

Real-world evidence i ansøgninger til Medicinrådet

1. Indledning

Dette dokument er vejledning for brugen af real-world evidence (RWE) i ansøgninger til Medicinrådet. Vejledningen er ikke udtømmende, og der henvises desuden til Medicinrådets metodevejledning (1) samt NICE's RWE framework-dokument (2).

2. Baggrund

Real-world evidence (RWE) er evidens, der generes på baggrund af real-world data (RWD). RWD kan bidrage med viden, som ikke er undersøgt eller ikke kan undersøges (f.eks. af etiske grunde) i et kontrolleret forsøg. RWD kan i ansøgninger til Medicinrådet inkluderes for at understøtte vurderingen af effekten af et lægemiddel, til deskriptive formål som f.eks. opgørelse af patientkarakteristika og lægemiddelforbrug samt til undersøgelse af naturhistorien for en given sygdom. Ydermere kan RWE i den sundhedsøkonomiske analyse f.eks. bruges til ekstern validering af ekstrapoleringer.

2.1 Deskriptive analyser

Hvis RWE anvendes til deskriptive formål som f.eks. opgørelse af patientkarakteristika og lægemiddelforbrug, skal følgende som minimum beskrives (der henvises i øvrigt til afsnit 3 og 4):

- Data og datakilder (se afsnit 4.1)
- Target population (se afsnit 4.2)
- Justeringer, matching samt vægtninger, hvis target population afviger fra datakildens population
- Metode
- Studiedesign samt dataanalyse.

2.2 Vurdering af lægemidlers effekt

Til Medicinrådets vurdering af lægemidlers effekt er den foretrukne evidens randomiserede kontrollerede forsøg (RCT). I et RCT er allokeringen til intervention og komparator tilfældig (randomiseret), hvilket reducerer risikoen for systematisk bias ved studiestart. Forud for igangsættelse af et RCT bør der være publiceret en studieprotokol, der har til formål at definere og sikre ensartet behandling og opfølgning på tværs af lokationerne inkluderet i studiet.

I effektstudier baseret på RWD, dvs. data opsamlet uden for et randomiseret kontrolleret studie, er allokering til intervention og komparator som udgangspunkt ikke tilfældig og afhænger dermed potentielt af observerbare og ikke-observerbare patientkarakteristika. Hvis der er patientkarakteristika, som både påvirker brugen af lægemidlet og endemålet, kan effekttestimatet være biased, såfremt der ikke justeres for disse forskelle. Ydermere er opfølgning, endemål mv. ikke underlagt samme systematik som i et RCT, hvilket kan betyde, at f.eks. endemålet måles differentielt og dermed introducerer bias.

RWE-studier, der skal indgå i Medicinrådets vurdering af effekten af et lægemiddel, skal inkluderes i ansøgningsskemaet på samme måde som kliniske studier til måling af effekt (f.eks. RCT-studier), dvs. at der skal bruges de samme tabelskabeloner som for kliniske studier. Desuden skal der inkluderes en protokol og en afrapportering, som opfylder kravene i afsnit 3 og 4.

3. Protokol

Det anbefales, at der anvendes skabeloner som HARPER (3) eller STaRT-RWE (4), og at den udfyldte skabelon vedlægges som bilag til Medicinrådets ansøgningsskema.

Protokollen bør indeholde detaljeret information om:

1. Baggrund og rationale for det planlagte studie.
2. Hypotese og formål med undersøgelsen, herunder PICOT (population, intervention/eksponering, komparator, udfald og definition af opfølgning (tidshorisont)).
3. Datakilder samt argumentation for valget af disse.
4. Metode, herunder studiedesign, definition af tid 0, in- og eksklusionskriterier, definition af variable (endemål, eksponering/intervention, konfoundere).
5. Dataanalyse, herunder primære og sekundære analyser samt evt. subgruppe og følsomhedsanalyser. Desuden specifikation af modeller, vægte, matching samt strategi(er) for håndtering af missing data.

4. Rapportering

RWE skal rapporteres transparent og med tilstrækkelig detaljegrade til, at resultaterne kan reproducere.

En fyldestgørende rapportering i en ansøgning til Medicinrådet inkluderer beskrivelse af datarelevans og kvalitet, dataoprensning, flowdiagrammer, patientkarakteristika, oplysning om missing data, information om opfølgning og alle planlagte analyser samt post-hoc-analyser. En fyldestgørende rapportering skal også indeholde vurdering af risiko for bias samt generaliserbarhed til den relevante danske population.

Rapporteringen skal indeholde beskrivelse af de samme delelementer som anført i afsnit 3.

4.1 Data

Valg af datakilder skal begrundes, hvilket kan gøres med "The Structured Process to Identify Fit-For-Purpose Data" (SPIFD,5) framework eller med NICE's DataSAT-skabelon (6). Det skal fremgå, hvilke kilder af real-world data (RWD) der indgår i analyserne, hvordan de er genereret og med hvilket formål.

