

Att studera effekter av medicinska interventioner i klinisk vardag

Översikt av icke-experimentella utvärderingsmetoder och diskussion av drift  
i läkemedelsförskrivning

av

Erik Grönqvist  
Nationalekonomiska institutionen och HEFUU  
Uppsala universitet

2020-09-28

## Innehållsförteckning

1	Inledning.....	2
2	Ekonometriska metoder för att studera effekter av medicinska interventioner i klinisk praxis.....	5
2.1	Utvärderingsproblemet.....	5
2.2	Selektion på faktorer som är observerbara i data .....	7
2.3	Selektion på faktorer som inte är observerbara i data .....	8
3	Uppföljning av Entresto och PCSK9-hämmare i klinisk vardag .....	12
3.1	Data och metod.....	12
3.2	Entresto.....	14
3.3	PCSK9-hämmre .....	16
3.4	Konsekvens för utvärdering .....	20
4	Litteraturgenomgång .....	23
4.1	Metod .....	23
4.2	Resultat.....	24
5	Diskussion .....	31
	Referenser.....	32
	Bilaga.....	38

## 1 Inledning

Hälsa är en värdefull tillgång. Från ett hälsoekonomiskt perspektiv har hälsa både ett egenvärde för individen och ett produktivt värde för samhället i stort (Grossman 1972). Nya medicinska teknologier är i allmänhet dyra, och värdet av de hälsovinster som genereras måste överstiga kostnaderna för att terapier ska vara kostnadseffektiva, och värda för samhället att implementera. Effekten av medicinska innovationer; farmaceutiska läkemedel och medicinska behandlingar, utvärderas vanligtvis noggrant genom randomiserade kontrollerade studier (RCT), och de läkemedel som subventioneras via den svenska läkemedelsförmånen ersätts via en värdebaserad prissättning där ersättningen sätts i förhållande till den effekt som påvisats.

Det finns en ökad efterfrågan av att kunna utvärdera medicinska innovationer i vardaglig klinisk verksamhet; dvs. göra utvärderingar baserade på så kallade ”real world data” (RWD). De behandlingseffekter som fångas i RCTn kan skilja sig från de behandlingseffekter som uppnås i klinisk vardag, och det kan därför finnas behov från HTA-myndigheter att få information om effekter och kostnader i vardaglig klinisk verksamhet som underlag till prissättning och ersättning (Makady m.fl. 2017). Det kan också finnas behov från regulatoriska myndigheter att inhämta kunskap om sällsynta biverkningar eller biverkningar som uppträder först efter en längre tids användning, och som inte fångas i kliniska läkemedelsprövningar. Den medicintekniska utvecklingen ställer också nya krav på utvärderingsmetoder då nya läkemedel i större utsträckning ges villkorade marknadsgodkännande (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2020b), för specifika patientgrupper (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2020a) eller introduceras i tidigare faser av läkemedelsutvecklingen alltmedan studier av biverkningar fortgår (Eichler m.fl. 2019).

En stor utmaning vid utvärdering av effektiviteten av medicinska interventioner i klinisk vardag är att det sällan är möjligt att tilldela behandling med en experimentell design; t.ex. på grund av kostnader, praktiska orsaker eller av etiska skäl (även om det finns intressanta undantag med pragmatisk randomisering i register, se exempelvis Hofmann m.fl. 2017; Yndigejn m.fl. 2018). Istället används icke-experimentella metoder och observationsdata för att hantera de selektionsproblem som kan uppstå som följd av systematiska skillnader mellan patienter som tilldelats olika terapier. Det finns därför ett stort behov av empiriska utvärderingsmetoder som kan fånga kausala effekter av intresse i observationsdata.

Inom nationalekonomisk forskning har det skett en utveckling de senaste två-tre decennierna mot att besvara kausala frågeställningar och med ett fokus

på forskningsdesign (Angrist och Pischke 2010). Det finns en betydande kunskap och erfarenhet av att använda ekonometriska utvärderingsmetoder för att mäta kausala effekter i observationsdata, där olika strategier används för att korrigera antingen för observerbara eller icke-observerbara störfaktorer beroende på kontext och tillgång på data. Dessa metoder används ofta i nationalekonomisk forskning, men mer sällan i medicinska tillämpningar. Genom att kombinera medicinsk, hälsoekonomisk och nationalekonomisk forskning är det möjligt att analysera viktiga frågor på nya sätt.

I denna underlagsrapport ges en översiktlig beskrivning av metodologiska strategier som används i tillämpad empirisk nationalekonomisk forskning för att utvärdera kausala effekter av interventioner i observationsdata, med ett fokus på kvasiexperimentella forskningsdesigner som korregerar för selektion från både observerbara och icke-observerbara störfaktorer; dvs. olika strategier för att utnyttja naturliga experiment via tröskelvärden i tilldelning av behandling, instrumentalvariabler eller skillnad-i-förändringar av behandlade och obehandlade grupper (Angrist och Pischke 2009). I rapporten genomförs en begränsad översikt av befintlig litteratur som analyserar effekter av medicinska interventioner i observationsdata med dessa metodologiska angreppssätt. Målet är att ge en översikt av möjliga metodologiska strategier och exempel på hur de kan tillämpas.

I denna underlagsrapport analyseras också förekomst av potentiell drift i förskrivningen av Entresto och PCSK9-hämmare. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har tidigare låtit göra en studie som föreslår en sekventiell utvärderingsmetod av läkemedel (med Entresto som exempel) där en jämförelsegrupp och en kausal modell förbestäms innan marknadsintroduktion (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2018): När läkemedlet sedan introduceras flödar patienter in i studiepopulationen utvärderas effekten visavis jämförelsegruppen vid förbestämda tidpunkter. Ett möjligt problem med denna typ av strategi är att kompositionen av de patienter som förskrivs det aktuella läkemedlet kan förändras över tid så att den förbestämda jämförelsegruppen inte längre beskriver ett kontrafaktiskt utfall. I en studie som TLV gjort noteras att tid till sjukhusinläggning eller död för patienter som förskrivits Repatha (PCSK9-hämmare) skiljer sig mellan dem som förskrivits inom 6 månader efter introduktionen av Repatha och senare. En tänkbar förklaring kan vara att patienter med högst risk för kardiovaskulär sjukdom får tillgång till PSK9-hämmare först, och att det finns en drift över tid i vilka som förskrivs PSK9-hämmare (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2018).

För att illustrera drift i förskrivning analyseras mer explicit förändringar i patientpopulationen för de två typer av läkemedel som studeras i TLVs pilotstudier. Målet är att belysa de metodproblem som kan uppstå vid sekventiell utvärdering och under vilka omständigheter dessa problem uppstår.

Underlagsrapporten har följande disposition. I nästa avsnitt ges en översikt av empiriska utvärderingsmetoder som utnyttjas inom nationalekonomisk forskning. I avsnitt 3 analyseras förekomsten av drift i förskrivningen av Entresto och PCSK9-hämmare med en diskussion om de antaganden som måste vara uppfyllda för att kunna identifiera kausala effekter med en förbestämd sekventiell utvärderingsmetod. I avsnitt 3 redovisas resultaten av en litteraturöversikt över studier som utnyttjar kvasiexperimentella utvärderingsmetoder.

Under arbetet har Gustav Svärdhagen varit forskningsassistent och bistått med statistiska bearbetningar och litteratursökningar. Sofie Gustafsson, Anders Viberg och Oscar Johansson på TLV har bestått med sakkunskap angående TLV och hur utvärdering och uppföljning av nya läkemedel genomförs. Författaren ansvarar själv för innehållet.

## 2 Ekonometriska metoder för att studera effekter av medicinska interventioner i klinisk praxis

För ett effektivt beslutsfattande inom hälso- och sjukvården behövs kunskap om vilka effekter som läkemedel och andra medicinska behandlingar har på individers hälsa; om det finns biverkningar; om värdet av behandlingseffekterna uppväger kostnaderna. Det finns metodologiska utmaningar kopplade till att trovärdigt mäta behandlingseffekter av medicinska interventioner, särskilt om tilldelningen av behandling inte är randomiserad. Inom nationalekonomisk forskning finns en betydande kunskap och erfarenhet av att använda ekonometriska utvärderingsmetoder i observationsdata, se exempelvis Angrist och Pischke (2010); Imbens och Wooldridge (2009) för översikter. I detta avsnitt ges en introduktion till det grundläggande metodologiska problemet vid utvärdering av behandlingseffekter och empiriska utvärderingsstrategier som kan användas för att lösa det.

### 2.1 Utvärderingsproblemet

Behandlingseffekten av ett läkemedel, eller någon annan typ av behandling, och utmaningen att mäta effekten, kan beskrivas med att det för en individ ( $i$ ) vid en given tidpunkt ( $t$ ) finns två eller fler handlingsval; exempelvis att individen tar ett läkemedel A eller att individen inte tar läkemedlet och förblir obehandlad.<sup>1</sup> Det finns därför två potentiella utfall för individen; dels ett hälsotillstånd då läkemedel A tas  $y_{1it}$ , dels ett hälsotillstånd då läkemedlet inte tas  $y_{0it}$ . De potentiella utfallen beskriver olika utfall, i detta fall olika hälsa, som beror på vilket handlingsalternativ som väljs. I varje valsituation finns åtminstone två potentiella utfall.

Den kausala effekten för individen av att ta läkemedel A i förhållande till alternativet att inte ta läkemedlet kan beskrivas som skillnaden i de potentiella utfallen för att ta respektive inte läkemedel A

$$\delta_{it} = y_{1it} - y_{0it}.$$

Behandlingseffekterna kan skilja sig mellan individer, men med information om behandlingseffekter över fördelningen av alla potentiella patienter har beslutsfattaren information om den genomsnittliga behandlingseffekten  $\delta$ .

Den metodologiska utmaningen vid utvärdering av kausala effekter är att det i varje enskild tidpunkt endast går att observera ett av utfallen: Antingen hälsotillståndet om läkemedel A tas eller hälsotillståndet om läkemedlet inte tas (Holland 1986). Utfallet för det handlingsalternativ som inte väljs kan däremot inte observeras: Vi vet inte vid vilket hälsa en person som tar läkemedlet skulle

---

<sup>1</sup> Alternativet till läkemedel A kan också vara ett annat läkemedel, och valet av behandling kan omfatta fler än två alternativ.

ha varit ifall personen inte givits behandlingen. Det grundläggande problemet för att besvara den kausala frågan är att viktig information saknas, och för att utvärdera behandlingseffekten krävs därför ett estimat av det kontrafaktiska utfallet; estimat som kan baseras på information för andra individer eller för samma individ i en annan tidpunkt.

Ett problem här är att det kan finnas systematiska skillnader i underliggande hälsa mellan individer som tar och inte tar läkemedlet; och det kan dessutom vara dessa skillnader som avgör att vissa är behandlade medan andra inte är behandlade. Läkare kan exempelvis skriva ut läkemedlet till patienter med störst förväntade hälsovinster, eller så kan patienter med biverkningar välja att inte ta läkemedlet. Direkta jämförelser mellan individer som tar respektive inte tar läkemedlet kan därför vara missvisande och fånga dels behandlingseffekten och dels en selektionseffekt, där selektionseffekten beskriver bakomliggande skillnader mellan behandlade och obehandlade patienter. Förekomsten av en selektionseffekt, eller selektionsbias, och hur stor den är beror på tilldelningsprocessen; dvs. vilka som tar läkemedlet

Det typiska sättet att hantera denna metodologiska utmaning är att använda randomisering. I en väl genomförd randomiserad studie kommer den slumpmässiga tilldelningen av behandling göra så att behandlade och obehandlade patienter i genomsnitt är lika med avseende på alla observerbara och icke-faktorer som påverkar de potentiella utfallen; såsom bakomliggande hälsa och faktorer som socioekonomisk status, kön, och ålder. De genomsnittliga skillnaderna i utfall mellan behandlade och obehandlade kommer då att beskriva den genomsnittliga behandlingseffekten för den population som studeras. Se exempelvis kapitel 2 i Angrist och Pischke (2009).

Det är emellertid inte alltid möjligt att randomisera tilldelningen av behandling på grund av etiska, praktiska eller ekonomiska skäl. För utvärderingar av behandlingseffekter tvingas man då att tillgripa observationsdata; dvs. data där den som ska utvärdera effekterna av en viss behandling inte kan påverka vem som blir behandlad, och använda andra typer av metoder för att hantera selektionsproblemet. Utmaningen i observationsdata är att i efterhand återskapa en experimentliknande situation där störfaktorerna balanseras mellan behandlade och obehandlade individer.

Tilldelning och val av behandling kan bero på olika faktorer. Om den beror på faktorer som är kända och som observeras i data kan selektionsproblemet hanteras genom att justera för dessa faktorer; exempelvis genom matchning och regressionsjustering. Om däremot tilldelning och val av behandling beror på faktorer som inte är kända eller som inte observeras i data kan kvasiexperimentella metoder som justerar för faktorer som inte observeras i

data användas för att hantera selektionsproblemet; exempelvis instrumentalvariabelanalys, regressionsdiskontinuitetsanalys och skillnad-i-förändringar.

Hur nära en randomiserad utvärdering går det att komma med observationsdata? Svaret beror på vad som avgör tilldelning och val av behandling i den aktuella kontexten och vilka data som finns tillgängliga. De olika metoderna bygger på olika antaganden som måste vara uppfyllda för att den kausala effekten av intresse ska kunna observeras och kräver olika typer av data. Valet av empirisk strategi är därför kontextberoende och beror på hur selectionen till behandling ser ut, om det finns kunskap om selektionsprocessen, om det finns andra slumpmässiga komponenter i tilldelningen av behandling som kan utnyttjas, och vilka data som finns tillgängliga.

## 2.2 Selektion på faktorer som är observerbara i data

I klinisk vardag finns vanligtvis systematiska skillnader i bakomliggande hälsa och förväntade behandlingseffekter mellan patienter som ges olika behandling, vilket innebär att patienters potentiella utfall är relaterade till deras behandlingsstatus. Men om det finns kunskap om vilka faktorer som bestämmer tilldelning och typ av behandling, och dessa faktorer kan observeras i data, är det möjligt att korrigera för dessa skillnader; dvs. för selektionsbias.

Om det finns en uppsättning observerbara variabler  $\mathbf{X}=(X_1, X_2, \dots, X_k)$ , där  $\mathbf{X}$  är en förteckning (vektor) som består av alla de faktorer som *både* är relaterade till utfallet och som påverkar tilldelningen av läkemedel A (såsom socioekonomisk status, ålder, kön och sjukdomsrelaterade faktorer), kommer behandlade och obehandlade patienter med samma värden på  $\mathbf{X}$  att vara jämförbara i alla relevanta avseenden. Mer specifikt kommer behandlade och obehandlade patienter med samma värden på  $\mathbf{X}$  i genomsnitt att ha samma potentiella utfall

$$(y_{1t}, y_{0t}) \parallel B \mid \mathbf{X}$$

där  $B$  anger behandlingsstatus. Detta villkor kallas ”Conditional independence assumption” (CIA) och innebär att givet  $\mathbf{X}$  kommer de potentiella utfallen inte att påverkas av om patienten är behandlad eller inte. Varje behandlad patient kan därför matchas med obehandlade patienter med samma värden på  $\mathbf{X}$ , och de genomsnittliga skillnaderna i utfall kommer att spegla behandlingseffekten av läkemedel A. Matchningsmetoden bygger förutom CIA även på att det finns behandlade och obehandlade patienter med samma värden på  $\mathbf{X}$ , dvs. ett överlapp i  $\mathbf{X}$ . Genom att betinga på  $\mathbf{X}$  åstadkoms med andra ord samma balansering av störfaktorer som skapas av en randomisering.



