

Uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel via alternativa datakällor

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, oktober, 2020

Diarienummer: 01598/2019

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 2019 i uppdrag att fortsätta följa upp cancerläkemedel och andra läkemedel i klinisk vardag. Uppdraget ska redovisas senast 1 oktober 2020. Arbetet är en fortsättning på tidigare uppdrag om uppföljning.

Att kunna följa upp användning av läkemedel och behandlingseffekter är en förutsättning för att TLV ska kunna bidra till en snabb och jämlik tillgång till nya läkemedel och till att så många som möjligt får tillgång till behandling. Det är också en förutsättning för att kunna säkerställa att kostnaden för användningen är rimlig i förhållande till nyttan, inte bara vid beslut om subvention utan även under ett läkemedels hela livscykel. Vården och patienterna förväntar sig tillgång till nya innovativa läkemedel. Eftersom subventionsansökningar för de läkemedlen ofta inrymmer osäkerheter om behandlingseffekt och hur läkemedlet kommer användas är det nödvändigt för TLV att kunna genomföra uppföljningar med god kvalitet.

I denna rapport redovisas resultatet från sju pilotstudier och de lärdomar som följer av arbetet med pilotstudierna, liksom av 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.

Arbetsgruppen för rapporten har bestått av Sofie Gustafsson, Daniel Högberg, Pontus Johansson, Johan Pontén, Cecilia Tollin och Anders Viberg.

Det hade inte varit möjligt för TLV att genomföra detta arbete på egen hand. Vi vill därför rikta ett tack till andra myndigheter, regioner, registerhållare, akademiska institutioner och privata aktörer som med kompetens, data och arbetsinsatser möjliggjort genomförandet av pilotstudierna.

Agneta Karlsson
Generaldirektör, TLV

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning.....	5
Begreppslista	8
1 Inledning	10
1.1 Bakgrund.....	10
1.1.1 TLV:s uppdrag	10
1.1.2 Behov av uppföljning för nya läkemedel	10
1.1.3 Behov av uppföljning för etablerade läkemedel	11
1.1.4 Erfarenheter från tidigare arbeten.....	12
1.2 Utgångspunkt och schematisk modell.....	12
1.2.1 Schematisk modell över frågeställningar och variabler.....	13
1.2.2 Val av metodik och pilotstudier i uppdraget	15
2 Uppdragets pilotstudier.....	18
2.1 Pilotstudie 1	18
2.2 Pilotstudie 2	21
2.3 Pilotstudie 3	23
2.4 Pilotstudie 4	24
2.5 Pilotstudie 5	25
2.6 Pilotstudie 6	27
2.7 Pilotstudie 7	28
3 Resultat av pilotstudierna	31
3.1 Data finns men är inte alltid tillgängligt i nationella myndighetsregister	31
3.2 Utvärdering av hur läkemedel används och vilken effekt på hälsan som uppnås kräver olika ansatser	33
4 Slutsatser och förslag på fortsatt arbete	35
4.1 TLV behöver författningsstöd för att hantera uppgifter från hälsodataregister på individnivå	36
4.2 Hälsodataregistren behöver utvecklas.....	36
4.2.1 Patientregistret.....	36
4.2.2 Läkemedelsregistret.....	38
4.2.3 Cancerregistret	39
4.2.4 Dödsorsaksregistret.....	39
4.3 Tillgängligheten till laboratedata behöver förbättras	39
4.4 Utvecklade hälsodataregister gynnar vården och life science-sektorn	40
4.5 TLV:s fortsatta arbete	40
Bilagor.....	42

Sammanfattning

TLV har i uppdrag att säkerställa att läkemedelsanvändningen är ändamålsenlig och att kostnaden för läkemedel är rimlig över läkemedlets hela livscykel och enligt regleringsbrevet ska myndigheten fortsatt utveckla den värdebaserade prissättningen. För detta ändamål behöver TLV förbättrade förutsättningar för att följa upp användning och effekt i klinisk vardag.

Inom ramen för detta regeringsuppdrag har TLV haft i uppdrag att jobba med uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel via alternativa datakällor. De två huvudfrågor som TLV ställer i samband med uppföljning av läkemedel är *hur* används läkemedlet och *vilken behandlingseffekt* har läkemedlet i klinisk vardag. Dessa två frågor är grundläggande för TLV och har utgjort utgångspunkten för att sätta upp en schematisk översiktmodell. Denna modell visar vilken information som kan behövas för att besvara de övergripande frågorna. För att visa på utmaningar och möjligheter med att följa upp läkemedel och dess effekter, genomfördes sju pilotstudier som belyser olika aspekter av datatillgång och analysmetoder som kopplar till de två huvudfrågorna i den schematiska översiktmodellen.

Generellt utgör nationella myndighetsregister och framförallt hälsodataregister hos Socialstyrelsen den grundläggande datakällan för TLV. Hälso- och sjukvården har uppgiftsskyldighet att rapportera till hälsodataregistren vilket medför att täckningsgraden överlag är mycket hög. Hälsodataregister är nationella och det finns möjlighet att länka samman olika register, även register hos andra myndigheter som Försäkringskassan och Statistiska Centralbyrån. Det finns även en strukturerad och transparent process för hur uppgifter från myndighetsregister kan lämnas ut till aktörer som ansöker om data.

TLV:s arbete visar att bland annat täckningsgraden behöver utvecklas för några variabler i patientregistret som är centrala för TLV. Arbetet visar också att det även finns mycket relevant data i regionernas olika journalsystem, men denna är inte regelmässigt tillgänglig för analys och uppföljning i nationella myndighetsregister. Det finns emellertid potential att utveckla tillgången på data från regionernas olika journalsystem till nationella register på ett automatiserat sätt och med ökad regelbundenhet.

Till skillnad mot uppgifter om rekvisitionsläkemedel som saknas i hälsodataregister innehåller läkemedelsregistret detaljerade uppgifter om förskrivningsläkemedel som expedierats mot recept på apotek. Denna information är nödvändig för uppföljning av förskrivningsläkemedel. En grundläggande förutsättning för att TLV fullt ut ska kunna utveckla den värdebaserade prissättningen är att även rekvisitionsläkemedel kan följas upp på nationell nivå via hälsodataregister. Den enskilt viktigaste förändringen skulle således vara om patientregistret även kan användas för uppföljning av rekvisitionsläkemedel på individnivå. Den informationen måste vara tillgänglig oberoende av vårdnivå eller vilken

yrkeskategori som administrerat läkemedlet. Att skapa bättre tillgång till information om just rekvisitionsläkemedel lyfts även i Nationella läkemedelsstrategin som en av de mest angelägna utmaningarna att lösa.

Region Värmlands arbete i pilotstudie 1 visar att det går att automatisera inrapportering av uppgifter om rekvisitionsläkemedel från regionens datalager till patientregistret. Om fler regioner kan skapa motsvarande automatisering skulle möjligheterna till nationell uppföljning av rekvisitionsläkemedel på individbasis avsevärt förbättras. I pilotstudie 5 identifieras även att inrapporteringen av andra medicinska åtgärder behöver förbättras och att uppgifter om diagnos vid vårdtillfälle behöver anges med en mer detaljerad kodning än vad som vanligtvis görs idag. Därutöver behöver patientregistret vidgas till att omfatta uppgifter från besök i den specialiserade öppenvården med annan yrkeskategori än läkare. I annat fall kan man inte följa användningen av läkemedel som ordinerats av läkare men administreras till patient vid sjuksköterskebesök i den specialiserade öppenvården. Skiftet mot att allt mer vård ges nära hemmet ökar dessutom behovet av nationell uppföljning i hälsodataregister av vård som ges inom primärvården.

Det krävs ett fortlöpande arbete för att mer systematiskt identifiera hur uppgifter från regionernas grunddata kan tillgängliggöras i hälsodataregister på ett automatiserat sätt.

Parallellt med behovet av mer och bättre data behöver TLV också identifiera och utvärdera metoder för hur uppgifter om läkemedelsanvändning och behandlingseffekt i klinisk vardag kan användas som underlag i beslutsfattande. Det finns behov av att applicera och utvärdera en palett av metoder eftersom olika metodologiska ansatser kommer vara mer eller mindre lämpade beroende på vilken frågeställning som ska besvaras, hur tillgången till data ser ut, samt i vilken kontext analysen sker. Pilotstudie 7 med det nationella diabetesregistret (NDR) visar att när relevant data finns tillgänglig, går det att applicera tillgänglig metodik för att utvärdera effekt i klinisk vardag genom observationsstudier. Denna pilot visar också att laboratoriedata eller motsvarande mätvärden kan vara en central parameter vid uppföljning av läkemedel (eller medicinskteknisk produkt). Inom de flesta sjukdomsområden saknas dock tillgång till relevant laboratoriedata via kvalitetsregister. Om det går att hitta former för hur uppgifterna från regionernas lokala hälso- och sjukvårdssystem mer regelmässigt kan extraheras och bearbetas för att göra nationella analyser på individnivå skapas mycket goda förutsättningar för uppföljning.

En utveckling av patientregistret i enlighet med TLV:s förslag till åtgärder skulle skapa mer kompletta hälsodataregister. Detta skulle bidra till bättre möjligheter att nå nationella läkemedelsstrategins vision om *rätt läkemedelsanvändning till nytta för patient och samhälle*. De för åren 2020 - 2022 föreslagna fokusområdena berör bland annat utmaningar kring introduktion av nya läkemedel, läkemedelsuppföljning och generering av kunskap och evidens.

Mer kompletta hälsodataregister innebär att möjligheterna för uppföljning överlag ökar vilket helt är i linje med den nationella life science-strategin som lyfter behovet av nyttiggörande av hälso- och vårddata för forskning och innovation.

Det kan även bli lättare att introducera avancerade cellterapi (ATMP) eller kostsamma läkemedelskombinationer om hälsodataregistren blir mer kompletta. Detta eftersom förutsättningar ökar för att kunna utforma betalmodeller eller avtal som sänker kostnaden för användning genom återbärningar som beräknas med hjälp av uppgifter från hälsodataregister.

Möjlighet att hantera hälsorelaterade individuppgifter är en grundförutsättning för att fullt ut kunna utveckla den värdebaserade prissättningen i syfte att åstadkomma mesta möjliga hälsa för skattepengarna. För detta ändamål behöver TLV kunna hantera uppgifter från exempelvis hälsodataregister på individnivå. För att underlätta en mer systematisk uppföljning behöver även Socialstyrelsens förutsättningar att lämna uppgifter till TLV ses över. För att kunna ta tillvara den stora potential som ligger i hälsodataregister behöver TLV därmed ges författningsstöd för att kunna hantera uppgifter från hälsodataregister på individnivå.

Begrepp

ATMP – Förkortningen står för Advanced Therapy Medicinal Products och är läkemedel för avancerad terapi och avser genterapi, somatisk cellterapi eller vävnadsteknisk produkt.

Förskrivningsläkemedel – Läkemedel som förskrivs till en patient och expedieras mot recept på apotek.

Hälsodataregister – Socialstyrelsen förvaltar en rad hälsodataregister, bland annat läkemedelsregistret, patientregistret, cancerregistret och dödsorsaksregistret. Hälsodataregister används för att kunna analysera och följa utvecklingen i hälso- och sjukvården samt socialtjänsten. Hälsodataregister är reglerat i lagen (1998:543) om hälsodataregister.

