

# Real World Evidence

## – kejsarens nya kläder?

Statistik må vara en klassisk vetenskap baserad på matematik men myndigheters krav på dokumentation för nya läkemedel är i ständig utveckling. Tidigare var randomiserade kontrollerade studier det enda som klassades som höggradig evidens inom läkemedelsutveckling – i dag följs ofta ett godkännande av krav på tilläggsstudier efter godkännande och ofta i form av det som populärt kallas Real World Evidence. Dr **Robert Szulkin**, forskare och statistiker på SDS Life Science reder ut begreppen i artikeln nedan.

### Vad är egentligen Real World Evidence (RWE)?

Egentligen finns det kanske inte någon konsensus kring exakt vad en RWE-studie är. Jag tror dock att de flesta kan skriva under på att det handlar om icke-interventionsstudier (det vill säga ej randomiserade kliniska prövningar) där patienter följs i den riktiga kliniska världen, eller egentligen i olika register (real-world data, RWD). Så med andra ord, handlar det om observationsstudier där patienter, som behandlas enligt klinisk praxis och inte enligt ett protokoll från en klinisk prövning, följs med hjälp av journaldata och andra register. Frågorna som studeras spänner över ett brett spektrum som berör allt från ett läkemedels effektivitet och patientprofilering till hälsoekonomi.

” Framför allt används RWE-studier som ett bra komplement till kliniska prövningar där möjlighet finns att besvara frågor som inte kan besvaras med en klinisk prövning.

### Varför behövs RWE-studier?

Vissa kliniska frågeställningar går helt enkelt inte att besvara med hjälp av randomiserade studier. Det går till exempel inte att randomisera patienter till rökning (oetiskt) eller till att tillhöra en viss riskgrupp (högt BMI, höga blodfetter, och så vidare). Inom epidemiologin har man länge använt sig av observations-/registerstudier

för att studera riskfaktorer för sjukdom och utfallet på grund av dessa. Men nu blir det även allt vanligare att läkemedelsbolag vill använda registerdata för att bättre kunna kartlägga sina patientgruppers riskfaktorer, bland annat för att kunna identifiera vilka subgrupper man ska inrikta sin behandling mot. Dessutom vill man ofta veta vilka patienter (gamla eller unga, allvarlig



Real World Evidence-studier ger svaren på hur läkemedlen fungerar i vanlig klinisk användning och kompletterar på så sätt resultat från randomiserade kliniska studier. Illustration: Anders Gunér.

eller lindrig sjukdom, många eller få komorbiditeter, etcetera) som får ens läkemedel.

Framför allt används RWE-studier som ett bra komplement till kliniska prövningar där möjlighet finns att besvara frågor som inte kan besvaras med en klinisk prövning. Hur fungerar ett läkemedel i verklig klinisk praxis, där många byter behandling ett flertal gånger? Hur fungerar en behandling i en icke-selektad patientgrupp?

En stor fördel med en RWE-studie är att man även kan studera patientgrupper som exkluderades i den kliniska prövningen, till exempel gravida, multijuka, äldre eller patienter som har andra behandlingar. Hur ser behandlingsmönstret för patienterna ut, vilket läkemedel ges i första, andra eller tredje linjens behandling? Hur ser lång-

tidsöverlevnaden ut för patienter som tar ett visst läkemedel?

I en klinisk prövning studeras ofta interim-utfall (tid till sjukdomsprogress – progression-free survival, PFS) eftersom uppföljningstiden ofta är för kort för att kunna studera mortalitet. Hur ser det ut med biverkningar av en behandling på lång sikt? Dessutom behövs större studiepopulationer, vilket ofta registerstudier erbjuder, för att kunna upptäcka ovanliga biverkningar av ett läkemedel.

En hälsoekonomisk analys är också en viktig komponent av en RWE-studie. Hur mycket kostar hela behandlingen? Kan ett nytt läkemedel minska antalet biverkningar och komorbiditeter, och därmed även sjukhusinläggningar och kostnader? Hur många högkvalitativa år kan en patient vinna med

ett nytt läkemedel? Och hur mycket kostnader sparar det samhället i termer av mindre sjukskrivningar och vård av närstående?

#### **Varför är det så svårt med RWE-studier?**

En klinisk prövning, där behandling A jämförs med behandling B, har den fördelen att det enda som bestämmer vilken behandling patienten får är randomiseringen, det vill säga om man får "krona eller klave". Randomiseringen har också den fina egenskapen att de två behandlingsgrupperna blir balanserade med avseende på andra bakomliggande faktorer; grupp A och B kommer ha lika åldersfördelning, samma svårighetsgrad av sjukdom, och så vidare (om inte slumpen spelar oss ett spratt eller om studien är



för liten). Om vi då exempelvis hittar att cancerläkemedel A minskar progressen av sjukdomen med 30 procent jämfört med läkemedel B skulle vi vara benägna att hävda att detta beror på att läkemedel A är bättre eftersom grupperna är jämförbara.