Med många observerbara och kontinuerliga variabler i förteckningen  $\mathbf{X}$  kan det vara svårt att exakt matcha behandlade och obehandlade patienter. I praktiken matchar man därför ofta behandlade och obehandlade patienter med samma ”propensity” för behandling; dvs. med samma sannolikhet att behandlas med läkemedel A, där sannolikheten bestäms av värdet på  $\mathbf{X}$  (Rosenbaum och Rubin 1983). Det finns en mängd olika sätt att implementera matchning, se exempelvis Imbens (2015) för en instruktion om olika sätt använda matchning i praktiken.

Även regressionsjustering bygger på antagandet om att alla faktorer som *både* är relaterade till utfallet och påverkar tilldelningen av läkemedel A är observerbara, och kan kontrolleras för; dvs. att CIA är uppfyllt. Trots att regressionsjustering lägger ett antal ytterligare antaganden på analysen (exempelvis en specifik funktionell form och extrapolerar till kombinationer av  $\mathbf{X}$  där det inte finns överlapp) bygger den ändå på samma identifierande antagande som matchning.

För en detaljerad beskrivning av metoder som hanterar selektion på faktorer som är observerbara i data, se exempelvis kapitel 3 i Angrist och Pischke (2009).

En allmän fråga att ställa sig vid denna typ av utvärderingsmetodik är om de faktorer som bestämmer tilldelning och val typ av behandling är kända, och om dessa faktorer kan observeras i data i den aktuella applikationen. Om inte kan det finnas risk för återstående selektionsproblem och att analysen inte fångar behandlingseffekten av intresse. Förutom institutionell kunskap om medicinska förhållanden finns också statistiska metoder som kan användas för att på statistisk väg bedöma om de observerbara faktorer som används för att välja ut kontrollgruppen är tillräckliga (se exempelvis Altonji, Elder, och Taber 2005; Oster 2017).

### 2.3 Selektion på faktorer som inte är observerbara i data

Om de faktorer som styr tilldelning av behandling inte är kända, eller om de inte observeras i data, kan kvasiexperimentella empiriska strategier som justerar för selektion på faktorer som inte är observerbara i data vara användbara. Men också dessa strategier bygger på identifierande antaganden som måste vara uppfyllda för att analysen ska fånga behandlingseffekten av intresse. Nedan följer en kort introduktion till tankarna bakom regressionsdiskontinuitetsanalys, skillnad-i-förändringar, och instrumentalvariabelanalys; se exempelvis Angrist och Pischke (2014) för mer detaljerade beskrivningar.

*Regressionsdiskontinuitetsanalys* är en metod som bygger på att det finns en kvantitativ diagnostisk variabel och att det vid ett specifikt värde på den

diagnostiska variabeln finns en diskret medicinsk beslutsregel – exempelvis en behandlingsrekommendation eller riktlinje – som gör att sannolikheten att bli behandlad förändras diskontinuerligt. Det kan exempelvis vara födelsevikt där barn under 1000 gram får särskilda insatser (Bharadwaj, Løken, och Neilson 2013; Almond m.fl. 2010; Shigeoka och Fushimi 2014) eller ett screeninginstrument där individer över en viss poäng ges tillgång till specifika interventioner (Dahlberg m.fl. 2016; Grönqvist m.fl. 2017).

Patienters bakomliggande hälsa (och även socioekonomiska förhållanden) kan förändras längs den diagnostiska variabeln, men för små skillnader är också skillnaden i bakomliggande hälsa i genomsnitt liten. Det innebär att för patienter precis under och precis över brytpunkten – exempelvis nyfödda som väger 999 respektive 1000 gram – i genomsnitt kommer att vara väldigt lika i alla avseenden förutom sannolikhet av att få tillgång till särskilda medicinska insatser. Behandlingseffekten av en intervention, eller ett läkemedel, kan därför utvärderas genom att utnyttja en diskret beslutsregel och jämföra patienter precis över och under brytpunkten. Skillnader i bakomliggande hälsa försvinner när patienter jämförs tillräckligt nära brytpunkten och det som skiljer dem åt är endast sannolikheten för behandling: För patienter på marginalen är det så gott som slumpmässigt om de blir behandlade.

För att regressionsdiskontinuitetsanalys trovärdigt ska identifiera behandlingseffekten för den aktuella interventionen är det viktigt att beslutsvariabeln; dvs. den kvantitativa diagnostiska variabeln, inte kan manipuleras för att påverka behandlingsstatus.<sup>2</sup> Det är också viktigt att andra medicinska insatser inte initieras vid samma brytpunkt, eller att andra bakomliggande riskfaktorer inte förändras diskret vid brytpunkten.

*Skilnad-i-förändringar* är en metod som utnyttjar longitudinella data för att justera för störfaktorer som inte varierar över tid. Metoden beräknar effekten av en medicinsk intervention genom att relatera genomsnittliga förändringar i utfall över tid för behandlingsgruppen – före och efter att interventionen initieras – med förändringar i utfall för en kontrollgrupp under samma tidsperiod; dvs. skillnaden i förändringar.

Metoden kan exempelvis användas för att utvärdera behandlingseffekten av nya läkemedel som börjar användas/förskrivs vid olika tidpunkter vid olika sjukhus. Genom att jämföra hälsoutfall på sjukhusen över tid (för den aktuella patientgruppen) – före och efter att den nya behandlingen implementeras – kommer alla konstanta (observerbara och icke-observerbara) sjukhusspecifika störfaktorer att subtraheras bort (t.ex. skillnader i utfall som beror på

---

<sup>2</sup> Shigeoka och Fushimi (2014) hittar exempelvis att ”för många” nyfödda i Japan har en födelsevikt precis under 1000 gram.

patientunderlag eller sjukhusets specialisering). Hur utfallen förändras över tid påverkas emellertid också av kalendertidseffekten (dvs. allmänna tidstrender och andra faktorer som förändras över tid), och jämförelsen över tid, före och efter att den nya behandlingen implementeras, fångar därför både behandlingseffekten och en kalendertidseffekt. Men genom att vissa sjukhus (ännu) inte implementerat den nya behandlingen är det möjligt att få ett mått på kalendertidseffekten, och därmed att separera behandlingseffekten från kalendertidseffekten genom att ta skillnader i förändring.

För att skillnad-i-förändringar trovärdigt ska identifiera behandlingseffekten av en medicinsk intervention är det centralt att utfallen för behandlingsgrupp och kontrollgrupp skulle följa samma allmänna utveckling över tid i avsaknad av interventionen; dvs. att de har samma kalendertidseffekt, och att eventuella avvikelser kan fångas av tidsvarierande kontrollvariabler. Detta villkor som måste vara uppfyllt kallas för det parallelltrendantagandet.

*Instrumentalvariabelanalys* är en metod som utnyttjar slumpmässig variation i tilldelning och val av behandling för att justera för störfaktorer. Även om behandlade och obehandlade patienter skiljer sig systematiskt med avseende på bakomliggande störfaktorer (såsom socioekonomisk status, ålder, kön och sjukdomsrelaterade faktorer) kan det finnas vissa slumpmässiga komponenter i tilldelningen av behandling; dvs. ett instrument. I instrumentalvariabelanalys utnyttjas den del av variationen i tilldelning där behandlade och obehandlade patienter är balanserade med avseende på störfaktorer.

Om det exempelvis finns skillnader i benägenheten att skriva ut ett visst läkemedel mellan läkare som i övrigt är lika – exempelvis för att de gör olika bedömningar eller har olika preferenser för behandling – och om det i praktiken är slumpmässigt vilken läkare man tilldelas när man söker vård, finns ett slumpmässigt element i tilldelningen av behandling. Sannolikheten att få en viss behandling påverkas då av vilken läkare patienten råkar få, och behandlingseffekten kan beräknas genom att jämföra skillnader i utfall för patienter som fått olika läkemedel pga. att de har olika läkare.<sup>3</sup>

Metoden bygger på att sannolikheten för en viss behandling faktiskt påverkas systematiskt av vilket läkare man får; dvs. att det finns skillnader i behandlingspraxis, och att läkare påverkar alla patienter i samma riktning. Metoden bygger också på att tilldelningen av läkare i praktiken är

---

<sup>3</sup> Behandlingseffekten gäller för de patienter vars behandling påverkas av läkares praxisskillnader. Praxisskillnader betyder inte nödvändigtvis att läkares alla patienter får den aktuella behandlingen. Vissa kan få behandlingen oavsett läkares preferens (pga. någon särskild medicinsk indikation) medan andra kanske aldrig får behandlingen (pga. biverkningar).

slumpmässig; dvs. inte är relaterad till andra faktorer som påverkar utfallet (socioekonomisk status, ålder, kön och sjukdomsrelaterade faktorer), och att läkaren inte påverkar hälsoutfallet på något annat sätt än via valet av behandling; exempelvis får inte praxisskillnader vara relaterade till systematiska skillnader i erfarenhet eller allmän skicklighet som också påverkar hälsoutfallet.

### 3 Uppföljning av Entresto och PCSK9-hämmare i klinisk vardag

Förändringar i hur läkemedel förskrivs, eller regionala skillnader i förskrivning, påverkar vilka behandlingseffekter som kan förväntas i den vardagliga kliniska verksamheten när behandlingseffekter är heterogena.

I en studie av PSK9-hämmare som TLV gjort noteras att tiden till sjukhusinläggning eller död var kortare för patienter som förskrevs Repatha strax efter introduktionen i augusti 2015, än för patienter som förskrevs Repatha först sex månader efter introduktionen eller senare. Som tänkbar förklaring lyfts att det kan finnas en drift över tid i hur PSK9-hämmare förskrivs, där det initialt var patienter med högst risk för kardiovaskulär sjukdom som fick tillgång till PSK9-hämmare. Det är emellertid svårt att säkert dra slutsatser om förskrivningsmönster från dessa resultat eftersom förändringar i utfall även kan bero på andra faktorer (exempelvis förskrivna dos, förändrad följsamhet, eller andra förändringar i hjärtsjukvården).

Förändringar i kompositionen av patienter som förskrivs kan skapa utmaningar för utvärderingar i klinisk vardag, eftersom den relevanta jämförelsegruppen förändras.

I detta avsnitt används två slags läkemedel, Entresto och PCSK9-hämmare, för att beskriva drift i förskrivning upp till tre år efter marknadsintroduktion, för att belysa de metodproblem som kan uppstå vid utvärdering med en förbestämd sekventiell utvärderingsdesign och under vilka omständigheter dessa problem kan uppstå.

Entresto är ett nytt läkemedel (av typen angiotensinreceptor–neprilysin-hämmare) som används vid behandling av kronisk hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion bland vuxna, för att minska risken för kardiovaskulär död och hjärtsviktsrelaterade sjukhusinläggningar. Entresto introducerades i början av 2016 och det fanns initialt en osäkerhet om risk-nytta-profiler (Landstingens samverkansmodell för läkemedel 2019). PCSK9-hämmare är i sin tur en ny generation av kolesterolsänkande läkemedel som används för att sänka kardiovaskulär risk för patienter med hyperkolesterolemi och aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom, som trots behandling med statin och ezetimib har kvarstående höga LDL-värden. Det finns två PCSK9-hämmare på marknaden, Repatha och Praluent som introducerades 2015 respektive 2016. Dessa läkemedel är också betydligt dyrare än statiner och ezetimib.

#### 3.1 Data och metod

För att beskriva drift i läkemedelsförskrivning i termer förskrivna individers underliggande sjuklighet utnyttjas matchade mikrodata från Socialstyrelsens läkemedelsregister och patientregister. Data innehöll vid leverans i maj 2020

uppdaterade uppgifter om läkemedelsförskrivningar och vårdtillfällen fram till och med 2018. Registren kan matchas på individnivå via pseudonymiserade personlöpsnummer som skapats av Socialstyrelsen: Ingen enskild individ kan därför identifieras i det utlämnade materialet.<sup>4</sup> Både läkemedelsregistret och patientregistret sammanställs för administrativa ändamål för att sammanställa statistik, uppföljningar, utvärderingar och kvalitetssäkringar.

Läkemedelsregistret innehåller information på individnivå om förskrivna receptbelagda läkemedel som hämtats ut på apotek med uppgifter om vilket läkemedel (ATC-kod), förskrivningsdatum och uthämningsdatum. ATC-koden klassificerar läkemedlen efter användningsområde och kemisk substans, enligt WHO:s nomenklatur. Läkemedelsregistret finns tillgängligt från juli 2005. Patientregistret innehåller information på individnivå om alla sjukhusinläggningar med uppgifter om diagnoser (huvuddiagnos och bidiagnoser), åtgärder och in- och utskrivningsdatum. Diagnoserna klassificeras enligt WHO:s klassificering ICD10. Patientregistret innehåller också motsvarande information för besök på specialistmottagning och dagsjukvård vid sjukhus. Uppgifter från patientregistret finns tillgängligt för projektet från år 2000.

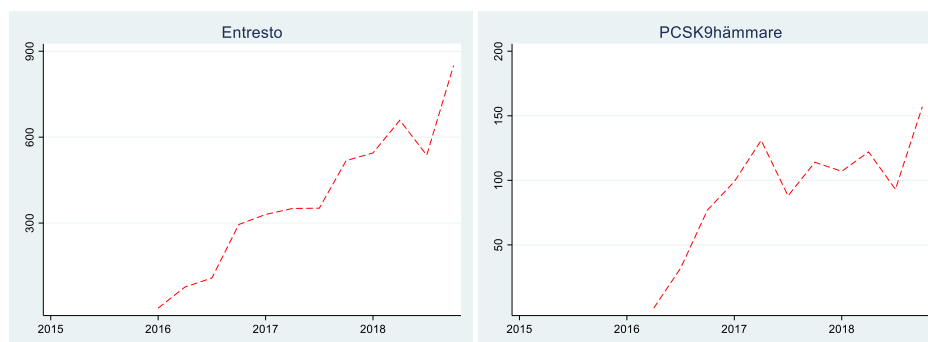
Studiepopulationen för Entresto består av alla de individer som förskrivits Entresto (ATC C09DX04) under perioden 2015–2018, och studiepopulationen för PCSK9-hämmare består av alla individer som förskrivits någon av de två PCSK9-hämmarna som finns på marknaden (Rephata eller Praluent ATC C10AX13 och C10AX14) under perioden 2015–2018. För varje individ definieras sedan en indextidpunkt då individen för första gången hämtar ut (expedieras) Entresto eller PCSK9-hämmare vid apotek. Individens sjuklighet beskrivs sedan baserat på tidigare öppen- och slutenvårdshändelser och annan läkemedelskonsumtion under de 5 år som närmast föregår indextidpunkten.<sup>5</sup> Här är det viktigt att poängtera att händelser (slutenvård, läkemedel och mortalitet) som inträffas efter indextidpunkten inte kan användas för att fånga eventuell drift i förskrivning eftersom dessa händelser kan vara del av läkemedlets effekt och hur läkemedlet används.