Icke-randomiserad studie – En icke-randomiserad studie är en studie som inte slumpmässigt ger en patient antingen den intervention som ska undersökas i studien eller alternativ intervention. Att slumpmässigt, det vill säga randomiserat, bestämma vilka deltagare som ska få prova ett nytt läkemedel anses vara en viktig del av en studie för att studien ska kunna påvisa en effekt av det nya läkemedlet.

Kombinationsbehandling – Kombinationsbehandlingar kan innehålla flera läkemedel och är vanligt inom exempelvis cancerområdet. En kombination kan innehålla både upphandlade läkemedel och läkemedel som ingår i högkostnadsskyddet och olika företag kan äga olika komponenter i en kombination.

Life science – Life science bidrar till att förbättra hälsa och livskvalitet hos befolkningen, säkerställa ekonomiskt välstånd och utveckla kunskap. Life science-sektorn omfattar de företag, universitet och högskolor samt offentliga aktörer på kommunal, regional och statlig nivå, som genom sin verksamhet bidrar till att främja människors hälsa. Sektorn innefattar forskning, högre utbildning och innovation, utveckling av läkemedel, medicintekniska produkter och behandlingar, samt prevention, implementering och uppföljning.

Nationella kvalitetsregister – Ett nationellt kvalitetsregister innehåller individbaserade uppgifter om diagnoser/problem, insatta åtgärder och resultat inom hälso- och sjukvård och omsorg. För närvarande finns drygt 100 nationella kvalitetsregister för olika diagnoser eller sjukdomsområden.

Nationella läkemedelsstrategin (NLS) – Den nationella läkemedelsstrategin beslutas av regering samt Sveriges Kommuner och Regioner som parter till den nationella läkemedelsstrategin. I Sverige verkar ett 30-tal myndigheter och organisationer inom strategin.

PROM och PREM – Förkortningen PROM står för Patient Reported Outcome Measures och mäter funktion samt hälsorelaterad livskvalitet. PREM står för Patient Reported Experience Measures och mäter patientens upplevelse av och tillfredsställelse med vården.

Rekvisitionsläkemedel – Läkemedel som upphandlas av hälso- och sjukvården och administreras till patient i hälso- och sjukvården

RWD – Förkortning av Real World Data och är data om effekt från exempelvis läkemedel som inte kommer från studier utan från andra källor så som patienten själv och hälso- och sjukvården.

Rådet för styrning med kunskap – Rådet för styrning med kunskap, som styrs av en förordning (2015:155), behandlar strategiskt viktiga frågor som bidrar till att rätt kunskap når fram till huvudmän samt profession inom hälso- och sjukvård och socialtjänst. I rådet ingår nio myndigheter och Socialstyrelsens generaldirektör är ordförande.

Surrogatmått – Är mätbara faktorer som i någon mån är relaterade till utfall som är relevanta för patienten. Exempel på surrogatmått inom hälso- och sjukvård är blodfetter, blodtryck och bentäthet.

1 Inledning

1.1 Bakgrund

1.1.1 TLV:s uppdrag

TLV ska enligt myndighetens instruktion medverka till en ändamålsenlig och kostnadseffektiv läkemedelsanvändning samt en god tillgänglighet till läkemedel i samhället, i enlighet med de etiska principerna för prioriteringar i vården. I uppdraget ingår att TLV ska bidra till en snabb och jämlik tillgång till nya läkemedel och till att så många som möjligt får tillgång till behandling. Det ska också balanseras mot att användningen ska vara kostnadseffektiv, inte bara vid beslut om subvention utan även under ett läkemedels hela livscykel.

För att kunna säkerställa att läkemedelsanvändningen är ändamålsenlig och kostnadseffektiv över tid har TLV i sitt regleringsbrev uppdraget att utveckla den värdebaserade prissättningen. För att kunna detta behöver TLV förbättrade förutsättningar för att följa upp läkemedelsanvändning och effekt i klinisk vardag.

TLV har vidare i sitt regleringsbrev i uppdrag att främja innovation genom att möjliggöra användning av nya, innovativa och kostnadseffektiva läkemedel.

I regleringsbrevet för 2019 (S2019/04860/FS) fick TLV i uppdrag av regeringen att fortsätta uppdraget att följa upp cancerläkemedel och andra läkemedel i klinisk vardag. Enligt uppdraget ska TLV undersöka möjligheten att använda alternativa datakällor med koppling till sjukvårdens grunddata för olika typer av uppföljning, till exempel genom extraktion av journaldata.

1.1.2 Behov av uppföljning för nya läkemedel

För nya läkemedel där det vid marknadsintroduktionen råder osäkerheter kring den kliniska effekten och hur läkemedlet kommer att användas i klinisk vardag, kan det vara svårt för betalare och myndigheter som ska värdera läkemedlet att avgöra om kostnaden är rimlig i förhållande till den nytta som behandlingen ger. Osäkerheterna är vanliga för läkemedel inom cancerområdet, men också för många särlekemedel, för precisionsläkemedel eller nya så kallade avancerade terapier (ATMP).

Inom dessa områden förekommer det att nya läkemedel får marknadsgodkännande i tidigare stadier av utvecklingen. Då är godkännandet ofta baserat på surrogatmått, det vill säga mätbara faktorer som antas vara relaterade till utfall som är relevanta för behandlingen, eller resultat från icke-randomiserade studier. Sådana nya läkemedel är inte sällan förknippade med höga kostnader, hög osäkerhet om klinisk effekt på längre sikt men har också en hög potentiell nytta. Ambitionen med tidigare godkännanden är att ge snabb tillgång till behandlingar som verkar lovande, särskilt för patienter som inte har tillgång till någon behandling i dagsläget. Emellertid ökar

tidiga godkännanden osäkerheten kring huruvida nyttan av behandlingen i klinisk vardag verkligen motsvarar den nytta som antogs vid beslut om subvention.

Ett läkemedel innehar ofta marknadsföringstillstånd för fler behandlingsindikationer vilket innebär att ett läkemedel kan användas för behandling av flera sjukdomstillstånd. TLV:s beslut om subvention kan dock behöva begränsas till att enbart innefatta någon eller några av de godkända indikationerna. För att TLV ska kunna säkerställa att läkemedlet används till en rimlig kostnad, måste subventionsbegränsningarna kunna följas upp. Många cancerläkemedel används i kombinationer eller i sekvenser, där både förmånsläkemedel och rekvisitionsläkemedel ingår. Subventionen av ett läkemedel kan vara begränsad till att gälla först efter att patienterna har provat ett annat läkemedel, vilket kan vara ett rekvisitionsläkemedel. Eftersom det inte går att följa upp individens användning av rekvisitionsläkemedel på nationell nivå, går det ibland inte att följa upp om begränsningen för subventionen följs. Det försvårar för TLV att säkerställa att förmånsläkemedel används till en rimlig kostnad.

Nya läkemedel har inte sällan medicinska och ekonomiska osäkerhetsfaktorer. Sidoöverenskommelser, som har tecknats mellan regioner och företag, för vissa läkemedel sedan 2015 är ett verktyg för att hantera sådana risker. Ökade möjligheter till uppföljning av läkemedelsanvändning medger större möjligheter till relevanta sidoöverenskommelser anpassade efter specifika förutsättningar för varje enskilt läkemedel.

När patienter ska behandlas för exempelvis cancer kan det vara medicinskt motiverat att kombinera flera nya läkemedel i en kombinationsbehandling. Höga läkemedelskostnader kan dock medföra att vården är restriktiv med att sätta in sådana kombinationsbehandlingar. TLV har tillsammans med regionerna och ett läkemedelsföretag genomfört ett projekt som syftar till att sänka läkemedelskostnaden för en viss kombinationsbehandling. Trots att regionerna och företaget i projektet kunde enas om en betalningsmodell kunde avtal inte tecknas. Detta eftersom avtalskonstruktionen krävde tillgång till nationella uppföljningsdata för rekvisitionsläkemedel på individnivå, vilket idag inte finns i nationella register.

1.1.3 Behov av uppföljning för *etablerade läkemedel*

TLV överlämnade i april 2020 rapporten *Översyn av besparingspotentialen för läkemedel* till regeringen. I rapporten beskrivs att läkemedel som har ingått i förmånen mellan fem och tio år har en något högre prisbild i Sverige än i övriga EU-länder. Det finns en potential till besparing för den här gruppen av läkemedel. Men för att mer exakt kunna identifiera en potentiell besparing behöver man också kunna identifiera såväl förskrivningsorsak som andra patientkaraktäristika liksom hälsoutfall för behandlingarna. Annars kan det bli svårt att uppnå en besparing utan att riskera att företag väljer att låta läkemedel utträda ur läkemedelsförmånen. I rapporten är en slutsats att sidoöverenskommelser är ett viktigt verktyg vid omprövningar för att säkerställa en rimlig kostnad för läkemedel under hela livscykeln och för att realisera potentiella besparingar, samtidigt som tillgängligheten till nödvändiga läkemedelsbehandlingar inte äventyras.

1.1.4 Erfarenheter från tidigare arbeten

Tillgång till data är avgörande för att kunna följa upp läkemedel och dess effekter. Tillgången är avhängigt den data som i grunden finns i sjukvårdsjournaler, hos patienten själv och den data som regelmässigt rapporteras till register. Tillgängligheten till data bygger också på att data från olika källor kan kopplas samman för att kunna dra nytta av den information som finns. Det kan gälla data från nationella register om läkemedel, hälsodata från Socialstyrelsen, kvalitetsregister, regioners administrativa system, men även uppgifter från Försäkringskassan och Statistiska centralbyrån (SCB). Vidare måste kompetens utvecklas kring vilka analysmetoder som är lämpliga att applicera för att utvärdera data från klinisk vardag. Med bättre tillgång till relevanta data och analysmetoder ökar möjligheterna att följa upp läkemedelsanvändning och behandlingseffekt och därigenom skapa förutsättningar för att säkerställa att kostnaden för läkemedel är rimlig givet de osäkerheter som föreligger.

TLV har behov av löpande uppföljning upp läkemedelsanvändning och behandlingseffekt i klinisk vardag. Det innebär att TLV behöver tillgång till aktuella uppgifter från nationella register på individnivå. Myndigheten behöver också kunna använda uppgifter som finns i olika hälso- och sjukvårdssystem.

Frågorna om datatillgång och metoder är komplex och kräver ett kontinuerligt utvecklingsarbete. I regleringsbrevet för 2017 fick TLV två uppdrag, vilka gemensamt redovisades i en rapport till regeringen i december 2018. Det ena uppdraget innebar att genomföra två pilotstudier om behandlingseffekt i klinisk vardag. Det andra uppdraget innebar att, i samråd med Sveriges Kommuner och Landsting (numera Sveriges Kommuner och Regioner), genomföra en pilotstudie i syfte att utveckla ett kvalitetsregister för uppföljning av läkemedelsanvändning inom cancerområdet på nationell nivå. Inom ramen för uppdragen genomförde TLV ytterligare tre piloter med fokus på insamling och analys av data för uppföljning av läkemedelsanvändning.

TLV har tidigare identifierat att tillgång till data i rätt tid är en viktig grundpelare för uppföljningar av läkemedelsanvändning och behandlingseffekt i klinisk vardag och att tillgången på data behöver förbättras. TLV konstaterar också att samverkan med andra aktörer, så som akademien, andra myndigheter och regionerna är viktiga för att utveckla möjligheterna till uppföljning. Det gemensamma behovet är att finna sätt att anpassa den data som extraheras så att den blir aktuell, strukturerad och går att analysera och därmed kan användas för att utveckla metoder för att utvärdera eller följa upp läkemedelseffekter.

