

Uppföljning av läkemedelsanvändning och behandlingseffekter i klinisk vardag

Citera gärna Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets rapporter, men glöm inte att uppge källa: Rapportens namn, år och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, december, 2018
Författare: Sofie Gustafsson, Pontus Johansson, Johan Pontén, Anna Strömgren
och Anders Viberg
Diarienummer: 03381/2018

Postadress: Box 22520, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Förord

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) fick i regleringsbrevet för 2017 två uppdrag som ska redovisas senast den 31 december 2018. Det ena uppdraget var att genomföra två pilotstudier om behandlingseffekt i klinisk vardag. Det andra uppdraget var att, i samråd med Sveriges Kommuner och Landsting, genomföra en pilot i syfte att utveckla ett kvalitetsregister för uppföljning av läkemedelsanvändning inom cancerområdet på nationell nivå. Inom ramen för uppdragen har TLV genomfört ytterligare tre piloter med fokus på insamling och analys av data för uppföljning av läkemedelsanvändning. I denna rapport redovisas resultatet från piloterna avseende båda regeringsuppdragen, samt de lärdomar som följer av arbetet med piloterna och TLV:s övriga arbete med att utveckla användningen av data från klinisk vardag. Vi beskriver även behovet av fortsatt arbete. En fördjupad beskrivning av piloterna redovisas i bilagor till rapporten.

Det hade inte varit möjligt för TLV att genomföra detta arbete på egen hand. Vi vill därför rikta ett tack till Socialstyrelsen samt till de landsting, företag, registerhållare och akademiska institutioner som med kompetens, data och arbetsinsatser möjliggjort genomförandet av piloterna.

Sofia Wallström
Generaldirektör

Innehåll

Förord	3
1. Inledning	5
1.1 Uppdrag och genomförande	5
1.2 Utveckling av den värdebaserade prissättningen.....	6
2 Inom ramen för uppdraget har sex piloter genomförts	9
2.1 Pilot 1: Uppföljning av PCSK9-hämmare	9
2.2 Pilot 2: Metod för utvärdering av behandlingseffekter i klinisk vardag med en jämförelsegrupp från en klinisk prövning	15
2.2.1 Metodik.....	16
2.2.2 Data.....	17
2.2.3 Resultat	18
2.3 Pilot 3: Metod för utvärdering av behandlingseffekter i klinisk vardag med en jämförelsegrupp från klinisk vardag	20
2.3.1 Metodik.....	20
2.3.2 Data.....	20
2.3.3 Resultat	21
2.3.4 Diskussion	21
2.4 Pilot 4: Läkemedelsuppföljning på Sveus-analysplattform	22
2.4.1 Metod	22
2.4.2 Data.....	22
2.4.3 Resultat och diskussion	23
2.5 Pilot 5: Datauttag via nationella tjänsteplattformen	23
2.6 Pilot 6: Uppföljning av cancerläkemedel	24
2.6.1 Nationell del av piloten.....	26
2.6.2 Regional del av piloten	28
3 Vunna erfarenheter gällande datatillgång och metoder	33
3.1 Inledning.....	33
3.2 Erfarenheter kring metodik	33
3.3 Erfarenheter kring datatillgång.....	37
3.3.1 Otillräcklig data hämmar innovation	37
3.3.2 Utmaningar och möjligheter	38
4 Fortsatt arbete	42
5 Appendix	44

1. Inledning

1.1 Uppdrag och genomförande

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) fick i regleringsbrevet för 2018 två uppdrag inom området data från klinisk vardag. I det ena uppdraget regleringen åt TLV att i samråd med Sveriges Kommuner och Landsting genomföra en pilot i syfte att utveckla ett kvalitetsregister för uppföljning av läkemedelsanvändning inom cancerområdet på nationell nivå. I det andra anges att TLV ska genomföra två piloter om behandlingseffekt i klinisk vardag. Båda uppdragen ska redovisas senast den 31 december 2018.

TLV har under genomförandet av de två regeringsuppdragen konstaterat att det under arbetets gång kommer fram information som ger positiva effekter i de andra piloterna. Det finns alltså en hög grad av positiv korsbefruktning mellan de i uppdragen ingående piloterna och från de ytterligare piloter som TLV initierat inom ramen för arbetet. Det gäller främst tillgången på data som under hela uppdragstiden har varit en komplex fråga att hantera. Det är långa ledtider för att få tillgång på data. Det behövs förbättrade strukturer för hur data bäst ska beställas, tas fram och tillhandahållas och det behöver bli mer transparent hur processen är upplagd. Mot denna bakgrund bedömer TLV att det är mest ändamålsenligt att redovisa de två regeringsuppdragen i samma rapport, med kopplingar till alla de piloter som genomförts inom ramen för arbetet, för att skapa mesta möjliga kunskap och lösningar kring uppföljning och behandlingseffekter i klinisk vardag.

Det första uppdraget avser uppföljning i klinisk vardag av cancerläkemedel. TLV har i samarbete med SKL och RCC i samverkan genomfört en pilot i två delar, en nationell uppföljning och en regional uppföljning. Tillsammans har gemensamma frågeställningar definierats. Datauttag från register har gjorts i samverkan. De tillvägagångssätt som har prövats i piloten (Pilot 6) var att använda data från två olika cancerregister, dels Nationellt kvalitetsregister för nya läkemedel, dels RCC Stockholm-Gotlands Kvalitetsregister för nya läkemedel i cancervården (Stockholmsregistret). De två läkemedel som TLV har velat studera i klinisk vardag är Opdivo och Keytruda, bägge för indikationen malignt melanom. Det nationella registret är relativt nystartat och innehåller i nuläget ett fåtal läkemedel. Det regionala är ett cancerregister för patienter som behandlas i Stockholm och Gotland. Det är ett äldre kvalitetsregister som innehåller fler variabler men endast patienter från Stockholm och Gotland.

Det andra uppdraget avser att använda en metod för att mäta behandlingseffekt i klinisk vardag. Här har TLV låtit genomföra två piloter som applicerar två olika metoder.

Den ena piloten (Pilot 2) bygger vidare på det regeringsuppdrag som SBU rapporterade 2016¹. Det syftar till att testa en metod som bygger på att individdata från en randomiserade klinisk studie kan användas som en referensgrupp när man utvärderar effekt av ett läkemedel i klinisk vardag. För att testa metoden tillgängliggjorde två läkemedelsföretag data från de kliniska prövningarna för diabetesläkemedlen Forxiga och Victoza. Data från den kliniska vardagen erhöles från det nationella diabetesregistret (NDR), och kopplades samman med data från Socialstyrelsens nationella hälsoregister. I den andra piloten (Pilot 3) har data från register vid Stockholms läns landsting (SLL) använts för att applicera en ytterligare metod för att kunna utvärdera behandlingseffekt i klinisk vardag. Metoden syftar till att visa hur data från klinisk vardag kan användas för att skapa en referensgrupp när man utvärderar effekt av ett läkemedel när det används i klinisk vardag. Denna metod, som inte förutsätter data från den kliniska prövningen, applicerades på hjärtsviktsläkemedlet Entresto. Metoden går ut på att finna både patienter som får Entresto och jämförbara patienter som får annan behandling. Med jämförbara menas att man vill finna patienter som har samma sjukdomsgrad, ålder, kön, socioekonomiska förutsättningar, och så vidare vilket gör att patienten lika väl kunde fått Entresto som jämförelsegruppens behandling.

För att på bästa sätt kunna besvara frågorna i regeringsuppdragen, och blicka framåt, har TLV har utöver piloterna kopplade till de två uppdragen genomfört ytterligare tre piloter (Pilot 1, Pilot 4 och Pilot 5) med fokus på insamling och analys av data för uppföljning av läkemedelsanvändning.

I Pilot 1 utvärderar TLV användning av läkemedelsgruppen PCSK9-hämmare som används vid höga blodfetter. Pilot 4 testar om det är tekniskt möjligt att sammankoppla data från receptregistret vid E-hälsomyndigheten med delar av register för patientadministrativa data från landstingen och visualisera data på SVEUS analysplattform. Läkemedlet Tecfidera som används vid multipel skleros (MS) utvärderades i projektet med data från Region Skåne och Västra Götalandsregionen. I Pilot 5 gjordes en kartläggning av möjligheterna att på ett mer automatiserat sätt extrahera data från landstingen via den nationella tjänsteplattformen. Denna kartläggning tittar på möjligheter generellt och är därför inte kopplad till något specifikt läkemedel.

1.2 Utveckling av den värdebaserade prissättningen

Under de senaste åren har regeringen i regleringsbrev till TLV angivit som mål för myndigheten att utveckla den värdebaserade prissättningen i syfte att säkerställa att läkemedel är kostnadseffektiva under hela livscykeln, samt att främja innovation genom att främja användning av nya, innovativa och kostnadseffektiva läkemedel. Utvecklingen av den värdebaserade prissättningen sker bland annat genom en mer dynamisk prissättning, vilket ökar kraven på att TLV kan följa upp och utvärdera hur läkemedel används i klinisk vardag.

¹ SBU, Rapport nr 256 (2016) <https://www.sbu.se/256>

Uppföljning blir dessutom allt viktigare mot bakgrund av att andelen subventionsbeslut med begränsningar ökar, alltså där läkemedlet har bedömts ha en rimlig kostnad endast vid användning av en begränsad patientgrupp. Trepartsöverläggningar som resulterar i sidoöverenskommelser som tillförs ärendet förutsätter också utvecklad uppföljning.

Genom god uppföljning kan läkemedel i tidiga faser i större grad bedömas uppfylla kraven för att beviljas subvention vilket innebär att patienter i Sverige får tidigare tillgång till läkemedel. Samtidigt finns ett stort värde för life science-industrin i Sverige med tidigt kunskapsframtagande och tillgång till data om läkemedlets effekter i klinisk vardag.

Utvecklingen inom läkemedelsområdet går mot att nya läkemedel med stor potentiell effekt introduceras i ett allt tidigare skede. En tidigare introduktion medför att patienter får snabbare tillgång till läkemedel, men det innebär samtidigt krav på att acceptera en högre grad av osäkerhet om läkemedlets effekter i klinisk vardag. Det är därför centralt att det är de patienter som har de största medicinska behoven som tidigt får ta del av behandlingen. Tidig introduktion av nya läkemedel medför ett ökat behov av att kunna säkerställa läkemedlets effekt i klinisk vardag och att rätt patientgrupp använder läkemedlet, jämnt över landet. Risken att effekten är annorlunda i klinisk vardag än vad som bedömts i kliniska prövningar är påtaglig.

Många nya läkemedel förutsätter att den värdebaserade prissättningen utvecklas och att nya affärs- och betalmodeller stimuleras. Det kan vara individualiserade terapier som bygger på genterapi eller stamcellsbehandlingar, där behandlingen ges vid ett enda tillfälle och förväntas ha en livslång effekt. Företagens betalningsmodeller har inte anpassats efter detta och många företag uttrycker behov av att få en större ersättning vid ett enda tillfälle, vilket minskar möjligheten till uppföljning och helt tar bort möjligheten att avbryta en terapi hos en enskild patient om effekten inte skulle motsvara kostnaden. Denna utmaning ligger emellertid inte inom ramen för detta arbete, men utvecklingen av metoder att följa upp läkemedel i klinisk vardag är angeläget för att framöver kunna hantera denna komplexitet.

TLV ser i detta sammanhang ett behov av att inhämta detaljerad kunskap om hur marknaden ser ut för olika typer av läkemedel inom samma terapiområde avseende aspekter som exempelvis; behandlingstradition, behandlingens längd, nyinsättningsgrad, förändrad insättning, samt uppgifter om effekt i klinisk vardag. Sådan kunskap är nödvändig och kan genereras från registerdata dels från Socialstyrelsens läkemedels- och patientregister (där man relativt väl kan analysera hur läkemedel används), dels från olika kvalitetsregister (där det ofta finns många fler uppgifter som orsak till eventuell terapibyte samt faktiska utfallsmått och hälsoeffekter). De frågor som behöver belysas baserat på dessa datakällor är oftast komplexa och förutsätter detaljerad analys av data på individnivå. Syftet med sådana analyser är till exempel att skapa beslutsunderlag om möjliga alternativ i en

omprövning inom ett terapiområde eller ge underlag om hur existerande behandling ser ut innan ett nytt läkemedel ska värderas.

Mot denna bakgrund kan konstateras att TLV har ett stort och växande behov av att kunna följa upp läkemedelsanvändning och behandlingseffekter i klinisk vardag, särskilt för nya innovativa, ofta kostsamma, läkemedel. TLV har behov av att uppföljning sker i nära anslutning till introduktionen och att uppföljning sker kontinuerligt. Detta behov kan inte tillgodoses av forskningen på området. Ett nära samarbete med forskare är emellertid värdefullt för TLV, eftersom forskningen utgör ett komplement till de iterativa uppföljningar som behövs när ett nytt läkemedel introduceras. TLV har dock behov av att ta del av information om läkemedelsanvändning i klinisk vardag, ofta på en detaljerad nivå, för att värdera nyttan med läkemedlet vilket är kopplat till vad som är en rimlig kostnad för samhället att betala för läkemedlet. Sådan information kan användas som underlag i TLV:s pris- och subventionsbeslut. I förlängningen behövs också informationen för att kunna utvärdera besluten och därigenom åstadkomma en mer kostnadseffektiv användning under läkemedlets hela livscykel. För att snabbt kunna ta del av ny kunskap kring faktiska effekter av läkemedelsbehandling krävs i sin tur att andra aktörer, som forskare, har bra tillgång till relevant studiedata. Eftersom relevant studiedata ofta inte finns tillgänglig kan det ta lång tid för forskare att generera bra data. Registerbaserade studier på stora datamängder från sjukvården börjar växa fram som ett potentiellt snabbare alternativ till traditionella studier, och därmed ett viktigt komplement. Kvalitetsregister spelar en viktig roll i detta arbete då dessa i många fall innehåller omfattande hälsodata som är av stort värde vid uppföljning.

Utmaningarna kring data om effekt i klinisk vardag sönderfaller i flera olika delar. En första är hur TLV ska kunna få tillgång till data i någon form. En andra del är utveckling av ändamålsenliga och genomförbara metoder. Vilka metoder ska appliceras på vilket sätt? Och hur ska man bäst tolka data? TLV uppfattar att Sverige, med bättre samordning av kvalitetsregister och andra datakällor, har potential att bli en av de ledande nationerna i världen när det gäller fas 4/uppföljningsstudier av innovativa läkemedel. Tillsammans med en hög nivå på grundforskning stärker det Sveriges attraktionskraft för life science-industrin.

Genom de två regeringsuppdrag som redovisas i den här rapporten, och de kompletterande piloter som TLV har tagit initiativ till och som också redovisas här, hoppas TLV bidra till fördjupad förståelse för hur metoderna kan utvecklas. I det sammanhanget är samverkan med Socialstyrelsen, kvalitetsregisterhållare och akademien särskilt viktig, tillsammans med fortsatt samverkan med landstingen och läkemedelsföretagen.

