cardiology,¹⁴ Maurizio Menichelli, interventional cardiologist,¹⁵ Paul Vermeersch, interventional cardiologist,¹⁶ Maurits T Dirksen, training fellow in cardiology,¹⁷ Pavel Cervinka, cardiologist,¹⁸ Marco De Carlo, vice director,¹⁹ Andrejs Erglis, associate professor of cardiology,²⁰ Tania Chechi, interventional cardiologist,²¹ Paolo Ortolani, interventional cardiologist,²² Martin J Schalij, professor of cardiology,²³ Peter Diem, head of division,² Bernhard Meier, professor of cardiology,²⁴ Stephan Windecker, head of invasive cardiology,^{24,25} Peter Jüni, head of division^{1,25}

Stettler et al., BMJ 2008

3 Web-Appendizes (insgesamt 17 Seiten):

- Ausführliche Beschreibung der Modelle
- Methoden für Goodness-of-Fit, Heterogenität, Inkonsistenz
- Darstellung der Zwischenergebnisse



INTERNATIONAL
BIOMETRIC
SOCIETY



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

GMDS Geschäftsstelle

Beatrix Behrendt
Industriestraße 154
D-50996 Köln

Gemeinsame Stellungnahme IQWiG, GMDS and IBS-DR:

➔ Netzwerk Meta-Analysen führen in der Regel zu **Aussagen einer geringeren Ergebnissicherheit** als Meta-Analysen von direkten Head-to-Head-Studien.

http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf

(In-)Direkte Vergleiche

„Direct randomized comparisons of treatments are usually more trustworthy than indirect comparisons ...”

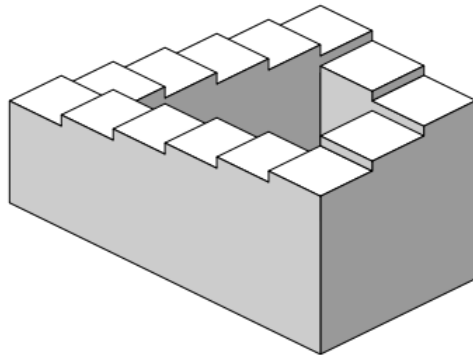
Ioannidis, CMAJ 2009

Immer?

Reviews and Overviews

Why Olanzapine Beats Risperidone, Risperidone Beats Quetiapine, and Quetiapine Beats Olanzapine: An Exploratory Analysis of Head-to-Head Comparison Studies of Second-Generation Antipsychotics

Heres et al., Am. J. Psychiatry 2006



Manchmal eine unendliche Treppe
(unmögliche Figur nach M.C. Escher)

Schlussfolgerungen

- **Indirekte Vergleiche:
Möglich und wichtig für die Nutzenbewertung**
 - **AMNOG**
 - **Kosten-Nutzen-Bewertungen**
- **In der Regel verminderte Ergebnissicherheit**
- **Grundlegende Annahmen müssen überprüft werden**
- **Komplexe Methodik erfordert eine entsprechend umfangreiche Berichterstattung**
- **Noch keine akzeptierten klaren Regeln für Heterogenität und Inkonsistenz**
- **Weitere Methodenentwicklung erforderlich**