1.2 Utgångspunkt och schematisk modell

TLV:s utgångspunkt för arbetet *Uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel via alternativa datakällor* är att det är en fortsättning på det tidigare uppdraget att följa upp cancerläkemedel och andra läkemedel i klinisk vardag. Arbetet utgår från de slutsatser myndigheten kommit fram till i den tidigare rapporten inom ramen för myndighetens uppföljningsuppdrag.

I det nuvarande uppdraget undersöker TLV möjligheten att använda alternativa datakällor med koppling till sjukvårdens grunddata för olika typer av uppföljning, till exempel genom extraktion av journaldata. Målet med arbetet är att skapa alternativa tillvägagångssätt i situationer då data från randomiserade kliniska studier inte kan användas som referens eller när relevant data inte finns tillgängliga i nationella eller regionala kvalitetsregister.

TLV har utfört arbetet genom sju pilotstudier. Pilotstudierna syftar dels till att identifiera databrister och föreslå alternativa tillvägagångssätt för uppföljning, dels till att visa att i situationer när relevant data finns att tillgå existerar det analysmetoder för att följa upp läkemedelsanvändning och effekt i klinisk vardag. Arbetet visar även att uppgifter om läkemedelsanvändning kan utgöra viktig information vid subventionsbeslut, särskilt vid omprövningar.

1.2.1 Schematisk modell över frågeställningar och variabler

I grunden vill TLV använda Real World Data (RWD) för att besvara två huvudtyper av frågor: Hur används läkemedlet och vilken effekt har läkemedlet på hälsan i klinisk vardag? Frågan om hur läkemedlet används kan delas in i två kategorier: läkemedelsspecifika eller patientspecifika frågor. Läkemedelsspecifika frågor är exempelvis vilken indikation som läkemedlet används för, hur läkemedlet doseras, behandlingens längd, behandlingen i kombination med andra läkemedel och följsamheten till behandlingen. De patientspecifika frågorna rör exempelvis vilka tidigare behandlingar patienten har haft, patientens hälsostatus och eventuell samsjuklighet. Kön, ålder och socioekonomiska förhållanden kan också vara viktiga patientspecifika faktorer.

TLV har tagit fram en schematisk modell för att illustrera vilka huvudfrågeställningar och vilken typ av variabler som kan behövas för att besvara frågeställningarna. Modellen återfinns i Figur 1.



Figur 1. Schematisk modell över de huvudfrågeställningar TLV vill besvara med RWD samt exempel på variabler som kan behövas för att besvara frågor om läkemedelsanvändning och behandlingseffekt i klinisk vardag.

TLV kan följa upp läkemedel som expedieras mot recept på apotek och vissa frågor om hur läkemedlet används kan besvaras med uppgifter från läkemedelsregistret och patientregistret. Däremot finns inga möjligheter till nationell uppföljning av rekvisitionsläkemedel på individnivå. När den Nationella läkemedelslistan införts kommer den att innehålla uppgifter om förskrivningsorsak.

För att studera vilken hälsoeffekt ett läkemedel har i klinisk vardag, krävs utöver information om hur läkemedlet används, även information om hur individens hälsa förändras över tid. Patientregistret hos Socialstyrelsen innehåller uppgifter om diagnos vid vårdtillfälle och åtgärder i slutenvården och vid läkarbesök i den öppna specialiserade vården. Uppgifter från patientregistret kan användas för att följa generella förändringar i hälsa över tid vilket är en förutsättning för att kunna följa upp behandlingseffekt i klinisk vardag. Patientregistret och läkemedelsregistret uppdateras varje månad vilket gör dem mer relevant för TLV:s uppföljning än övriga hälsodataregister hos Socialstyrelsen.

Hälsorelaterade utfallsmått som kan vara av intresse att studera avseende läkemedelseffekt kan exempelvis vara hårda kliniska utfallsmått som hjärtinfarkt eller död. Dessa uppgifter är ofta tillgängliga i patientregistret och dödsorsaksregistret men kräver ofta långa uppföljningsstudier. Andra utfallsmått kan vara de som har använts i den underliggande kliniska studien, vilket ibland är surrogatmått. Det kan till exempel vara laborativvärden som LDL som anger

kolesterolnivå i blodet eller andra mätvärden som blodtryck. Uppgifter om laboratorievärden och motsvarande mätvärden finns inte i hälsodataregister.

1.2.2 Val av metodik och pilotstudier i uppdraget

Nedan beskrivs arbetets sju pilotstudier och varför de har valts ut.

Pilotstudie 1-4 belyser olika aspekter kopplat till frågor om läkemedelsanvändning, där pilotstudie 1 och pilotstudie 3 föreslår alternativa tillvägagångssätt för uppföljning i situationer när relevant data inte finns i nationella register. Pilotstudie 2 visar att information om hur läkemedel används, kan resultera i ett underlag för subventionsbeslut. Pilotstudie 4 visar att sjukdomsgraden på gruppnivå kan skilja sig åt mellan patienter som får tidig respektive sen tillgång till ett nytt läkemedel. En sådan förändring över tid i läkemedelsanvändning kan vara relevant att beakta vid val av analysmetod vid effektstudier.

I pilotstudie 5-7 visas att hälsodataregistren har potential att kunna användas för att följa upp behandlingseffekt, samt att i situationer när relevant data finns att tillgå finns det också metoder för att följa upp behandlingseffekt i klinisk vardag.

Arbetet i denna rapport har genomförts i samverkan med akademiska eller andra aktörer. De externa aktörerna ansvarar för sina respektive pilotstudier och står bakom resultaten som redovisas i bilagorna till denna rapport. TLV ansvarar dock ensamt för övrigt innehåll i rapporten samt de analyser, slutsatser och förslag som redovisas i avsnitten 3 och 4.

Som tidigare nämnt finns idag inga möjligheter för nationell uppföljning av rekvisitionsläkemedel på individnivå vilket begränsar möjligheten att heltäckande följa upp läkemedelsanvändningen. Pilotstudie 1 visar att det går att förbättra uppföljningsmöjligheterna via patientregistret. I pilotstudien genomförde Region Värmland ett arbete med att automatiserade överföringen av uppgifter om administrerade läkemedel till patienter i slutenvården eller vid läkarbesök i den specialiserade öppenvården till patientregistret.

Pilotstudie 2 om läkemedel som används vid hemofili är ett exempel från TLV:s egna verksamhet som visar på potentialen att använda data om läkemedelsanvändning från läkemedelsregistret för att stödja beslutsfattande i en omprövning av läkemedelssubvention.

Pilotstudie 3 illustrerar hur patienter kan bidra med patientrapporterade uppgifter i strukturerad form som i förlängningen kan användas för läkemedelsuppföljning. Konceptet illustreras i en pilotstudie som genomförts i samarbete mellan TLV och företaget Upstream Dream. Läkare förskriver vanligtvis flera antibiotikum till patienter med cystisk fibros så att de vid behov snabbt kan påbörja en kur. Pilotstudien visar att patienterna med hjälp av en mobiltelefonapplikation, som är designad speciellt för patienter med cystisk fibros och är klassad som en medicinteknisk produkt, lättare kan hålla reda på bland annat när en antibiotikakur påbörjas. Patienten matar in information i appen om när behandlingen påbörjas. Patienten kan dela uppgifterna med vårdgivaren och kan även lämna samtycke till

att uppgifterna skickas till ett kvalitetsregister. Möjligheten att samla in patientrapporterade uppgifter i form av strukturerad data för till exempel utfalls- och effektmått, kan i förlängningen medföra att sådana uppgifter mer regelmässigt kan användas vid uppföljning av läkemedelsanvändning och behandlingseffekter i klinisk vardag.

Pilotstudie 4 är en fortsättning av en pilotstudie som rapporterades i regeringsuppdraget från 2018. Den avser behandling med såväl PCSK-9-hämmarna Repatha och Praluent som hjärtsviktsläkemedlet Entresto. Ett problem som identifierades tidigare var att om egenskaperna hos patientpopulationen som nyinsätts på något av läkemedlen varierar mellan olika tidpunkter efter lanseringen av läkemedlet, kan det påverka hur uppföljningen av läkemedlets effekt bör utformas. Det skulle kunna leda till att jämförelsealternativet behöver vara olika för de patienter som först får prova läkemedlet, jämfört med de som senare sätts in på behandling. För att fördjupa kunskapen gick TLV vidare med en pilotstudie som utvärderar möjligheten att använda nationella hälsodataregister. Syftet var att undersöka om populationen av nyinsatta patienter är olika vid olika tidpunkter. Studien har genomförts i samarbete med Uppsala universitet.

Pilotstudie 5 är en studie som enbart använder uppgifter från Socialstyrelsens hälsodataregister för att följa upp bland annat skillnader i behandlingseffekt mellan cancerläkemedlen Xtandi och Zytiga. Studien har utförts i samarbete med Göteborgs universitet och har pågått under ett år. I studien görs även en genomgång av användbarheten av relevanta variabler i Socialstyrelsens hälsodataregister för att svara på frågor om vilken tillgång till data och vilken datakvalitet som är nödvändig.

Pilotstudie 6 är en studie som använder uppgifter från Socialstyrelsens hälsodataregister i kombination med uppgifter från intervjuer med förskrivare för att följa upp behandlingseffekten för cancerläkemedlen Xtandi och Zytiga. Eftersom den här pilotstudien löper över flera år ges en delrapport med fokus på studiedesign i den här rapporten. Studien utförs i samarbete med Uppsala universitet och har hittills pågått i under tre år. Djupintervjuerna syftar till att skapa förutsättningar för att identifiera de bakgrundsvariabler som styr läkares förskrivning av respektive läkemedel. Det gör det möjligt att säkerställa att dessa variabler inkluderas i analysen för att kunna göra jämförbara grupper för att kunna utvärdera två olika behandlingar mot varandra.

Pilotstudie 7 bygger vidare på en av de studier som ingick i regeringsrapporten *Uppföljning av läkemedelsanvändning och behandlingseffekter i klinisk vardag* som TLV överlämnade till regeringen 2018. Studien i den tidigare rapporten använder data från nationella diabetesregistret för att utvärdera om patienter i klinisk vardag, som behandlats med diabetesläkemedel och har egenskaper som gör att de skulle ha uppfyllt invalsriterierna i den kliniska studien, också får behandlingsresultat som överensstämmer med resultaten från de kliniska studierna. I samarbete med Nationella Diabetesregistret utvärderar Pilotstudie 7 den externa validiteten av de kliniska prövningarna, genom att undersöka om de patienter som inte uppfyller invalsriterierna får samma effekt som de som uppfyller kriterierna. Pilotstudien syftar till att undersöka hur

maskininlärningsmetodik kan användas för att utvärdera behandlingseffekt i klinisk vardag.

2 Uppdragets pilotstudier

För att genomföra uppdraget har TLV genomfört sju pilotstudier. Pilotstudierna har utförts av TLV och i samarbete med externa partner. Syftet har varit att både utvärdera vad som är möjligt att genomföra idag med de datakällor och metoder som finns tillgängliga, och också att identifiera vad som behöver utvecklas för att förbättra uppföljning och utvärdering av läkemedel och dess effekter i klinisk vardag.

Pilotstudie 1–4 syftar till att beskriva hur läkemedel används i klinisk vardag medan pilotstudie 5–7 adresserar frågeställningar kopplade till hur behandlingseffekten kan utvärderas i klinisk vardag.