Fram till slutet av 2018 hade 4 625 individer fått Entresto utskrivet och 1 072 fått PCSK9-hämmare. I Figur 1 beskrivs antalet individer som påbörjar behandling med Entresto respektive PCSK9-hämmare över tid; dvs. i förhållande till indextidpunkten. Antalet individer som förskrevs de båda typerna av läkemedel är relativt litet under de första 6 månaderna efter lansering varefter användningen ökar.

---

<sup>4</sup> Projektet är godkänt av Etikprövningsmyndigheten Dnr 2019-06355.

<sup>5</sup> I något fall används även en längre tidsperiod.



Figur 1. Personer som för första gången förskrivs Entresto och PCSK9-hämmare i förhållande till tidpunkten då läkemedlen expedierades till individen första gången

### 3.2 Entresto

För att mäta förändringar i den underliggande sjuklighet bland dem som förskrivits Entresto används riskfaktorer för hjärtsvikt som kan identifieras i patientregistret.

Här utnyttjas information om vårdkontakter under de 5 år som föregår indextidpunkten, och diagnoser (både huvuddiagnos och bidiagnoser) för hjärtinfarkt (ICD10 I21); stroke (ICD10 I63); hypertoni och sammanhängande sjukdomar (ICD10 I10-I15); kranskärslsjukdom som medför otillräcklig blodtillförsel till hjärtat (ICD10 I20-I25); andra former av hjärtsjukdom (ICD10 I30-I52). Dessutom används specifikt information om vårdkontakter för ospecificerad hjärtinsufficiens (I50.9); högerhjärtsvikt (I50.0); vänsterhjärtsvikt (I50.1).

Entresto introducerades på den svenska marknaden under 2016 (första expediering i läkemedelsregister är 13 januari) och fram slutet av 2017 hade 2034 individer påbörjat behandling (varav 483 under 2016). I Tabell 1 jämförs skillnader för indikatorer på riskfaktorer mellan dem som sattes in på Entresto under 2016–2017 med dem som förskrevs 2018.<sup>6 7</sup>

Tabell 1. Sjuklighet mätt som öppen- och slutenvård de senaste 5 åren innan en individ första gången förskrivs Entresto bland dem som påbörjar behandling innan 2018 och under 2018

<sup>6</sup> Uppdelningen i perioden 2016–2017 och 2018 är godtycklig men skapar ungefär lika stora jämförelsegrupper, och i Tabell B2 i bilagan görs även jämförelser mellan år 2016 och 2017.

<sup>7</sup> Tabell B1 i bilagan redovisar motsvarande resultat då alla öppen och slutenvårdskontakter tre månader innan indextidpunkten exkluderats. Detta som en känslighetsanalys för att försöka rensa bort den sjukvård som hör till den sjukdomsepisod som ledde fram till förskrivningen av Entresto. Resultaten påverkas inte kvalitativt av att exkludera vård de 3 sista månaderna innan förskrivning.

	-2017	2018	P-värde
Ålder	67,662	69,022	<0,001
Andel män	0,804	0,786	0,142
Antal slutenvårdsdagar	21,371	19,056	0,004
Antal slutenvårdsdagar med diagnos för			
<i>Hjärtinfarkt</i>	5,974	6,248	0,58
<i>Stroke</i>	5,894	8,008	0,103
Antal slutenvårdsepisoder med diagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	1,603	1,545	0,494
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	2,400	1,814	<0,001
<i>Andra former av hjärtsjukdom</i>	4,253	3,275	<0,001
<i>Hjärtinsufficiens, ospecificerad</i>	2,409	1,907	<0,001
<i>Högerhjärtsvikt (akut) (kronisk)</i>	0,610	0,254	<0,001
<i>Vänsterhjärtsvikt (akut) (subakut)</i>	0,379	0,292	0,006
Antal av dessa diagnoser	2,591	2,473	0,001
Andel patienter med en slutenvårdsdiagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	0,481	0,494	0,377
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	0,488	0,454	0,019
<i>Andra former av hjärtsjukdom</i>	0,876	0,843	0,002
<i>Hjärtinsufficiens, ospecificerad</i>	0,713	0,676	0,008
<i>Högerhjärtsvikt (akut) (kronisk)</i>	0,224	0,133	<0,001
<i>Vänsterhjärtsvikt (akut) (subakut)</i>	0,191	0,174	0,155
Andel patienter med en öppen- eller slutenvårdsdiagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	0,548	0,565	0,275
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	0,541	0,504	0,012
<i>Andra former av hjärtsjukdom</i>	0,917	0,892	0,005
<i>Hjärtinsufficiens, ospecificerad</i>	0,858	0,821	0,001
<i>Högerhjärtsvikt (akut) (kronisk)</i>	0,352	0,240	<0,001
<i>Vänsterhjärtsvikt (akut) (subakut)</i>	0,319	0,298	0,139
Antal Individer	2 034	2 591	

Det finns ingen skillnad i ålder eller i andelen män för dem som förskrivs Entresto 2016–2017 och 2018. Tabell 1 visar dock att de individer som påbörjade sin behandling innan 2018 är något yngre, men att de också har fler



slutenvårdsdagar under de 5 föregående åren; däremot finns ingen statistiskt säkerställd skillnad i antalet vårddagar i hjärtinfarkt eller stroke över tid.

De individer som förskrivs Entresto innan 2018 har i genomsnitt fler slutenvårdsinläggningar med diagnos för kranskärlssjukdom (2,4 vs. 1,8), andra former av hjärtsjukdom (4,1 vs. 3,3), ospecificerad hjärtinsufficiens (2,4 vs. 1,9), högerhjärtsvikt (0,61 vs. 0,25), och vänsterhjärtsvikt (0,38 vs. 0,29) under de 5 föregående åren, jämfört med dem som påbörjar behandlingen under 2018. För hypertoni finns däremot ingen statistisk säkerställd skillnad. Individer som förskrivs Entresto innan 2018 har i genomsnitt också haft något fler av dessa diagnoser (hypertoni, kranskärlssjukdom, andra former av hjärtsjukdomar) under de senaste 5 åren.

Mönstret är likartat om man jämför den extensiva marginalen: En större andel individer, bland dem som förskrivs 2016–2017, har de senaste 5 åren en slutenvårdsdiagnos för kranskärlssjukdom (0,49 vs. 0,45), andra former av hjärtsjukdomar (0,88 vs. 0,83), ospecificerad hjärtinsufficiens (0,72 vs. 0,68), och högerhjärtsvikt (0,22 vs 0,13). För hypertoni och vänsterhjärtsvikt finns däremot inga statistiska skillnader mellan dem som förskrivs 2016–2017 och 2018. Samma mönster återfinns också om man lägger samman vårdtillfällen för öppen och slutenvård även om andelarna naturligtvis blir större.

Resultaten visar att individer för vilka Entresto initieras under 2016 eller 2017 har en högre sjuklighet, under de 5 år som föregår förskrivning, baserat på flera av de indikatorer för riskfaktorer som redovisas, än dem som förskrivs 2018. Skillnaderna är i flera fall måttliga. Tabell B2 i bilagan visar att dessa skillnader uppstår under den senare delen av perioden och att skillnaderna mellan 2016 och 2017 är små.

### 3.3 PCSK9-hämmare

PCSK9-hämmare används för att minska kardiovaskulär risk för patienter med hyperkolesterolemi och aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom. Ateroskleros är en starkt bidragande orsak till hjärt-kärlsjukdom och förhöjda kolesterolnivåer är en tydlig riskfaktor. För att mäta förändringar i den underliggande sjuklighet bland dem som förskrivits PCSK9-hämmare används indikatorer för olika riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom (inklusive organsvikt och förekomsten av diabetes) som kan identifieras i patientregistret och läkemedelsregistret.

Mer specifikt används information om vårdkontakter under de 5 år som föregår indextidpunkten, med diagnoser (både huvuddiagnos och bidiagnoser) för hjärtinfarkt (ICD10 I21); stroke (ICD10 I63); hypertoni och sammanhängande sjukdomar (ICD10 I10-I15); kranskärlssjukdom som medför

otillräcklig blodtillförsel till hjärtat (ICD10 I20-I25); sjukdomar i hjärnans kärl (ICD10 I60-I69); sjukdomar i blodkärlen (artärer, arterioler och kapillärer) (ICD10 I70-I79); fetma och andra övernäringstillstånd (ICD10 E65-E68); implantat och transplanterat i hjärta och kärl (ICD10 Z95); lipidrubbingar (ICD10 E78); Njursvikt (ICD10 N17-N19); cerebral ischemi och besläktade syndrom (ICD10 G45).

För att identifiera diabetes används dessutom information om förekomsten av diabetesdiagnos i öppen- och slutenvård för diabetes (ICD10 E10-E14) och förskrivning av diabetesläkemedel (ATC A10) under de 5 år som föregår indextidpunkten. Eftersom långvarig diabetes har en särskild betydelse för kardiovaskulär risk används förekomsten av diabetesdiagnos eller diabetesläkemedel 8–10 år innan indextidpunkten som en särskild indikator.

Det finns två PCSK9-hämmare på den svenska marknaden. Rephata sedan andra halvåret 2015 (första expediering i läkemedelsregistret 21 augusti 2015) och Praluent från början av 2016 (första expediering i läkemedelsregistret 15 mars 2016), men de ingick i läkemedelsförmånen först från 21 juni 2016 respektive 31 januari 2017, och då för patienter med LDL-värden över vissa gränsvärden. I analysen inkluderas enbart individer med expedieringar för respektive läkemedel efter att de ingår i läkemedelsförmånen. Det är också naturligt att jämföra förskrivningsmönster för dem som förskrivs före 2017 och under 2017–2018. Subventionsbegränsningarna ändrades sedan i januari 2019 till att bli mer generösa, varvid gränsvärdena sänktes till att även inkludera patienter med lägre LDL-värden, men detta gäller en perioden för vilken data inte finns tillgängligt projektet.

I Tabell 2 jämförs indikatorer på riskfaktorer för individer som påbörjade behandling med PCSK9-hämmare 2016 (110 individer) med dem som förskrevs under 2017–2018 (911 individer),<sup>8</sup> och det finns inga skillnader i ålder eller andel män mellan dem som förskrevs 2016 jämfört med 2017–2018.

Det finns heller inga statistiska skillnader i antalet slutenvårdsdagar i allmänhet, eller slutenvårdsdagar med hjärtinfarktsdiagnos eller stroke, under de senaste 5 föregående åren, bland dem som påbörjade behandlingen 2016 eller under 2017–2018.

De individer som förskrivs PCSK9-hämmare 2016 har i genomsnitt fler slutenvårdsinläggningar med diagnos för kranskärlssjukdom (2,8 vs. 1,8), sjukdomar i hjärnans kärl (0,22 vs. 0,11), implantat och transplanterat i hjärta och

---

<sup>8</sup> Tabell B3 i bilagan redovisar motsvarande resultat då alla öppen och slutenvårdskontakter tre månader innan indextidpunkten exkluderats. Detta som en känslighetsanalys för att försöka rensa bort den sjukvård som härrör till den sjukdomsepisod som ledde fram till förskrivningen av PCSK9-hämmare. Resultaten påverkas inte kvalitativt av att exkludera vård de 3 sista månaderna innan förskrivning.

kärl (1,8 vs. 1,0), lipidrubbningar (1,6 vs. 0,76) under de 5 föregående åren, jämfört med dem som påbörjar behandlingen under 2017–2018. För hypertoni, sjukdomar i blodkärlen, fetma och andra övernäringstillstånd, njursvikt, cerebral ischemi och besläktade syndrom finns däremot ingen statistisk säkerställd skillnad. De som sätts in på PCSK9-hämmare 2016 har i genomsnitt haft något fler av dessa diagnoser (hypertoni och sammanhängande sjukdomar, kranskärlssjukdom, sjukdomar i hjärnans kärl, sjukdomar i blodkärlen, fetma och andra övernäringstillstånd, implantat och transplanterat i hjärta och kärl, lipidrubbningar, njursvikt, cerebral ischemi och besläktade syndrom) under de senaste 5 åren (2,4 vs. 1,9).

Mönstret är likartat om man jämför andelen individer i slutenvård för olika diagnoser den senaste 5 åren. En högre andel av dem som sätts in på PCSK9-hämmare under 2016 har en slutenvårdsdiagnos för kranskärlssjukdom (0,72 vs. 0,59), sjukdomar i hjärnans kärl (0,10 vs. 0,06); implantat och transplanterat i hjärta och kärl (0,51 vs. 0,41); lipidrubbningar (0,50 vs. 0,38). Mönstret finns även kvar när man lägger samman vårdtillfällen för öppen och slutenvård.

Förekomsten av diabetes bland dem som förskrivs PCSK9-hämmare skiljer sig inte över tid. Det gäller även andelen med långvarig diabetes (minst 8 år) över tid.

Resultaten tyder på att den underliggande sjukligheten – indikatorer för kranskärlssjukdom, sjukdomar i hjärnans kärl, implantat och transplanterat i hjärta och kärl, lipidrubbningar – till viss del är högre bland individer som påbörjar behandling med PCSK9-hämmare under 2016 jämfört med dem som startade behandling under 2017-2018.<sup>9</sup> Det kan även noteras att den förändring i subventionsbegränsningar som genomfördes i januari 2019, innebär att patientpopulation troligtvis förändras då individer med lägre LDL-nivåer ges tillgång till PCSK9-hämmare.

---

<sup>9</sup> Tabell B4 visar att det inte finns skillnader i riskfaktorer mellan patienter som förskrivs PCSK9-hämmare 2017 och 2018.

