

IQWiG im Dialog 2021

**„Lebensqualität und andere PRO:  
Herausforderungen bei  
Erhebung und Auswertung  
für patientenrelevante Bewertungen“**

Stefanie Thomas

## Motivation für IQWiG im Dialog 2020 / 2021

„ Klinische Studien werden in der Regel so konzipiert, dass krankheitsbezogene Effekte gemessen werden.

Diese Effekte können für Patienten Bedeutung haben  
oder auch nicht. “

(Methoden Version 1.0, 2005)

# PRO sind wichtig, gute PROM auch

- **Einigkeit :**
  - PRO sind patientenrelevante Endpunkte
  - werden regelhaft in Studien und Nutzenbewertungen einbezogen.

## **IQWiG-MP:**

„Instrumente, die die Lebensqualität oder (andere) sogenannte „Patient Reported Outcomes“ (PRO) erfassen [PROM], sollten als Voraussetzung für deren Einsatz in klinischen Studien aufgrund einer adäquaten Evaluation geeignet sein.“

## **Internationale Standards der EbM:**

- verfügbar für PROM-Entwicklung, Einsatz und Bericht in Studien
- FDA, EMA, ISOQOL, COSMIN, SISAQOL, SPIRIT-PRO, CONSORT-PRO...

## PRO sind wichtig, gute PROM auch

### ▪ „Interpretability“

„ Das Ausmaß, in dem man den **quantitativen Werten** oder der Veränderung der Werte **eines Instruments** eine **qualitative Bedeutung** - d. h. **klinische oder allgemein verständliche** Konnotationen - zuordnen kann. “

(übersetzt nach Mokkink 2010)

### ▪ „Produce clinically relevant results“:

„ Die statistische Methode sollte **Ergebnisse** liefern können, die **für Nicht-Statistiker leicht zu interpretieren** sind, eine informierte **klinische Entscheidungsfindung** anleiten können und die **klinische Praxis** beeinflussen können. Statistisch **signifikante** Ergebnisse bedeuten nicht unbedingt, dass die Ergebnisse klinisch relevant sind. “

(nach Coens et al. 2020)

„ .... **Wie genau noch mal?** “

# Klarheit für die Relevanzbewertung – 2011

(IQWiG-MP 4.0, 2011, [IQWiG im Dialog 2010](#))

- „**Relevanz-Hierarchie**“ bei Skalen-Ergebnissen
  - 1) Vershobener Nullhypothesentest mit skalenspezifischer Irrelevanzgrenze
  - 2) Responderanalysen mittels validiertem bzw. etablierten Responsekriterium (z. B. im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference [MID])
  - 3) Vershobener Nullhypothesentest mit generischer Irrelevanzgrenze („Hedges' g“)
  
- **Erfahrungen seit 2011:**
  - keine skalenspezifischen Irrelevanzgrenzen etabliert
  - Responderanalysen werden zum Standard
  - mittlerweile etablierte Alternative – generische Irrelevanzgrenze (0,2).

## Aber...

# MID – Unklarheiten

- **Weitere Erfahrungen:**
  - Aufwendige bis fruchtlose Diskussionen über die Validität von MIDs (!)
  - Methodische Probleme für Nutzenbewertungen (post hoc-Definitionen, Inkonsistenz, fragwürdige Interpretationen)
- **„Frustr“ auch woanders** : Umfangreiche Sichtung von tausenden MID (Devji, Carrasco-Labra & Guyatt 2021):

**Results** We identified three key issues in the MID literature that demand attention. (1) The profusion of terms representing the MID concept adds unnecessary complexity to users' task in identifying relevant MIDs, requiring meticulous inspection of methodology to ensure estimates offered truly reflect the MID. (2) A multitude of diverse methods for MID estimation that will yield different estimates exist, and whether there are superior options remains unresolved. (3) There are serious issues of incomplete presentation and reporting of key aspects of the design, methodology and results of studies providing anchor-based MIDs, which threatens the optimal use of these estimates for interpretation of intervention effects on PROMs.