2.1 Pilotstudie 1

Syfte: Att automatisera inrapporteringen av uppgifter om administrerade rekvisitionsläkemedel i slutenvården och vid läkarbesök i den specialiserade öppenvården från Region Värmlands datalager till patientregistret.

Utgångspunkterna för pilotstudien var att överföringen ska ske automatiskt utan att belasta vårdpersonalen samt att projektmetoden ska vara applicerbar i andra regioner.

Pilotstudien genomfördes mot bakgrund av att inrapporteringen av uppgifter om administrerade rekvisitionsläkemedel till patientregistret är låg i samtliga regioner. Den bristande inrapporteringen medför att det på nationell nivå saknas basal kunskap om hur rekvisitionsläkemedel används på individnivå i slutenvården och i den specialiserade öppenvården.

Datakällor: Information om läkemedel som har administrerats till patient i slutenvården eller vid läkarbesök i den specialiserade öppenvården identifierades i Region Värmlands datalager. Data av intresse kommer från vårdsystemet Cosmic och Cytobase.

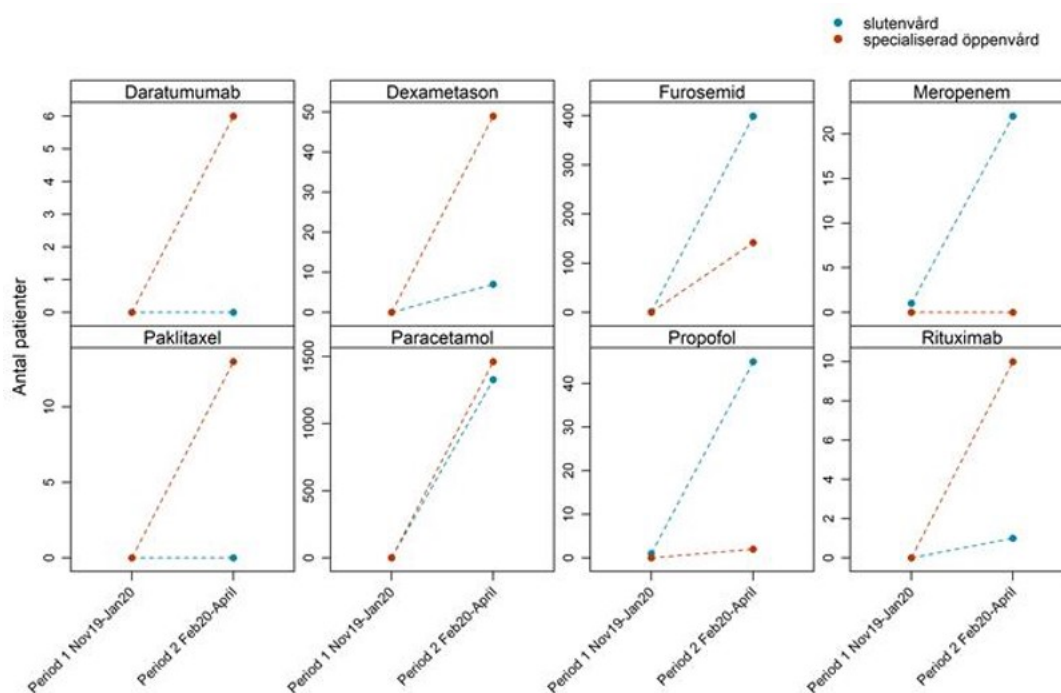
Genomförare: Region Värmland och TLV med stöd från Amilliant AB.

Metod: Projektet omfattar att skapa en automatisk överföring av journaldata från Journalias vårdsystem; Cytobase, till Region Värmlands datalager i vårdsystemet Cosmic. Cytobase data kopplas därefter till Cosmic journaldata och information om alla läkemedel på ATC-nivå överförs automatiserat från regionens datalager till Socialstyrelsen.

Resultat: Region Värmland upprättar en automatisk månatlig export från datalager till Socialstyrelsens patientregister. Exporten omfattar information om administrerade läkemedel vid cancerbehandling från Cytobase och information om övriga läkemedel som administrerats inom slutenvården eller av läkare i den specialiserade öppenvården från Cosmic Intelligence BI-modul. Utöver

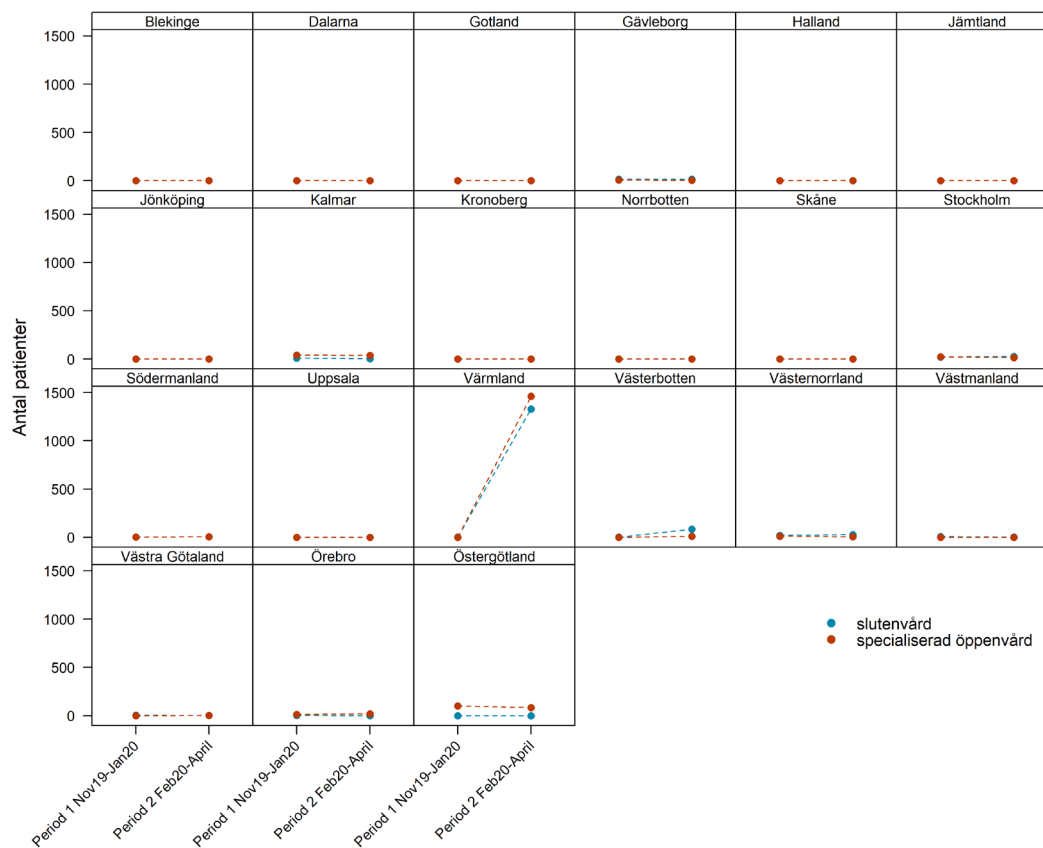
läkemedelsinformation på substansnivå (sjuställig ATC-kod) exporterades personnummer, sjukhus, samt in- och utskrivningsdatum. Region Värmland exporterade första datasetet till Socialstyrelsen i maj 2020, därefter exporterar data månatligen.

Efter första dataöverföringen beställde TLV statistik från Socialstyrelsens patientregister för åtta olika läkemedelssubstanser. Statistiken användes för att verifiera att data från Region Värmland gått in i patientregistret. Tremånadersperioden februari till april 2020 jämfördes med perioden november 2019 till januari 2020 för att utvärdera om det är någon skillnad i antalet patienter. Figur 2 visar en markant ökning av antalet patienter som rapporterats ha fått läkemedel administrerade som en åtgärd vid en vårdkontakt. Bland substanserna återfinns bland annat cancerläkemedel (daratumumab och paklitaxel) vilket gör att det går att konstatera att även information från Cytobase har överförts.



Figur 2. Antal patienter i region Värmland i patientregistret med inrapporterad användning av åtta olika läkemedelssubstanser.

I Figur 3 visas för samma tidsperioder som ovan och på samma sätt samtliga regioners inrapportering i patientregistret av användningen av paracetamol vilket är en av de mest frekventa använda substanserna inom den specialiserade vården. Antalet patienter i andra regioner än Värmland som har inrapportering av paracetamol är försumbar vilket indikerar att det finns stort utrymme för förbättring.



Figur 3. Antal patienter i patientregistret med inrapporterad användning av paracetamol uppdelat per region.

Andra erfarenheter: Pilotstudien med Region Värmland visar att det går att skapa en automatisk överföring av uppgifter om administrerade läkemedel (ATC-kod) i slutenvården och vid läkarbesök i den specialiserade öppenvården utan att öka den administrativa bördan för vårdpersonalen. Utgångspunkten var att projektmetodiken, med vissa justeringar, ska kunna användas för att på sikt skala upp den automatiserade dataöverföringen till patientregistret för hela Cosmics kundgrupp (Västmanland, Uppsala, Jämtland/Härjedalen, Östergötland, Kalmar, Jönköping, Kronoberg samt Capio). TLV:s bedömning är att det också borde vara möjligt för andra regioner.

Överföringen av uppgifter om rekvisitionsläkemedel till patientregistret behöver fortsatt verifieras på olika sätt. Ett effektivt sätt är som ovan nämns, just att utvidga inrapporteringen till fler regioner. Utöver att fortsätta arbetet att se över möjligheterna att föra över uppgifter om rekvisitionsläkemedel till patientregistret, kan parallellt möjligheterna att automatisera överföringen av mer detaljerade uppgifter till läkemedelsregistret undersökas.

2.2 Pilotstudie 2

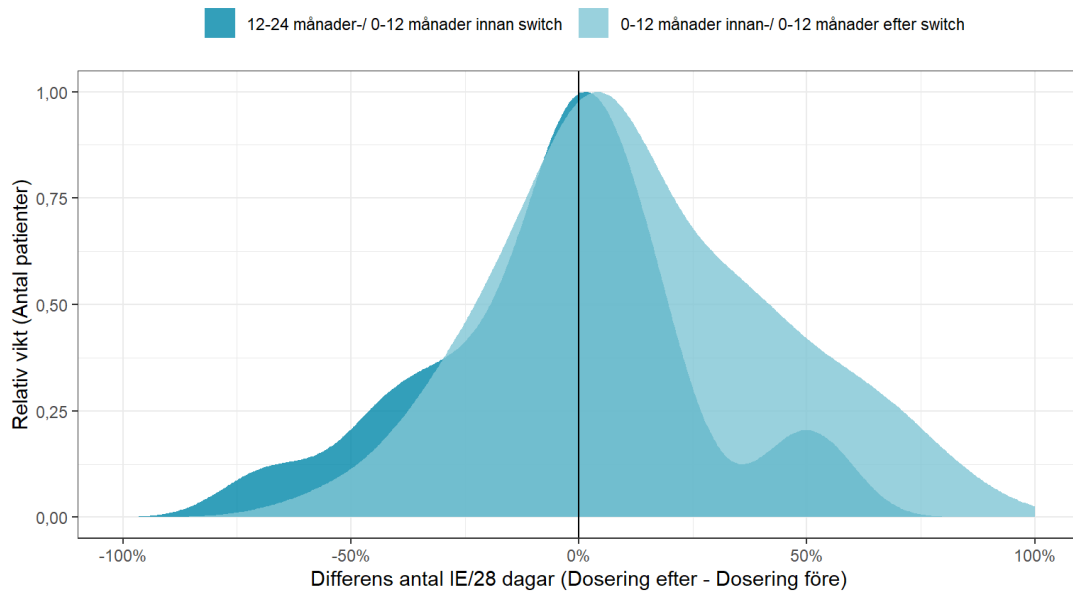
Syfte: Utvärdera användning av profylaxbehandling vid hemofili. Hemofili (blödarsjuka) är en sjukdom där kroppen saknar förmåga att koagulera blodet, vilket är förutsättning för att stoppa en blödning. Vid hemofili A saknas tillräcklig mängd av den egenproducerade koagulationsfaktorn VIII och vid hemofili B saknas koagulationsfaktor IX. Därför får patienterna faktorkoncentrat som läkemedel. Vissa koncentrat har en längre halveringstid än andra och TLV har därför, i tidigare beslut, antagit att detta har lett till en lägre förbrukning av dessa koncentrat jämfört med motsvarande koncentrat utan förlängd halveringstid. För att utvärdera om detta stämmer, har TLV analyserat data från läkemedelsregistret i samband med omprövningar av faktor VIII- respektive IX-koncentrat (dnr 00123/2020 respektive 00666/2020).