2 Inom ramen för uppdragen har sex piloter genomförts

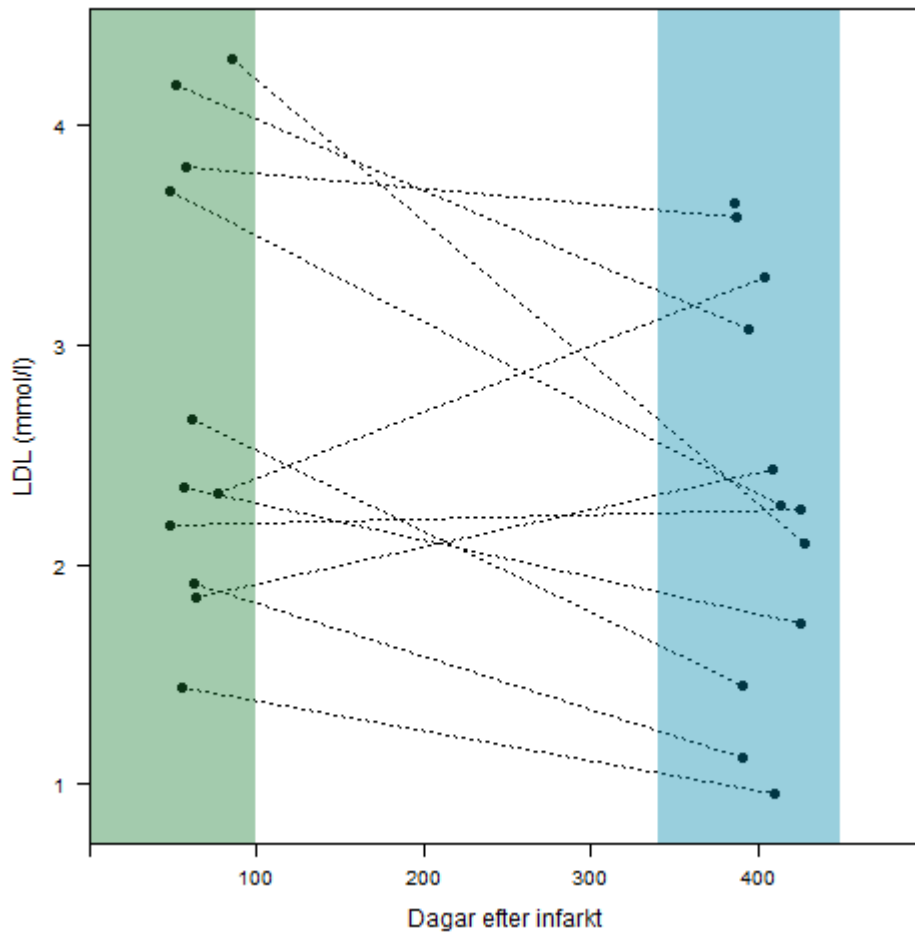
Inom ramen för regeringsuppdragen har TLV låtit genomföra sammanlagt sex piloter. I detta kapitel redovisas piloterna översiktligt. Pilot 2-6 beskrivs närmare i separata bilagor till denna rapport.

2.1 Pilot 1: Uppföljning av PCSK9-hämmare

Syftet med Pilot 1 Uppföljning av PCSK9-hämmare, är att följa upp hur väl subventionsbegränsningen för PCSK9-hämmare efterlevs samt att få mer kunskap kring hur återinsjuknande i hjärt- och kärlhändelser och eller död ser ut för individer som behandlats med dessa läkemedel i klinisk vardag. Piloten illustrerar tydligt de utmaningar med att tolka och generalisera utfall i klinisk vardag som kan uppstå till följd av brist på relevant data.

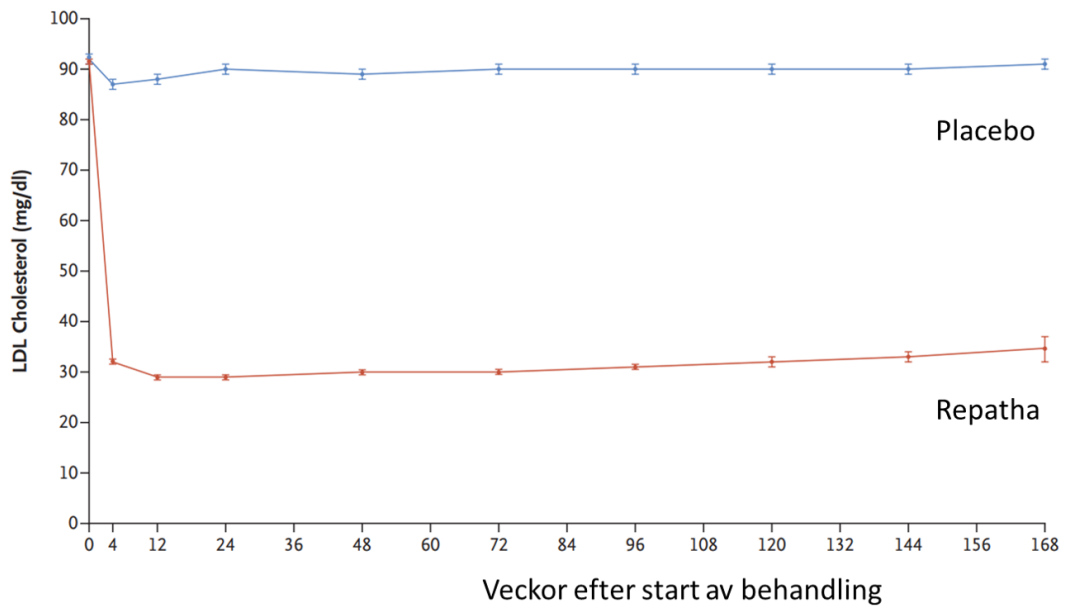
PCSK9-hämmarna Repatha och Praluent är godkända för behandling av förhöjt kolesterol för att minska risken för hjärt-kärlhändelse. Vid introduktionen fanns viss osäkerhet kring långtidseffekter vilket i kombination med en hög läkemedelskostnad bidrog till att PCSK9-hämmare i huvudsak begränsades till behandling vid sekundärprevention efter hjärtinfarkt hos patienter som trots annan kolesterolsänkande behandling har $LDL > 4 \text{ mmol/L}$. I kvalitetsregistret Swedeheart följs patienter som fått en hjärtinfarkt. LDL-nivåer registreras bland annat 6-10 veckor efter infarkt samt 12-14 månader efter infarkt. Genom att selektera fram individer som fått en PCSK9-hämmare insatt mellan det första och andra registreringen i registret finns LDL-nivå registrerat både före och efter insättning av behandling. Data från Swedeheart beställdes och en graf på de individer som kunde studeras visas i Figur 1. Då endast ett fåtal individer finns i detta dataset och att de troligen inte är representativa för övriga patienter som behandlas med PCSK9-hämmare i Sverige är resultatet inte generaliserbart. Av de ingående patienterna har dock en majoritet lägre LDL-nivå än 4 mmol/L före insättning av PCSK9-hämmaren vilket indikerar att efterlevnaden till subventionsbegränsningen är låg bland dessa patienter.

Figur 1. LDL före respektive efter insättandet av PCSK9-hämmare. Varje individ sammanbinds med en linje. Grön yta är före insättande av PCSK9-hämmare, blå yta är efter insättande av PCSK9-hämmare. Data från Swedeheart kvalitetsregister.



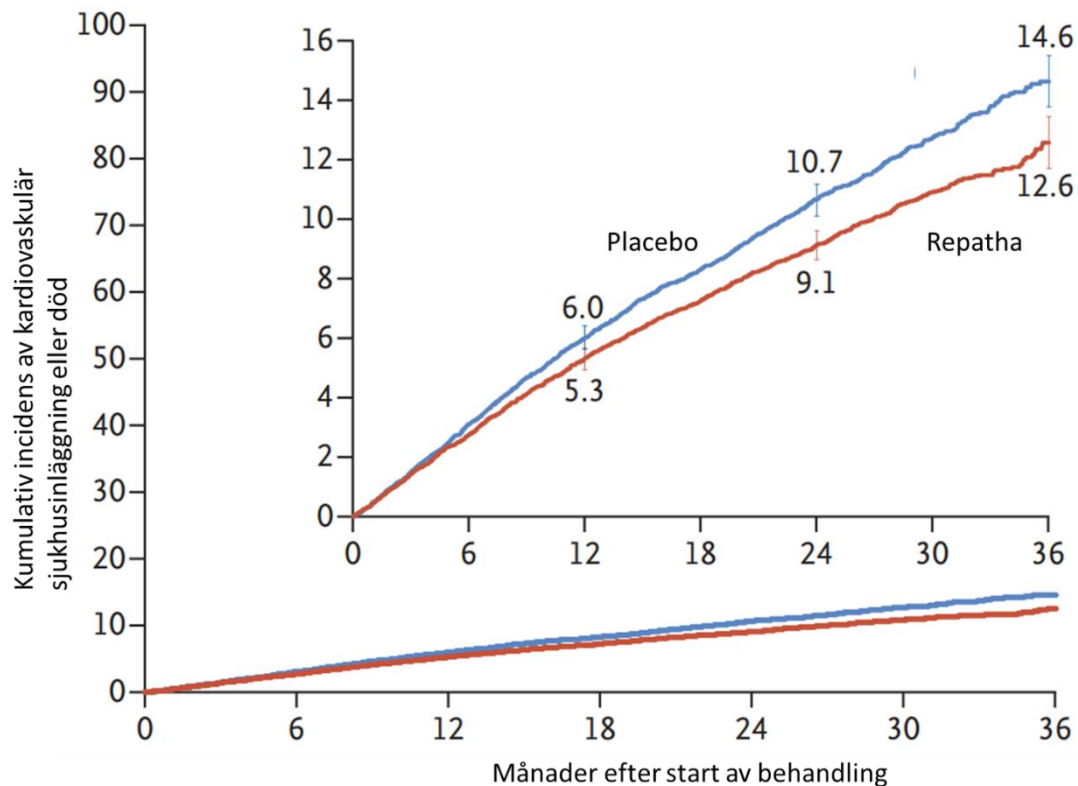
I Figur 2 återges hur LDL förändrades som en följd av Repatha-behandling i den kliniska prövning som låg till grund för subventionsbeslutet. Redan inom fyra veckor reduceras LDL-nivåerna med närmare 70 procent, medan data från kvalitetsregistret (Figur 1) inte visar någon större reduktion av nivåerna efter start av behandling med en PCSK9-hämmare. Den reduktion av LDL som observeras i den kliniska prövningen för Repatha kan alltså inte verifieras med data från kvalitetsregistret.

Figur 2. LDL-förändring mot tid efter start av behandling. Modifierat från Sabatine et al. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-1722



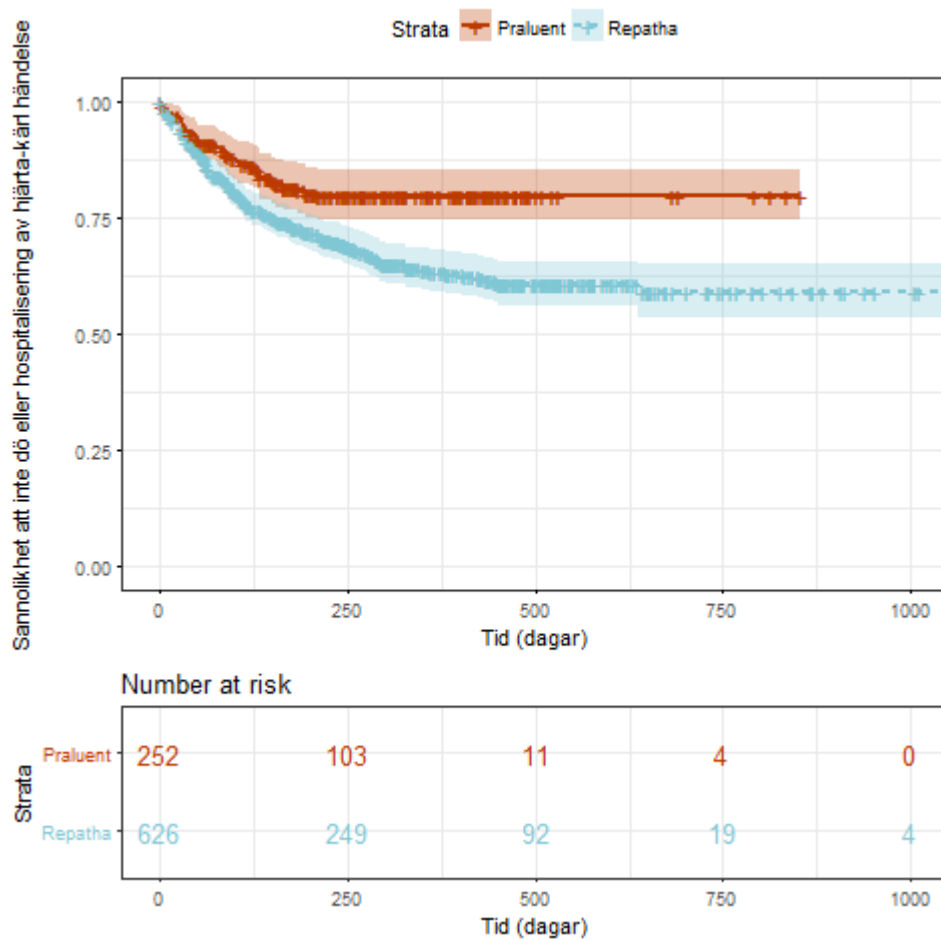
Den kliniska prövningen för Repatha visade en signifikant minskning av sjukhusinläggning eller död på grund av kardiovaskulär händelse, se Figur 3.