Tabell 2. Sjuklighet mätt som öppen- och slutenvård de senaste 5 åren innan en individ första gången förskrivs PCSK9-hämmare bland dem som påbörjar behandling 2016 och 2017 eller senare

	2016	2017-	P-värde
Ålder	63,177	62,733	0,688
Andel män	0,626	0,552	0,149
Antal slutenvårdsdagar	11,537	9,665	0,257
Antal slutenvårdsdagar med diagnos för			
<i>Hjärntinfarkt</i>	4,968	5,277	0,755
<i>Stroke</i>	11,909	7,318	0,383
Antal slutenvårdsepisoder med diagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	1,5	1,141	0,127
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	2,845	1,811	0,001
<i>Sjukdomar i hjärnans kärl</i>	0,218	0,108	0,052
<i>Sjukdomar i blodkärlen</i>	0,118	0,091	0,614
<i>Fetma och andra övernäringstillstånd</i>	0,036	0,06	0,646
<i>Implantat och transplanterat i hjärta och kärl</i>	1,863	1,013	0,001
<i>Lipidrubbingar</i>	1,6	0,758	<0,001
<i>Njursvikt</i>	0,237	0,111	0,142
<i>Cerebral ischemi och besläktade syndrom</i>	0,054	0,03	0,224
Antal av dessa diagnoser	2,355	1,945	0,013
Andel patienter med en slutenvårdsdiagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	0,455	0,394	0,222
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	0,718	0,594	0,011
<i>Sjukdomar i hjärnans kärl</i>	0,1	0,058	0,088
<i>Sjukdomar i blodkärlen</i>	0,036	0,044	0,713
<i>Fetma och andra övernäringstillstånd</i>	0,009	0,028	0,249
<i>Implantat och transplanterat i hjärta och kärl</i>	0,509	0,405	0,036
<i>Lipidrubbingar</i>	0,5	0,378	0,013
<i>Njursvikt</i>	0,036	0,043	0,751
<i>Cerebral ischemi och besläktade syndrom</i>	0,036	0,026	0,544
Andel patienter med en öppen- eller slutenvårdsdiagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	0,518	0,487	0,542
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	0,728	0,639	0,067
<i>Sjukdomar i hjärnans kärl</i>	0,128	0,072	0,038
<i>Sjukdomar i blodkärlen</i>	0,064	0,074	0,676

	2016	2017-	P-värde
<i>Fetma och andra övernäringstillstånd</i>	0,045	0,05	0,857
<i>Implantat och transplanterat i hjärta och kärl</i>	0,628	0,539	0,079
<i>Lipidrubbingar</i>	0,709	0,611	0,044
<i>Njursvikt</i>	0,054	0,047	0,734
<i>Cerebral ischemi och besläktade syndrom</i>	0,054	0,032	0,216
Diabetes	0,191	0,225	0,416
Långvarig Diabetes 8-10 år	0,091	0,096	0,877
Antal Individer	110	911	

### 3.4 Konsekvens för utvärdering

I avsnitten ovan visas att det kan finnas en drift i förskrivning av läkemedel efter att de introduceras på marknaden. Detta exemplifierades med att riskfaktorer för hjärtsvikt förändras över tid bland dem som påbörjar behandling med Entresto, och att riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom förändras bland de individer som sätts in på PCSK9-hämmare. En förändring över tid av den population som behandlas i vardaglig klinisk praxis innebär en utmaning vid utvärdering av behandlingseffekter med en sekventiell utvärderingsdesign där jämförelsegruppen är förspecificerad och patienter successivt flödar in i studiepopulationen.

Den förspecificerade sekventiella utvärderingsmetoden kan beskrivas med att ett nytt läkemedel A introduceras på marknaden, och där en jämförelsegrupp för läkemedel A skapas med hjälp av medicinsk expertis innan läkemedlet introduceras. Denna jämförelsegrupp ska representera den patientgrupp för vilken läkemedlet A kommer att användas men som istället får den tidigare standardbehandlingen, läkemedel B. Utvärderingen av behandlingseffekter för läkemedel A (relativt läkemedel B) görs sedan successivt genom att vid fasta avstämningpunkter jämföra utfallen för de patienter som hittills behandlats med läkemedel A och patienterna i jämförelsegruppen.<sup>10</sup> Se även beskrivning i TLVs pilot (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2018)

Metoden bygger på att den förbestämda jämförelsegruppen kan väljas ut på basis av observerbara variabler  $\mathbf{X}=(X_1, X_2, \dots, X_k)$  där  $\mathbf{X}$  är en förteckning (vektor) av alla de faktorer som både är relaterade till utfallet och som påverkar tilldelningen av läkemedel A – såsom ålder, kön och sjukdomsrelaterade faktorer. Betingat på variablerna  $\mathbf{X}$  är det slumpmässigt om individen tilldelas

<sup>10</sup> Utfallen för jämförelsegruppen kan antingen mätas vid samma tillfälle som utfallet för patienter med läkemedel A mäts, alternativt i en för-period innan läkemedel A introducerats.

läkemedel A eller B. De som behandlas med Läkemedel A och jämförelsegruppen är med andra ord lika med avseende på de observerbara variablerna i  $\mathbf{X}$ . Jämförelsegruppen beskriver därför det kontrafaktiska utfallet för de patienter som behandlas med läkemedel A, och de genomsnittliga skillnaderna i utfall mellan patienter som behandlats med läkemedel A och patienterna jämförelsegruppen ( $E(Y_A) - E(Y_B)$ ) beskriver det behandlings-effekten i klinisk vardag.<sup>11 12</sup>

Hur påverkas denna utvärderingsmodell om det över tid finns en drift i förskrivningen så att kompositionen av dem som får det nya läkemedlet A förändras med avseende på exempelvis ålder, kön, eller sjukdomsrelaterade faktorer?

Om kompositionen av patienter som använder läkemedel A förändras är den förbestämda jämförelsegruppen inte längre direkt representativ för dem som använder läkemedlet. Men detta behöver inte nödvändigtvis vara ett problem för utvärderingen om förändringen av patientkompositionen för läkemedel A kan beskrivas i de dimensioner som fångas upp av de observerbara variabler  $\mathbf{X}$  som används för att konstruera jämförelsegruppen. Exempelvis kan det vara 30 procent av patienterna i den fördefinierade jämförelsegruppen, och dem som initialt förskrivs läkemedel A, som har sjukdomsfaktor 1, men att denna andel stiger till 60 procent för de patienter som förskrivs läkemedel A vid en senare uppföljningstidpunkt. Genom att vikta om jämförelsegruppen – där individer med sjukdomsindikator 1 ges mer vikt – kan jämförelsegruppen emellertid förändras så att den även kan beskriva det kontrafaktiska utfallet för dem som förskrivs läkemedel A vid den senare utvärderingstidpunkten.<sup>13</sup> Det måste göras en bedömning i det enskilda fallet om en observerad drift i förskrivning

---

<sup>11</sup> Under antagandet att det finns en förteckning  $\mathbf{X}=(X_1, X_2, \dots, X_k)$  av variabler för vilka det gäller att de potentiella utfallen är oberoende av behandlingsstatus, kan behandlingseffekten fångas genom att jämföra patienter som har samma ”propensity score”, där propensity score beräknas som sannolikheten att behandlas med läkemedel A för varje värde på  $\mathbf{X}$  (Rosenbaum och Rubin 1983), och där det finns ett överlapp i sannolikheten att behandlas mellan de som behandlas med läkemedel A och B (Heckman, Lalonde och Smith 1999).

<sup>12</sup> En allmän fråga att ställa sig vid denna typ av utvärderingsmetodik – ifall läkemedel A har visat sig bättre än läkemedel B vid kliniska prövningar – är varför patienter fortfarande behandlas med läkemedel B, och om de observerbara variablerna  $\mathbf{X}$  fullt ut beskriver tilldelningen av läkemedel A, eller finns det andra observerbara eller icke-observerbara faktorer också har betydelse för användning av läkemedel A. Om så är fallet och det inte säkert att jämförelsegruppen som tas fram med hjälp av  $\mathbf{X}$  beskriver det kontrafaktiska utfallet. Förutom medicinsk kunskap finns det också statistiska metoder som kan användas för att på statistisk väg bedöma om de observerbara faktorer som används för att välja ut den förbestämda jämförelsegruppen är tillräckliga (se exempelvis (Altonji, Elder, och Taber 2005; Oster 2017).

<sup>13</sup> I termer av en en matchningsmodell med propensity score kan detta beskrivas som att en given uppsättning  $\mathbf{X}$  ger olika sannolikheter för behandling vid olika uppföljningstidpunkter, och att utvärderingsmodellen måste ta hänsyn till detta.

fångas upp av de observerbara variabler  $\mathbf{X}$  som används för att konstruera jämförelsegruppen eller ej.

Mer problematiskt är det om det finns en drift i förskrivning i dimensioner som inte fångas av de observerbara variabler  $\mathbf{X}$  som används för att konstruera jämförelsegruppen; dvs. om tilldelningen av läkemedel A vid en senare uppföljningstidpunkt beskrivs av variabler i en förteckning (vektor)  $\mathbf{X}_0$  som inte är samma variabler som i  $\mathbf{X}$ . Exempelvis, om ingen patient med sjukdomsfaktor 2 initialt förskrivs läkemedel A eller ingår i den förspecifierade jämförelsegruppen (och där sjukdomsfaktor 2 inte ingår för att beskriva jämförelsegruppen) men där 30 procent av patienterna som vid en senare jämförelsepunkt har sjukdomsfaktor 2.

Det går då inte att vikta om den förbestämda jämförelsegruppen för att den ska beskriva det kontrafaktiska utfallet: För patienter som förskrivs läkemedel A med sjukdomsindikator 2, vid det senare uppföljningstillfället, finns det inga jämförbara individer i den förbestämda jämförelsegruppen. Genomsnittliga skillnader i utfall mellan patienter som behandlats med läkemedel A och jämförelsegruppen kommer då inte att nödvändigtvis att beskriva behandlingseffekten i klinisk vardag.

Det är därför viktig att den utvärderingsmetod som används är tillräckligt flexibel för att hantera en eventuell drift i förskrivning av läkemedel där kompositionen av dem som behandlas i klinisk praxis succesivt förändras. Jämförelsegruppen måste kunna förändras/justeras så att den beskriver det kontrafaktiska utfallet för dem som behandlas genom att vikta om olika delgrupper och inkludera nya dimensioner som kan beskriva tilldelningen av behandlingen.

## 4 Litteraturgenomgång

Nya medicinska interventioner utvärderas vanligtvis i RCTn, men det kan finnas behov av att komplettera resultaten från dessa med evidens om hur effektiva behandlingar är när de implementeras i klinisk vardag, hur kostnader utvecklas över tid, och om förekomsten av eventuella biverkningar som uppträder på längre sikt. Det finns ett behov av utvärderingar som baseras på RWD.

Idealt skulle man därför vilja randomisera tilldelningen av behandling även i klinisk praxis och sedan följa upp effekter i register (se Hofmann m.fl. 2017; Yndigegn m.fl. 2018 för exempel och diskussion om pragmatisk randomisering i register). Men utmaningen för utvärderingar av effekter i klinisk vardag är att tilldelningen av behandling vanligtvis inte är slumpmässig: Patienter som ges alternativa behandlingar kan systematiskt skilja sig åt och behöver därför inte vara direkt jämförbara.

För att generera den evidens om behandlingseffekter av medicinska interventioner i klinisk praxis med observationsdata, som efterfrågas för beslutsfattande, krävs utvärderingsmetoder som gör det möjligt att justera för selektionsbias (se sektion 2). I en översikt av observationsstudier som använder läkemedelregistret 2005-2014 finner Wallerstedt och Hoffmann (2017) att endast ett fåtal effektstudier bedöms ha en låg bias. Det är viktigt att ha en balanserad bild av de metodologiska utmaningar som finns med RWD, och det kan därför finnas ett värde av att lyfta fram exempel på empiriska utvärderingsstrategier som har använts i olika applikationer.

I detta avsnitt görs en litteratursökning med syfte att ge en översikt av observationsstudier av behandlingseffekter (publicerade 2014-2020) som explicit använder en utvärderingsmetodik som hanterar selektion. Särskilt fokus ligger på studier som använder kvasiexperimentella utvärderingsstrategier som hanterar selektion på faktorer som inte kan observeras i data. Litteratursökningen syftar däremot inte till att rapportera resultat från utvärderingar av behandlingseffekter för enskilda medicinska insatser.

### 4.1 Metod

En litteratursökning har gjorts i PubMed (med avseende på titel och abstract) där de söktermer som användes relaterar till tre övergripande kriterier.

Det *första* kriteriet är typ av data, och här selekteras observationsstudier eller studier som använder RWD. Det är *andra* kriteriet selekterar studier som syftar till att mäta behandlingseffekter. Det *tredje* kriteriet är metodologisk ansats, och här selekteras studier som explicit använder metoder för att hantera



selektion. Här görs också en uppdelning mellan studier som använder metoder som (a) justerar för selektion baserat på *observerbara faktorer* (exempelvis Matchning och regressionsjustering) och (b) metoder som justerar för selektion baserat på *icke-observerbara faktorer* (exempelvis instrumentalvariabelanalys, regressionsdiskontinuitetsanalys, eller skillnad-i-förändringar).

De tre sökkriterierna kombineras sedan i en gemensam sökning, och den fullständiga beskrivningen av sökmetoden i termer av sökord och olika kombinationer återfinns i Tabell B6 i bilagan.

För alla studier som hittas görs sedan en initial genomläsning av titel och abstract och i detta steg exkluderas studier som inte klassificeras som effektstudier av läkemedel eller andra medicinska interventioner. Här exkluderas exempelvis studier som studerar effekter av egenavgifter inom hälso- och sjukvård alternativt utvärdera huruvida nya läkarrutiner är kostnadseffektiva. I detta steg exkluderas även metastudier och RCT-studier.

För de studier som använder metoder som justerar för selektion baserat på icke-observerbara faktorer görs sedan en mer noggrann genomläsning för att sortera bort de studier som inte använde sig av någon av de aktuella metoderna. Här exkluderas ytterligare några studier där den metodologiska ansatsen är oklar.

#### 4.2 Resultat

Litteratursökningen efter effektstudier som nyttjar observationsdata som försöker korrigera för selektion på *observerbara faktorer* (matchningsmetoder och regressionsjustering) ger 272 studier. Efter att ha sorterat bort studier som inte klassificeras vara effektstudier av läkemedel eller medicinska interventioner återstår 180 studier. På motsvarande finner litteratursökningen 142 effektstudier med observationsdata som använder metoder som söker justera för selektion på *icke-observerbara faktorer* (instrumentalvariabelanalys, regressionsdiskontinuitetsanalys, eller skillnad-i-förändringar). När studier som inte är effektstudier av läkemedel eller andra medicinska interventioner har exkluderats återstår 29 studier. Resultatet av litteratursökning beskrivs i Tabell B6 i bilagan.

Efter en noggrann genomläsning av de 29 studier som använder metoder som justerar för selektion på icke-observerbara faktorer exkluderas ytterligare 15 där den metodologiska ansatsen är oklar. Till de återstående 16 studier som identifierades i litteratursökningen tillkommer ytterligare 5 studier som uppfyller sökkriterierna men som hittades på andra sätt. Totalt ger denna del av litteratursökningen 21 effektstudier, där 12 studerar effekter av läkemedel och 9 studerar effekter av andra typer av medicinska interventioner och

behandlingsregler. Av de 21 studierna använder 3 en regressionsdiskontinuitetsanalys (Bor m.fl. 2017; Jensen och Wüst 2015; Smith m.fl. 2015); 16 instrumentalvariabelanalys (Columbo m.fl. 2018; Davies m.fl. 2018; Desai m.fl. 2018; Hamilton m.fl. 2019; Hawley m.fl. 2019; Malla m.fl. 2017; Prentice m.fl. 2015; Pöttgen m.fl. 2013; Safley m.fl. 2015; Simpson m.fl. 2017; Slade m.fl. 2017; Steingrub m.fl. 2014; Tagami m.fl. 2015; Taylor m.fl. 2017; Walker m.fl. 2016); och 2 skillnad-i-förändringar (Gerdisch m.fl. 2018; Keating m.fl. 2014). Dessa studier beskrivs mer detaljerat i Tabell B7 i bilagan.