Datakällor: Socialstyrelsens hälsodataregister: läkemedelsregistret

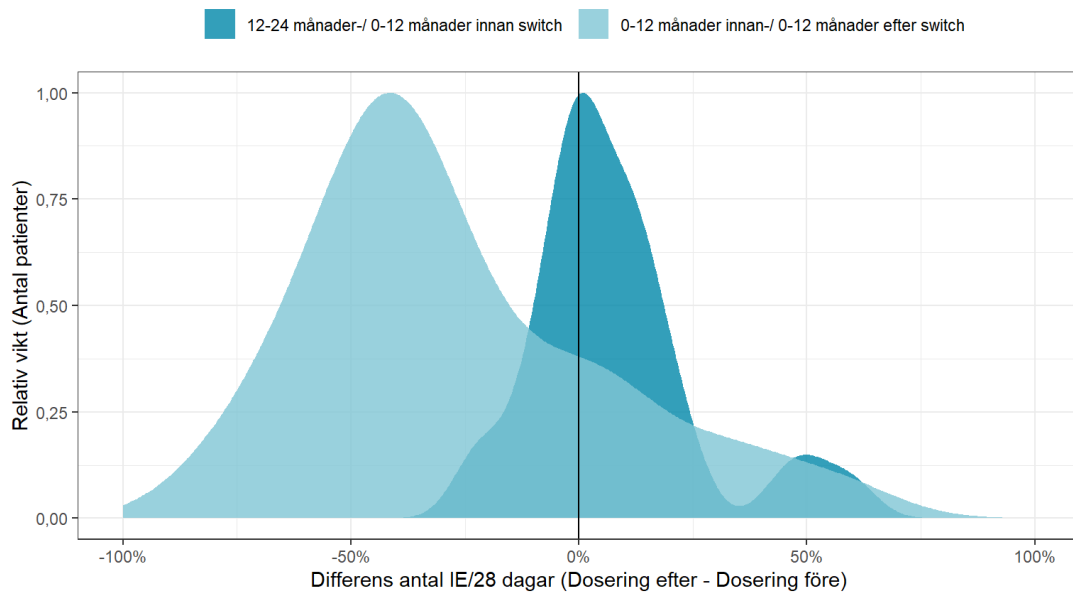
Genomförare: TLV

Metod: För hemofili A utvärderades patienter som bytt från ett koncentrat med normal halveringstid till antingen Adynovi eller Elocta, vilka har en längre halveringstid. För hemofili B utvärderades de patienter som bytt från ett koncentrat med normal halveringstid till antingen Alprolix och Refixia. Patienterna identifierades via läkemedelsregistret och därefter jämfördes summan av varje individs uthämtning av faktor VIII- eller faktor IX-koncentrat året före ett byte med summan av uthämtningen året efter byte. Antagandet var att patienterna skulle hämta ut mindre av läkemedlen med förlängd halveringstid vilket skulle motivera att dessa läkemedel kan ha ett högre pris per enhet. Känslighetsanalyser gjordes för att säkerställa att resultaten inte beror på att patienter exempelvis hämtar ut extra läkemedel vid byte för att ha en buffert hemma eller att patienter väger mer ju äldre de blir och därför behöver mer faktorkoncentrat, vilket leder till en ökad uthämtning över tid.

Resultat: Analysen visar att patienter som byter till Adynovi eller Elocta (Figur 4) inte har lägre expedierade mängder faktor VIII-koncentrat än innan bytet. Patienter som byter till Alprolix eller Refixia (Figur 5) har däremot lägre expedierade mängder faktor IX-koncentrat än innan bytet. Detta har lett till att TLV i senaste besluten har bedömt att årsförbrukningen av Adynovi och Elocta är densamma som faktor-VIII koncentrat utan förlängd halveringstid. För de faktor IX-koncentrat som har en förlängd halveringstid (Alprolix och Refixia) bedömde TLV att de ger upphov till en lägre årsförbrukning och att ett högre pris därmed kunde vara motiverat.



Figur 4. Relativ skillnad i uthämtad mängd aktiv substans av faktor VIII-preparat perioden 12 månader före respektive 12 månader efter switch till Elocta eller Adynovi. Den mörkblåa fördelningen visar motsvarande relativ skillnad för 12-24 månader före och 0-12 månader före switch.



Figur 5. Relativ skillnad i uthämtad mängd aktiv substans av faktor XI-preparat perioden 12 månader före respektive 12 månader efter switch till Alprolix eller Refixia. Den mörkblåa fördelningen visar motsvarande relativ skillnad för 12-24 månader före och 12 månader före bytte.

Andra erfarenheter: Denna analys gjordes i samband med omprövningarna av samtliga faktor VIII-koncentrat och faktor IX-koncentrat och var del av det underlag som användes för att ta beslut angående subvention.

2.3 Pilotstudie 3

Syfte: Uppföljning med hjälp av patientrapporterade data över antibiotikaanvändning för cystisk fibros patienter med hjälp av mobiltelefonapplikation. Syftet med piloten är att undersöka förutsättningarna för att patienter med cystisk fibros ska kunna få tillgång till information om sin uthämtning av antibiotika på apotek. Informationen kan också delas med behandlande vårdpersonal och rapporteras till register där data kan kopplas samman med annan rapporterad data för att användas för vidare analyser av exempelvis vårdutnyttjande och behandlingseffekter.

Datakällor: Patientrapporterade uppgifter samt Läkemedelskollen hos E-hälsomyndigheten.

Genomförare: Upstream Dream AB

Metod: Patienter med cystisk fibros behandlas ofta med antibiotika. Patienterna har ofta läkemedel hemma och en antibiotikakur kan påbörjas ofta i samråd med förskrivare. För att kunna dela information med sin förskrivare och för att hantera data om sin sjukdom, använder många patienter applikationen Genia. Det är patientens egen app, men samtidigt klassad som en medicinskteknisk produkt. Piloten syftade till att utvärdera de juridiska och praktiska möjligheterna att patienten får information digitalt från eHälsomyndigheten om vilka läkemedel patienten hämtat ut på apotek. Denna information kan sedan patienten importera till Genia. När patienten påbörjar en ny antibiotikakur, kan det därefter noteras i appen och patienten kan välja att dela information från betrodd tredje part (eHälsomyndigheten) med sin vårdgivare eller ett register. Eftersom data om när patienten hämtar ut antibiotika inte behöver överensstämma med när behandlingen faktiskt började, kan patientens egenrapporterade uppgifter skapa en bättre bild om faktiska infektioner. Genom att patienten väljer att dela denna information skulle patienten kunna bidra med data som annars inte går att få tillgång till.

Resultat: Piloten startade med utgångspunkt att leverantören av den tekniska applikationen Genia skulle fungera som en gruppöreträdare för patienten och därigenom få åtkomst till patientens uthämningshistorik. Det konstaterades att detta skulle kräva ny juridisk och teknisk tillämpning hos eHälsomyndigheten. I stället valdes ett alternativt tillvägagångssätt där patienten själv kan få tillgång till sin egen information hos eHälsomyndigheten via samma databastjänster som används av Läkemedelskollen. Denna information är i dagsläget inte tillgänglig för nedladdning eller import. En dialog med eHälsomyndigheten har därför inletts för att utvärdera vad som krävs för att denna information ska bli tillgänglig digitalt. Fördelen med att använda en teknisk applikation för den digitala överföringen är att det är appleverantören som på patientens uppdrag agerar informations- och personuppgiftsansvarig inom ramen för GDPR.

För att vidare testa konceptet och utvärdera pilotstudierna gjordes försök där patienter manuellt överför data om uthämtad antibiotika och datum för påbörjad behandling genom att detta noteras i appen. Patienten kan välja att exportera datan

till vårdgivare som sedan kan använda informationen i ett vårdmöte. Data kan därmed även överföras till ett nationellt kvalitetsregister.

Andra erfarenheter: Pilotstudien visar att det finns potential i patienten som datakälla. Informationen om när en patient påbörjar en behandling finns bara hos patienten. Genom att dela denna information med sina olika vårdgivare och/eller ett register kan information som enbart patienten har tillgång till användas för utvärdering av patientens hälsotillstånd vid mötet med vårdgivaren men också som information för uppföljning av en patientgrupp. Det är möjligt för patienten att manuellt lägga in information om sina uthämtade läkemedel i Genia men för att förenkla denna process, vilket är nyckeln för hög följsamhet, vore det önskvärt att få en automatisk överföring av data direkt in i Genia. Det ökar också datakvaliteten och tilliten till patientrapporterade utfallsmått (så kallad PROM).

Hela delrapporten finns att läsa [här](#)

2.4 Pilotstudie 4

Syfte: Utvärdering av förändring av populationens sammansättning för patienter behandlade med Entresto eller PCSK9-hämmare. I regeringsuppdraget Uppföljning av läkemedelsanvändning och behandlingseffekter i klinisk vardag (dnr 03381/2018) studerades effekten av både Entresto (kombinationen sakubitril och valsartan) och så kallade PCSK9-hämmare. För PCSK9-hämmarna observerades en skillnad i effekt över tid. Detta skulle kunna bero på olika saker såsom att sjukare patienter först får tillgång till läkemedlet och mindre sjuka patienter behandlas en tid efter respektive läkemedels introduktion på marknaden eller att man undviker att behandla sjukare patienter initialt på grund av oro för biverkningar som inte är fullt ut kartlagda kort efter marknadsintroduktionen. Detta skulle naturligt kunna påverka sannolikheten för att en patient kan få det händelseutfall som mäts som effekt för läkemedlet. Att patienter är mer eller mindre benägna att få detta händelseutfall har inget med läkemedlen att göra utan är en konsekvens av sjukligheten hos patientgruppen och att denna kan ändra sig. Syftet med denna pilotstudie är att undersöka hur patientpopulationen ändrar sig över tid och bidra med kunskap om hur uppföljningsstudier ska läggas upp för att korrekt utvärdera terapier. Piloten studerar Entresto och PCSK9-hämmarna Repatha och Praluent samt gör en litteraturgenomgång av registerstudier för att belysa hur många studier som finns publicerade som använder metoder för att hantera selektionen på faktorer som inte är kända eller inte kan observeras i data och som skulle kunna påverka effektutfall.