Figur 3. Incidens av kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning. Modifierat från Sabatine et al. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-1722



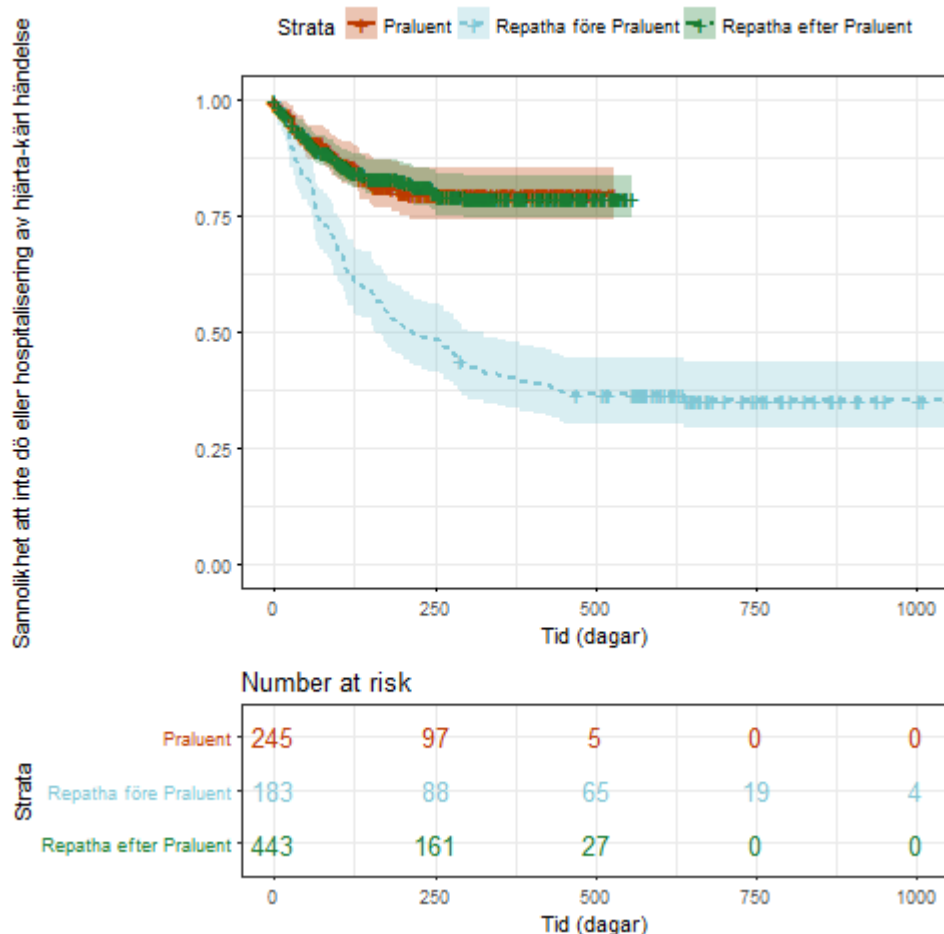
För att försöka undersöka frekvensen av hjärt-kärlhändelser i gruppen som behandlats med PCSK9-hämmare i svensk klinisk vardag beställde TLV data från Socialstyrelsens läkemedelsregister och patientregister med information om alla expedieringar av PCSK9-hämmarna Repatha eller Praluent. Data innehöll information om tid från första uthämtning av en PCSK9-hämmare till eventuell sjukhusinläggning på grund av hjärt-kärlhändelse eller död. För individer där ingen ytterligare hjärt-kärlhändelse registrerats angavs istället tid till sista tidpunkt registrerad interaktion med sjukvård eller apotek för att verifiera att patienten fortfarande fanns tillgänglig för utvärdering och inte hade avlidit eller flyttat. Detta blev tiden för censurering. Baserat på detta dataset konstruerades Kaplan Meier-kurvor. Först jämfördes Repatha och Praluent (Figur 4).

Figur 4. Repatha och Praluent tid till sjukhusinläggning på grund av hjärt-kärlhändelse eller död



Baserat på Kaplan Meier-kurvorna ser det ut som om Repatha hade sämre effekt än Praluent då sannolikheten för sjukhusinläggning eller död var högre än för Praluent. Repatha fick subvention ungefär sex månader tidigare än Praluent, vilket innebar att Repatha till en början var den enda PCSK9-hämmare som ingick i läkemedelsförmånerna. För att vidare undersöka hur detta påverkade utfallet så inkluderades en variabel som kontrollerar för att Repatha fick subvention tidigare än Praluent. Därefter gjordes nya Kaplan Meier-kurvor, se Figur 5.

Figur 5. Tid till hospitalisering eller död för individer som behandlats med Praluent eller Repatha före respektive efter att Praluent ingick i läkemedelsförmånerna.



Jämför man Repatha och Praluent med hänsyn taget till skillnaden i tidpunkt för subvention kan vi inte längre se några skillnader i utfall mellan de båda PCSK9-hämmarna. En tänkbar förklaring är att patienter med högst risk för kardiovaskulär sjukdom behandlas först. Efter en tid kommer även patienter med mindre risk för kardiovaskulär sjukdom att behandlas vilket över tid ökar andelen patienter med lägre risk. Den lägre risken gör att sannolikheten för sjukhusinläggning/död är lägre trots att läkemedelsbehandlingen är densamma. Vid en jämförelse med den pivotala fas III-studien för Repatha är sannolikheten för sjukhusinläggning eller död mycket högre för Repatha i klinisk vardag jämfört med både Repatha och placebobehandling i klinisk prövning. Detta ska dock inte tolkas som att Repatha inte fungerar i klinisk praxis utan ska snarare ses som en indikation på att patientpopulationen i den kliniska prövningen är mindre sjuk än populationen som behandlas med Repatha eller Praluent i svensk rutinsjukvård.

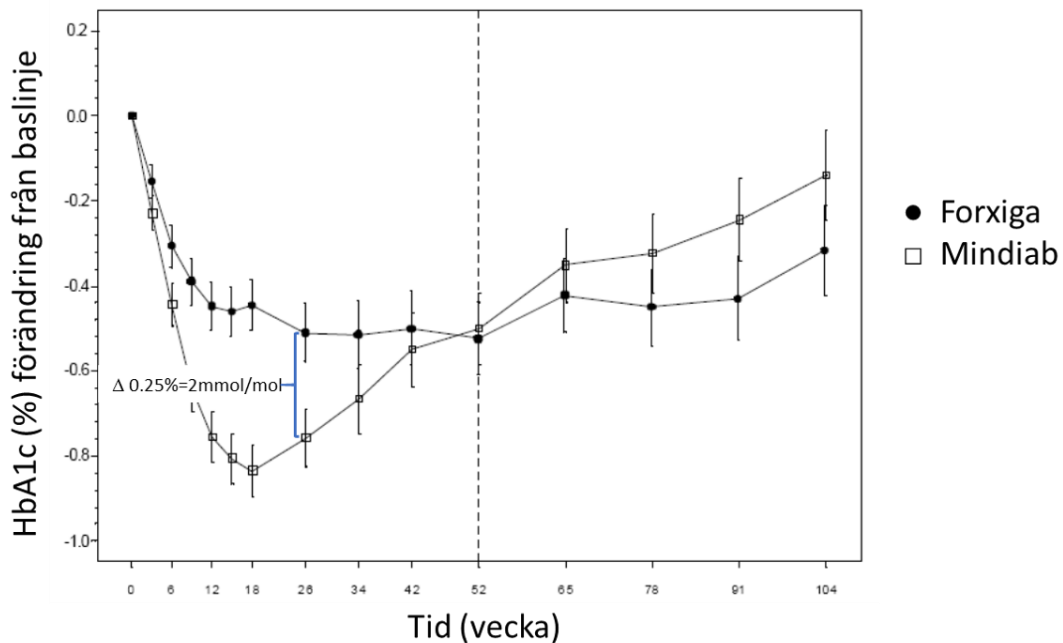
2.2 Pilot 2: Metod för utvärdering av behandlingseffekter i klinisk vardag med en jämförelsegrupp från en klinisk prövning

Syftet med Pilot 2 är att applicera den metod SBU identifierat för att mäta effekt av läkemedel i klinisk vardag (RWD). SBU redovisade detta till regeringen i november 2016². Metoden syftar till att utvärdera behandlingseffekter i klinisk vardag med en jämförelsegrupp från en klinisk prövning. I maj 2017 inledde TLV en diskussion med fyra läkemedelsföretag, varav två företag (AstraZeneca och Novo Nordisk) valde att delta i piloten. Företagen framförde att man upplevde otydligheter kring vilka aktörer som kunde få åtkomst till individdata från deras kliniska studier, vilket bidrog till tveksamhet att delta i piloten.

Pilot 2 använde individdata från AstraZenecas klinisk prövning av Forxiga (dapagliflozin) som jämfördes mot sulfonureiden Mindiab (glipizid) och från Novo Nordisk klinisk prövning av Victoza som jämfördes mot sulfonureiden glimeripid. Data från de kliniska prövningarna jämfördes med individdata från NDR som samkörts på Socialstyrelsen med data från bl.a. patientregistret och läkemedelsregistret. För att minska exponeringen av data laddade NDR, AstraZeneca och Novo Nordisk själva upp sin data på en extern dataplattform. NDR analyserade data via plattformen men utan möjlighet att ladda ner data. Det primära utfallsmåttet i de kliniska prövningarna var förändring i HbA_{1c} (efter 12 månaders med Forxiga (Figur 6) och efter sex månaders med Victoza). De sekundära utfallsmåtten var förändring i kroppsvikt och blodtryck. Båda kliniska prövningarna var non-inferiority studier, vilket är studier som syftar till att visa att det studerade läkemedlet är minst lika bra som kontrollgruppen. Därför förväntar man sig inte att Forxiga respektive Victoza ska ge en större sänkning i HbA_{1c}. I AstraZenecas kliniska prövning sänker Mindiab HbA_{1c} med cirka 2 mmol/mol mer än vad Forxiga gör efter sex månaders behandling (Figur 6) medan sänkningen är likvärdig efter 12 månader.

² SBU, Rapport nr 256 (2016) <https://www.sbu.se/256>

Figur 6. HbA1c respons i AstraZenecas studie på Forxiga. En skillnad på 0,25% HbA1c motsvarar en förändring på 2 mmol/mol



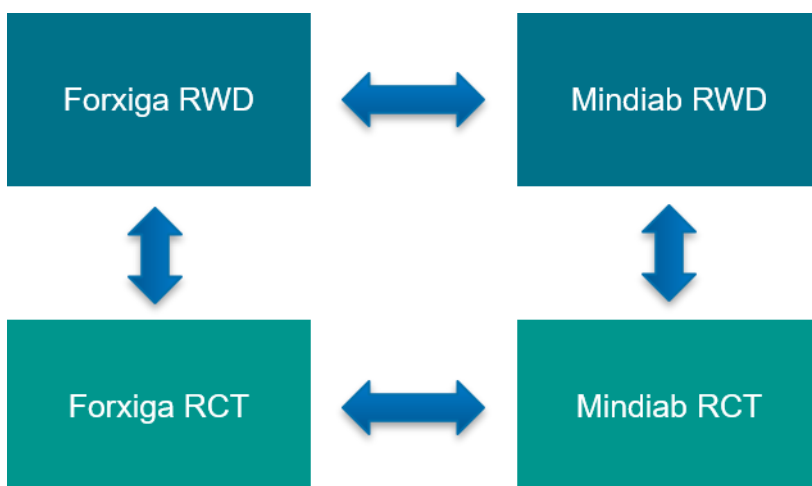
Merparten av registrerade data i klinisk vardag sker med 12-månaders intervall eftersom det är vanligt att återbesök sker årligen. Vid utvärderingen valdes att jämföra responsen vid 6 månaders behandling i RCT respektive klinisk vardag. Detta leder till att många individer i dataset-RWD exkluderades eftersom 6-månaders mätning av HbA1C, kroppsvikt och blodtryck ofta saknas.

2.2.1 Metodik

Grundtanken med metoden är att undersöka hur effekten som observeras i randomiserade kliniska prövningar (RCT) kommer att skala till effekten i klinisk praxis. Då man kan förvänta sig att ett läkemedels effekt kan bero på hur patientgruppen ser ut så måste man vara säker på att det är samma typ av patienter i klinisk vardag, s.k. real world data (RWD), som i den RCT man jämför med. Om det inte är så måste man kompensera för hur demografin kan påverka resultatet. Genom att ta hänsyn till vissa kofaktorer så kan man hantera detta. I detta exempel är åldersgrupp, kön, BMI, vikt, HbA1c, SBT, DBT, LDL, HDL, triglycerider, kreatinin och rökning tillgängligt från både randomiserad studie och från klinisk vardag för att göra en sådan viktning av resultaten. I de randomiserade studierna är kontrollgrupp och behandlingsgrupp likadana, då det är slumpmässigt vilken individ som får vilken behandling. I RWD måste dessa två grupper skapas genom att vikta resultaten för Forxiga eller Victoza behandlade patienter med sulfonureid behandlade patienter så att de båda grupperna är så lika som möjligt. Individerna från RWD ska dessutom motsvara inklusions- och exklusionskriterierna som använts vid RCT. När detta är gjort tar man resultaten från RCT och predikterar vilken effekt man kan förvänta sig i klinisk vardag med hjälp av kofaktorerna ovan. Jämförelsen med läkemedlen i RCT finns sedan tidigare. Med hjälp av data ifrån RWD kan man nu i AstraZeneca-exemplet jämföra Forxigas effekt i RWD med

effekten i RCT. Samma jämförelse kan även göras med Mindiab i RCT och RWD. Slutligen kan man jämföra hur mycket effekt Forxiga ger jämfört med Mindiab i RWD. En schematisk bild av detta är visad i Figur 7. I båda exemplen används en bakgrundsbehandling av metformin med tillägg av antingen indexläkemedlet (Forxiga eller Victoza) eller en sulfonureid (Mindiab eller glimeripid).

Figur 7. De olika jämförelser som kan göras i utvärderingen av Forxiga.



2.2.2 Data

För att besvara frågeställningen användes data från kliniska prövningar, Socialstyrelsens läkemedelsregister, patientregister, dödsfallsregister, SCB:s befolkningsregister samt Nationella Diabetesregistret. Data lades upp på en extern dataplattform (utan möjlighet till nedladdning) och analyserades av NDR.

Dataset-RCT

Det ena RCT datasetet består av AstraZenecas kliniska prövning D1690C00004 där Forxiga+metformin jämförs med Mindiab+metformin. Ursprungsdata från RCT utgörs av 814 individer. Informerat samtycke som medgav vidare analys fanns för 509 individer, vilket medförde att RCT-data i denna studie utgjorde ett subset av den kliniska studien.

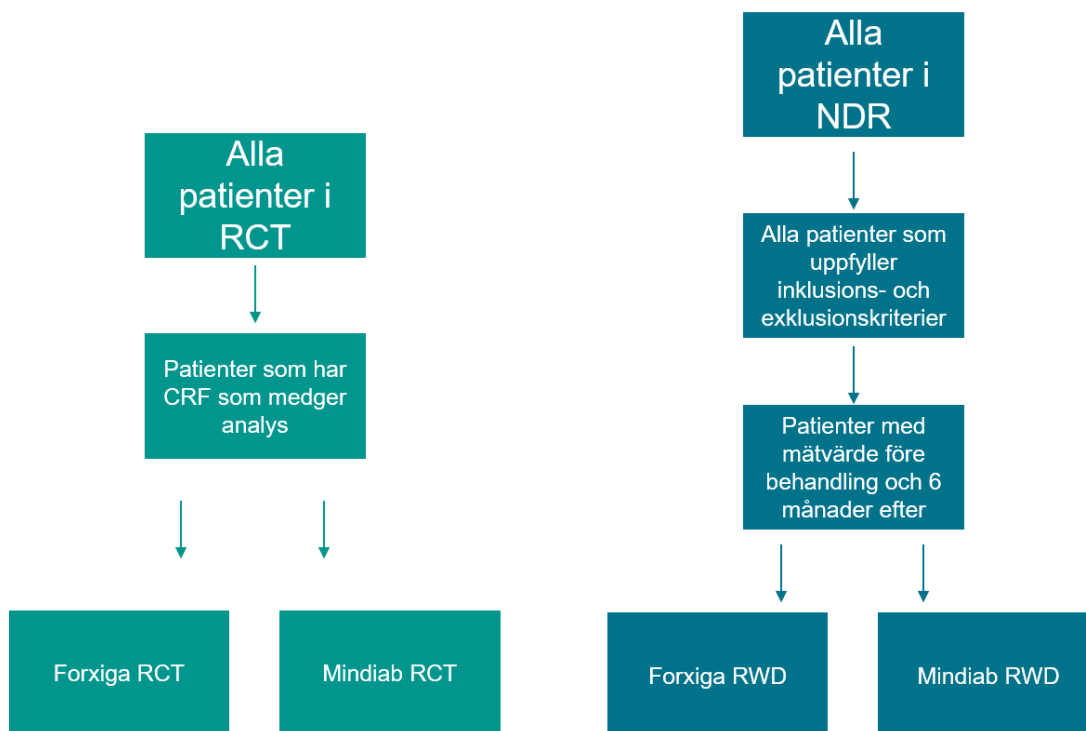
Det andra RCT-datasetet består av Novo Nordisk studie NN2211-1572 där olika doser av Victoza+metformin jämförs med glimeperid+metformin. Totalt ingick 880 individer.