I normal klinisk praxis ("riktiga världen") är det annorlunda. Där är det den behandlande läkaren, som baserat på sin bedömning av patientens sjukdom, allmäntillstånd, annan medicinering, med mera, bestämmer (i samråd med patienten) vilken behandling denne ska få. Tyvärr leder detta ofta till att grupperna som får olika läkemedel inte är direkt jämförbara och försvårar analysen. En annan svårighet som ofta uppstår i RWE-studier är att patienter byter behandling, exempelvis kan en patient börja med behandling A, få en biverkning och därför besluta (i konsultation med sin läkare) att övergå till behandling B, för att efter en viss tid återigen prova med läkemedel A (som ska vara effektivare). Att då dra slutsatser om respektive läkemedel när det gäller tid till progress av sjukdom är ju naturligtvis betydligt svårare i en RWE-studie än i en klinisk prövning, där patienter (förhoppningsvis) följer ett kliniskt protokoll mer stringent under en förutbestämd uppföljningstid.

### **Epidemiologiska metoder tacklar RWE-utmaningarna!**

Att det finns en obalans i bakgrundsvariabler mellan grupper som jämförs (läkemedel A mot B) kan, något förenklat, i epidemiologiska termer kallas för *confounding* (ungefär "sammansblandning" av effekter). Hur man justerar för *confounding* i en observationsstudie (RWE-studie) har lyckligtvis under många årtionden varit ett av de områden inom epidemiologin som man har forskat allra mest på! Traditionellt har problemet hanterats statistiskt med hjälp av olika typer av stratifiering, standardisering och regressionsmodellering. Man kan förenklat säga att man med matematikens hjälp gör grupperna jämförbara. Numera används även modernare studiedesigner och metoder som härstammar från en gren inom epidemiologin som kallas för *kausal inferens*. Med hjälp av dessa metoder (till exempel olika propensity score-modeller som *Marginal Structu-*



**” Allt fler börjar i dag inse vikten av att använda de här metoderna, och för att välja rätt modell krävs ofta en statistiker som är van vid att jobba med epidemiologiska studier.**

*ral Cox*), kan problemet med *confounding* ofta nästan elimineras eller i alla fall kraftigt reduceras. Dessutom kan de här modellerna även hantera både tidsvarierande *confounding* och exponering (exempelvis att patienter byter behandling). Allt fler börjar i dag inse vikten av att använda de här metoderna, och för att välja rätt modell krävs ofta en statistiker som är van vid att jobba med epidemiologiska studier.

Det finns dock en brist när det gäller justering av *confounding* i RWE-studier, nämligen att man bara kan justera för sådant man har samlat information om. Så om vi till exempel vill att två grupper som får olika cancerläkemedel ska vara jämförbara med avseende på tumörernas karaktär (exempelvis T-, N- och M-stadium) måste vi ha den informationen i vårt register. Om informationen saknas kan vår statistiska modell vara hur modern och avancerad som helst, vi kommer ändå ha kvarvarande (residual) *confounding* i vår skattning av den sanna behandlingseffekten, som vi inte kan justera bort.

Just residual *confounding* har gjort att RWE-studier ofta möts av en del skepsis. För hur vet man att all nödvändig information samlats in för att kunna göra grupperna helt jämförbara? Ett svar är att det finns metoder för att bedöma hur mycket residual *confounding* man har i sin skattning. Med våra

svenska register är residual *confounding* ofta ett mindre problem eftersom vi har många bra kvalitetsregister som har ett rikt innehåll och ofta har skapats i syfte att bedriva registerforskning. Dessutom kan vi med hjälp av våra personnummer sammanlänka våra register på nationell nivå (förvånansvärt få länder har denna möjlighet). Detta gör att Sverige länge har varit ett av de populärare länderna för att bedriva registerforskning och göra RWE-studier. Tyvärr håller vi på att tappa den positionen något eftersom andra länder, till exempel Norge, har insett värdet av att ha bra nationella register och har gjort betydligt större investeringar i sina registers infrastruktur.

Men oavsett hur bra register man använder för sin RWE-studie, gäller det att vara försiktig i sin tolkning av resultaten. Med val av rätt metod och kompletterande känslighetsanalyser kan man ofta komma väldigt nära den sanna effekten i sin skattning. RWE-studier ger därför viktig information som kompletterar den traditionella randomiserade kliniska prövningen!

**ROBERT SZULKIN**  
Forskare och statistiker,  
SDS Life Science