Datakällor: Socialstyrelsens hälsodataregister: patientregistret och läkemedelsregistret

Genomförare: Uppsala universitet

Metod: För att få ett dataset över karakteristika för de individer som påbörjat behandling med antingen Entresto eller någon av de båda PCSK9-hämmarna

användes patientregistret och läkemedelsregistret. För varje individ noteras ålder, kön, antal dagar i slutenvården samt olika diagnoskoder för 5 år innan insättning av något av de olika läkemedelsbehandlingarna. Entresto-patienter grupperas till att behandling påbörjats innan 2018 eller under 2018. PCSK9-hämmarbehandlade patienter grupperas till att behandling påbörjats under 2016 eller 2017 och senare. Därefter jämförs om de som påbörjar endera behandling under den tidigare eller senare perioden skiljer sig med avseende på dessa bakomliggande faktorer.

Resultat: För Entresto finner man att äldre patienter har behandlats under 2018 samt att dessa patienter har färre slutenvårdsepisoder för olika hjärtdiagnoser och mer högerhjärtsvikt under åren före insatt behandling jämfört med den andra gruppen. De individer som förskrivs PCSK9-hämmare 2016 har i genomsnitt fler slutenvårdsinläggningar med diagnos för kranskärslssjukdom, sjukdomar i hjärnans kärl, implantat och transplanterat i hjärta och kärl och lipidrubbningar under tidsperioden av 5 år före start av behandling, jämfört med de som påbörjar behandlingen under 2017–2018. Den skillnad som uppmäts behöver inte nödvändigtvis påverka utfall men det finns all anledning att åtminstone ta detta under beaktande om man ska utvärdera effekten av något av dessa läkemedel. Om gruppen som nyinsätts på en behandling förändras tillräckligt mycket kan detta leda till att jämförelsealternativet måste förändras. Potentiellt kan alternativet till behandlingen vara ett under de första åren för att därefter förändras till ett annat.

Andra erfarenheter: Den litteraturstudie som genomförs visar att det finns väldigt få exempel av uppföljningar av behandlingseffekt i klinisk vardag som genomförts med metoder som justerar för selektion baserat på icke-observerbara faktorer (exempelvis instrumentalvariabelanalys, regressions-diskontinuitet, eller skillnad-i-förändringar). Det kan vara relevant att titta vidare på hur och när dessa metoder kan användas för att utvärdera läkemedelseffekt i klinisk vardag.

Hela delrapporten finns att läsa [här](#)

2.5 Pilotstudie 5

Syfte: Uppföljning av prostatacancerbehandling med data ur nationella hälsodataregister. Studien syftar till att undersöka användbarheten av Socialstyrelsens hälsodataregister i analyser av läkemedels behandlingseffekter. Som illustration valdes prostatacancer, och mer specifikt läkemedlen Xtandi och Zytiga. Användbarhet analyseras i tre dimensioner; (1) Den principiella tillgången till information som möjliggör studier av behandlingseffekt (ges av uppsättningen variabler i respektive register), (2) den praktiska tillgången till samma information (bortfall av data), samt (3) administrativa kostnader för insamling, tolkning, kodning och kvalitetskontroll av data.

Datakällor: Socialstyrelsens hälsodataregister: cancerregistret, dödsorsaksregistret, läkemedelsregistret samt patientregistret

Genomförare: Göteborgs universitet

Metod: Inom ramen för piloten används individuppgifter från fyra av Socialstyrelsens hälsodataregister. Utifrån denna datamängd analyserades generellt möjligheterna att studera läkemedels behandlingseffekter i klinisk vardag. I syfte att belysa användbarheten av ovan nämnda registerdata genomfördes tre delstudier där behandlingseffekten av de två specifika läkemedlen skattades. Den generella analysen av användbarheten av registerdata behandlar bland annat den *i praktiken* tillgängliga registerinformationen och belyser eventuella och betydelsefulla diskrepanser mellan denna och den principiella tillgången till information, samt vilken typ av empiriska analyser som i princip respektive i praktiken är möjliga att genomföra. Det är exempelvis välkänt att registrens olika variabler är behäftade med bortfall. Avsikten i den här studien var att belysa i vilken utsträckning detta innebar hinder för att bestämma behandlingseffekten av läkemedel i klinisk vardag.

Registerinformation inhämtades för en population som identifierades med prostatacancer i cancerregistret. Målsättningen är alltså att utifrån denna begränsade informationsinhämtning identifiera både möjligheter och problem och brister avseende tillgänglig registerinformation då det gäller att bestämma behandlingseffekter inom alla sjukdomsområden.

Resultat: Informationen i Socialstyrelsens hälsodataregister är möjliga att använda för att analysera läkemedels behandlingseffekter. Det finns dock ofta en eftersläpning i inrapportering av data till registren vilket gör att den data som tas ut ur registren för analys riskerar att inte innefatta de allra senaste behandlingarna.

De administrativa kostnaderna för att samla information från registren är betydande för sjukvården i form av merarbete. Även kostnaderna för bearbetning av data är i vissa fall betydande.

I registren finns ett betydande bortfall av information, inte minst för uppgifter om administrerade läkemedel i slutenvården och vid läkarbesök i den specialiserade öppenvården samt för andra åtgärder. Detta bortfall gör det svårt, eller ibland till och med omöjligt, att genomföra effektanalyser baserad på denna data.

Baserat på de hinder som har identifierats för att studera behandlingseffekter utifrån data från Socialstyrelsens hälsodataregister har ett antal förslag tagits fram för att helt eller delvis lösa dessa.

- Utred datainsamling- och bearbetningsprocesserna, med det övergripande syftet att mer fullständigt utnyttja potentialen hos Socialstyrelsens registerinformation då det gäller att generera patientnytta.
- Revidera processerna för insamling och tillgängliggörandet av Socialstyrelsens registerdata så att (1) tiden mellan datainsamling och datapublicering förkortas, (2) tiden mellan ansökan om datauttag och datatillgång förkortas, och (3) inrapporteringen av vissa nyckelvariabler förbättras.

Andra erfarenheter: När datauttag från Socialstyrelsen skulle göras i början på 2020 fanns fortfarande inte data för 2018 tillgängliga i cancerregistret. För att kunna använda dessa data i utvärderingen inväntades att dessa data skulle tillföras registret. Att data rapporteras in sent påverkar möjligheten till uppföljning negativt.

Hela delrapporten finns att läsa [här](#)

2.6 Pilotstudie 6

Syfte: Uppföljning av cancerläkemedel mot prostata med kvalitativ förstudie samt data ur nationella hälsodataregister och befolkningsregister. Syftet med pilotstudien är att följa upp användningen och effekten av läkemedlen Xtandi (enzalutamid) eller Zytiga (abirateronacetat). Både Xtandi och Zytiga används för att behandla prostatacancer. Inga direkt jämförande studier har gjorts mellan dessa två produkter vilket försvårar möjligheterna att jämföra effekten mellan läkemedlen. Effekten kan också skilja sig åt mellan olika patientgrupper. Vidare syftar piloten till att undersöka förutsättningarna att identifiera patientpopulationer för vilka effekten mellan läkemedlen kan jämföras och att utforma en studiedesign för fördjupade analyser.

Datakällor: Fokusgruppsintervjuer med förskrivare, befolkningsregister hos Statistiska centralbyrån samt Socialstyrelsens hälsodataregister: läkemedelsregistret, patientregistret, cancerregistret och dödsorsaksregistret.

Genomförare: Uppsala universitet

Metod: För att förstå vad som påverkar en förskrivare att välja den ena eller den andra behandlingen genomförs ett antal djupintervjuer med behandlande läkare och analys av data som beskriver egenskaper hos patienterna. Utifrån detta har patientgrupper som behandlats med det ena eller det andra läkemedlet identifierats. Ett dataset som tar hänsyn till faktorer som påverkar valet av två till synes jämförbara läkemedel har tagits fram. Djupintervjuerna tillsammans med maskininlärningsmetodik används därefter för att skapa ett ramverk för att identifiera de viktigaste störfaktorer som ska användas för att justera grupperna för att jämföra de båda behandlingarna. Utvärdering av hur störfaktorer ska hanteras görs på ett dataset skapat av data från Socialstyrelsens hälsodataregister och SCB. Den primära utfallsvariabeln överlevnad har inte använts i datasetet för att detta inte ska kunna påverka utformningen av designen. Sekundära utfallsmått är slutenvård för grav smärta eller skelettrelaterade händelser samt behandlingstid.

Resultat: Piloten visar att det är möjligt att skapa dataset i hälsodataregistren för att kunna utvärdera två behandlingar mot varandra. Djupintervjuerna tillsammans med dataanalys identifierade bland annat att förskrivarna tenderar att föredra Zytiga för patienter med trötthet och dåligt allmäntillstånd medan patienter med osteoporos, diabetes och hjärtsjukdomar tenderar att förskrivas Xtandi. Under uppbyggnaden av studiedesignen noterades att det är relativt stor skillnad mellan regioner i andelen av patienterna som behandlas med Xtandi respektive

Zytiga. Detta indikerar att det finns god chans att hitta matchade individer som har liknande karakteristika men med olika behandlingar vilket är en förutsättning för att kunna jämföra de båda läkemedlen med varandra. Nästa steg är att koppla samman det framtagna datasetet med kvalitetsregister som innehåller data för att mäta effekt och jämföra denna mellan de två läkemedlen. Detta sätt att utforma en studie är extremt tidskrävande, vilket denna pilotstudie är ett exempel på; projektet har pågått i tre år.

Andra erfarenheter: Om patientpopulationen som får en behandling förändras över tid finns det risk för att resultatet från studier över behandlingseffekt inte är tillförlitliga. Analysmetoderna kan därför behöva ta hänsyn till att patientpopulationen förändras över tid.

Hela delrapporten finns att läsa [här](#)

2.7 Pilotstudie 7

Syfte: Uppföljning av diabetesläkemedel med hjälp av data från kvalitetsregister. Denna pilotstudie är en fortsättning på en tidigare pilotstudie som genomfördes i regeringsuppdraget *Uppföljning av läkemedelsanvändning och behandlingseffekter i klinisk vardag* (dnr 03381/2018). Studien syftar till att undersöka hur registerdata kan användas för att studera hur generaliserbara resultat från kliniska studier är i klinisk vardag. Generaliserbarheten studeras genom att jämföra utfall hos patienter i klinisk användning som uppfyller de formella kriterierna i de kliniska studierna med utfallet hos patienter som inte uppfyller dessa kriterier.

Datakälla: I studien används data från nationella diabetesregistret (NDR), läkemedelsregistret, patientregistret, dödsorsaksregistret och Statistiska centralbyråns longitudinella integrationsdatabas för sjukförsäkrings- och arbetsmarknadsstudier (LISA). Data från dessa register har samkörts hos Socialstyrelsen och därefter analyserats vid Registercentrum Västra Götaland.

Genomförare: Nationella diabetesregistret/Registercentrum Västra Götaland.

Metod: I två studier baserade på registerdata har den blodsockersänkande effekten av läkemedlen dapagliflozin (Forxiga) respektive liraglutid (Victoza) jämförts med effekten av sulfonureider (SU). Primära effektvariabler är i samtliga delar förändring i HbA_{1c}, kroppsvikt, systoliskt blodtryck och eGFR efter 6 månaders behandling.