Dataset-RWD

Dataset-RWD består av data från NDR som via Socialstyrelsen länkas till data från läkemedelsregister, patientregister, dödsfallsregister och SCB:s befolkningsregister. I NDR identifierades ett dataset med 46229 patienter som registrerats mellan 110101 och 171231 och som uppfyllde den kliniska Victoza-studiens inklusionskriterier och exklusionskriterier samt ett motsvarande dataset med 30054 patienter från 130601 till 171231 för Forxiga. Därefter identifierades individer som i) enligt Läkemedelsregistret expedierats Forxiga eller Mindiab

respektive Victoza eller glimeripid under respektive tidsperiod samt ii) hade mätvärden för HbA1c mätning innan insättning av behandling och vid 6 månader efter påbörjad behandling. Dessa senare dataset bestod av 209 patienter behandlade med Forxiga och 1905 med sulfonylurealäkemedel respektive 1026 behandlade med Victoza och 5043 behandlade med sulfonylurealäkemedel. En schematisk bild över flödesschemat för att generera ett dataset visas i Figur 8.

Figur 8. Flödesschema över dataset genererade från NDR och RCT patienter i AstraZenecas Forxigastudie.



2.2.3 Resultat

I de data som var tillgängliga från RCT sänktes HbA1c med ungefär 2,2 mmol/mol mer efter 6 månaders behandling med Mindiab jämfört med 6 månaders behandling med Forxiga (Figur 6). När man sedan använder kofaktorerna beskrivna ovan och viktat för att sammansättningen av patientpopulationen i dataset-RWD är annorlunda än i dataset-RCT kan metoden användas för att prediktera utfallet av läkemedelsbehandlingarna för populationen i dataset-RWD. Metoden predikterar att skillnaden mellan behandlingarna i RWD-datasetet är något större än vad som uppmätts i RCT. Mindiab predikteras sänka HbA1c i genomsnitt med 2,8 mmol/mol mer än Forxiga efter 26 veckors behandling. När man sedan tittar på uppmätta HbA1c i dataset-RWD och viktat behandlingarna så ser man att förhållandet är omvänt, Forxiga sänker HbA1c med ungefär 2.1 mmol/mol mer än Mindiab efter 6 månaders behandling.

För att förstå vad som är drivande till att Forxiga nu sänker HbA1c mer än Mindiab jämförs nu utfallet för Forxiga i RCT med utfallet i klinisk vardag. När man viktat

med patientfaktorerna ser man då att Forxiga sänker HbA_{1c} med 1.1 mmol/mol mer i klinisk vardag jämfört med RCT. Således är utfallet större i klinisk vardag än i RCT. För Mindiab är förhållandet omvänt där HbA_{1c} sänks med 4,0 mmol/mol mer i den kliniska prövningen jämfört med klinisk vardag. Orsaken till att Forxiga ger mer effekt i klinisk vardag ser alltså snarare ut att bero på att Mindiab har sämre effekt i klinisk vardag jämfört med hur det fungerar i RCT än att Forxiga fungerar bättre än förväntat i RWD. Det är följaktligen inte oproblemiskt att brygga RCT och RWD data även om man viktar resultat utifrån kända patientegenskaper. När motsvarande analys görs avseende kroppsvikt är analysen mer konsekvent. I RCT sänker Forxiga vikten med cirka 5 kg mer än vad Mindiab gör. Vid viktning av RCT till RWD predikteras ungefär samma storlek på effekten vilket i slutändan verifieras av att Forxiga sänker kroppsvikten med cirka 4 kg mer än Mindiab i klinisk vardag.

I data från Novo Nordisk är effekten på HbA_{1c} ungefär lika stor för Victoza och glimiperid i RCT efter 6 månaders behandling. Vid viktning av resultaten för att hantera populationernas olika sammansättning predikteras att samma resultat ska uppmätas i RWD-data. I RWD-data sänker Victoza HbA_{1c} med ungefär 2 mmol/mol mer än Mindiab vilket är en kombination av att Victoza fungerar lite bättre i RWD än förväntat och att glimiperid fungerar något sämre i RWD än förväntat. För effekten på kroppsvikt är resultaten samma som för Forxiga där Victoza sänker vikten ungefär lika mycket i RCT som i RWD.

Diskussion

Pilot 2 visar att det är möjligt att med data från klinisk prövning, klinisk vardag och andra register göra en samanalys för att utvärdera effekten. Dock visar piloten att prediktionen av effekten observerad i klinisk vardag baserad på klinisk prövning kan variera från fall till fall. Ytterligare metodutveckling behövs för att identifiera när det är lämpligt att använda metodiken.

Andra erfarenheter är att formerna för att samanalysera data mellan företag och myndigheter behöver utvecklas. Juridiska förutsättningar och tillgång till rätt analysverktyg på den gemensamma analysplattformen behöver ses över ytterligare. Vidare behöver datatillgången förbättras avseende utfallsdata i kvalitetsregister och vad gäller socioekonomiska variabler från RCT-populationer. Avsaknad av data om hypoglykemier i kvalitetsregistret liksom långtidsuppföljning av mer hårda utfall i respektive RCT är ett hinder för mer heltäckande analys. I andra terapiområden med mindre robusta utfall än HbA_{1c} kan ytterligare svårigheter tillkomma när det gäller datakvaliteten i klinisk vardag (RWD). Det positiva samarbetsklimatet mellan företag, registerhållare och myndighet visar dock att det finns förutsättningar för att utveckla denna metodik och testa den på andra områden.

Hela delrapporten finns att läsa här: [Pilot 2](#)

Inklusions och exklusionskriterier finns här: [Appendix Pilot 2](#)

2.3 Pilot 3: Metod för utvärdering av behandlingseffekter i klinisk vardag med en jämförelsegrupp från klinisk vardag

Syftet med Pilot 3 är att pröva en metod för att utvärdera behandlingseffekter i klinisk vardag genom att använda en jämförelsegrupp som också hämtas från klinisk vardag. I piloten har läkemedlet Entresto, som behandlar hjärtsvikt, använts för att pröva metoden. Arbetet gjordes i samarbete med Uppsala Universitet.

2.3.1 Metodik

Genom att skapa grupper från elektroniska journalsystem och andra hälso- och sjukvårdsregister där patientgrupperna är likvärdiga kan två olika behandlingar jämföras med varandra. För att hitta en likvärdig jämförelsegrupp läggs mycket stor vikt i studiens inledningsfas på att noggrant definiera studiesampel, datakällor, exponeringar och jämförelseexponeringar. En central uppgift på detta stadium är att utveckla den kausala modell som sedan ligger till grund för modellbygget. Den modell som byggs ska uttryckligen emulera en tänkt randomiserad klinisk prövning och målsättningen är att uppnå en situation där den förskrivande doktorn skulle haft samma sannolikhet att sätta in aktuellt läkemedel som att sätta in jämförelsebehandlingen.

I RCT:n som användes vid ansökan om subvention för läkemedlet Entresto användes en ACE-hämmare som jämförelse till Entresto. I pilotens inledningsfas när diskussioner fördes kring möjliga jämförelsegrupper till Entresto i klinisk vardag bedömde TLV och pilotens arbetsgrupp att en ACE-hämmare inte är en relevant jämförelsegrupp. Detta då man antar att de flesta läkare under den aktuella observationstiden sannolikt förskrivit Entresto till patienter i Sverige som behövde intensifierad behandling trots pågående behandling med högsta tolererbara dos av åtminstone kombinationen av en betablockerare och en ACE-hämmare/ARB. En mer relevant jämförelsegrupp till Entresto i kliniska vardag bedömdes istället vara patienter som med högsta tolererbara dos av betablockare, en ACE-hämmare/ARB, en aldosteronhämmare samt behov av ytterligare tilläggsbehandling i form av antingen ivabradin, digoxin eller ICD/CRT (implanterbar defibrillator/sviktpacemaker). I arbetet med den kausala modellen identifierades ett stort antal faktorer som potentiellt kan påverka doktors val av behandling eller utfallet av behandling. Dessa användes i den statistiska modellen för att göra behandlingsgrupperna så jämförbara som möjligt. Primärt utfallsmått i jämförelsen var tid från start av behandling till antingen sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt eller död (oavsett orsak). Indexdatum för jämförelse mellan grupperna var antingen tidpunkten för uthämtning av Entresto på recept eller när ivabradin eller digoxin hämtades ut eller ICD/CRT sattes in.

2.3.2 Data

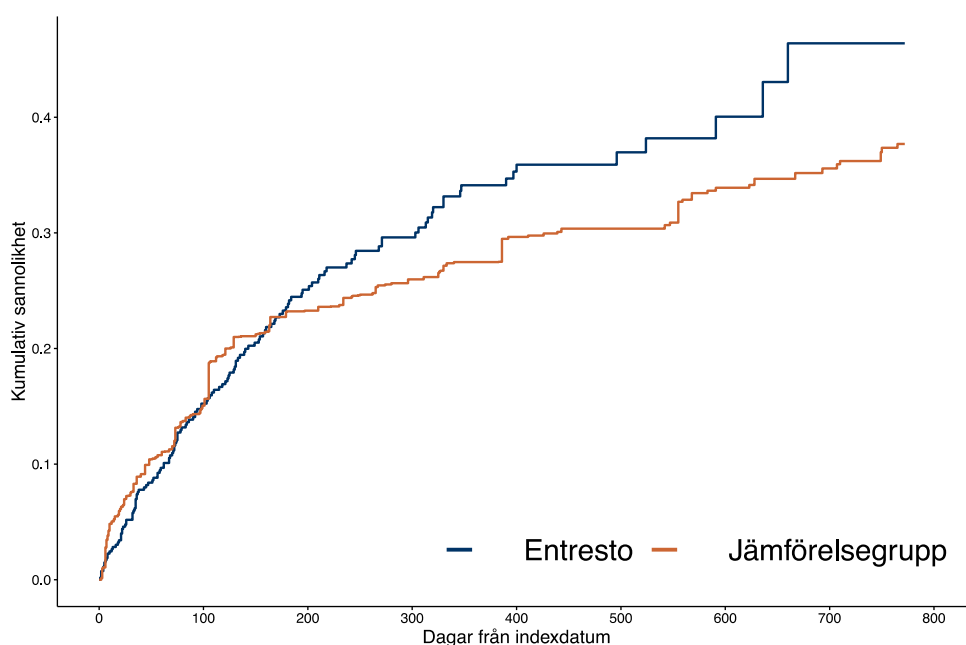
I pilot 3 användes data från SLL. Både information från elektroniska journalsystem samt information från regionala uppföljningsdatabaser användes. Totalt behövdes förfrågan riktas till sju olika vårdgivare inom SLL för att få tillgång till data. För

varje vårdgivare krävdes en egen ansökan, egen sekretessprövning och interaktion med beslutsgivare och det tog sju månader att få tillgång till forskningsdata.

2.3.3 Resultat

Totalt inkluderades 539 patienter som påbörjat behandling med Entresto och 556 jämförelsepatienter, som påbörjat behandling med digoxin, ivabradin eller CRT/ICD. God jämförbarhet mellan grupperna kunde åstadkommas i form av balans i kovariater. Insjuknandetakten i det primära effektivitetsutfallet (första händelse av slutenvård för hjärtsvikt eller död) var liknande i båda grupperna; hazardkvot 1,12 (95% konfidensintervall 0,80–1,58). En jämförelse mellan Entresto och kontrollgrupp visas i Figur 9.

Figur 9. Kaplan Meier kurva för Entresto och jämförelsegruppen över sannolikheten att uppnå studiens primära utfall; tid till första sjukhusvård för hjärtsvikt eller död.



2.3.4 Diskussion

I denna pilot, som jämförde alla patienter i SLL som under studieperioden påbörjade behandling med Entresto med liknande patienter som påbörjade andra behandlingar, sågs ingen säker skillnad mellan grupperna avseende behandlingarnas effektivitet eller säkerhet, enligt studiens definitioner. Metoden kunde använda data om läkemedelsbehandling given i öppen- och slutenvård, data om kirurgiska ingrepp, och data från klinisk fysiologi och klinisk kemi för definition av inklusionskriterier, jämförelsegrupper, kovariater och utfallshändelser. Piloten fick göra några få avsteg från den initiala statistiska analysplanen då vissa data höll för låg kvalitet, vilket tydliggjorde behovet av tillgång till relevanta data under inledningsfasen i denna modell.

Hela delrapporten finns att läsa på [Pilot 3](#)

2.4 Pilot 4: Läkemedelsuppföljning på Sveus-analysplattform

Pilot 4 syftar till att koppla samman data från landsting/regioners patientadministrativa system (PAS-data) med data från receptregistret för att följa upp användningen av läkemedel på Sveus analysplattform.

2.4.1 Metod

Pilot 4 har genomförts med data från Region Skåne och Västra Götalandsregionen. Sveus analysplattform är en plattform där data från landsting och regioners patientadministrativa system och berörda kvalitetsregister analyseras för uppföljning av den hälso- och sjukvård som bedrivs. Data hålls separat för varje landsting/vårdgivare, men eftersom analyser görs med samma datastruktur kan jämförelser göras mellan landsting och dessa kan vid behov aggregeras till en samlad analys. Analysplattformen behandlar i dagsläget data för två tredjedelar av Sveriges befolkning. Piloten syftar även till att illustrera hur deskriptiv statistik över läkemedelsuppföljning kan tillgängliggöras på ett interaktivt sätt via ett webbgränssnitt. Tecfidera för behandling av MS valdes som exempel för denna pilot.

Fem landsting och regioner var vid starten av piloten anslutna till Sveus analysplattform (SLL, VGR, Region Skåne, Uppsala och Dalarna). Vid uppstart av piloten tillfrågades alla anslutna regioner om de ville delta i piloten, och VGR och Region Skåne valde vid det tillfället att delta. Detta bedömdes av Sveus vara tillräckligt för en pilot då det innefattade två större regioner, vilket skulle ge tillräckligt med dataunderlag men även möjliggöra jämförelse mellan två regioner. Det region-interna besluten om att delta i piloten fattades av de regionala styrgrupperna för Sveus.