Kurz gesagt:  
**Wir sehen das sehr ähnlich.**

# Klarheit für die Relevanzbewertung – 2020

- Ableitung des **Schwellenwertes 15 %** der Skalen-Spannweite  
= eher kleine und hinreichend sicher spürbare Veränderung
- **Neue Hierarchie** (leicht verkürzt)
  - 1) Responderanalysen mit Kriterium  $\geq 15\%$
  - 2) stetige Analysen (generische Irrelevanzgrenze)

(IQWiG-MP 6.0, 2020 und DWA 2020)

- Erfahrungen in Kürze:

18.02.2021

## Klinische Relevanz patientenberichteter Endpunkte: Neuer Schwellenwert erweist sich als praxistauglich

Aktuelle Beispiele belegen, dass die vom IQWiG neu festgelegte 15-Prozent-Schwelle für die Anerkennung von Responderanalysen in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln funktioniert.

# Interpretierbarkeit – wie geht es weiter..?

## ▪ Suche nach aussagekräftigen Responsekriterien

- Weiterentwicklungen rund um die MID
- „Guter Zielzustand“ ?
- Kombination aus Veränderung und Zielzustand (Jacobson 1999)
- ... andere, individualisierte Kriterien ?
- ...?

## ▪ Wie gelingt die Integration über die Zeit?

- Zeit bis Verbesserung / Verschlechterung /stabile Verbesserung usw. ?
- Summarische Betrachtung?
- Responsemuster ? ?
- ...?



# Erhebung über die Zeit

- **HRQoL-Aspekte** für Patientinnen und Patienten **als Teil ihrer Lebenszeit von Bedeutung**
- **wiederholte Messung** über die **gesamte**, in beiden Behandlungsgruppen **gleich lange Beobachtungszeit** notwendig
- **unabhängig von zwischenzeitlichen Ereignissen** wie Progression oder Behandlungsende
- Estimands → „**Treatment Policy Strategy**“
- **„ Dadurch erst kann die HRQoL ganzheitlich erhoben, zwischen zwei Gruppen verglichen und damit auch bewertet werden. “**

Thomas, Schürmann et al. 2019

# Wie kommen wir zu vollständigen Erhebungen?

- **Erfahrungen:** Vielfältige Konstellationen fehlender Werte
  - **patientenrelevante Bewertung der Therapiestrategie teils unmöglich**
- **Gründe u. a.:**
  - Nachbeobachtungen nicht im „klassischen“ Zulassungsparadigma  
„The concept of follow-up is ill-defined in reports of clinical studies.“ (Lundy 2021)
  - ? ▪ „**Umfangreiche Erhebungen belasten Patienten und Patientinnen**“
- **Lösungen?**
  - Aktivitäten Zulassungsbehörden / FDA (SISAQOL; FDA 2021, Kluetz 2016, Groenvold 2016)
  - **Reduktion der Skalen (Verkürzung)** ?
  - **Fragebogen der neuen Generation**  
**(Item Banks, Computer Adaptive Tests)** ?

## Damit genug Fragen übrig für heute!

- Wie kommen wir weiter im Sinne interpretierbarer Skalenergebnisse und bei der Relevanzbewertung?
- Kann die Skalenentwicklung zu einer verbesserten Erhebungspraxis beitragen?

### Umgang mit Skalen in der Nutzenbewertung

„ Lebensqualität und andere PRO:  
Herausforderungen bei  
Erhebung und Auswertung  
für patientenrelevante Bewertungen. “