I analysen jämförs effekten hos den del av populationen som uppfyller invalsriterierna i kliniska prövningar (och teoretiskt skulle kunnat vara med i den kliniska prövningen) med effekten hos de patienter som inte uppfyller dessa invalsriterier. Då populationen som uppfyller invalsriterierna uppenbarligen skiljer sig från den population som inte uppfyller kriterierna måste man använda metoder som kan hantera detta. Detta görs på två olika sätt. Dels utvärderas data

med hjälp av en metod baserad på att hantera störfaktorer som kan påverka det kliniska utfallet med hjälp av propensity score (Prezlers och Kaizers metod) och dels används en metod baserad på flexibla prediktionsmodeller med hjälp av maskininlärning och kausal inferens (Casual Forest). Den senare metoden har fördelen att det går att skatta varje individs kausala effekt med statistisk osäkerhet vilket gör att man kan utvärdera klinisk effekt för en stor mängd subgrupper. Båda metoderna kan användas till att utvärdera om effekten på kliniskt utfall är olika för patienter som skulle kunnat vara med i prövningen än för de som inte kunnat vara med i prövningen.

Resultat: I registerstudien av liraglutid jämfört med SU identifierades totalt 18 587 patienter i registerpopulationen. Av dessa var 2 971 behandlade med liraglutid och 15 616 behandlade med SU. I studiepopulationen uppfyllde 5 119 (27,5%) kriterierna i den kliniska studien (NN2211-1575).

Registerstudien av dapagliflozin jämfört med SU omfattar totalt 10 226 patienter i registerpopulationen. Av dessa var 1 051 behandlade med dapagliflozin och 9 175 behandlade med SU. I studiepopulationen uppfyllde 2 672 individer (26,1%) invals-kriterierna i den kliniska studien (D1690C00004).

Sammantaget är personer som behandlats med liraglutid eller dapagliflozin något yngre och har något kortare diabetesduration än personer som behandlats med SU. De har i genomsnitt också något högre vikt och har högre HbA_{1c} vid behandlingsstart.

Båda metoderna som använts för utvärdering indikerar att patienter som uppfyller invals-kriterierna för respektive studie har effekt som är jämförbar med de patienter som inte uppfyller kriterierna. Både liraglutid och dapagliflozin är bättre än SU efter 6 månaders behandling. Detta gäller för såväl HbA_{1c} och kroppsvikt som blodtryck och njurfunktion. Causal forest metodiken indikerar även att patienter med mycket högt värde på HbA_{1c} innan start av behandling har en mindre förändring på HbA_{1c} än andra patienter. Detta observeras för såväl liraglutid som dapagliflozin-behandlade patienter men då antalet patienter med väldigt högt HbA_{1c} före start av behandling är begränsat ska resultatet tolkas med försiktighet. En ytterligare intressant observation är att kvinnor behandlade med liraglutid ser ut att ha bättre effekt på HbA_{1c} jämfört med män.

Andra erfarenheter: Syftet med pilotstudien var framför alla att visa huruvida det är möjligt att med hjälp av registerdata utvärdera effekten och undersöka hur generaliserbara resultat från kliniska prövningar är i praktisk användning. Med hjälp av data från nationella diabetesregistret finns det god täckning av relevanta variabler för att följa upp effekten av diabetesläkemedel. Även om de genomförda registerstudierna visar resultat i samma riktning och en viss generaliserbarhet mellan kliniska prövningar och vardaglig användning så finns det många faktorer som begränsar möjligheterna att dra slutsatser kring generaliserbarheten. Det krävs ytterligare studier för andra patientgrupper och behandlingsmetoder för att kunna dra mer generella slutsatser. Det kan dock noteras att det är fullt möjligt att utvärdera hur behandlingen skiljer sig åt mellan individer såsom exempelvis i en

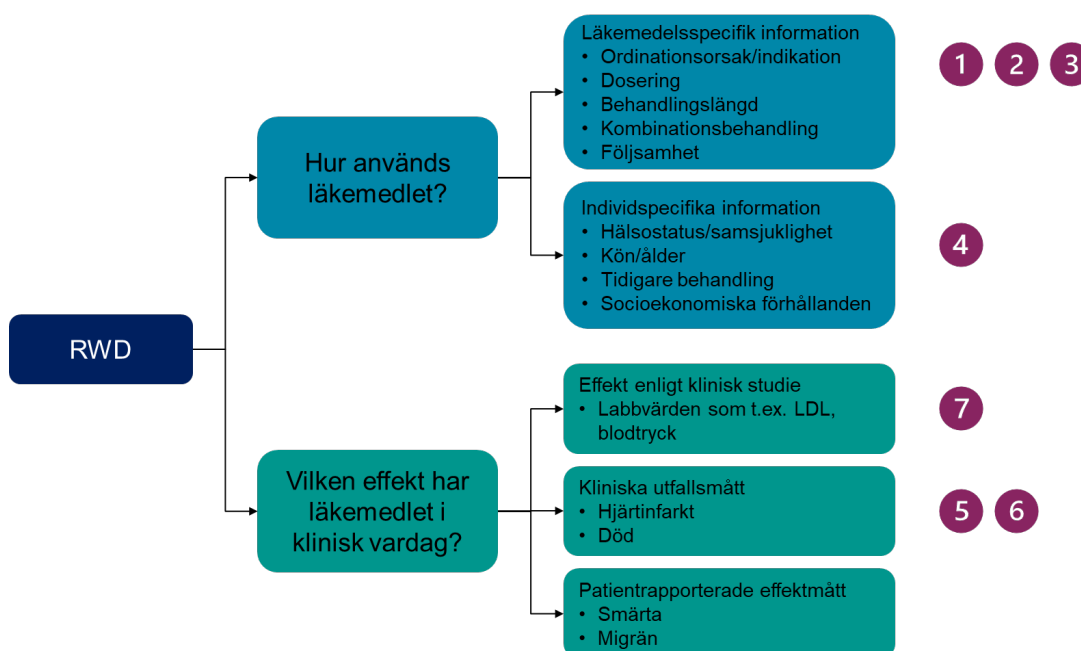
population som inte uppfyller kriterierna för en klinisk studie med de som uppfyller kriterierna. Då TLV:s beslut inte sällan innehåller subventionsbegränsningar för nya läkemedel är det intressant att se att det går att utvärdera den kliniska effekten i subpopulationer. Ofta saknas information om den relativa effekten för subpopulationer vilket gör att det är svårt att veta för vilka patienter nyttan är störst. Effekten och nyttan av en behandling antas ofta vara större för patienter med en allvarligare grad av sjukdom än för de med en lindrigare sjukdom. Resultaten i denna studie antyder att effekten för patienter med mycket höga HbA_{1c} värden vid start av behandling är något sämre än för patienter med lägre HbA_{1c}. Då detta endast är baserat på ett fåtal patienter krävs dock vidare analyser för att utvärdera detta.

Metodiken som använts i piloten är också intressant för att kunna använda för att utvärdera olika terapier mot varandra som inte studerats i kliniska studier. En fortsättning på projektet skulle exempelvis kunna vara att utvärdera liraglutid jämfört med dapagliflozin.

Hela delrapporten finns att läsa [här](#)

3 Resultat av pilotstudierna

TLV har genom de pilotstudier som beskrivs i detalj i det föregående avsnittet utforskat olika dimensioner av datatillgång och analysmetoder för att besvara frågorna 1) hur används läkemedlet? och 2) vilken effekt på hälsa har läkemedlet i klinisk vardag? enligt den översiktliga schematiska modellen i sektion 1.2.1. Modellen beskriver frågor som kan behöva besvaras med data. En målsättning med piloterna har varit att illustrera områden där tillgången till strukturerade nationella data behöver förbättras i syfte att kunna besvara hur läkemedel används. En ytterligare målsättning har varit att när relevant data är tillgänglig, applicera analysmetoder för att estimerar ett kausalt samband mellan läkemedelsanvändning och hälsoeffekt i klinisk vardag. I Figur 6 nedan visas vilken huvudfråga och typ av variabler enligt den schematiska översiktsmodellen som pilotstudien adresserar.



Figur 6. Schematisk modell över de huvudfrågeställningar TLV vill besvara med RWD samt exempel på variabler som kan behövas för att besvara frågor om läkemedelsanvändning och behandlingseffekt i klinisk vardag. Siffrorna i figuren representerar pilotstudierna samt anger vilken huvudfråga och vilken typ av variabler som adresseras i respektive pilotstudie.

3.1 Data finns men är inte alltid tillgängligt i nationella myndighetsregister

TLV:s arbete med pilotstudierna samt erfarenheter från tidigare arbeten, visar att hälsodata finns i olika fragmenterade system. En del av uppgifterna tillgängliggörs i hälsodataregister. TLV behöver data löpande med god aktualitet och som är heltäckande för att kunna följa upp hur läkemedel används och vilken effekt de har i klinisk vardag. De nationella myndighetsregistren, som exempelvis patientregistret

och läkemedelsregistret hos Socialstyrelsen, har dessa egenskaper och är också den främsta datakällan för TLV.

Även om det finns mycket data att tillgå redan idag är en övergripande slutsats av pilotstudierna att de metodologiska ansatser som kan tillämpats för att utvärdera behandlingseffekt i klinisk vardag kan vara irrelevanta att använda om det finns brister i underliggande data. Det kommer sig av att bristerna kan leda till resultat som inte är tillförlitliga, oberoende av analysmetod. I pilotstudie 5 studeras hur användbarheten är för fyra av Socialstyrelsens hälsodataregister (läkemedelsregistret, patientregistret, cancerregistret och dödsorsaksregistret) vid uppföljning av den kliniska effekten för två cancerläkemedel. Studien visar att flera variabler som är centrala för analysen är behäftade med bortfall. Bortfallen är även betydande inte bara för information om rekvisitionsläkemedel utan även för andra åtgärder som sker inom specialistvården. Diagnoskoder registreras inte alltid med tillräcklig detaljeringsgrad och kvalitet, något som är relevant och nödvändigt för uppföljning. Det finns betydande databrister i registren, vilket avsevärt minskar deras användbarhet för att följa upp behandlingseffekter i klinisk vardag på ett mer systematiskt och heltäckande sätt. Därtill konstateras att läkemedelsregistret och patientregistret är de hälsodataregister som uppdateras på månadsbasis, något som förbättrar förutsättningarna för att använda dem för uppföljning. De register som enbart uppdateras på årsbasis har i praktiken för lång eftersläpning för att kunna användas av TLV i löpande uppföljning.

Som tidigare nämnts finns i dagsläget inga möjligheter till nationell uppföljning av rekvisitionsläkemedel på individnivå. Patientregistret kan ta in uppgifter om rekvisitionsläkemedel men inrapporteringsgraden är i dagsläget så bristfällig att uppgifterna inte kan användas för analys. Inom ramen för pilotstudie 1 har Region Värmland automatiserat inrapporteringen av uppgifter om rekvisitionsläkemedel från regionens datalager till patientregistret. Inrapporteringen sker varje månad och omfattar bland annat uppgifter om rekvisitionsläkemedel (ATC-kod) som ges i slutenvården, eller ges av läkare i den specialiserade öppenvården. Pilotstudien visar att det går att automatisera inrapportering av uppgifter om rekvisitionsläkemedel från regionens datalager till patientregistret. Om fler regioner skulle sätta upp motsvarande automatisering skulle möjligheterna till nationell uppföljning av rekvisitionsläkemedel på individbasis avsevärt förbättras.