2.4.2 Data

Syftet med piloten var smalt och avgränsat till att testa möjligheterna att koppla ihop landstingens patientadministrativa system med förskrivna läkemedel avseende Tecfidera och att skapa ett interaktivt gränssnitt för att tillgängliggöra data utan att känsliga data röjs. Erfarenheterna från denna pilot är liknande de från övriga piloterna. Det tar tid att hämta in data och det som tar tid är inte själva dataextraheringen och att skicka denna data. Det är processerna för att få tillstånd på olika nivåer som tar tid, både juridiskt gällande personuppgiftsbiträdesavtal och tekniskt exempelvis kopplat till krypteringsnycklar. Dessa processer skiljer sig dessutom åt mellan landstingen. Initialt när ett nytt landsting kopplar upp sig tar det således längre tid medan det borde gå snabbare att upprepa en dataleverans för ett landsting som redan är uppkopplat. Men de tillstånd som finns gäller just denna avgränsade pilot. För att genomföra nya uppföljningar eller vidga denna mer begränsade uppföljning krävs nya beslut och avtal. I denna pilot bearbetades data av Ivbar och resultatet av analyserna visualiserades via Sveus analysplattform. Ivbar är ett forsknings- och utvecklingsbolaget som projektleder analys och utvecklingsarbeten inom Sveus.

2.4.3 Resultat och diskussion

I denna pilot var urvalet MS-patienter som behandlas med läkemedlet Tecfidera. Ur TLV:s perspektiv är urvalet med alla MS-patienter mer relevant och hur Tecfidera förhåller sig till andra MS-behandlingar. Piloten fokuserade dock mer på de tekniska aspekterna. Resultaten från piloten visar att det är tekniskt möjligt att koppla PAS-data för patienter som hämtat ut läkemedlet Tecfidera, skapa olika nyckeltal och att tillgängliggöra dessa via ett webbgränssnitt.

Styrkan med Sveus är att databasen innehåller data i realtid som fångar primärvård såväl som slutenvård. Data från Socialstyrelsen innehåller exempelvis ingen data från primärvård. En svaghet med Sveus-plattformen är att den av juridiska skäl i uppföljningssammanhang enbart innehåller data från offentliga vårdgivare, vilket begränsar urvalet för potentiellt relevanta piloter. Det finns, enligt uppgift till TLV, juridiska oklarheter kring hur data från privata vårdgivare kan hanteras.

En plattform som samlar och harmoniserar komplexa data från olika landsting (distribuerade data) likt Sveus är en intressant lösning. Ett sådant upplägg gör det möjligt att jämföra utfall mellan olika landsting och att på en aggregerad nivå skapa en samlad nationell uppföljning. Potentiellt kan en sådan lösning utgöra underlag för löpande uppföljning av vård generellt men även avseende läkemedel i klinisk vardag. Det går emellertid inte att utvärdera förutsättningarna fullt ut eftersom det inte är klarlagt hur skalbar lösningen är och inte heller om den kan omfatta all relevant och nödvändig data. Plattformen behöver utvecklas och de juridiska förutsättningarna behöver klargöras för att möta TLV:s uppföljningsbehov. Ju mer landstingen själva nyttjar plattformen desto bättre kan den komma att svara upp mot de behov som finns hos TLV i olika uppföljningar. Det kommer sannolikt att behövas kompletterande ansatser framöver för att kunna följa upp läkemedel i klinisk vardag, i avvaktan på att ett nationellt optimalt dataset som är tillgängligt för löpande uppföljning.

Hela delrapporten finns att läsa här: [Pilot 4](#)

2.5 Pilot 5: Datauttag via nationella tjänsteplattformen

Pilot 5 syftar till att göra en kartläggning av möjligheten att hämta data från journaler på ett ställe, en typ av "one-shop-stop". I dagsläget krävs det för att hämta data från olika landsting med olika journalsystem separata datauttag från varje system. Då många av dagens journaler kan kommunicera sina data i så kallade tjänstekontrakt skulle här kunna finnas en möjlighet att hämta data från flera olika journalsystem från ett ställe med samma format. Tjänstekontrakten används i den nationella tjänsteplattformen. Detta är vad som gör den nationella patientöversikten (NPÖ) möjlig där en behandlande läkare, med patientens godkännande, kan få tillgång till relevant information om patientens tidigare vårdbesök hos andra vårdgivare som kan vara utanför det egna landstinget. Den nationella tjänsteplattformen skulle kunna vara användbar för att bygga upp nya

kohorter och skapa ny kunskap genom att både samla in befintliga journaluppgifter och lägga på separata frågeformulär eller andra mätningar. Detta förutsätter att patienten ger sitt medgivande om att data kan samlas in på samma sätt som annan prospektiv forskning. Man skulle även kunna använda systemet för att retroaktivt göra uppföljningar av specifika behandlingar på individnivå där data hämtas från journalen. Man behöver även titta närmare på de juridiska förutsättningarna över vilken typ av data som i ett uppföljningssammanhang skulle kunna extraheras från den nationella tjänsteplattformen.

Hela delrapporten finns att läsa här: [Pilot 5](#)

2.6 Pilot 6: Uppföljning av cancerläkemedel

Många nya cancerläkemedel har introducerats under de senaste åren och fler förväntas att komma. Många av behandlingarna är kostsamma och uppföljningen i de kliniska studierna är relativt kort. Därför är utvecklad uppföljning av effekt och säkerhet av dessa behandlingar viktig. Syftet med Pilot 6 är att med ett nationellt respektive ett regionalt perspektiv undersöka i hur stor grad data från ett nationellt respektive ett regionalt kvalitetsregister kan användas för att stödja TLV:s behov av uppföljning av läkemedel i klinisk vardag.

Övergripande metodik:

- 1) Val av terapiområde och läkemedelsgrupp
- 2) Val av läkemedel och indikation
- 3) Definiering av relevanta frågor för att kunna utvärdera nytta och kostnadseffektivitet av utvalda cancerbehandlingar och relevanta variabler
- 4) Undersöka om det nationella registret för nya cancerläkemedel kan användas för att besvara de relevanta frågorna alternativt om det kan anpassas för att kunna besvara frågorna
- 5) Undersöka om det regionala registret för nya cancerläkemedel kan användas för att besvara de relevanta frågorna alternativt om det kan anpassas för att kunna besvara frågorna
- 6) Intervjua grupper nämnda i 2.5 Handlingsplanen inom Nationella Läkemedelsstrategin, kring deras syn på behov och möjligheter vid uppföljning av effekt och säkerhet hos cancerläkemedel: SKL, INCA, SLL, LIF/Berört läkemedelsföretag, berörda patientorganisationer och Läkemedelsverket
- 7) Resonera kring möjliga vägar framåt för att höja kvaliteten på data samt förenkla datauttag

- 1) Val av terapiområde och läkemedelsgrupp

Läkemedelsgruppen PD1-hämmare vid behandling av malignt melanom valdes ut för piloten. PD1-hämmare valdes ut eftersom de utgör en relativt ny läkemedelskategori med både kontinuerligt utökade indikationer (användningsområden) och ökande användning. Vid TLV:s hälsoekonomiska

utvärderingar³, har mycket höga osäkerheter identifierats vilket innebär att det finns behov av kompletterande analys av nytta och kostnadseffektivitet. Det är svårt att följa upp användningen och effekten av PD1-hämmare i dagsläget då de används på kliniker utan att data registreras på ett systematiskt sätt. Därmed saknas idag tillgång till komplett information om användning för dessa behandlingar.

2) Val av läkemedel och indikation

Indikationen *monoterapi vid avancerat (inoperabelt eller metastaserat) malignt melanom* valdes ut eftersom den indikationen funnits längst tid på marknaden. Därmed fanns det för just den indikationen störst patientunderlag för analys. Vid malignt melanom mäts effekten bland annat i progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) vilket innebär att det behövs längre observationer av data. Av de hittills godkända PD1-hämmarna har Opdivo och Keytruda den aktuella indikationen.

Syftet med piloten är inte att jämföra preparaten med varandra, utan att undersöka metodik kring användning av RWD vid utvärdering av effekt och kostnad för läkemedel.

3) Definiering av relevanta frågor för att kunna utvärdera nytta och

kostnadseffektivitet av utvalda cancerbehandlingar och relevanta variabler TLV gjorde en kartläggning av vilken information som skulle behövas för att fullt ut kunna göra en utvärdering av ett cancerläkemedels kostnadseffektivitet. Fyra grupper med 16 olika variabler identifierades som viktiga för att kunna svara på utvärderingarnas frågor:

- Patientkaraktäristika
 - Ålder
 - Kön
 - Biomarkörer
 - Datum för diagnos
 - Stadium av sjukdom
 - Performance status (Allmäntillstånd)
- Behandling
 - Tid för behandlingsstart och slut
 - Behandlingssekvens
 - Dosering
- Utfall
 - Behandlingssvar (exempelvis komplett respons (CR), partiell respons (PR), ingen respons (NR))
 - Överlevnad
 - Progressionsfri överlevnad
 - Orsak avslutad behandling

³ TLV:s utvärdering av Opdivo: Diarienummer: 4224/2014
TLV:s utvärdering av Keytruda: Diarienummer: 2100/2014

- PROM/PREM-mått såsom livskvalitet
- Kostnad
 - Kostnad läkemedel
 - Kostnad vård
- 4) Undersöka om det nationella registret för nya cancerläkemedel kan användas för att besvara de relevanta frågorna alternativt om det kan anpassas för att kunna besvara frågorna (se nationell del nedan)
- 5) Undersöka om det regionala registret för nya cancerläkemedel kan användas för att besvara de relevanta frågorna alternativt om det kan anpassas för att kunna besvara frågorna (se regional del nedan)
- 6) Intervjuerna genomfördes separat med alla enskilda parter för att diskutera behov och möjligheter kring uppföljning av cancerläkemedel. Alla uttryckte att de ansåg att ökad nationell samverkan behövs mellan olika parter; såsom akademi, myndigheter, företag och RCC för att förbättra möjligheterna kring uppföljning av cancerläkemedel.
- 7) Resonera kring möjliga vägar framåt för att höja kvaliteten på data samt förenkla datauttag.

2.6.1 Nationell del av piloten

Inom den nationella delen av piloten är syftet att undersöka om det nationella kvalitetsregistret för nya cancerläkemedel ("Register för cancerläkemedel") kan användas för att besvara de relevanta frågorna alternativt om det kan anpassas för att kunna besvara frågorna.

Metodik

Det nationella registret började registrera data först under 2018. Därmed fanns inte möjlighet att göra ett datauttag med syfte att göra egna analyser. Därför bedömdes en kvalitativ analys med fokus på framtida möjligheter vara bäst lämpad för att besvara frågeställningen i piloten kring hur registret kan användas för att besvara TLV:s frågor.

Metodiken för den nationella delen av piloten innehöll flera moment. Dels jämfördes de befintliga variablerna i registret med de som TLV identifierat ovan för att undersöka hur många av dem som fanns tillgängliga. Dels utfördes en kvalitativ analys av rapporten från registret "Användning av nya cancerläkemedel – Redovisning gällande ett urval av cancerläkemedel med registrerad användning 1 januari – 30 juni 2018"⁴ som publicerades i november 2018.

⁴ https://www.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerlakemedel/kvalitetsregister/rapport_lakemedelsanvandning_6nov18_final.pdf

Data

Då registret är nystartat finns ännu ingen etablerad process för datauttag. En arbetsgrupp är tillsatt av RCC i samverkan som ska ta fram en tydlig arbetsprocess för hur man kan tillgängliggöra data. En möjlig väg är att ha ett gemensamt ansökningsförfarande där vardera styrgrupp får godkänna uttag för sin delmängd. TLV gör tolkningen att en sådan process skulle förenkla ansökningsförfarandet men att det också behövs ett förfarande som kortar ledtiden till att få ut data. Det är exempelvis inte en önskvärd situation om tiden från en godkänd ansökan till faktiskt datautlämnande kommer bestämmas av den registerhållare som har långsammast process. Det är därför viktigt att arbetsgruppen som arbetar med frågan tar fram en tydlig arbetsprocess för hur data kan tillgängliggöra utan långa ledtider. Data från registret kommer att kunna vara användbart för att undersöka hur en behandling används över landets regioner på en viss indikation. Med nuvarande variabelsammansättning är det med enbart data från det nationella registret svårt att mäta behandlingseffekter i klinisk vardag. För den typen av analyser behöver data kompletteras med relevanta effektmått och detaljerad patientkarakteristika från andra datakällor.

Resultat

Resultatdelen har delats in i tre delar:

1. Vilka av TLV:s frågor inför hälsoekonomisk utvärdering går det att svara på med registret? Vilka variabler finns tillgängliga i registret?
2. På vilket sätt kan registret utvecklas?
3. Kvalitativ analys av rapporten ”Användning av nya cancerläkemedel – Redovisning gällande ett urval av cancerläkemedel med registrerad användning 1 januari – 30 juni 2018”

Vilka av TLV:s frågor inför hälsoekonomisk utvärdering går det att svara på med registret? Vilka variabler finns tillgängliga i registret?

I det nationella kvalitetsregistret finns data för totalt sju variabler:

- *inrapporterande sjukhus och klinik*
- *diagnos*
- *performance status*
- *aktuellt läkemedel samt eventuell kombinationsbehandling*
- *behandlingsintention*
- *behandlingsperiod*
- *orsak till avslutad behandling*

Inom variabeln ”Orsak till avslutad behandling” ingår följande alternativ: Progress, toxicitet, enligt plan, annan orsak.

Med data för dessa sju variabler kan en del av TLV:s frågor vid en hälsoekonomisk analys besvaras. Det är av stor nytta för TLV att data från registret har nationell täckning inför uppföljning av exempelvis subventionsbegränsningar eller inför analys kring jämlik tillgång till vård.

Variabeln tid till progression ingår inte i listan. Tillgång till information utifrån den variabeln skulle vara till stor nytta i TLV:s arbete.

På vilket sätt kan registret utvecklas?

Alla variabler som TLV identifierade som önskvärda är inte representerade i det nationella kvalitetsregistret. TLV ser därför att det är önskvärt att variablerna utökas efter hand.

Kvalitativ analys av RCC:s rapport "Användning av nya cancerläkemedel – Redovisning gällande ett urval av cancerläkemedel med registrerad användning 1 januari – 30 juni 2018":

I rapporten presenteras information om behandlingsintention, patientens allmäntillstånd (Performance status) vid behandlingsstart, könsfördelning och utsättningsorsak per läkemedel. Däremot saknas information om vid vilken indikation resultatet gäller eftersom patientantalet ansågs vara för lågt för att delas upp per indikation. Därmed går det inte att utläsa resultat för just malignt melanom för Opdivo respektive Keytruda i rapporten.

Inrapportering har skett från alla sjukvårdsregioner för totalt 1464 påbörjade behandlingar. I diagnosspecifika patientöversikter för lung-, njur- och prostatacancer finns motsvarande information som i register för cancerläkemedel och därför har underlag använts därifrån för att undvika dubbelrapportering.

Det saknas information om täckningsgrad då uppföljnings- och registreringstiden varit kort.

En rapport från registret planeras bli publicerad två gånger per år för att ge tillgång till nationell data över cancerläkemedelsanvändningen.

Slutsats nationella delen

Det är av nytta för TLV att data från registret har nationell täckning inför uppföljning av exempelvis subventionsbegränsningar eller inför analys kring jämlik vård. Det är en fördel att data kan överföras direkt från Stockholmsregistret och patientöversikterna då de är kompatibla med det nationella registret. Det finns idag data för sju variabler i registret. Därmed kan en del av TLV:s behov av data om läkemedelsanvändning i klinisk vardag tillgodoses. För att fullt ut kunna använda data från registret inför hälsoekonomiska bedömningar ser TLV ett behov av att antalet variabler ökas efter hand samt att en struktur utarbetas för datauttag.