#### 4.2.1 Regressionsdiskontinuitetsanalys

I en intressant applikation av regressionsdiskontinuitetsanalys studeras effekterna av omedelbar antiretroviral behandling (ART) i förhållande till senarelagd behandling för HIV-patienter på patienternas följsamhet till uppföljningen inom HIV-vården (Bor m.fl. 2017). Det intressanta med studien är att den utnyttjar att det finns en kontinuerlig laboratoriemätt diagnostisk variabel, CD4-värdet i blodet, och att det (i Sydafrika) finns behandlingsriktlinjer som anger att ART ska initieras för patienter med en CD4-nivå under ett visst gränsvärde,  $CD4 < 350$  cells/ $\mu$ l. Att det finns en diskret beslutsregel i form av en behandlingsrekommendation leder här till att patienter precis under gränsvärdet har 25 procentenheters större sannolikhet att få ART, än dem med värden precis över gränsvärdet, något som utnyttjas för utvärderingen. Den kausala effekten av ART beräknas genom att jämföra utfallet för patienter just under och över gränsvärdet (där hänsyn tas till hur mycket sannolikheten för ART förändras). Även om patienter kan skilja sig i sjuklighet och riskfaktorer längs den diagnostiska beslutsvariabeln (CD4-värdet) försvinner dessa skillnader när patienter jämförs tillräckligt nära brytpunkten: Det enda som då skiljer dem åt är sannolikheten för behandling. För patienter på marginalen är det så gott som slumpmässigt om de blir behandlade eller inte, något som förstärks av potentiella mätfel i CD4-värdet som kan beror på faktorer såsom rumstemperatur, mätinstrument och variation i blodprover.

För att analysen ska vara valid är det viktigt att beslutsvariabeln, dvs. provtagningen och analys av CD4-värdet, inte kan manipuleras för att påverka behandlingsstatus; att andra bakomliggande riskfaktorer inte förändras diskret vid brytpunkten; och att andra medicinska insatser inte initieras vid brytpunkten. Om dessa antaganden är uppfyllda fångar analysen behandlingseffekten av ART lokalt för patienter med  $CD4 < 350$  cells/ $\mu$ l som behandlas tack vare beslutsregeln.

Att utnyttja beslutsregler/behandlingsriktlinjer längs kontinuerliga diagnostiska variabler kan ge verkningsfulla möjligheter att utvärdera medicinska interventioner. I andra applikationer som inte utvärderar enskilda medicinska interventioner har exempelvis brytpunkter i födelsevikt inom neonatalvården (Bharadwaj, Løken, och Neilson 2013; Almond m.fl. 2010; Shigeoka och Fushimi 2014) eller värden på ett screeninginstrument (Dahlberg m.fl. 2016; Grönqvist m.fl. 2017) använts.

I de andra två studierna som använder regressionsdiskontinuitetsanalys i litteratursökningen görs jämförelser över tid där beslutsvariabeln mäts som födelsedatum. Smith m.fl. (2015) studerar effekter av HPV-vaccin genom att utnyttja införandet av ett vaccinationsprogram för HPV (i Ontario, Kanada) där flickor i 8 klass födda 1 januari 1994 eller senare hade 45 procents högre sannolikhet att bli vaccinerade än flickor födda 1993 eller tidigare. Jensen och Wüst (2015) studerar effekter av kejsarsnitt för foster som ligger i säte och utnyttjar förändrade behandlingsriktlinjer (i Danmark) som infördes 4 december 2000. Som följd av de ändrade riktlinjerna ökade sannolikheten för kejsarsnitt för denna grupp med omkring 12 procent.

För att studierna ska vara valida, och resultaten trovärdiga, är ett viktigt krav att behandlingsstatus inte kan påverkas genom att beslutsvariabeln manipuleras. I detta fall kan inte födelsedatum manipuleras ifall kunskap om interventionen inte var känd vid fertilitetsbeslutet (och förlossningen). Men om interventionen innefattar själva förlossningen finns däremot en större risk för att födelsedatumet kan manipuleras; det gäller också om kalendertid för behandling används som beslutsvariabel. En annan risk när tid används som beslutsvariabel – särskilt vid naturliga brytpunkter i tid såsom (halv-) årsskiften – är att andra insatser eller reformer äger rum samtidigt, vilket kan leda till bias. Ytterligare en skillnad mot HIV-exemplet (ovan) är att beslutsvariabeln, tid, inte har någon klinisk betydelse för utfallet. Analysen är i princip en före–efter jämförelse som görs lokalt i samband förändringen i policy. Fördelen med detta är att allmänna tidstrender och andra faktorer som förändras över tid har begränsat utrymme att påverka resultaten. Men nackdelen kan vara att uppföljningsperioden är kortsiktig och möjligen inte fångar långsiktiga förändringar när behandlingsrutiner hunnit stabiliseras, vilket begränsar den externa validiteten.<sup>14</sup>

Huruvida de villkor som krävs för att regressionsdiskontinuitetsanalys ska ge trovärdiga resultat är uppfyllda beror på den aktuella kontexten där de

---

<sup>14</sup> Se Hausman och Rapson (2018) för en diskussion om hur regressionsdiskontinuitetsanalys kan implementeras då beslutsvariabeln är tid.

enskilda studierna genomförs, och är något som noga måste motiveras och empiriskt beläggas.

#### 4.2.2 Skillnad-i-förändringar

Litteratursökningen identifierar två studier som använder skillnad-i-förändringar för att identifiera behandlingseffekter. Gerdisch m.fl. (2018) studerar effekten av "second generation microplegia delivery system" (MPS2) mot traditionella kardioplegimedel (TK) vid hjärtkirurgi, genom att utnyttja att spridning av nya medicinska innovationer sker gradvis. Alla sjukhus implementerar inte MPS2 samtidigt, vilket innebär att den typ av behandling en patient får – MPS2 eller TK – beror på när och var hen undergår hjärtkirurgi. I analysen jämförs förändringar i utfall på sjukhusnivå före och efter sjukhusen implementerar MPS2. Denna jämförelse fångar dels behandlingseffekten och dels andra faktorer som förändras över tid, och där de tidsvarierande faktorernas betydelse kan bestämmas genom att utnyttja motsvarande jämförelser över tid för de sjukhus som (ännu) inte infört MPS2. Effekten av att använda MPS2 istället för TK kan därmed erhållas genom att ta skillnader-i-förändringar mellan sjukhus som implementerar och som (ännu) inte implementerat MPS2.

För att analysen ska vara valid och fånga den kausala effekten av intresse måste antagandet om parallella trender vara uppfyllt; dvs. att utfallen för de sjukhus som implementerat, och dem som (ännu) ej implementerat MPS2, i genomsnitt skulle följt samma trend ifall MPS2 inte införts. Detta innebär att beslutet att införa MPS2 vid en viss tidpunkt inte får vara relaterat till andra faktorer som påverkar hur utfallen utvecklas över tid; exempelvis att sjukhus som inför MPS2 skulle vara teknologiledare och även införa andra relaterade medicinska innovationer; att fallblandningen eller patientkompositionen förändras samtidigt, eller att MPS2 införs som en respons till att sjukhuset har försämrade resultat inom hjärtkirurgin.

I den andra studien som använder skillnad-i-förändringar, Keating m.fl. (2014), studeras om androgendeprivationsterapi (ADT) för prostatacancerpatienter med diabetes försämrar patienters diabetesstatus. För patienter med ADT skapas en matchad (PSM) jämförelsegrupp som inte behandlas med ADT; dvs. varje ADT-patient matchas med en likvärdig patient med avseende på exempelvis ålder och komorbiditet vid diagnosticering av prostatacancer/initiering av ADT. I analysen jämförs sedan förändringen i HbA1c från det ursprungliga värdet strax innan det att ADT initieras och fram till olika uppföljningstidpunkter. Denna förändring fångar dels effekten av ADT dels den naturliga utvecklingen av HbA1c över tid för personer med

diabetes. Motsvarande förändring för den matchade jämförelsegruppen, från diagnosticering till de olika uppföljningstidpunkterna fångar enbart den naturliga utvecklingen av HbA1c över tid, så genom att ta skillnaden-i-förändring mellan behandlings- och jämförelsegrupp kan effekten av ADT isoleras. Även i denna studie bygger trovärdigheten i resultaten på att antagandet om parallella trender är uppfyllt. Här används en explicit matchningsstrategi för att göra det troligt att jämförelsegruppen och gruppen av behandlade skulle följt samma trend i utfall i avsaknad av ADT.

Om antagandet om parallella trender kan antas vara uppfyllt, eller inte, beror på den aktuella kontexten där skillnader-i-förändringar används, och det är upp till den enskilda studien att noggrant motivera och empiriskt belägga att villkoren är uppfyllda och resultaten trovärdiga.

#### 4.2.3 Instrumentalvariabelanalys

Bland de effektstudier i litteratursökningen, som utnyttjar instrumentalvariabelanalys för att fånga behandlingseffekter, använder de flesta något mått på läkarpreferens (Davies m.fl. 2018; Hawley m.fl. 2019; Prentice m.fl. 2015; Taylor m.fl. 2017; Walker m.fl. 2016; Yeh m.fl. 2014) eller sjukhuspreferens eller regional variation (Columbo m.fl. 2018; Desai m.fl. 2018; Hamilton m.fl. 2019; Safley m.fl. 2015; Slade m.fl. 2017; Steingrub m.fl. 2014; Tagami m.fl. 2015) som instrument. Här utnyttjas att det finns skillnader i medicinsk praxis; dvs. att sannolikheten att få en viss behandling beror på vilken läkare patienten möter eller vid vilket sjukhus patienten blir behandlad.

Ett första villkor för att läkarpreferens ska kunna användas som ett instrument är att läkare med preferens för en viss behandling styr sannolikheten att patienten får behandlingen, och att alla patienter som läkaren möter påverkas i samma riktning.<sup>15</sup> I de flesta av de studier som använder denna strategi operationaliseras läkares preferenser med deras förskrivnings-/behandlingsmönster bland tidigare patienter.

Ett andra villkor är att läkarpreferenser enbart påverkar utfallet via val av behandling. Det innebär dels att patientegenskaper som påverkar utfallet (morbiditet, ålder, socioekonomisk status) inte får vara relaterade till läkares behandlingspreferenser; dvs. att tilldelningen av läkare i praktiken måste vara så gott som slumpmässig. Och dels att läkares behandlingspreferenser inte får vara relaterade till andra egenskaper hos läkaren som styr utfallet; exempelvis erfarenhet eller benägenhet till andra kopplade behandlingsval.

---

<sup>15</sup> Det betyder inte nödvändigtvis att läkares alla patienter får den aktuella behandlingen. Vissa kan få behandlingen oavsett läkares preferens (pga. någon särskild medicinsk indikation) medan andra kanske aldrig får behandlingen (pga. biverkningar).

Om dessa två antaganden är uppfyllda; dvs. att läkarpreferensen styr sannolikheten för handling och att det inte finns någon annan kanal genom vilket läkarpreferenser påverkar behandling än valet av behandling, fångar metoden behandlingseffekten av den aktuella behandlingen, i förhållande till alternativet, för de patienter vars behandling styrs av läkarens preferenser.

Medan det första antagandet kan testas, är inte det andra antagandet direkt testbart, och det är upp till den enskilda studien att motivera och försöka empiriskt belägga att instrumentet inte påverkar utfallet genom någon annan kanal än via behandlingsvalet. I detta fall betyder det att tilldelningen av läkare i praktiken är slumpmässig och att läkarens behandlingspreferens inte är relaterat till erfarenhet, specialisering eller andra delar av den erhållna vårdens innehåll och kvalitet. Här kan det vara viktigt att ge en förståelse för varför det finns skillnader i läkarens preferenser och behandlingspraxis.

För de studier som använder sjukhuspreferens eller geografisk variation som instrument krävs på motsvarande sätt att sjukhusets benägenhet att utföra en viss behandling (eller förskriva ett visst läkemedel) inte får vara relaterat till patientrelaterade faktorer som påverkar utfallet (exempelvis morbiditet och socioekonomisk status) bland patienterna i sjukhusets upptagningsområde, och inte heller vara relaterat till skillnader i behandlingskvalitet mellan sjukhus. Validiteten av instrument som används är kontextberoende och måste noga motiveras i den enskilda studien. Ur en svensk kontext kan man exempelvis vara orolig att nya läkemedel och nya behandlingsmetoder i större utsträckning används vid mer specialiserade sjukhus som också har en annan komposition av patienter vilket skulle påverka resultatens trovärdighet.

En intressant studie i detta sammanhang är Yeh m.fl. (2014) som studerar effekten av läkemedelsavgivande stent (DES) vid perkutan koronarintervention (PCI), och kombinerar skillnad-i-förändringar med instrumentalvariabelanalys. Här utnyttjas att implementeringen av DES sker olika fort i olika områden av Massachusetts. Sannolikheten att bli behandlad med DES vid PCI beror både på när och var PCI:n genomförs, vilket också är det som används som instrument. För att instrumentet inte ska påverka utfallet via någon annan kanal än via DES krävs att tajmingen för när DES implementeras i praktiken är slumpmässig dvs. att underliggande trender i utfall inte är relaterade till när DCI implementeras i vården, samt att inga andra behandlingar implementeras samtidigt. I många fall kan detta vara mindre restriktiva antaganden.

Ytterligare en typ av instrument som används av åtminstone en av de studier som identifieras i litteratursökningen är veckodag för vårdkontakt/inläggning på sjukhus (Malla m.fl. 2017). Om patienten inte kan styra vilken veckodag hen läggs in akut och om bemanningen – och därmed vilka

behandlingsalternativ som är möjliga – också varierar över veckodag finns en slumpmässig komponent i vilket vård patienten erhåller. Även (Bhattacharya, Shaikh, och Vytlacil 2008; 2012) använder en liknande strategi för att utvärdera effekten av Swan-Ganz-kateterisering. Men även om veckodag sjukinläggning skulle vara slumpmässig krävs – för att strategin ska vara valid – att veckodag för inläggning inte påverkar utfallet via någon annan kanal än just den aktuella behandlingen.

## 5 Diskussion

Inom nationalekonomisk forskning finns en betydande kunskap och erfarenhet av att använda ekonometriska utvärderingsmetoder för att mäta kausala effekter i observationsdata, där olika strategier används för att antingen korrigera för observerbara eller icke-observerbara störfaktorer beroende på kontext och tillgång på data. Dessa metoder används ofta i nationalekonomisk forskning, men mer sällan i medicinska tillämpningar; det gäller särskilt metoder som söker korrigera för selektion på *icke-observerbara faktorer*.

En litteratursökning i PubMed finner 180 effektstudier av läkemedel eller medicinska interventioner som försöker korrigera för selektion på *observerbara faktorer* (matchningsmetoder och regressionsjustering), och 29 söker justera för selektion på *icke-observerbara faktorer* (instrumentalvariabelanalys, regressionsdiskontinuitet, eller skillnad-i-förändringar).

Genom tvärvetenskapligt samarbete som kombinerar medicinsk, hälsoekonomisk och nationalekonomisk forskning kan det därför vara möjligt att analysera viktiga frågor på nya sätt.

De olika metodologiska ansatserna att utvärdera effekter av medicinska interventioner (läkemedel och behandlingar) i klinisk vardag med observationsdata vilar på olika antaganden och kräver olika typer data. Valet av empirisk strategi för att utvärdera är därför kontextberoende och beror på hur selektionen till behandling ser ut, om det finns kunskap om selektionsprocessen, om det finns andra slutmässiga komponenter i tilldelningen behandlingen som kan utnyttjas, och vilka data som finns tillgängliga.



