

Press release

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Jens Flintrop

02/19/2021

<https://idw-online.de/en/news763526>

Research results
Medicine
transregional, national



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.

Um die klinische Relevanz eines Unterschieds zwischen zwei Therapiealternativen zu zeigen, enthalten die eingereichten Herstellerdossiers im Rahmen der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel seit einigen Jahren vermehrt Responderanalysen für patientenrelevante Endpunkte. In solchen Analysen wird untersucht, ob sich der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine spürbare Veränderung im jeweiligen Endpunkt erfahren haben, zwischen den beiden Behandlungsgruppen einer Studie unterscheidet. Dabei geht es um Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu einzelnen Symptomen wie Schmerzen oder Juckreiz, die Patientinnen und Patienten mithilfe von Skalen in Fragebögen erfasst haben.

Doch ab welchem Unterschied ist eine Veränderung für den Einzelnen bedeutsam? Ab welchem Schwellenwert kann also ein Ansprechen (engl. response) auf eine Intervention für die Patientin oder den Patienten abgeleitet werden, sodass beispielsweise die Differenz der Responseraten zweier Gruppen als Effektmaß für die Nutzenbewertung verwendet werden kann?

Wann ist ein Unterschied bedeutsam?

Um diese Frage zu beantworten, hat sich die methodische Diskussion lange um sogenannte minimal important differences (MID, kleinste bedeutsame Unterschiede) gedreht. Dem Ansatz liegt die Überlegung zugrunde, dass sich für die jeweiligen Fragebögen Schwellen identifizieren lassen, die die kleinste für Patientinnen und Patienten bedeutsame Änderung darstellen. Jedoch wurden zuletzt methodische Probleme dieses Ansatzes sichtbar. So hat sich gezeigt, dass eine MID keine feste Größe für einen Fragebogen darstellt, sondern variabel ist. Sie hängt beispielsweise von der Art und Schwere einer Erkrankung, der untersuchten Richtung einer Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) oder auch der Methodik ab, mit der sie ermittelt wird.

Darüber hinaus ist deutlich geworden, dass viele wissenschaftliche Untersuchungen zur Ermittlung einer MID nicht mehr den heutigen methodischen Ansprüchen genügen oder die angewendete Methodik in den wissenschaftlichen Publikationen nicht hinreichend beschrieben wird. In dieser Situation hat das IQWiG einen neuen Ansatz entwickelt, der es ermöglicht, auf einfachem Wege Schwellen zu ermitteln, die hinreichend sicher einen bedeutsamen Bereich abgrenzen. Ziel dieser konkreten Festlegung war es auch, Klarheit für die Hersteller zu schaffen und willkürliche Responderanalysen auf Basis nicht nachvollziehbarer Responderdefinitionen unattraktiv zu machen.

Befürchtungen haben sich nicht bewahrheitet

Aus der Sichtung neuer wissenschaftlicher Übersichtsarbeiten zum Thema hatte das IQWiG daher im Vorjahr einen Wert von 15 % der Spannweite der jeweiligen Skalen als plausiblen Schwellenwert für eine zwar noch kleine, aber hinreichend sicher spürbare Veränderung identifiziert. In seinen im November 2020 veröffentlichten Allgemeinen Methoden 6.0

legte das Institut dann konkret fest, dass es künftig ab einem Grenzwert von mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments Responderanalysen für die Bewertung heranzieht.

Die strikte Festschreibung der 15-Prozent-Grenze für die Anerkennung von Responderanalysen in IQWiG-Bewertungen hatte im Vorfeld Diskussionen ausgelöst. Unter anderem befürchteten manche Hersteller, dass dieses Vorgehen nicht auf alle Skalen anwendbar wäre und der Nachweis des Zusatznutzens eines neuen Wirkstoffs dadurch erschwert würde. Anlässlich der heute veröffentlichten Addenda zu frühen Nutzenbewertungen der Wirkstoffe Secukinumab (bei Psoriasis Arthritis), Ivacaftor (bei zystischer Fibrose) und Alpelisib (bei Brustkrebs), betont Katrin Nink aus dem IQWiG-Ressort Arzneimittelbewertung: „Die Befürchtungen haben sich nicht bewahrheitet. Wir sehen, dass der neue Schwellenwert praxistauglich ist.“ In den betreffenden Bewertungen hätten die Hersteller die gewünschten Daten nachgereicht, sodass das Institut die Responderanalysen für seine Bewertungen habe heranziehen können.

Dies betrifft eine ganze Reihe von Fragebögen sowohl zur Belastung durch Krankheitssymptome als auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in ganz unterschiedlichen Indikationen wie zystischer Fibrose bei Kindern, Psoriasis-Arthritis oder Brustkrebs. Nink: „Auf der Basis von Analysen mit den neuen Responseschwellen konnten wir die Vor- und Nachteile von Therapien aufzeigen, etwa den Vorteil von Ivacaftor für die Lebensqualität von Kindern mit zystischer Fibrose. Das neue, generische Kriterium funktioniert also.“

Original publication:

<https://www.iqwig.de/projekte/a21-01.html>

<https://www.iqwig.de/projekte/a21-03.html>

<https://www.iqwig.de/projekte/a21-04.html>

<https://www.iqwig.de/projekte/a21-05.html>

URL for press release: <https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite.27520.html>