2.6.2 Regional del av piloten

Inom den regionala delen av piloten är syftet att undersöka i hur stor grad data från ett regionalt kvalitetsregister kan användas för att besvara TLV:s frågor (se ovan) alternativt om det kan anpassas för att kunna besvara frågorna. Syftet är även att pröva om data från registren skulle kunna användas för att jämföra RWD med RCT.

Metodik

Metodiken för den regionala delen av piloten innehöll flera moment. Två register med data från Stockholmsregionen valdes ut då de ansågs vara de mest kompletta registren idag:

- RCC Stockholm-Gotlands Kvalitetsregister för nya läkemedel i cancervården (Stockholmsregistret)
- SLL:s vårddatabas VAL

De befintliga variablerna i registren skulle jämföras avseende variablerna i den lista TLV tagit fram, se ovan.

Data från registren skulle samköras för att utgöra underlag för en RWD-kohort inför en jämförelse mellan RCT och RWD för läkemedlen.

Data

Etikprövningsnämnden godkände studien i juli 2018 och därefter skickade den forskningsansvariga en ansökan om datauttag från VAL till RUDE-gruppen på SLL. Eftersom ansökan ännu inte hade behandlats i december kan data från VAL inte ingå i analysen. När data från Stockholmsregistret skulle begäras ut var det till en början ottydigheter kring vem som skulle signera personuppgiftsbiträdesavtalet vilket fördröjde processen. När avtalet var signerat gick det relativt snabbt att få ut data. Erfarenheterna från arbetet med piloten illustrerar att processerna kring datautlämning behöver förtydligas och att leddiderna behöver kortas.

Resultat

Resultaten har delats in i fyra delar:

1. Vilka av TLV:s frågor inför hälsoekonomisk utvärdering går det att svara på med registret? Vilka variabler finns tillgängliga i registret?
2. På vilket sätt kan registret utvecklas?
3. Analys av datauttag
4. Jämförelse RWD-RCT

Vilka av TLV:s frågor inför hälsoekonomisk utvärdering går det att svara på med registret? Vilka variabler finns tillgängliga i registret?

I Stockholmsregistret finns data för totalt 9 variabler som TLV har behov av i sitt arbete: Ålder, kön, performance status, död, datum för start och avslut av behandling, dosering, behandlingssvar och orsak till avslutad behandling. Utifrån dessa variabler kan fler av TLV:s frågor besvaras än utifrån tillgänglig data i det nationella registret.

Följande variabler registreras dessutom i Stockholmregistret, men tillräcklig mängd data finns inte registrerad för dem för att de ska kunna ingå i analysen: biomarkörer, sjukdomsstadium, behandlingssekvens, kombinationsbehandlingar. De variabler som ingick i TLV:s lista som saknas helt i Stockholmsregistret är: Datum för diagnos, livskvalitet och kostnader för vård.

På vilket sätt kan registret utvecklas?

Då inte data för alla de 16 variabler som fanns identifierade i TLV:s lista fanns tillgängliga, ser TLV ett behov av att antalet variabler ökas efter hand. Variabeln tid till progression ingår inte i listan. Tillgång till information utifrån den variabeln skulle vara till stor nytta i TLV:s arbete.

Analys av datauttag

Då endast data från Stockholmsregistret hann inkomma innan denna rapport färdigställdes, baseras analysen uteslutande på Stockholmsregistrets data.

Totalt fanns data från 168 Keytruda- eller Opdivobehandlade patienter i Stockholmsregistret. För i stort sett samtliga patienter fanns data angående patientkaraktäristika tillgänglig. Även tidpunkt för start av behandling och behandlingsavslut finns väl dokumenterat. Den dosinformation som registreras är "full eller reducerad dos" vilket gör att både dosintervall och dosstorlek inte finns. Tid för överlevnad finns väl dokumenterat i databasen. Tid till progression finns registrerat som "orsak till avslut av behandling". Då behandling kan pågå trots progression och att avslut av behandling kan ske av andra orsaker så motsvarar inte "behandlingsavslut på grund av progression" samma sak som det mått på progressionsfri överlevnad som ofta används i kliniska studier. Detta gör att resultaten från en dataanalys på PFS inte kan jämföras med resultaten från kliniska prövningar. Information för PROM/PREM, vilka båda är mått på livskvalitet saknas, vilket försvårar analys av livskvalitet.

Jämförelse RWD-RCT

För att kunna utvärdera effekt i RWD jämfört med effekten i RCT digitaliserades data från de två kliniska prövningarna och resultaten i överlevnaden i prövningarna jämfördes med data från Stockholmsregistret⁷ I Tabell 1 nedan illustreras tillgänglig information för patientkaraktäristika i RCT-studierna samt i RWD.

⁵ CheckMate-003: Topalian et al., 2012

⁶ Keynote-006: Robert et al., 2015

⁷ Lumells rapport "Uppföljning av cancerläkemedel med hälso- och sjukvård

Tabell 1. Tillgänglig information för patientkaraktäristika i RCT- studierna samt RWD

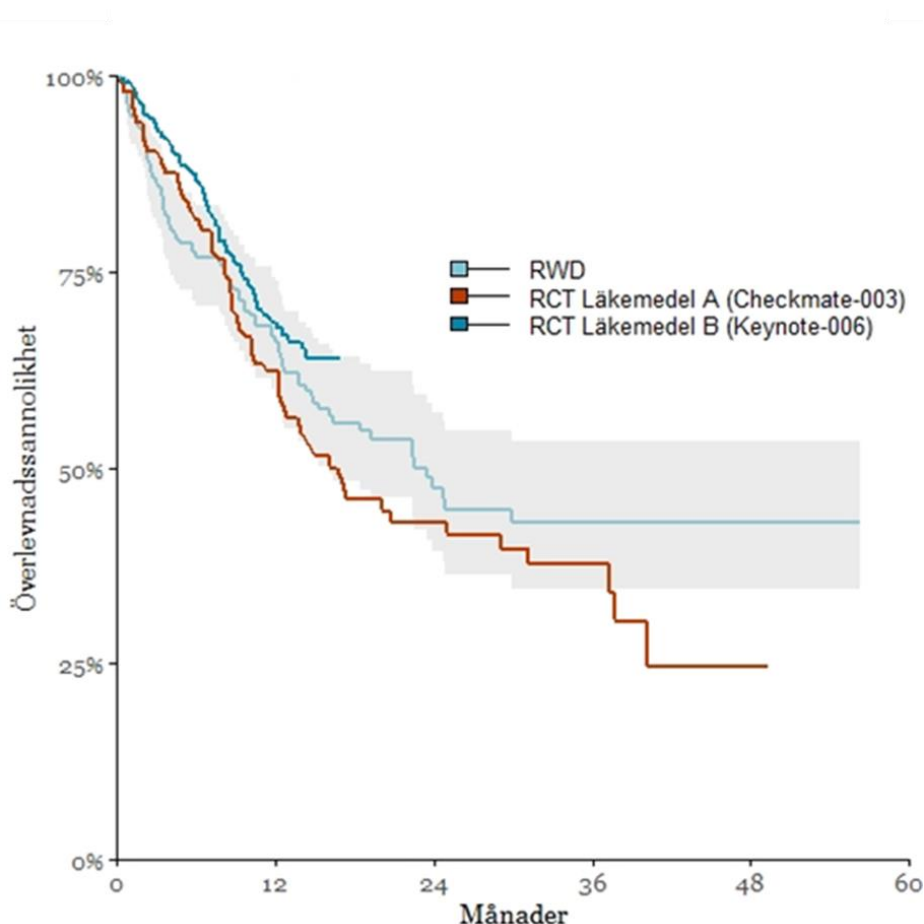
	Läkemedel A (Checkmate-003)	Läkemedel B (Keynote-006)	RWD Stockholmsregistret
Genomsnittsålder	61 år	63 år	63 år
Kön (hela studien)	67 procent (72) män, 33 procent (35) kvinnor	58 procent (161) män, 42 procent (118) kvinnor	55 procent (93) män, 45 procent (75) kvinnor
Diagnos	Metastaserad melanom	Stadium III eller metastaserad melanom	Metastaserad Melanom
Patienter i Kaplan-Meier population	107 patienter	279 patienter	168 patienter
Performance status	ECOG (0–5): 0: 64 procent (68) 1: 34 procent (36) 2: 2 procent	ECOG (0–5): 0: 70 procent (195) 1: 30 procent (84)	WHO (0–5): 0: 77 procent (129) 1: 21 procent (35) 2: 2 procent (4) 3: 0

I Figur 10 illustreras total överlevnad för RCT samt RWD i samma figur. För att undvika att direkta jämförelser sker mellan RCT- och RWD-data för respektive läkemedel, har RWD-data från de båda kliniska prövningarna lagts ihop till en gemensam kurva kallad RWD.

Resultaten i överlevnad estimerad via Kaplan-Meierkurvor ser liknande ut mellan RWD och RCT då kurvorna följer varandra relativt väl. På grund av osäkerheterna bör dock resultaten tolkas med försiktighet och inga slutsatser dras kring skillnad i effekt mellan RWD och RCT:

- Informationen om patientkaraktäristika var begränsad och därmed går det inte att utesluta att det finns underliggande skillnader mellan patientpopulationen som i klinisk vardag får Keytruda eller Opdivo.
- Analyserna kan inte fullt ut justera för underliggande skillnader.
- Patienterna som ingår i datasetet RCT-data för Opdivo hade fått olika doseringar av läkemedlet: 0,1, 0,3 1,0, 3,0 och 10,0 mg/kg. Därmed baseras inte data uteslutande på den idag godkända dosen 3 mg/kg vilket ger en osäkerhet i resultatet.

Figur 10. Sannolikheten för överlevnad hos patienter behandlade med Opdivo eller Keytruda i Stockholmsregistret (RWD) jämfört med kliniska prövningar (RCT)



Slutsats regionala delen

Det finns idag relevant täckningsgrad för nio variabler i Stockholmsregistret. Därmed kan fler av TLV:s frågor vid en hälsoekonomisk analys besvaras än utifrån det nationella registret som endast hade data för sju variabler i dagsläget. För att fullt ut kunna använda data från registret inför hälsoekonomiska bedömningar ser TLV ett behov av att antalet variabler ökas efter hand.

Att få ut data var mer tidskrävande än vad pilotens tidsram tillät. För att kunna hålla tidsramarna baseras analyserna endast på data från Stockholmsregistret. Data från VAL-databasen har vid pilottidens brytpunkt ännu inte levererats vilket innebär att analyserna över kostnader för vård uteblir.

Resultaten i överlevnad estimerad via Kaplan-Meierkurvor ser liknande ut mellan RWD och RCT då de följer varandra relativt väl. På grund av osäkerheterna i underlagen bör dock resultaten tolkas med försiktighet och inga slutsatser kan dras kring skillnad i effekt mellan RWD och RCT. Piloten bör i första hand ses som ett steg i fortsatt utveckling av metoder för användning av RWD.

Hela delrapporten finns att läsa här: [Pilot 6](#)

3 Vunna erfarenheter gällande datatillgång och metoder

3.1 Inledning

Tillgång till relevant data och robusta analysmetoder är centralt för all läkemedelsuppföljning. Vilken möjlighet som finns till uppföljning kan påverka TLV:s pris- och subventionsbeslut, framförallt vid introduktionen av ett nytt läkemedel. När ett nytt läkemedel introduceras råder det ofta osäkerheter kring användning och effekt i klinisk vardag. Det kan därför vara nödvändigt att i första skedet begränsa subventionen till de patienter som har störst medicinskt behov. Det gäller speciellt för kostsamma läkemedel. I ett senare skede, när mer kunskap genererats, kan subventionen breddas till patienter som även har lägre medicinska behov. Alternativt, om kunskap visar att läkemedlet är mindre effektivt än väntat, kan kostnaden behöva sänkas för fortsatt subvention eller så kan användningen behöva fasas ut. Möjligheten att i klinisk vardag följa upp läkemedelsanvändning och behandlingseffekt kan därför påskynda introduktionen av nya läkemedel. Vetskapen om att kunskap genereras som kan användas för att justera hur ett läkemedel används i praktiken kan medföra en högre acceptans för att godta de osäkerheter som är förknippade med introduktionen av en ny behandling, både hos TLV men även hos förskrivare.

Tillgång till relevant data och robusta analysmetoder kan bidra till att patienter får snabbare tillgång till nya innovativa läkemedel, till en kostnad som är rimlig för samhället. Kunskap om läkemedelsanvändning är även centralt för att vården ska kunna styra mot en mer kunskapsbaserad, jämlik och ekonomiskt långsiktigt hållbar vård av hög kvalitet.

3.2 Erfarenheter kring metodik

Exemplet med pilot 1 (PCSK9-hämmare) illustrerar tydligt hur komplex tolkningen av kliniska data är. Å ena sidan är det lätt att få ut data för att kunna göra en utvärdering, å andra sidan är det utmanande att tolka data korrekt. Vid en första anblick ser Repatha och Praluent ut att skilja sig åt i effekt mätt som en hjärt- och kärlhändelse eller död. När man stratifierar data och jämför Repatha och Praluent vid samma tidpunkt är det tydligt hur lika de är. Att patienter ställts på Repatha tidigt efter beslutet om subvention är med stor sannolikhet ett resultat av att sjukare patienter, vilka har större benägenhet att få en hjärt- och kärlhändelse eller dö, sätts på läkemedlet initialt. När behandlingen varit tillgänglig ett tag sprider sig användningen även till lite mindre sjuka patienter som på grund av den något bättre hälsan naturligt har en lägre sannolikhet att drabbas av en hjärt- och kärlhändelse eller död. Alltså kan de olika grupperna inte jämföras med varandra utan att man först korrigerar för skillnader i hälsa.