## Referenser

- Almond, Douglas, Joseph J. Doyle, Amanda E. Kowalski, och Heidi Williams. 2010. "Estimating Marginal Returns to Medical Care: Evidence from At-Risk Newborns". *The Quarterly Journal of Economics* 125 (2): 591–634. <https://doi.org/10.1162/qjec.2010.125.2.591>.
- Altonji, Joseph G., Todd E. Elder, och Christopher R. Taber. 2005. "Selection on Observed and Unobserved Variables: Assessing the Effectiveness of Catholic Schools". *Journal of Political Economy* 113 (1): 151–84. <https://doi.org/10.1086/426036>.
- Angrist, Joshua D., och Jörn-Steffen Pischke. 2009. *Mostly Harmless Econometrics: An Empiricist's Companion*. 1 edition. Princeton: Princeton University Press.
- . 2010. "The Credibility Revolution in Empirical Economics: How Better Research Design Is Taking the Con out of Econometrics". *Journal of Economic Perspectives* 24 (2): 3–30. <https://doi.org/10.1257/jep.24.2.3>.
- . 2014. *Mastering 'Metrics: The Path from Cause to Effect*. With French flaps Edition. Princeton ; Oxford: Princeton University Press.
- Bharadwaj, Prashant, Katrine Vellesen Løken, och Christopher Neilson. 2013. "Early Life Health Interventions and Academic Achievement". *American Economic Review* 103 (5): 1862–91. <https://doi.org/10.1257/aer.103.5.1862>.
- Bhattacharya, Jay, Azeem M. Shaikh, och Edward Vytlacil. 2008. "Treatment Effect Bounds under Monotonicity Assumptions: An Application to Swan-Ganz Catheterization". *The American Economic Review* 98 (2): 351–56.
- . 2012. "Treatment effect bounds: An application to Swan-Ganz catheterization". *Journal of Econometrics* 168 (2): 223–43. <https://doi.org/10.1016/j.jeconom.2012.01.001>.
- Bor, Jacob, Matthew P. Fox, Sydney Rosen, Atheendar Venkataramani, Frank Tanser, Deenan Pillay, och Till Bärnighausen. 2017. "Treatment Eligibility and Retention in Clinical HIV Care: A Regression Discontinuity Study in South Africa". *PLOS Medicine* 14 (11): e1002463. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002463>.
- Columbo, Jesse A., Pablo Martinez-Camblor, Todd A. MacKenzie, Douglas O. Staiger, Ravinder Kang, Philip P. Goodney, och A. James O'Malley. 2018. "Comparing Long-Term Mortality After Carotid Endarterectomy vs Carotid Stenting Using a Novel Instrumental Variable Method for Risk Adjustment in Observational Time-to-Event Data". *JAMA Network Open* 1 (5): e181676–e181676. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1676>.
- Dahlberg, Matz, Kevin Mani, Mattias Öhman, och Anders Wanhainen. 2016. "Health Information and Well-Being: Evidence from an Asymptomatic

- Disease". 2016:2. Working Paper Series. Department of Economics, Uppsala University. <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-274543>.
- Davies, Neil M., Gemma M. J. Taylor, Amy E. Taylor, Timothy Jones, Richard M. Martin, Marcus R. Munafò, Frank Windmeijer, och Kyla H. Thomas. 2018. "The Effects of Prescribing Varenicline on Two-Year Health Outcomes: An Observational Cohort Study Using Electronic Medical Records". *Addiction (Abingdon, England)* 113 (6): 1105–16. <https://doi.org/10.1111/add.14146>.
- Desai, Rishi J., Mufaddal Mahesri, Younathan Abdia, Julie Barberio, Angela Tong, Dongmu Zhang, Panagiotis Mavros, Seoyoung C. Kim, och Jessica M. Franklin. 2018. "Association of Osteoporosis Medication Use After Hip Fracture With Prevention of Subsequent Nonvertebral Fractures: An Instrumental Variable Analysis". *JAMA Network Open* 1 (3): e180826. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0826>.
- Eichler, Hans-Georg, Nicola Bedlington, Mathieu Boudes, Jacqueline C. Bouvy, André W. Broekmans, Francesca Cerreta, Stuart D. Faulkner, m.fl. 2019. "Medicines Adaptive Pathways to Patients: Why, When, and How to Engage?" *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 105 (5): 1148–55. <https://doi.org/10.1002/cpt.1121>.
- Gerdisch, Marc W., Scott Robinson, Guy David, Stephanie Makepeace, Michael P. Ryan, och Candace Gunnarsson. 2018. "Clinical and Economic Benefits of Advanced Microplegia Delivery System in Cardiac Surgery: Evidence from 250 Hospitals". *Journal of Comparative Effectiveness Research* 7 (7): 673–83. <https://doi.org/10.2217/ce-2018-0011>.
- Grossman, Michael. 1972. "On the Concept of Health Capital and the Demand for Health". *Journal of Political Economy* 80 (2): 223–55.
- Grönqvist, Erik, Anna Norén, Anna Sjögren, och Helena Svaleryd. 2017. "Auditing Mothers: The Effect of Targeted Alcohol Prevention on Infant Health and Maternal Behavior". 2017:19. Working Paper Series. IFAU - Institute for Evaluation of Labour Market and Education Policy. [https://ideas.repec.org/p/hhs/ifauwp/2017\\_019.html](https://ideas.repec.org/p/hhs/ifauwp/2017_019.html).
- Hamilton, Gavin M., Manoj M. Lalu, Reva Ramlogan, Gregory L. Bryson, Faraj W. Abdallah, Colin J. L. McCartney, och Daniel I. McIsaac. 2019. "A Population-Based Comparative Effectiveness Study of Peripheral Nerve Blocks for Hip Fracture Surgery". *Anesthesiology* 131 (5): 1025–35. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002947>.
- Hausman, Catherine, och David S. Rapson. 2018. "Regression Discontinuity in Time: Considerations for Empirical Applications". *Annual Review of Resource Economics* 10 (1): 533–52. <https://doi.org/10.1146/annurev-resource-121517-033306>.
- Hawley, Samuel, M. Sanni Ali, René Cordtz, Lene Dreyer, Christopher J. Edwards, Nigel K. Arden, Cyrus Cooper, Andrew Judge, Kimme

- Hyrich, och Daniel Prieto-Alhambra. 2019. "Impact of TNF Inhibitor Therapy on Joint Replacement Rates in Rheumatoid Arthritis: A Matched Cohort Analysis of BSRBR-RA UK Registry Data". *Rheumatology (Oxford, England)* 58 (7): 1168–75. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key424>.
- Hofmann, Robin, Stefan K. James, Tomas Jernberg, Bertil Lindahl, David Erlinge, Nils Witt, Gabriel Arefalk, m.fl. 2017. "Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction". *The New England Journal of Medicine* 377 (13): 1240–49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706222>.
- Holland, Paul W. 1986. "Statistics and Causal Inference". *Journal of the American Statistical Association* 81 (396): 945–60. <https://doi.org/10.2307/2289064>.
- Imbens, Guido W. 2015. "Matching Methods in Practice: Three Examples". *Journal of Human Resources* 50 (2): 373–419. <https://doi.org/10.3368/jhr.50.2.373>.
- Imbens, Guido W., och Jeffrey M. Wooldridge. 2009. "Recent Developments in the Econometrics of Program Evaluation". *Journal of Economic Literature* 47 (1): 5–86.
- Jensen, Vibeke Myrup, och Miriam Wüst. 2015. "Can Caesarean Section Improve Child and Maternal Health? The Case of Breech Babies". *Journal of Health Economics* 39 (januari): 289–302. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2014.07.004>.
- Keating, Nancy L., Pang-Hsiang Liu, A. James O'Malley, Stephen J. Freedland, och Matthew R. Smith. 2014. "Androgen-Deprivation Therapy and Diabetes Control among Diabetic Men with Prostate Cancer". *European Urology* 65 (4): 816–24. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.02.023>.
- Landstingens samverkansmodell för läkemedel. 2019. "Entresto (sakubitril/valsartan) vid hjärtsvikt". NT-rådets yttrande till regionerna. [https://janusinfo.se/download/18.4910c811168fba2837846ac3/1550644063529/Sakubitril-valsartan-\(Entresto\)-190219.pdf](https://janusinfo.se/download/18.4910c811168fba2837846ac3/1550644063529/Sakubitril-valsartan-(Entresto)-190219.pdf).
- Makady, Amr, Renske ten Ham, Anthonius de Boer, Hans Hillege, Olaf Klungel, och Wim Goettsch. 2017. "Policies for Use of Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA): A Comparative Study of Six HTA Agencies". *Value in Health* 20 (4): 520–32. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.12.003>.
- Malla, Lucas, Rafael Perera-Salazar, Emily McFadden, och Mike English. 2017. "Comparative Effectiveness of Injectable Penicillin versus a Combination of Penicillin and Gentamicin in Children with Pneumonia Characterised by Indrawing in Kenya: A Retrospective Observational Study". *BMJ Open* 7 (11): e019478. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019478>.

- Oster, Emily. 2017. "Unobservable Selection and Coefficient Stability: Theory and Evidence". *Journal of Business & Economic Statistics* 0 (0): 1–18. <https://doi.org/10.1080/07350015.2016.1227711>.
- Prentice, Julia C., Paul R. Conlin, Walid F. Gellad, David Edelman, Todd A. Lee, och Steven D. Pizer. 2015. "Long-Term Outcomes of Analogue Insulin Compared with NPH for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus". *The American Journal of Managed Care* 21 (3): e235-243.
- Pöttgen, C., W. Eberhardt, B. Graupner, D. Theegarten, T. Gauler, L. Freitag, J. Abu Jawad, m.fl. 2013. "Accelerated Hyperfractionated Radiotherapy within Trimodality Therapy Concepts for Stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Cancer: Markedly Higher Rate of Pathologic Complete Remissions than with Conventional Fractionation". *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 49 (9): 2107–15. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.030>.
- Rosenbaum, Paul R., och Donald B. Rubin. 1983. "The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects". *Biometrika* 70 (1): 41–55. <https://doi.org/10.1093/biomet/70.1.41>.
- Safley, David M., Lakshmi Venkitachalam, Kevin F. Kennedy, och David J. Cohen. 2015. "Impact of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Contemporary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes: Insights From the National Cardiovascular Data Registry". *JACC. Cardiovascular Interventions* 8 (12): 1574–82. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.04.031>.
- Shigeoka, Hitoshi, och Kiyohide Fushimi. 2014. "Supplier-Induced Demand for Newborn Treatment: Evidence from Japan". *Journal of Health Economics* 35 (maj): 162–78. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2014.03.003>.
- Simpson, Colin R., Nazir I. Lone, Kimberley Kavanagh, Chris Robertson, Jim McMennamin, Beatrix von Wissmann, Eleftheria Vasileiou, m.fl. 2017. "Evaluating the Effectiveness, Impact and Safety of Live Attenuated and Seasonal Inactivated Influenza Vaccination: Protocol for the Seasonal Influenza Vaccination Effectiveness II (SIVE II) Study". *BMJ Open* 7 (2): e014200. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014200>.
- Slade, Eric P., Danielle R. Jahn, William T. Regenold, och Brady G. Case. 2017. "Association of Electroconvulsive Therapy With Psychiatric Readmissions in US Hospitals". *JAMA Psychiatry* 74 (8): 798–804. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1378>.
- Smith, Leah M., Jay S. Kaufman, Erin C. Strumpf, och Linda E. Lévesque. 2015. "Effect of Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Clinical Indicators of Sexual Behaviour among Adolescent Girls: The Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study". *CMAJ* 187 (2): E74–81. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140900>.

- Steingrub, Jay S., Tara Lagu, Michael B. Rothberg, Brian H. Nathanson, Karthik Raghunathan, och Peter K. Lindenauer. 2014. "Treatment with Neuromuscular Blocking Agents and the Risk of In-Hospital Mortality among Mechanically Ventilated Patients with Severe Sepsis". *Critical Care Medicine* 42 (1): 90–96.  
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31829eb7c9>.
- Tagami, Takashi, Hiroki Matsui, Kiyohide Fushimi, och Hideo Yasunaga. 2015. "Supplemental Dose of Antithrombin Use in Disseminated Intravascular Coagulation Patients after Abdominal Sepsis". *Thrombosis and Haemostasis* 114 (3): 537–45.  
<https://doi.org/10.1160/TH15-01-0053>.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. 2018. "Uppföljning av läkemedelsanvändning och behandlingseffekter i klinisk vardag". Diarienummer 03381/2018. <https://www.tlv.se/om-oss/om-tlv/rapporter/arkiv/2018-12-21-uppfoljning-av-lakemedelsanvandning-och-behandlingseffekter-i-klinisk-vardag.html>.
- . 2020a. "Begränsad subvention - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV". Text. 2020. </beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention.html>.
- . 2020b. "Uppföljningsbeslut - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV". Text. 2020. </beslut/beslut-lakemedel/uppfoljningsbeslut.html>.
- Taylor, Gemma M. J., Amy E. Taylor, Kyla H. Thomas, Timothy Jones, Richard M. Martin, Marcus R. Munafö, Frank Windmeijer, och Neil M. Davies. 2017. "The Effectiveness of Varenicline versus Nicotine Replacement Therapy on Long-Term Smoking Cessation in Primary Care: A Prospective Cohort Study of Electronic Medical Records". *International Journal of Epidemiology* 46 (6): 1948–57.  
<https://doi.org/10.1093/ije/dyx109>.
- Walker, Venexia M., Neil M. Davies, Tim Jones, Patrick G. Kehoe, och Richard M. Martin. 2016. "Can Commonly Prescribed Drugs Be Repurposed for the Prevention or Treatment of Alzheimer's and Other Neurodegenerative Diseases? Protocol for an Observational Cohort Study in the UK Clinical Practice Research Datalink". *BMJ Open* 6 (12): e012044. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012044>.
- Wallerstedt, Susanna M., och Mikael Hoffmann. 2017. "Evaluating Beneficial Drug Effects in a Non-Interventional Setting: A Review of Effectiveness Studies Based on Swedish Prescribed Drug Register Data". *British Journal of Clinical Pharmacology* 83 (6): 1309–18.  
<https://doi.org/10.1111/bcp.13206>.
- Yeh, Robert W., Samip Vasaiwala, Daniel E. Forman, Treacy S. Silbaugh, Katya Zelevinski, Ann Lovett, Sharon-Lise T. Normand, och Laura Mauri. 2014. "Instrumental Variable Analysis to Compare Effectiveness of Stents in the Extremely Elderly". *Circulation*.

*Cardiovascular Quality and Outcomes* 7 (1): 118–24.

<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000476>.

Yndigejn, Troels, Robin Hofmann, Tomas Jernberg, och Chris P. Gale. 2018. "Registry-Based Randomised Clinical Trial: Efficient Evaluation of Generic Pharmacotherapies in the Contemporary Era". *Heart (British Cardiac Society)* 104 (19): 1562–67. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312322>.