Kvaliteten af data skal beskrives. Dette indbefatter beskrivelse af graden af missing data, samt om data indeholder de rette effektmål, de rette interventioner og konfoundere, samt hvor præcise og valide disse data er. Endelig skal definitioner af variable og effektmål angives, så studiet ville kunne reproducere, hvis man havde adgang til samme datakilder.

4.2 Effektstudier

Det anbefales, at target trial emulering (7,8) bruges, når formålet med et RWE-studie er sammenligning af effekt mellem 2 eller flere behandlinger. Target trial emulering (target trial approach) er en metode til i en RWD-setting at emulere (efterligne) det RCT, som man ideelt set gerne ville have udført, hvis tid, økonomi og etik ikke var begrænsninger.

Rapporteringen af et RWE-effektstudie bør indeholde en beskrivelse af følgende elementer for et target trial:

1. Inklusion og eksklusionskriterier (eligibility)
2. Behandlingsstrategier
3. Allokering til behandlingsarm
4. Opfølgningsperiode
5. Udfald
6. Kausal kontrast (f.eks. intention-to-treat estimanden)
7. Analyseplan

Det emulerede trial designs og udføres, så det matcher ovenstående delelementer. Inklusion og eksklusionskriterier kan med fordel opstilles i en tabel, så target trial og RWE-studie kan sammenlignes direkte. Afvigelser fra target trialet markeres tydeligt, og deres betydning vurderes.

4.3 Designdiagram

RWE-studier kan med fordel beskrives med et designdiagram (9). I designdiagrammet er tid 0 et anker for emuleringen af et target trial og angiver det tidspunkt, hvor opfølgningen starter. Desuden sker allokering af behandlingsstrategi ved tid 0 til individer, der møder inklusion og eksklusionskriterier på dette tidspunkt. Tid 0 skal tydeligt beskrives i rapporteringen af studiet, idet det er centralt for vurderingen af studiets validitet, herunder specielt risikoen for tidsrelateret bias som f.eks. immortal time bias (10,11).

4.4 Analyser

Alle analyser skal beskrives i detaljer, hvilket indbefatter:

1. Hypotese herunder effektmål og behandlinger
2. Population
3. Statistisk model og/eller estimator
4. Metoder til reduktion af bias, f.eks. vægtning, matching eller justering
5. Analyser i analyseplanen, der ikke kan udføres og begrundelse herfor
6. Post-hoc-analyser og begrundelse for deres relevans.

4.5 Resultater

Rapportering af resultaterne skal indeholde flowdiagrammer, patientkarakteristika samt beskrivelse af opfølgning (antal events, opfølgningslængde, eventrater mv.). For komparative studier skal der desuden være oplysning om eventuelle vægte, opgørelse af patientkarakteristika opgjort pr. behandling før og efter evt. justering (matching, vægtning eller lignende).

5. Referencer

1. <https://medicinraadet.dk/media/gleh0mfq/medicin%C3%A5dets-metodevejledning-for-vurdering-af-nye-l%C3%A6gemidler-vers-1-3.pdf>
2. <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/chapter/overview>
3. Wang, SV, Pottegård, A, Crown, W, et al. HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of hypothesis evaluating real-world evidence studies on treatment effects: A good practices report of a joint ISPE/ISPOR task force. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023; 32(1): 44- 55. doi:10.1002/pds.5507
4. Wang S V, Pinheiro S, Hua W, Arlett P, Uyama Y, Berlin J A et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies *BMJ* 2021; 372 :m4856 doi:10.1136/bmj.m4856
5. Gatto, N.M., Campbell, U.B., Rubinstein, E., Jaksa, A., Mattox, P., Mo, J. and Reynolds, R.F. (2022), The Structured Process to Identify Fit-For-Purpose Data: A Data Feasibility Assessment Framework. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 111: 122-34. <https://doi.org/10.1002/cpt.2466>
6. <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/chapter/appendix-1-data-suitability-assessment-tool-datasat>
7. Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol.* 2016 Apr 15;183(8):758-64. doi: 10.1093/aje/kwv254. Epub 2016 Mar 18. PMID: 26994063; PMCID: PMC4832051.
8. Hernán MA, Sauer BC, Hernández-Díaz S, Platt R, Shrier I. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol.* 2016 Nov;79:70-75. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.04.014. Epub 2016 May 27. PMID: 27237061; PMCID: PMC5124536.
9. Schneeweiss S, Rassen JA, Brown JS, Rothman KJ, Happe L, Arlett P, Dal Pan G, Goettsch W, Murk W, Wang SV. Graphical Depiction of Longitudinal Study Designs in Health Care Databases. *Ann Intern Med.* 2019 Mar 19;170(6):398-406. doi: 10.7326/M18-3079. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30856654.
10. Samy Suissa, Immortal Time Bias in Pharmacoepidemiology, *American Journal of Epidemiology*, Volume 167, Issue 4, 15 February 2008, Pages 492–499, <https://doi.org/10.1093/aje/kwm324>
11. Hernán MA, Sauer BC, Hernández-Díaz S, Platt R, Shrier I. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol.* 2016 Nov;79:70-75. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.04.014. Epub 2016 May 27. PMID: 27237061; PMCID: PMC5124536.