- Coens C, Pe M, Dueck AC et al. International standards for the analysis of quality-of-life and patient-reported outcome endpoints in cancer randomised controlled trials: recommendations of the SISAQOL Consortium. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): e83-e96. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30790-9](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30790-9).
- Devji T, Carrasco-Labra A, Guyatt G. Mind the methods of determining minimal important differences: three critical issues to consider. *Evid Based Ment Health* 2021; 24(2): 77-81. <https://dx.doi.org/10.1136/ebmental-2020-300164>.
- Food and Drug Administration. Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Draft Guidance for Industry [online]. 2021 [Zugriff: 14.06.2021]. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/core-patient-reported-outcomes-cancer-clinical-trials>.
- Groenvold M, Aaronson NK, Darlington AE et al. Focusing on Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials-Letter. *Clin Cancer Res* 2016; 22(22): 5617. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1529>.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden; Version 1.0 [online]. 2005 [Zugriff: 12.06.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/methoden\\_iqwig\\_version\\_10.pdf?rev=180512](https://www.iqwig.de/methoden/methoden_iqwig_version_10.pdf?rev=180512).
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 4.0 [online]. 2011 [Zugriff: 12.06.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/iqwig\\_methoden\\_version\\_4\\_0.pdf?rev=180465](https://www.iqwig.de/methoden/iqwig_methoden_version_4_0.pdf?rev=180465).
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_dwa-entwurf-fuer-version-6-0\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf).
- Jacobson NS, Roberts LJ, Berns SB et al. Methods for defining and determining the clinical significance of treatment effects: description, application, and alternatives. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67(3): 300-307. <https://dx.doi.org/10.1037//0022-006x.67.3.300>.
- Kluetz PG, Slagle A, Papadopoulos EJ et al. Focusing on Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Symptomatic Adverse Events, Physical Function, and Disease-Related Symptoms. *Clin Cancer Res* 2016; 22(7): 1553-1558. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2035>.
- Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2010; 63(7): 737-745. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.02.006>.
- Reeve BB, Wyrwich KW, Wu AW et al. ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research. *Qual Life Res* 2013; 22(8): 1889-1905. <https://dx.doi.org/10.1007/s11136-012-0344-y>.
- Thomas S, Schürmann C, Abbas S et al. Lebensqualität in der Nutzenbewertung: die Kunst des Lösbaren. In: Storm A (Ed). *AMNOG-Report 2019: Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland; Schwerpunkt; Höchstpreise für ein Mehr an Lebensqualität*. Heidelberg: medhochzwei Verlag; 2019. S. 95-115. online: <https://www.dak.de/dak/download/amnog-report-2019-pdf-2099700.pdf>

# Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

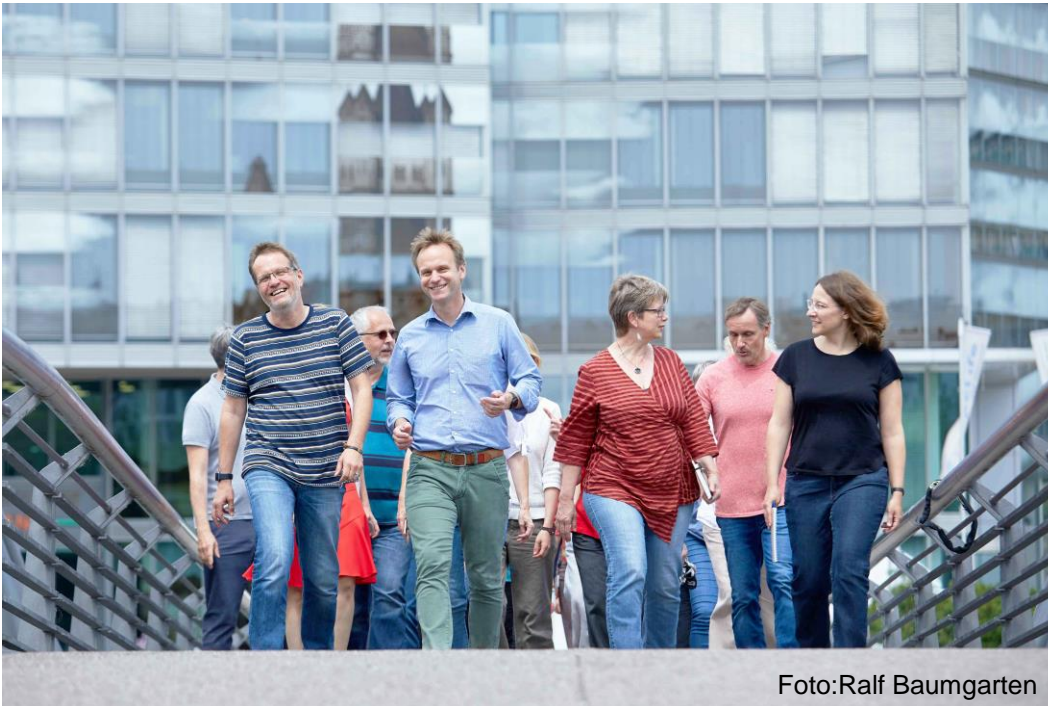


Foto:Ralf Baumgarten

Im Mediapark 8  
50670 Köln

Telefon +49 221 35685-0  
Telefax +49 221 35685-1

[info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

[www.gesundheitsinformation.de](http://www.gesundheitsinformation.de)

[www.themencheck-medizin.de](http://www.themencheck-medizin.de)

Twitter: @iqwig und @iqwig\_gi