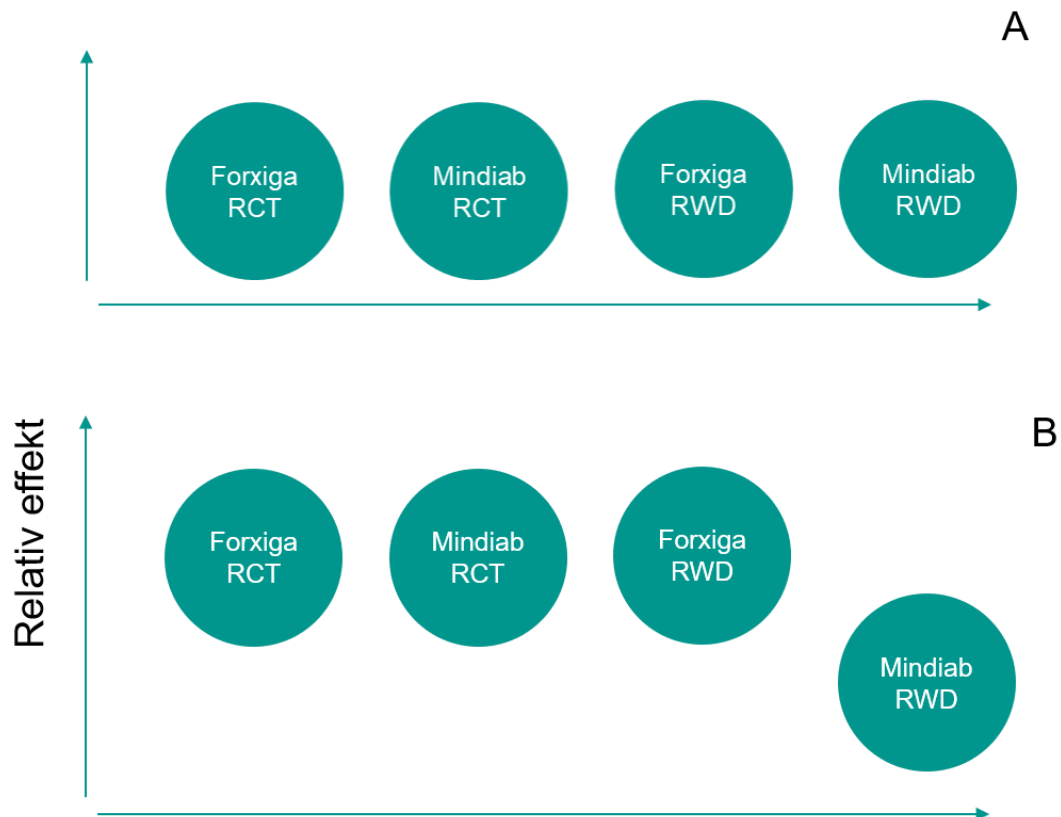
När man sedan jämför sannolikheten för att få ett event baserat på RWD så kan det se ut som att effekten av läkemedlet är mycket sämre i verkligheten än vad det är i den kliniska prövningen. Men då även patienterna som behandlas med placebo i den kliniska studien har en mycket lägre sannolikhet för hjärt-kärlhändelse än patienter med PCSK9-hämmare i klinisk vardag, så är förklaringen mer troligt att det är en patientpopulation med andra karakteristika som får läkemedlet i verkligheten jämfört med de som har studerats i prövningen. Alltså riskerar det att bli ett klassiskt exempel på att jämföra äpplen och päron när man jämför effekten i klinisk prövning med effekten i klinisk vardag. Repatha och Praluent har subventionsbegränsningar, vilket medför att det är sjukare patienter som behandlas med PCSK9-hämmare i klinisk vardag än patienterna som ingick i den kliniska prövningen. Om man jämför Repatha och Praluent i samma tidsperiod så ser det ut som att effekten är likvärdig.

Beskrivningen behöver dock problematiseras ytterligare. Om det ena av de två läkemedlen ges till något sjukare patienter, vilka har större benägenhet att få en hjärt-kärlhändelse, men detta läkemedel är lite mer effektivt kommer effekten bli att de båda kan se likvärdiga ut trots olika effekt. Det behövs mer högupplöst data för att kunna beskriva skillnader i relevanta patientkaraktäristika. I exemplet ovan är det enbart tidsdimensionen man har kunnat ta hänsyn till.

Samma sak kan vara det vi ser i exemplet med PD1-hämmare (Pilot 6). Resultaten i överlevnad estimerad via Kaplan-Meierkurvor ser liknande ut när RWD och RCT jämförs då kurvorna följer varandra relativt väl. Nyckelfrågan är om patientpopulationerna i verkligheten är likadan som i prövningarna. Eller är det så att vi har äpplen och päron i de olika korgarna? För att svara på detta behöver vi information om individerna både från den kliniska prövningen och från individerna som använder läkemedlen i klinisk vardag. Eftersom vi inte har tillgång till den typen av data, varken från kvalitetsregistret eller från de kliniska prövningarna, kan vi inte svara på om patientpopulationerna i klinisk vardag är likadan som i prövningarna.

I exemplet med diabetes (Pilot 1) görs därför ett försök att hantera problematiken med äpplen och päron genom att vikta patientpopulationen från de kliniska prövningarna med registerdata. Genom att ha tillgång till effekten i både kontrollgrupp och aktiv grupp i den kliniska prövningen liksom i klinisk vardag skapades därefter fyra olika grupper att jämföra med varandra. Genom att brygga RCT och RWD med varandra så kan man undersöka hur effekten observerad i klinisk prövning bryggar till klinisk vardag. I exemplet med Victoza så bryggar både läkemedlet som studeras och kontrollgruppen väl till RWD när man undersöker kroppsvikt. Däremot skalar HbA1c dåligt för kontrollgruppen Mindiab till RWD trots att tillgängliga patientfaktorer används. Detta kan illustreras i Figur 11 där A beskriver hur till exempel kroppsvikt skalar medan B beskriver hur HbA1c skalar.

Figur 11. Illustration av hur relativ effekt skalar i diabetesexemplet där A är skalningen av ett utfallsmått som skalar bra mellan de olika grupperna medan B är en dålig skalning.

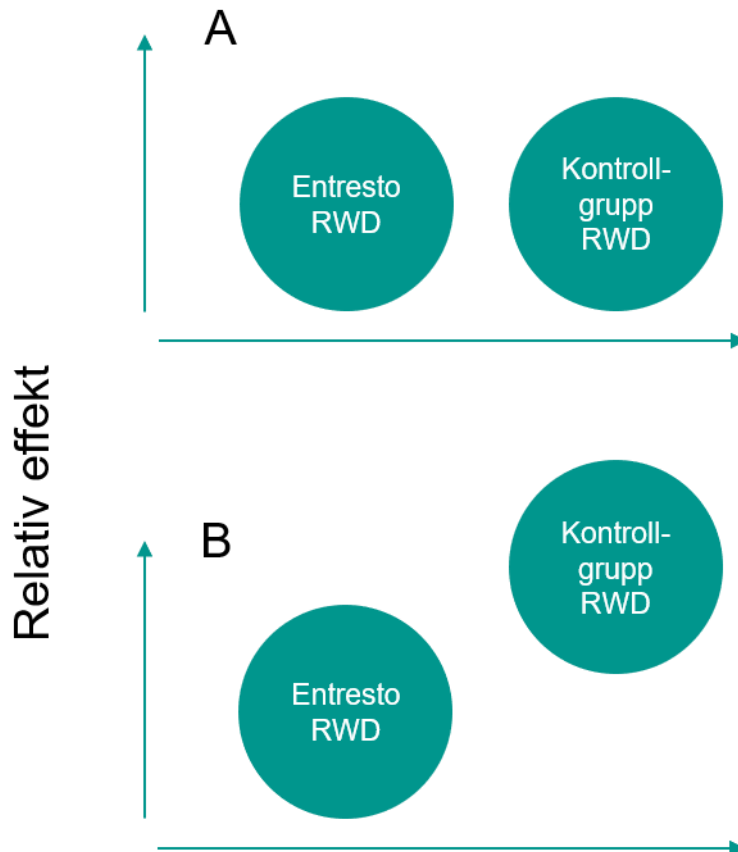


Patientkaraktäristika är förhållandevis lika i RCT och RWD och då skalningsfaktorer används så gör de ingen större påverkan på skattad effekt och kan alltså inte förklara varför patienter behandlade med Mindiab ser annorlunda ut i klinisk vardag.

Om RCT-data inte finns tillgänglig, eller patientpopulationen skiljer sig mellan klinisk vardag och RCT, måste utvärderingen ske på ett annat sätt. I exemplet med Entresto (Pilot 3) skapades en kontrollgrupp via journaldata. Ett omfattande förarbete gjordes före datauttag för att identifiera/definiera faktorer som kan påverka antingen val av behandling och/eller effekten av behandlingen. I den kliniska prövning som låg till grund för subventionsbeslutet för Entresto så var kontrollgruppen ACE-hämmare. I förarbetet så identifierades fyra olika behandlingar inklusive pacemaker som jämförbara med Entresto i klinisk vardag. I exemplet tidigare med PCSK9-hämmare sågs en tydlig drift över tid i att sannolikheten för att få en hjärt-kärlhändelse, men samma fenomen kunde inte observeras i det här exemplet. Utvärderingen visade att behandlingen med Entresto förefaller fungera lika bra som för jämförelsegruppen. Vid en jämförelse med publicerade RCT data för Entresto så är sannolikheten för hjärt-kärlhändelse högre i klinisk vardag vilket bekräftar att det är en annan typ av patienter som får läkemedlet i praktiken än de som ingått i klinisk prövning.

Många olika faktorer finns med i journaldata och dessa kan användas för att matcha patienter eller vikta resultaten. Det inneboende problemet med denna typ av analyser är att man bara kan vika för den information man känner till och har tillgång till. I Entresto-exemplet ser det ut som att de variabler som man kontrollerar för ger jämförbara grupper. Men vet vi att båda grupperna är äpplen? Ett försök att visualisera problemet görs i Figur 12.

Figur 12. En visualisering av relativ effekt i Entresto exemplet



När vi jämför Entresto med kontrollgruppen i A så verkar de båda grupperna vara jämförbara men hur skulle det se ut om vi tog in ytterligare förklarande variabler som inte finns tillgängliga i journaldata? Skulle fortfarande exempel A vara giltigt eller kommer man glida över i B i Figur 12. Hur säkerställer vi att detta inte är fallet, så att det går att använda resultaten för beslutsfattande? I fallet med Forxiga i RCT och RWD har vi flera grupper att jämföra med varandra och vi kan då se att en av grupperna inte skalar väl. Men hur gör vi när vi inte kan göra denna övning med flera grupper utan bara har två grupper? En väg framåt skulle kunna vara att hitta flera olika sätt att verifiera att kontrollgruppen faktiskt är jämförbar med den behandlingsgrupp som man vill utvärdera. Om flera oberoende analyser pekar åt samma håll finns troligen en större benägenhet att lita på resultaten då de ska användas för beslutsfattande. Det finns därför ett behov att identifiera alternativa metoder för att verifiera resultaten.

3.3 Erfarenheter kring datatillgång

TLV:s arbete med piloterna inom ramen för de två regeringsuppdragen visar att det finns stor potential och stort behov av att utveckla uppföljningen av läkemedelsanvändning och behandlingseffekt i klinisk vardag. En viktig slutsats är att det i dagens system finns stor kunskap i form av omfattande data, som skulle kunna användas för läkemedelsuppföljning. För att potentialen ska kunna omvandlas till faktisk relevant uppföljning behövs emellertid förändringar och fortsatt utveckling.

3.3.1 Otillräcklig data hämmar innovation

TLV:s erfarenhet visar att det finns relevant data för att bättre kunna följa upp läkemedelsanvändning och behandlingseffekt i klinisk vardag. Detta är en central förutsättning för att TLV ska nå målen om att utveckla den värdebaserade prissättningen och främja innovation genom att främja användning av nya, innovativa läkemedel och att säkerställa en rimlig kostnad för det offentliga. Men i nuläget bedömer TLV att datatillgången inte är tillräcklig för att fullt ut kunna utvärdera metoderna och därmed resultaten. Bristerna ligger delvis i att alla relevanta variabler inte är möjliga att ta fram på ett strukturerat och heltäckande sätt (exempelvis progressionsfri överlevnad i Pilot 6). Den information som TLV behöver tillgång till är också utspridd på olika datakällor vilket försvårar åtkomsten till relevanta datamängder.

Otydliga processer och långa ledtider kring datautlämning har varit ett genomgående inslag i piloterna. Processerna skiljer sig åt mellan olika landsting/regioner och även mellan offentliga och privata aktörer. Pilot 3 visar att det är arbetskrävande att få tillgång till journaldata från ett landsting. För att skala upp detta till ett nationellt perspektiv, utan en förändring i möjligheten till datatillgång, bedöms arbetsinsatsen bli mycket omfattande.

I nuvarande forskningsmiljö finns det inte någon aktör som behöver, eller snarare efterfrågar, data på detaljerad nivå och nära på i realtid. Även om innehållet i sak inte skiljer sig nämnvärt åt så har TLV ofta andra behov av tillgång till data än vad forskare har. TLV:s uppföljning måste ske i nära anslutning till introduktionen av en ny behandling för att vara värdefull och kunna användas för att utveckla den värdebaserade prissättningen och främja användningen av innovativa läkemedel.

Även inom ramen för beslut gällande nya läkemedel, som maximalt får ta 180 dagar i anspråk, behövs data kopplade till existerande behandlingar exempelvis för att validera resultat i hälsoekonomiska modeller. Nuvarande strukturer möter inte TLV:s behov och behöver därför utvecklas. Det är inte bara TLV som efterfrågar detaljerad uppföljning. Även landstingen inom ramen för introduktion av nya terapier har sådana behov. En utveckling mot någon form av "one-stop-shop" med en ingång till flera datakällor skulle väsentligt understödja en mer löpande och agil uppföljning och därmed kunna främja tidig tillgång till nya läkemedel.

I arbetet med Pilot 6 (uppföljningen av cancer) gjordes intervjuer med berörda aktörer (SKL, INCA, SLL, LIF/Berört läkemedelsföretag, berörda

patientorganisationer, LäkeMedelsverket med flera). Gemensamt för de intervjuade personerna var att alla såg behovet av stärkt samordning på nationell nivå.

TLV behöver därför fortsätta att utveckla arbetssätt och samverkansformer med relevanta aktörer för att förbättra myndighetens tillgång till relevant information. Att förbättra tillgången till data är centralt för att verifiera användningen av de analysmetoder som prövats inom ramen för de aktuella regeringsuppdragen, men också för att pröva annan metodik. Det krävs en bred palett av analysmetoder för att kunna hantera komplexiteten i att, utan randomisering, skapa en jämförelsegrupp som håller för att utvärdera behandlingseffekt i klinisk vardag. För att kunna erhålla robusta slutsatser som också kan användas som underlag för beslut kan det vara så att olika metoder behöver användas parallellt på samma frågeställning.

3.3.2 Utmaningar och möjligheter

Även när det finns relevant data som är möjlig att strukturera, är det en utmaning att få åtkomst till data i tid eftersom den ofta är utspridd på olika källor som vardera har olika beslutsvägar. Informationsmängder från olika källor behöver ofta länkas samman vilket bidrar till långa ledtider. Exempelvis kan data behövas från olika register som förvaltas av myndigheter som Socialstyrelsen och Statistiska centralbyrån eller av respektive kvalitetsregister och registercentrumorganisation.

Ansökan sker separat till varje förvaltare, som i sin tur har olika processer och olika kapacitet, vilket påverkar ledtider och vilken data som lämnas ut. Den organisation som har långsammast process kommer att styra när arbetet kan starta. I de fall data från journalsystem behöver användas kompliceras åtkomsten ytterligare. Det beror bland annat på att ansökan behöver ske till fler huvudmän, ofta flera inom samma landsting, men också på att processen för datautlämning är otydlig.

I Entresto-utvärderingen (Pilot 3) krävdes individuell interaktion med sju olika vårdgivare inom ett landsting för att få tillgång till data. Landstingen och regionerna har ofta inte tillräcklig kapacitet för att lämna ut data på ett sätt som möter det behov TLV har. Dessutom behöver data från journalsystem bearbetas innan de kan användas på ett adekvat sätt. Den här typen av bearbetning behöver ofta anpassas och skräddarsys för olika landsting då vare sig samma journalsystem eller variant av kodsystäm används nationellt. Dessutom kan olika aktörer tolka lagstiftning olika vilket gör att möjligheten till att lämna ut data kan bedömas olika trots att det är samma typ av information som ska användas. I vissa piloter har det tagit mer än ett år från projektstart till att data erhållits, och analyser har därför kunnat ske under bara ett fåtal månader. Vissa data har till och med levererats efter brytpunkt för att kunna göra analys.