## Bilaga

Tabell B1. Sjuklighet 5 år till 3 månader innan första förskrivning av Entresto bland individer som förskrivs innan 2018 och under 2018

	--2017	2018	P-värde
Antal slutenvårdsdagar	18,062	15,941	0,004
Antal slutenvårdsdagar med diagnos för			
<i>Hjärtinfarkt</i>	5,452	5,37	0,862
<i>Stroke</i>	5,325	6,905	0,188
Antal slutenvårdsepisoder med diagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	1,407	1,335	0,344
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	2,12	1,568	<0,001
<i>Andra former av hjärtsjukdom</i>	3,639	2,744	<0,001
<i>Hjärtinsufficiens, ospecificerad</i>	1,99	1,534	<0,001
<i>Högerhjärtsvikt (akut) (kronisk)</i>	0,56	0,231	<0,001
<i>Vänsterhjärtsvikt (akut) (subakut)</i>	0,304	0,215	0,002
Antal av dessa diagnoser	2,389	2,19	<0,001
Andel patienter med en slutenvårdsdiagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	0,455	0,453	0,916
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	0,457	0,417	0,007
<i>Andra former av hjärtsjukdom</i>	0,809	0,745	<0,001
<i>Hjärtinsufficiens, ospecificerad</i>	0,635	0,573	<0,001
<i>Högerhjärtsvikt (akut) (kronisk)</i>	0,209	0,123	<0,001
<i>Vänsterhjärtsvikt (akut) (subakut)</i>	0,158	0,129	0,006
Andel patienter med en öppen- eller slutenvårdsdiagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	0,525	0,527	0,911
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	0,516	0,473	0,003
<i>Andra former av hjärtsjukdom</i>	0,866	0,817	<0,001
<i>Hjärtinsufficiens, ospecificerad</i>	0,802	0,751	<0,001
<i>Högerhjärtsvikt (akut) (kronisk)</i>	0,339	0,227	<0,001
<i>Vänsterhjärtsvikt (akut) (subakut)</i>	0,29	0,259	0,015
Antal Individer	2 034	2 591	

Tabell B2. Sjuklighet de senaste 5 åren innan första förskrivning av Entresto bland individer som förskrivs -2016, 2017 och 2018

	2016	2017	2018
Ålder	66,4	68,0	69,0
Andel män	0,830	0,796	0,787
Antal slutenvårdsdagar	20,977	21,494	19,056
Antal slutenvårdsdagar med diagnos för			
<i>Hjärtinfarkt</i>	6,269	5,893	6,248
<i>Stroke</i>	4,882	6,247	8,009
Antal slutenvårdsepisoder med diagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	1,671	1,582	1,545
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	2,406	2,398	1,814
<i>Andra former av hjärtsjukdom</i>	4,756	4,097	3,274
<i>Hjärtinsufficiens, ospecificerad</i>	2,640	2,338	1,907
<i>Högerhjärtsvikt (akut) (kronisk)</i>	0,797	0,551	0,254
<i>Vänsterhjärtsvikt (akut) (subakut)</i>	0,389	0,376	0,292
Antal av dessa diagnoser	2,576	2,595	2,473
Andel patienter med en slutenvårdsdiagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	0,474	0,484	0,494
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	0,487	0,489	0,453
<i>Andra former av hjärtsjukdom</i>	0,882	0,874	0,843
<i>Hjärtinsufficiens, ospecificerad</i>	0,696	0,718	0,676
<i>Högerhjärtsvikt (akut) (kronisk)</i>	0,265	0,211	0,133
<i>Vänsterhjärtsvikt (akut) (subakut)</i>	0,182	0,193	0,174
Andel patienter med en öppen- eller slutenvårdsdiagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	0,540	0,551	0,564
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	0,545	0,540	0,504
<i>Andra former av hjärtsjukdom</i>	0,923	0,915	0,892
<i>Hjärtinsufficiens, ospecificerad</i>	0,859	0,857	0,821
<i>Högerhjärtsvikt (akut) (kronisk)</i>	0,404	0,336	0,240
<i>Vänsterhjärtsvikt (akut) (subakut)</i>	0,284	0,329	0,298
Antal Individer	483	1551	2591



Tabell B3. Sjuklighet mätt som öppen- och slutenvård 5 år till 3 månader innan en individ första gången förskrivs PCSK9-hämmare bland dem som påbörjar behandling 2016 och 2017 eller senare

	2016	2017-	P-värde
Ålder	63,186	62,742	0,689
Andel män	0,626	0,552	0,149
Antal slutenvårdsdagar	10,773	8,944	0,254
Antal slutenvårdsdagar med diagnos för			
<i>Hjärtinfarkt</i>	4,806	4,803	0,998
<i>Stroke</i>	10,636	5,728	0,27
Antal slutenvårdsepisoder med diagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	1,427	1,054	0,1
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	2,7	1,623	0
<i>Sjukdomar i hjärnans kärl</i>	0,191	0,1	0,096
<i>Sjukdomar i blodkärlen</i>	0,1	0,078	0,653
<i>Fetma och andra övernäringstillstånd</i>	0,036	0,051	0,76
<i>Implantat och transplanterat i hjärta och kärl</i>	1,764	0,884	0
<i>Lipidrubbingar</i>	1,472	0,655	0
<i>Njursvikt</i>	0,209	0,097	0,141
<i>Cerebral ischemi och besläktade syndrom</i>	0,054	0,025	0,123
Antal av dessa diagnoser	2,264	1,787	0,004
Andel patienter med en slutenvårdsdiagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	0,436	0,366	0,153
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	0,691	0,553	0,006
<i>Sjukdomar i hjärnans kärl</i>	0,072	0,055	0,446
<i>Sjukdomar i blodkärlen</i>	0,036	0,037	0,96
<i>Fetma och andra övernäringstillstånd</i>	0,009	0,026	0,269
<i>Implantat och transplanterat i hjärta och kärl</i>	0,509	0,369	0,004
<i>Lipidrubbingar</i>	0,464	0,332	0,006
<i>Njursvikt</i>	0,028	0,04	0,527
<i>Cerebral ischemi och besläktade syndrom</i>	0,036	0,023	0,394
Andel patienter med en öppen- eller slutenvårdsdiagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	0,5	0,458	0,402
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	0,7	0,605	0,052
<i>Sjukdomar i hjärnans kärl</i>	0,109	0,071	0,143
<i>Sjukdomar i blodkärlen</i>	0,064	0,071	0,797

	2016	2017-	P-värde
<i>Fetma och andra övernäringstillstånd</i>	0,045	0,047	0,935
<i>Implantat och transplanterat i hjärta och kärl</i>	0,628	0,512	0,023
<i>Lipidrubbingar</i>	0,672	0,572	0,043
<i>Njursvikt</i>	0,045	0,046	0,976
<i>Cerebral ischemi och besläktade syndrom</i>	0,045	0,03	0,41
<b>Antal Individer</b>	<b>110</b>	<b>911</b>	

Tabell B4. Sjuklighet mätt som öppen- och slutenvård de senaste 5 åren innan en individ första gången förskrivs PCSK9-hämmare bland dem som påbörjar behandling 2016, 2017, och 2018

	2016	2017	2018
Ålder	63,193	62,300	63,145
Andel män	0,626	0,566	0,540
Antal slutenvårdsdagar	11,536	9,361	9,939
Antal slutenvårdsdagar med diagnos för			
<i>Hjärntinfarkt</i>	4,968	5,286	5,269
<i>Stroke</i>	11,909	8,214	5,750
Antal slutenvårdsepisoder med diagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	1,500	1,155	1,127
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	2,845	1,775	1,843
<i>Sjukdomar i hjärnans kärl</i>	0,218	0,127	0,092
<i>Sjukdomar i blodkärlen</i>	0,118	0,130	0,056
<i>Fetma och andra övernäringstillstånd</i>	0,036	0,074	0,046
<i>Implantat och transplanterat i hjärta och kärl</i>	1,864	0,979	1,044
<i>Lipidrubbingar</i>	1,600	0,868	0,658
<i>Njursvikt</i>	0,236	0,081	0,138
<i>Cerebral ischemi och besläktade syndrom</i>	0,055	0,025	0,033
Antal av dessa diagnoser	2,355	1,963	1,929
Andel patienter med en slutenvårdsdiagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	0,455	0,377	0,409
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	0,718	0,579	0,608
<i>Sjukdomar i hjärnans kärl</i>	0,100	0,065	0,052
<i>Sjukdomar i blodkärlen</i>	0,036	0,063	0,027
<i>Fetma och andra övernäringstillstånd</i>	0,009	0,030	0,025
<i>Implantat och transplanterat i hjärta och kärl</i>	0,509	0,405	0,405
<i>Lipidrubbingar</i>	0,500	0,417	0,342
<i>Njursvikt</i>	0,036	0,037	0,048
<i>Cerebral ischemi och besläktade syndrom</i>	0,036	0,023	0,029
Andel patienter med en öppen- eller slutenvårdsdiagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	0,500	0,431	0,482
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	0,700	0,588	0,620
<i>Sjukdomar i hjärnans kärl</i>	0,109	0,086	0,056

	2016	2017	2018
<i>Sjukdomar i blodkärlen</i>	0,064	0,083	0,058
<i>Fetma och andra övernäringstillstånd</i>	0,045	0,039	0,054
<i>Implantat och transplanterat i hjärta och kärl</i>	0,627	0,500	0,524
<i>Lipidrubbingar</i>	0,673	0,586	0,559
<i>Njursvikt</i>	0,045	0,039	0,052
<i>Cerebral ischemi och besläktade syndrom</i>	0,045	0,028	0,033
Diabetes	0,191	0,234	0,217
Långvarig Diabetes 8-10 år	0,091	0,093	0,098
<b>Antal Individer</b>	<b>110</b>	<b>432</b>	<b>479</b>

Tabell B5. Sjuklighet mätt som öppen- och slutenvård de senaste 5 åren innan en individ första gången förskrivs PCSK9-hämmare bland dem som påbörjar behandling innan 2017 och 2017 eller senare inklusive dem som expedierats innan Rephata och Praluent ingick i läkemedelförmänen

	2016	2017-	P-värde
Ålder	62,0	62,7	0,472
Andel män	0,649	0,552	0,028
Antal slutenvårdsdagar	10,975	9,665	0,352
Antal slutenvårdsdagar med diagnos för			
<i>Hjärtinfarkt</i>	4,711	5,277	0,511
<i>Stroke</i>	16,285	7,318	0,068
Antal slutenvårdsepisoder med diagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	1,218	1,141	0,697
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	2,323	1,811	0,038
<i>Sjukdomar i hjärnans kärl</i>	0,205	0,108	0,048
<i>Sjukdomar i blodkärlen</i>	0,105	0,091	0,746
<i>Fetma och andra övernäringstillstånd</i>	0,025	0,06	0,404
<i>Implantat och transplanterat i hjärta och kärl</i>	1,472	1,013	0,025
<i>Lipidrubbingar</i>	1,41	0,758	0
<i>Njursvikt</i>	0,18	0,111	0,329
<i>Cerebral ischemi och besläktade syndrom</i>	0,037	0,03	0,652
Antal av dessa diagnoser	2,056	1,945	0,43
Andel patienter med en slutenvårdsdiagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	0,366	0,394	0,509
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	0,64	0,594	0,274
<i>Sjukdomar i hjärnans kärl</i>	0,087	0,058	0,165
<i>Sjukdomar i blodkärlen</i>	0,044	0,044	0,981
<i>Fetma och andra övernäringstillstånd</i>	0,006	0,028	0,106
<i>Implantat och transplanterat i hjärta och kärl</i>	0,441	0,405	0,393
<i>Lipidrubbingar</i>	0,46	0,378	0,049
<i>Njursvikt</i>	0,037	0,043	0,747
<i>Cerebral ischemi och besläktade syndrom</i>	0,025	0,026	0,912
Andel patienter med en öppen- eller slutenvårdsdiagnos för			
<i>Hypertonisjukdomar</i>	0,441	0,487	0,278
<i>Ischemiska hjärtsjukdomar</i>	0,646	0,639	0,863
<i>Sjukdomar i hjärnans kärl</i>	0,105	0,072	0,132

	2016	2017-	P-värde
<i>Sjukdomar i blodkärlen</i>	0,062	0,074	0,573
<i>Fetma och andra övernäringstillstånd</i>	0,031	0,05	0,309
<i>Implantat och transplanterat i hjärta och kärl</i>	0,572	0,539	0,447
<i>Lipidrubbingar</i>	0,677	0,611	0,108
<i>Njursvikt</i>	0,062	0,047	0,421
<i>Cerebral ischemi och besläktade syndrom</i>	0,037	0,032	0,721
Diabetes	0,149	0,225	0,030
Långvarig Diabetes 8-10 år	0,069	0,096	0,271
Antal Individer	161	911	

Tabell B6. Resultatrapport från litteratursökning i PubMed

Söktermer	Antal träffar
<b>Data</b>	
1. "observation study" OR "observational study" [Article type: Observational study]	28373
2. "real world evidence" OR "real world data" [Article type: Observational study]	282
<b>Effekter</b>	
3. "effects" OR "causal effects" [Article type: Observational study]	7843
4. "effectiveness" OR "comparative effectiveness" [Article type: Observational study]	3714
5. (1 OR 2) AND (3 OR 4)	11076
<b>Metodologi</b>	
6. ("difference in difference" OR "difference in differences") OR "instrumental variable" OR "regression discontinuity" OR "quasi-experiment" OR "natural experiment" OR ("fixed effects" OR "fixed effect") OR ("two stage least squares" OR "2SLS")) [Article type: Observational study]	268
7. ("matching" OR "propensity score matching") OR "regression adjustment" [Article type: Observational study]	1317
<b>Kombinationer</b>	
8. 5 AND 6	142 (29) [16]
9. 5 AND 7	272 (180)

Tabell B7. Beskrivning av studier

Författare	Beskrivning	Data/land/antal observationer	Metod	Kommentar
Bor m.fl. (2017)	<b>Läkemedel</b> Jämförelse mellan fördröjd och omedelbar antiretrovirusterapi för HIV-patienter	Hlabisa Cohort database/Sydafrika/11 306	Studien använder sig av en "fuzzy" regressionsdiskontinuitets-design där nivån av CD4 celler per mikroliter används som "forcing variable". Brytpunkten ligger vid 350 celler per mikroliter och avgör typ av behandling. Faktorer så som rumstemperatur, mätinstrument och variation i blodprover kan slumpvist påverka hurvida en patients CD4 nivå ligger över alternativt under gränsen. Studien jämför patienter precis över 350 celler per mikroliter med patienter precis under.	Det får inte ske någon manipulation av CD4 nivåerna så att patienter systematiskt hamnar under/över gränsen. Andra faktorer som kan tänkas påverka andelen klinikåterbesök eller andra interventioner får heller inte skifta vid brytpunkten för CD4.