En central utmaning är att hitta infrastrukturer som på ett ändamålsenligt sätt extraherar data från olika system samt att harmoniera och strukturera denna data. En annan utmaning är att lättare tillgängliggöra data för relevanta aktörer som akademi, myndigheter och företag. Det behövs en tydligare och mer transparent process för

datautlämning och framförallt så behöver de samordnas och ledtiderna behöver kortas.

Ett utvecklat och fördjupat samarbete med kvalitetsregister och registerförvaltare är nödvändigt. Kvalitetsregister sitter på mycket av den kompetens som behövs för att kunna använda och tolka komplexiteten i data. I många fall är det just i kvalitetsregistren, även om de inte är heltäckande, som flera av de relevanta variablerna återfinns.

Tillgång till data är centralt för uppföljning. Exakt vilka data och vilken nivå som behövs beror på vilken fråga som ska besvaras. I vissa fall räcker det med enklare statistik på anonymiserad individnivå från till exempel Socialstyrelsens läkemedelsregister. I andra fall kan det behövas mer komplexa data med hög upplösning; både vad gäller tid, variabler och geografi. Den typen av komplexa data finns sällan samlat i en datakälla utan kan komma från exempelvis patientjournaler, kvalitetsregister och hälsodataregister som behöver länkas samman. Det är mer regel än undantag att all data som efterfrågas är tillgänglig. En grundläggande förutsättning är att datahanteringen följer högt ställda krav på patientintegritet och säkerhetsskydd.

Frågeställningen styr databehovet, exemplen nedan används för att illustrera två exempel, ett där avskalad data används (Pilot 1) och ett exempel där detaljerad data används (Pilot 3).

Syftet med pilot 1 var att i klinisk vardag följa upp hur väl subventionsbegränsningen av PCSK9-hämmare efterlevs samt att få mer kunskap kring hur återinsjuknande i hjärt- och kärlhändelser och eller död ser ut för individer som behandlats med dessa läkemedel. Utgångspunkten var data som TLV beställde från kvalitetsregistret Swedeheart samt data från Socialstyrelsens läkemedelsregister och patientregister.

Databeställningen från Swedeheart var av enklare karaktär och bestod av LDL-nivå *före* och *efter* insättning av PCSK9-hämmare hos patienter som nyligen drabbats av hjärtinfarkt. Av de som ingick i Swedeheart var det dock få individer som hade behandlats med PCSK9-hämmare och det var därför inte möjligt att dra några slutsatser angående om subventionsbegränsningen efterlevts eller inte. Registret fångade inte in den för uppföljningen relevanta patientpopulationen och inget annat kvalitetsregister finns tillgängligt med bättre data.

I samma pilot användes förskrivningsdata från samtliga expedieringar av PCSK9-hämmare. Data visade att patienter i klinisk vardag är mer benägna att drabbas av hjärt- och kärlhändelse än individerna i den kliniska prövningen sannolikt på grund av att de är sjukare i grunden. Då TLV inte har tillgång till Socialstyrelsens data, begränsades möjligheten att få ut ett dataset med individinformation som kan hjälpa till att förstå vad som skiljer patienterna i klinisk vardag från patienterna i klinisk prövning. Om TLV skulle kunna hantera mer högupplöst data från Socialstyrelsens hälsodataregister skulle analyserna kunna ge en mer nyanserad bild av läkemedelsanvändningen. I förlängningen gäller detta inte enbart

registerdata från Socialstyrelsen utan även socioekonomiska förhållanden från exempelvis SCB eller sjukskrivningshistorik från Försäkringskassan. I vissa situationer skulle sådana analyser ge tillräckligt med kunskapsunderlag. I andra situationer skulle analyserna kunna leda fram till vilken typ av journaldata som kan vara relevant att använda för fortsatt utvärdering.

I pilot 3 var syftet att utvärdera behandlingseffekten av Entresto i klinisk vardag genom att skapa en jämförelsegrupp i klinisk vardag. Datamässigt låg utmaningen i att få åtkomst till tillräckligt detaljerad information om patientpopulationerna för att kunna skapa två grupper som är helt likvärdiga förutom vilken behandling de får. Jämförelsealternativet till Entresto i klinisk vardag bedömdes vara högsta tolererbara dos av betablockare, en ACE-hämmare/ARB, en aldosteronhämmare samt tillägg av antingen ivabradin, digoxin eller ICD/CRT. För att skapa jämförbara grupper behöver analyserna justera för ett flertal faktorer som annars felaktigt skulle kunna påverka resultatet.

Den här typen av analys kräver detaljerad information om individkaraktäristika och flertalet kliniska variabler vilket kräver åtkomst till journaldata. Under arbetet med datahanteringen framkom det att det saknades viss relevant information i journalerna för att kunna selektera fram en del av jämförelsegruppen. Analysplanen fick därför justeras utifrån datatillgången trots att det var bästa tillgängliga individdata. Resultatet av analysen kan inte visa att Entresto har bättre effekt än behandlingen i den ovan beskrivna jämförelsegruppen. Det är värt att framhäva att jämförelsealternativet i svensk klinisk vardag är annorlunda än jämförelsealternativet i den kliniska studien där Entresto jämfördes mot en ACE-hämmare. Metodiken har stor potential men både resultat och metod behöver verifieras, vilket skulle kunna ske genom att metoden appliceras på andra läkemedel eller på data från andra landsting och att resultatet verifieras genom att applicera andra metoder på samma frågeställning.

Exemplet med diabetes (Pilot 1) visar på både svårigheter och möjligheter med att använda kompletterande data från de kliniska prövningarna. Det är intressant att en av piloterna studerar läkemedelsbehandlingar där patientpopulationerna i RCT och RWD är väldigt lika och att två andra piloter (Entresto och PCSK9-hämmare) studerar områden där det inte är lika. För att vidare kunna utvärdera möjligheten att använda data som företagen genererar krävs att infrastrukturen för delande av data förbättras. Tydliga regler och rutiner för under vilka förutsättningar data lämnas ut till tredje part är en nödvändighet för att bygga upp ett förtroende mellan myndighet och industrin. Den externa plattformen som användes i piloten är en möjlighet men var i praktiken svår att jobba med. Alternativa lösningar bör undersökas för att fullt ut kunna integrera RCT och RWD data med varandra. De juridiska förutsättningarna behöver utredas särskilt.

Det nationella registret för nya cancerläkemedel innehåller information om bland annat behandlingens längd och individkaraktäristika som ålder och kön och uppdelat på landsting för ett axplock av nya cancerläkemedel. Trots att informationen är begränsad illustrerar den nationella delen av pilot 6 att registret ger en värdefull möjlighet att följa upp införandet av cancerläkemedel på nationell nivå. Registret kan

ge en fingervisning om användningen är jämlik över landet. Det kan givetvis finnas demografiska, genetiska och socioekonomiska variationer mellan landsting vilket analyserna kan behöva korrigera för, för att kunna dra slutsatser om användningen är jämlik eller inte. Det kan även finnas regionala skillnader i behandlingspraxis vilket kan innebära att det medicinska behovet av ett specifikt läkemedel kan skilja sig åt mellan landstingen. Exempelvis kan det i ett landsting vara vanligare att ett visst medicinskt tillstånd behandlas med kirurgi medan det i ett annat landsting är vanligare att behandla med läkemedel. För att göra en fullständig analys behövs även information om de individer som inte får det aktuella läkemedlet, först då kan man göra en fullständig behovsanalys.

För att få en mer nyanserad bild av läkemedelsanvändningen behöver fler variabler analyseras. Den regionala delen i Pilot 6 illustrerar hur en utökad variabeluppsättning kan användas för att skapa en fördjupad uppföljning av införandet av Opdivo och Keytruda. För individer tillhörande SLL/Gotland utökades variablerna med information om bland annat behandlingens längd och överlevnad vilket gjorde det möjligt att även studera överlevnaden hos de individer som behandlats med de aktuella läkemedlen. För att skatta behandlingseffekt i klinisk vardag skulle det behövas fler variabler som beskriver bland annat patientkaraktäristika och sjukdomsgrad. Utfallsmåttet PFS (progressionsfri överlevnad) skulle också behöva mätas på likande sätt i klinisk vardag som i den kliniska studien för att vara jämförbara. Därutöver behövs även en referenspopulation antingen från klinisk vardag eller från den kliniska prövningen. I det sistnämnda fallet behövs individdata från den kliniska prövningen.

4 Fortsatt arbete

TLV bedömer att fortsatt arbete med utveckling av s.k. real world data (RWD) är en central förutsättning för att nå målsättningarna om tidig och jämlik tillgång till nya innovativa och behandlingar till en rimlig och långsiktigt hållbar kostnad för det offentliga. TLV efterfrågar mot den bakgrunden fortsatta regeringsuppdrag i syfte att skapa tydliga och stabila förutsättningar för fortsatt utvecklingsarbete.

Under arbetets gång har det blivit tydligt att det finns ett mycket stort intresse för dessa frågor och denna typ av utveckling. Såväl myndigheter som akademiska institutioner, registerhållare och vårdgivare samt en stor mängd privata aktörer, både läkemedelsföretag och analysföretag är villiga att engagera sig. Det finns stor utvecklingspotential inom området och några av utmaningarna handlar om att utveckla samarbetsytor både kunskapsmässigt och finansieringsmässigt. Den stora potentialen med data som genereras i Sverige i kombination med kunskap och det positiva engagemanget är något Sverige som life science-nation bör ta tillvara och utveckla.

TLV har ambitionen att i förlängningen kunna använda uppföljningar baserade på data från klinisk vardag som underlag för beslut. En sådan möjlighet kan påskynda upptaget av nya läkemedel och därmed kan nya innovativa läkemedel snabbare nå ut till patienter. För att åstadkomma detta behövs det utveckling på flera plan.

De metoder som utvärderats i piloterna har fördelar och nackdelar. Ytterligare arbete måste ske för att utvärdera hur och under vilka förutsättningar dessa metoder kan användas som underlag i beslutsfattande. Det finns behov av att utvärdera flera metoder, eftersom det sannolikt är så att olika metoder fungerar olika väl i olika sammanhang. Dessutom behöver resultaten av en metod verifieras med olika ansatser för att man ska kunna utvärdera robustheten. Arbets sätt behöver utarbetas för att snabbare kunna initiera en uppföljning och för att bättre kunna fånga relevant data för att svara på frågeställningen. Det är frågeställningen som ska styra vilka data som används, inte tillgången på data som styr vilka uppföljningar som görs.

Som tidigare sagts kommer TLV att ha ett stort behov av att samarbeta med flera aktörer såsom exempelvis akademi och privata aktörer, som på uppdrag utvecklar och utvärderar metoder. En erfarenhet från uppdragen är att TLV behöver arbeta mycket nära uppdragstagarna. Eftersom analyserna löpande ger kunskap som i sin tur kan påverka frågeställningen, behöver TLV vara nära involverad för att resultatet av en uppföljning ska kunna användas i myndighetens verksamhet. Det är svårt för en extern part att kunna ta in alla de perspektiv TLV behöver förhålla sig till och dessa går inte alltid i förväg att specificera innan kunskap om användning och effekt är på plats. Samarbete med andra aktörer skulle underlättas om TLV fick kapacitet att hantera individdata. Avsaknaden av sådan data begränsar idag vilka

analyser TLV kan göra internt. Tillgång till individdata förutsätter författningsändringar.

Kvalitetsregister är fortsatt en viktig datakälla men det arbete som skett visar att uppgifter från dessa register kan behöva kompletteras med journaldata. Andra ansatser behöver prövas för att fånga data med fler variabler och större täckning och som innehåller aktuell information. En av piloterna pekar på att den nationella tjänsteplattformen kan vara en potentiell datakälla. Flera kvalitetsregister går redan idag via plattformen för att automatiskt uppdatera registerinnehåll. En annan pilot visar att det går att koppla samman landstingens administrativa system med information om läkemedel och visualisera data på Sveus analysplattform. Det finns även privata aktörer som arbetar direkt med journaldata från landstingen i olika sammanhang.

Data från Socialstyrelsen är en viktig grundbult. Potentialen med data från Socialstyrelsen har förstärkts genom att uppgifter till patientregistren numera registreras löpande under hela året. En brist med patientregistret är dock att det i nuläget inte är obligatoriskt för primärvården att rapportera in data. Det gemensamma behovet är att finna sätt att anpassa den data som extraheras så att den blir aktuell, strukturerad och analyserbar och kan användas för att utveckla metoder för att utvärdera eller följa upp läkemedelseffekter.

5 Appendix

Delrapport för respektive pilotprojekt finns för nedladdning enligt nedan.

Pilot 2

[https://www.tlv.se/download/18.3d61c3c3167c695651ef749/1545299007346/Pilot2-Metod for utvardering av behandlingseffekter i klinisk vardag med en jamforelsegrupp fran en klinisk provning.pdf](https://www.tlv.se/download/18.3d61c3c3167c695651ef749/1545299007346/Pilot2-Metod+for+utvardering+av+behandlings effekter+i+klinisk+vardag+med+en+jamforelsegrupp+fran+en+klinisk+provning.pdf)

[https://www.tlv.se/download/18.3d61c3c3167c695651ef748/1545299007295/Pilot2-Appendix inklusionskriterier.pdf](https://www.tlv.se/download/18.3d61c3c3167c695651ef748/1545299007295/Pilot2-Appendix+inklusionskriterier.pdf)

Pilot 3

[https://www.tlv.se/download/18.3d61c3c3167c695651ef74a/1545299007466/Pilot3-Metod for utvardering av behandlingseffekter i klinisk vardag med en jamforelsegrupp fran klinisk vardag.pdf](https://www.tlv.se/download/18.3d61c3c3167c695651ef74a/1545299007466/Pilot3-Metod+for+utvardering+av+behandlings effekter+i+klinisk+vardag+med+en+jamforelsegrupp+fran+klinisk+vardag.pdf)

Pilot 4

[https://www.tlv.se/download/18.3d61c3c3167c695651ef74b/1545299007557/Pilot4-Lakemedelsuppfoljning pa SVEUS-analysplattform.pdf](https://www.tlv.se/download/18.3d61c3c3167c695651ef74b/1545299007557/Pilot4-Lakemedelsuppfoljning+pa+SVEUS-analysplattform.pdf)

Pilot 5

[https://www.tlv.se/download/18.3d61c3c3167c695651ef74c/1545299007618/Pilot5-Datauttag via nationella tjansteplattformen.pdf](https://www.tlv.se/download/18.3d61c3c3167c695651ef74c/1545299007618/Pilot5-Datauttag+via+nationella+tjansteplattformen.pdf)

Pilot 6

[https://www.tlv.se/download/18.3d61c3c3167c695651ef74d/1545299007680/Pilot6-Uppfoljning av cancerlakemedel.pdf](https://www.tlv.se/download/18.3d61c3c3167c695651ef74d/1545299007680/Pilot6-Uppfoljning+av+cancerlakemedel.pdf)