Författare	Beskrivning	Data/land/antal observationer	Metod	Kommentar
Columbo m.fl. (2018)	<b>Medicinsk intervention</b> Jämförelse i långsikt dödlighet mellan användandet av endarterektomi, karotis (CEA) och insättning av stentar i halsartärerna (CAS)	Vascular Quality Initiative registry/USA och Kanada/86 017	Andelen CEA relativt CAS hos varje sjukhus 12 månader innan index operationen användes som instrumentvariabel.	Det måste finnas ett första steg: andelen CEA måste påverka huruvida en patient i studien får CEA. Det får heller inte finnas systematiska skillnader i patientegenskaper relaterade till sjuklighet mellan sjukhus med olika preferenser och sjukhuspreferens får inte påverka patientdödlighet via andra kanaler än genom första steget.
Davies m.fl. (2018)	<b>Läkemedel</b> Läkemedelsstudie av potentiella hälsorisker associerade med användning av Vareniklin hos rökare	Clinical Practice Research Datalink (CPRD)/Storbritannien/126 718	Läkarpreferens används som instrumentvariabel. För att mäta läkarens preferens används antal förskrivningar av Vareniklin till dennes senaste 7 patienter.	Det måste finnas ett första steg: läkarpreferens måste påverka sannolikheten att bli behandlad med Vareniklin. Det får heller inte finnas systematiska skillnader i patientegenskaper relaterade till dennes benägenhet att sluta röka mellan läkare med olika preferenser och läkarpreferens får inte påverka rökavvänjning via andra kanaler än genom första steget.

Författare	Beskrivning	Data/land/antal observationer	Metod	Kommentar
Desai m.fl. (2018)	<b>Läkemedel</b> Läkemedelsstudie av medicinsk behandling av Osteoporos hos patienter med höftfraktur och dess effekt på antalet fortsatta frakturer	Truven MarketScan commercial claims/USA/97 169	Sjukhuspreferens används som instrumentvariabel baserat på huruvida det sjukhus en patient oftast besöker använder Osteoporos i samband med höftfrakturer.	Det måste finnas ett första steg: sjukhuspreferens måste påverka huruvida en patient blir behandlad med Osteoporos. Det får heller inte finnas systematiska skillnader i patientegenskaper relaterade till ifall dessa får fortsatta frakturer mellan sjukhus med olika preferenser och sjukhuspreferens får inte påverka graden av fortsatta frakturer via andra kanaler än genom första steget.
Gerdisch m.fl. (2018)	<b>Medicinsk intervention</b> En jämförelse mellan "second generation microplegia delivery system" och framkallat hjärtstopp	The Premier Healthcare Database/USA/258 479	Skillnad-i förändringar används för att jämföra sjukhus som införde det nya systemet med de som antingen inte införde det eller fördröjde det.	För att antagandet om "parallella trender" ska hålla måste den förändring som skulle ha skett ifall systemet inte infördes överensstämma med förändringen hos de sjukhus som aldrig införde det eller införde vid en annan tidpunkt

Författare	Beskrivning	Data/land/antal observationer	Metod	Kommentar
Hamilton m.fl. (2019)	<b>Medicinsk intervention</b> Studie på hur effektiva perifera nervblockader är efter höftfrakturopoperationer.	Institute for Clinical Evaluative Sciences(ICES)/USA/65 271	Sjukhuspreferens används som instrumentvariabel. För att mäta sjukhuspreferens används proportionen av patienter som fick perifera nervblockader föregående år.	Det måste finnas ett första steg: sjukhuspreferens måste påverka huruvida en patient blir behandlad med perifera nervblockader. Det får heller inte finnas systematiska skillnader i patientegenskaper relaterade till vistelsetid (LOS) mellan sjukhus med olika preferenser och sjukhuspreferens får inte påverka LOS via andra kanaler än första steget.
Hawley m.fl. (2019)	<b>Läkemedel</b> Studie av effekterna av behandling med TNF hämmare på antalet höftledsprotoser hos RA patienter	British Society for Rheumatology Biologics Register for RA (BSRBR-RA)/Storbritanien/ 9558	Läkarpreferens användes som instrumentvariabel. Ingen vidare information kring hur detta mäts ges i studien.	Det måste finnas ett första steg: läkarpreferens måste påverka sannolikheten att bli behandlad med TNF hämmare. Det får heller inte finnas systematiska skillnader i patientegenskaper relaterade till fortsatta incidenser av höftledsprotoser (THR) mellan läkare med olika preferenser och läkarpreferens får inte påverka THR via andra kanaler än genom första steget.

Författare	Beskrivning	Data/land/antal observationer	Metod	Kommentar
Jensen och Wüst (2015)	<b>Medicinsk intervention</b> Studie som undersöker effekterna av kejsarsnitt på barn och deras mödrar	Kombination av flera danska registerdataset/Danmark/40 9 702	Studien använder sig av en "fuzzy" regressionsdiskontinuitetsanalys där datum används som "forcing variable". Brytpunkten ligger vid tidpunkten då "Term Breech Trial" (TBT) infördes vilke innebar nya riktlinjer för användandet av kejsarsnitt. Efter TBT ökade andelen planerade kejsarsnitt vid sätesförlossningar då metoden ansågs säkrare jämfört med planerad vaginal förlossning. Studien jämför förlossningar precis och efter TBT.	Det får inte ske någon manipulation av sannolikheten för kejsarsnitt runt tidpunkten för TBT. Andra relevanta egenskaper hos mödrarna som kan påverka sjuklighet vid förlossning får inte heller systematiskt variera runt införandet av TBT.
Keating m.fl. (2014)	<b>Medicinsk intervention</b> Studie av effekterna av Androgen berövningsterapi på diabetes kontrol hos män med prostata cancer	Veterans Health Administration (VA)/USA/7593	Skilnad-i förändringar används för att jämföra skillnader i HbA1c 1 respektive 2 år efter påbörjad behandling hos patienter med och utan behandling.	För att antagandet om "parallella trender" ska hålla måste nivåerna av HbA1c1 för båda grupperna ha förändrats på liknande sätt givet att ingen blev behandlad.

Författare	Beskrivning	Data/land/antal observationer	Metod	Kommentar
Malla m.fl. (2017)	<b>Läkemedel</b> Jämförelse mellan injicerbart pencilin och en kombination mellan pencilin och gentamicin på barnadödlighet i Kenya	Kenyan Clinical Information Network (CIN)/Kenya/4002 respektive 6420 för olika analyser	Helg/veckodag som ett barn blev inskrivet på sjukhus användes som instrumentvariabel då barnadödlighet skiljer sig åt från helger till veckodagar vilket indikerar olika typer av vård.	Det måste finnas ett första steg: Huruvida ett barn blev inskrivet på sjukhus på en vardag eller helg måste påverka typ av behandling. Det får heller inte finnas systematiska skillnader i patientegenskaper relaterade till dödlighet mellan vardagar och helger och inskrivningsdag får inte påverka dödlighet genom andra kanaler än första steget.
Prentice m.fl. (2015)	<b>Läkemedel</b> Jämförelse av analoginsulin och NPH insulin på sjukhusinläggningar och dödlighet	Veterans Health Administration (VA)/USA/142 940	Läkarpreferens används som instrumentvariabel. För varje observation används den personens läkares andel förskrivningar av analoginsulin 9-12 månader innan personen i fråga fick det utskrivet.	Det måste finnas ett första steg: läkarpreferens måste påverka huruvida en patient använder analoginsulin. Det får heller inte finnas systematiska skillnader i patientegenskaper relaterade till sjuklighet mellan läkare med olika preferenser och läkarpreferens får inte påverka en patients hälsoutfall via andra kanaler än genom första steget.

Författare	Beskrivning	Data/land/antal observationer	Metod	Kommentar
Pöttgen m.fl. (2013)	<b>Medicinsk intervention</b> Studie av effekterna av neoadjuvent behandling med radioemoterapi med accelererad fraktionering (AHF) jämfört med konventionell fraktionering (CF)	Samtliga patienter med IIA/IIIB NSCLC eller centralt lokalierad T3 tumörer utan lymfkörtel metastat som behandlades med kemoterapi samt neoadjuvent radioterapi vid institutionen för radioterapi, Essens universitetssjukhus/Tyskland/239	Behandlingsår samt valet att delta i studien användes som instrumentvariabel.	Det måste finnas ett första steg: behandlingsår/studiedeltagande måste ha en effekt på typ av behandling. Det får inte heller finnas trender i pathologic complete response (utfallet) alternativt selektion bland de som väljer att delta och behandlingsår/studiedeltagande får inte påverka utfallet via andra kanaler än första steget.

Författare	Beskrivning	Data/land/antal observationer	Metod	Kommentar
Safley m.fl. (2015)	<b>Medicinsk intervention</b> Undersökning av effekterna av användning av glycoprotein hämmare efter Ballongvidgning av hjärtats kranskärl(PCI). Ufallen som undrsöks inkluderar sjukhusdödlighet och blödning	national cardiovascular data registry/USA /970 865	Ett sjukhus användning av PCI användes som instrument. Patienter tillhörande sjukhus med <70% användning behandlades som "treated" medan >10% behandlades som "non-treated".	Det måste finnas ett första steg: sjukhusanvändning måste påverka huruvida en patient får glycoprotein hämmare. Det får heller inte finnas systematiska skillnader i patientegenskaper relaterade till blödningar/dödlighet mellan sjukhus med olika användningsgrad och sjukhusanvändning får inte påverka patienters hälsoutfall via andra kanaler än första steget.
Simpson m.fl. (2017)	<b>Läkemedel</b> Studie av influensa vaccin, levande försvagat på fall av säsongsinfluensa	electronic Database Research and Innovation Service (eDRIS)/1.25 miljoner/Storbritannien	Vaccinationsanvändning i olika health and "Social Care Partnership" samt "Health Board" områden används som instrumentvariabel då hurivda ett sådant område fick vaccinet var slumpmässigt.	Det måste finnas ett första steg: områdena som karakteriserar instrumentvariabeln måste påverka huruvida en person blir vaccinerad. Det får heller inte finnas systematiska skillnader mellan områdena som påverkar influensasjuklighet och områdestillhörighet får inte påverka influensasjuklighet via andra kanaler än första steget.

Författare	Beskrivning	Data/land/antal observationer	Metod	Kommentar
Slade m.fl. (2017)	<b>Medicinsk intervention</b> Undersökning av huruvida ECT-elbehandling leder till färre återintagningar inom psykiatri	HealthCare Utilization Project's state Inpatient Databases(SID)/USA/162 691	ECT användning för varje sjukhus det senaste året användes som instrumentvariabel. ECT användning mättes som proportionen av slutenvårdspatienter som behandlades med ECT.	Det måste finnas ett första steg: sjukhusanvändning påverka huruvida en patient blir behandlad med ECT. Det får heller inte finnas systematiska skillnader i patientegenskaper relaterade till sjuklighet mellan sjukhus med olika grader av användning och sjukhusanvändning får inte heller påverka antal återintagningar genom andra kanaler än första steget.
Smith m.fl. (2015)	<b>Läkemedel</b> Undersökning av huruvida HPV vaccin har en påverkan på tonåriga flickors sexuella beteende mätt som fall av graviditet och könssjukdomar	Ontario's population-based administrative databases housed at the Institute for Clinical Evaluative Sciences/USA/ 260 493	Studien använder sig av en "fuzzy" regressionsdiskontinuitetsanalys där födelsedatum används som "forcing variable". Brytpunkten ligger mellan datumen 31/12/1993 och 01/01/1994 och påverkar sannolikheten att bli behandlad. Huruvida en individ var kvalificerad för vaccinet berodde på ifall hon gick i åttonde klass före programmet implementerades. Studien jämför individer med födelsedatum precis innan samt efter årsskiftet.	Det får inte ske någon manipulation av födelsedatum så att sannolikheten att delta i programmet påverkas. Det får inte heller ske systematiska förändringar runt årsskiftet som kan tänkas påverka fall av graviditet och könssjukdomar.



Författare	Beskrivning	Data/land/antal observationer	Metod	Kommentar
Steingrub m.fl. (2014)	<b>Läkemedel</b> Studie av huruvida Neuromuskulära blockerare minskar dödligheten hos patienter som kräver andning med respiratorer	Premier Perspective database/USA/7864	Sjukhusanvändning av Neuromuskulära blockerare används som instrumentvariabel. Ingen vidare information kring hur detta mäts ges i studien.	Det måste finnas ett första steg: sjukhusanvändning måste påverka huruvida en patient blir behandlad. Det får heller inte finnas systematiska skillnader i patientegenskaper relaterade patientdödlighet mellan sjukhus med olika grader av användning och sjukhusanvändning får inte påverka patientdödlighet via andra kanaler än genom första steget.
Tagami m.fl. (2015)	<b>Läkemedel</b> Undersökning av huruvida kompletterande doser med Antitrombin hos patienter med Disseminerad intravasal koagulation påverkar 28-dagars dödlighet	Japanese Diagnosis Procedure Combination (DPC) database/Japan/2164	Sjukhusanvändning av Antitrombin används som instrumentvariabel. För att ett sjukhus skulle anses ha en preferens för läkemedlet krävdes användningsgrad>50%.	Det måste finnas ett första steg: sjukhusanvändning måste påverka huruvida en patient får läkemedlet. Det får heller inte finnas systematiska skillnader i patientegenskaper relaterade patientdödlighet mellan sjukhus med olika grader av användning och sjukhusanvändning får inte påverka patientdödlighet via andra kanaler än genom första steget.

Författare	Beskrivning	Data/land/antal observationer	Metod	Kommentar
Taylor m.fl. (2017)	<b>Läkemedel</b> Jämförelse mellan Vareniklin och nikotinersättning på rökavvänjning	Clinical Practice Research Datalink/Storbritannien/ 287 079	Läkarpreferens används som instrumentvariabel baserat på huruvida denne hade utfärda läkemedlet till tidigare patienter.	Det måste finnas ett första steg: läkarpreferens måste påverka sannolikheten att bli behandlad med Vareniklin. Det får heller inte finnas systematiska skillnader i patienters benägenhet att sluta röka mellan läkare med olika preferenser och läkarpreferens får inte påverka rökavvänjning via andra kanaler än genom första steget.
Walker m.fl. (2016)	<b>Läkemedel</b> En undersökning av huruvida läkemedel som vanligen skrivs ut för Högt blodtryck, höga kolesterolvärde och diabetes typ 2 kan återvändas och användas i syfte att motverka Alzheimers	Clinical Practice Research Datalink/Storbritannien/ framgår ej	Läkarpreferens används som instrumentvariabel. För att mäta läkarens preferens används antal förskrivningar till dennes senaste 7 patienter.	Det måste finnas ett första steg: läkarpreferens måste påverka sannolikheten att bli behandlad med ett av läkemedeln. Det får heller inte finnas systematiska skillnader i patientegenskaper relaterade till sjuklighet mellan läkare med olika preferenser och läkarpreferens får inte påverka en patients hälsoutfall via andra kanaler än genom första steget.

Författare	Beskrivning	Data/land/antal observationer	Metod	Kommentar
Yeh m.fl. (2014)	<b>Medicinsk intervention</b> Studie som undersöker effekterna av att använda Läkemedelsavgivande nät (DES) hos patienter över 85 år som genomgår Perkutan koronarintervention (PCI)	The Massachusetts Data Analysis Center/USA/2690	Användning av läkemedelsavgivande nät på delstatsnivå (01/04/2003-30/09/2009) för det kvartal som en patient genomgår PCI används som instrumentvariabel. Variation i användning kommer både delstatsskillnader samt förändring över tid.	Det måste finnas ett första steg: graden av läkemedelsavgivande nätanvändning måste påverka huruvida patienter blir behandlad. Det får inte heller finnas systematiska skillnader i patientegenskaper relaterade till dödlighet mellan delstater och delstatsanvändning får inte påverka patientdödlighet via andra kanaler än första steget.