Piloten visar även att Region Värmland på samma sätt kan ta fram och automatisera överföringen av uppgifter om rekvisitionsläkemedel som ges av andra yrkeskategorier än läkare i den specialiserade öppenvården. I dagsläget tar dock patientregistret inte in sådan information.

De i styckena ovan beskrivna piloterna visar att det behövs och finns potential att förbättra innehållet i existerande hälsodataregister på Socialstyrelsen. Heltäckande nationella myndighetsregister är en förutsättning för löpande och heltäckande uppföljning av läkemedelsanvändning och effekt. I detta sammanhang kan olika kvalitetsregister i vissa fall ge viktiga komplement till den data som finns i myndighetsregister. Men eftersom kvalitetsregister är organiserade kring sjukdomar eller indikationer samt att de är baserade på patientens samtycke, är

dessa register inte en datakälla TLV systematiskt kan använda sig av i uppföljning. När det gäller patientrapporterade data är denna information baserade på patientens samtycke, vilket indikerar att sådana uppgifter med fördel skulle kunna härbärgeras i nationella kvalitetsregister.

Ett alternativ till hälsodata som skapas utifrån vårdkontakter är patientrapporterade uppgifter. Inom ramen för pilotstudie 2 används en egenvårdsapplikation till mobiltelefoni för patienter med cystisk fibros. I appen, som är en CE-märkt medicinteknisk produkt, kan patienten samla egenrapporterade uppgifter om sin läkemedelsanvändning och själv välja om uppgifterna ska delas med vårdgivare och kvalitetsregister. Pilotstudien visar att medicinteknik i form av appar går att använda för att samla patientrapporterade uppgifter som är till nytta för patienten själv och kan delas i strukturerat format till både vårdgivare och till kvalitetsregister för forskning och uppföljning.

Utöver bristande tillgång till uppgifter om rekvisitionsläkemedel saknar nationella hälsodataregister helt uppgifter om laboratoriedata eller motsvarande mätvärden. Dessa uppgifter är viktiga för uppföljning eftersom variablerna kan användas för att återge nyanserade förändringar i hälsa över tid. I pilotstudie 7 studerades behandlingseffekten av två diabetesläkemedel med uppgifter från hälsodataregistren som kompletterats med bland annat uppgifter om mätvärdet HbA_{1c} från nationella diabetesregistret. Piloten visar att när relevant data finns att tillgå finns det tillämpbara metodologiska ansatser för att utvärdera behandlingseffekt.

Pilotstudien visar också att laboratoriedata eller motsvarande mätvärden är en central variabel vid analys av behandlingseffekt. Inom de flesta sjukdomsområden saknas dock tillgång till relevant laboratoriedata via kvalitetsregister. Om det går att hitta former för hur uppgifterna från regionernas lokala hälso- och sjukvårdssystem mer regelmässigt kan extraheras och bearbetas för att göra nationella analyser på individnivå skapas mycket goda förutsättningar för uppföljning.

3.2 Utvärdering av hur läkemedel används och vilken effekt på hälsan som uppnås kräver olika ansatser

Om vi återknyter till den översiktliga schematiska modellen blir det tydligt att data kan användas för att svara på olika frågeställningar. För TLV är de två grundläggande frågeställningarna *hur* ett läkemedel används i klinisk vardag och *vilken effekt* det har i klinisk vardag. För att besvara frågan om hur läkemedel används behövs läkemedelsspecifik information om uppgifter om individen som använder läkemedlet. Som framgår av ovan är i dagsläget inte möjligt att följa upp användningen av rekvisitionsläkemedel på individnivå.

TLV:s arbete med uppföljning av läkemedelsanvändning vid behandling av hemofili är ett exempel på en utvärdering av *hur* ett förskrivningsläkemedel används i klinisk vardag med betoning på läkemedelsspecifika frågor. Här används

läkemedelsregistret för att studera uttagsmönster för läkemedel som används vid hemofili och som expedierats mot recept på apotek. Piloten visar att läkemedelsregistret kan användas för att följa upp huruvida användningen av läkemedel i klinisk vardag stödjer de antaganden som gjordes i den hälsoekonomiska utvärderingen. Data från läkemedelsregistret kan alltså stödja beslutsfattande vid omprövningar av subventionsbeslut.

För att besvara frågan om *vilken effekt* ett läkemedel har i klinisk vardag behövs också först grundläggande uppgifter om hur läkemedlet används. I pilotstudie 4 och 6 används uppgifter från patientregistret för att visa att det på gruppnivå kan finnas skillnader i hälsostatus mellan individer som får tidig tillgång till förmånsläkemedel och individer som får senare tillgång till samma behandling. Om det finns sådana skillnader i läkemedlens användning kan det vara viktigt att beakta dessa när man väljer analysmetod när man vill utvärdera läkemedlets behandlingseffekt i klinisk vardag. Oaktat kan skillnaderna leda till att fel slutsatser dras.

Med hjälp av data från nationella diabetesregistret i piloten om extrapolering mellan klinisk prövning och effekt i klinisk vardag har det visats att det finns metoder för att kvantifiera effekter i klinisk vardag baserat på data i olika befintliga register. Därefter kan man jämföra effekten som uppnås i klinisk vardag med den effekt som uppnås i en klinisk prövning. Det blir dock uppenbart att det ställs högre krav på datatillgång och relevanta metoder för att svara på en sådan frågeställning än vad som krävs vid deskriptiva analyser om hur läkemedel används. Om studiedesignen inte randomiserar patienterna till den ena eller den andra behandlingen behöver man kunna kontrollera för selektionsbias för att inte dra felaktiga slutsatser. Den data och metodik som har använts i piloten visar att sådan metodik finns tillgänglig idag.

4 Slutsatser och förslag på fortsatt arbete

Goda möjligheter till uppföljning är centralt för att utveckla den värdebaserade prissättningen och därigenom medverka till en ändamålsenlig läkemedelsanvändning samt en god tillgänglighet till läkemedel i samhället, i enlighet med de etiska principerna för prioriteringar i vården. Det bidrar till en snabb och jämlik tillgång till nya läkemedel och till att så många som möjligt får tillgång till behandling. Goda uppföljningsmöjligheter medför också att TLV kan följa upp myndighetens beslut i syfte att säkerställa att användningen sker till en rimlig kostnad inte bara vid beslut om subvention utan även under ett läkemedels hela livscykel.

TLV:s arbete med pilotstudierna samt erfarenheter från tidigare arbeten, visar att det finns mycket hälsodata som skulle kunna användas för uppföljning av läkemedelsanvändning och behandlingseffekt i klinisk vardag. Den största utmaningen är att uppgifterna ligger i olika fragmenterade system och att det saknas en sammanhållen struktur för nationell uppföljning.

Vissa uppgifter från hälso- och sjukvårdens system rapporteras till nationella hälsodataregister och nationella kvalitetsregister. Dessa uppgifter tillgängliggörs därmed i strukturerad form och är användbar för olika uppföljningsändamål. Rapporteringen till hälsodataregister är reglerat i lagen (1998:543) om hälsodataregister och tillhörande förordningar (2001:707, 2001:708, 2001:709, 2005:363 och 2008:194). I lagen regleras vilka uppgifter som får finnas i registret liksom skyldigheten för dem som bedriver hälso- och sjukvård att lämna uppgifter till hälsodataregister. Regleringen medför att täckningsgraden överlag är hög i hälsodataregister samt att inrapporteringen sker med en viss frekvens. Rapportering till nationella kvalitetsregister bygger däremot på frivillighet vilket gör att täckningsgrad varierar mellan de olika sjukdomsspecifika kvalitetsregistren. Kvalitetsregister utgår från olika sjukdomar och indikationer och är därmed inte heller heltäckande och de har en varierande aktualitet, de är därmed inte en systematiskt användbar datakälla för TLV:s löpande uppföljning. Däremot kan kvalitetsregister användas för många andra syften, inklusive TLV:s övriga behov.

Eftersom TLV har behov av att följa upp totalanvändningen av läkemedel och oberoende av sjukdomsområde utgör Socialstyrelsens hälsodataregister grunden för nationell uppföljning av läkemedelsanvändning och behandlingseffekter i klinisk vardag.

I de följande avsnitten beskrivs TLV:s behov av utvecklade hälsodataregister samtidigt som andra datakällor behöver tillgängliggöras, exempelvis laboratedata för att stärka möjligheterna till uppföljning. Därefter beskrivs TLV:s fortsatta arbete i syfte att utveckla den värdebaserade prissättningen.

4.1 TLV behöver författningsstöd för att hantera uppgifter från hälsodataregister på individnivå

TLV har ett stort behov av att samarbeta med flera aktörer såsom exempelvis regioner, akademi och privata aktörer, som på uppdrag utvecklar och utvärderar metoder för uppföljning. Samarbete med andra aktörer skulle ytterligare underlättas om TLV fick kapacitet att hantera individdata avseende exempelvis diagnoser och uthämtning eller administrering av läkemedel. Avsaknaden av sådan data begränsar idag vilka analyser och utveckling av arbetssätt TLV kan göra internt.

Möjlighet att hantera hälsorelaterade individuppgifter är en grundförutsättning för att fullt ut kunna utveckla den värdebaserade prissättningen i syfte att åstadkomma mesta möjliga hälsa för skattepengarna. För detta ändamål behöver TLV kunna hantera uppgifter från exempelvis hälsodataregister på individnivå. För att underlätta en mer systematisk uppföljning behöver även Socialstyrelsens förutsättningar att lämna uppgifter till TLV ses över.

För att kunna ta tillvara den stora potential som ligger i hälsodataregister behöver TLV därmed ges författningsstöd för att kunna hantera uppgifter från hälsodataregister på individnivå.

4.2 Hälsodataregistren behöver utvecklas

Hälsodataregistren hos Socialstyrelsen utgör fundamentet för uppföljning av läkemedelsanvändning och behandlingseffekter i klinisk vardag. Nedan beskrivs de mest centrala hälsodataregistren för läkemedelsuppföljning och utifrån TLV:s behov ges förslag till prioriterade åtgärder för patientregistret för att förskrivningsläkemedel och rekvisitionsläkemedel ska kunna följas upp heltäckande och oberoende av var i vårdkedjan läkemedel administreras.

4.2.1 Patientregistret

Patientregistret uppdateras månatligen och innehåller uppgifter om diagnos vid vårdtillfälle samt uppgifter om vårdåtgärder i slutenvården samt vid läkarbesök i den specialiserade öppenvården. Uppgifterna i registret kan användas för att beskriva hur hälsan förändras över tid på individnivå. Kopplar man samman dessa uppgifter med förekomst av läkemedelsanvändning kan patientregistret användas för att följa upp läkemedelsanvändning och behandlingseffekt i klinisk vardag.

Utifrån TLV:s perspektiv är det mest grundläggande behovet på kort sikt att öka inrapportering av uppgifter om rekvisitionsläkemedel till patientregistret. Uppgifter om rekvisitionsläkemedel anges med sjuställig ATC-kod och är ett komplement till åtgärds-koden som anger att läkemedel har administrerats. Även inrapporteringen av andra medicinska åtgärder behöver förbättras och diagnos vid vårdtillfälle behöver anges med högre detaljeringsgrad än vad det vanligtvis görs idag. Därutöver behöver patientregistret vidgas till att omfatta uppgifter om vårdtillfälle med andra yrkesgrupper än läkare i den specialiserade slutenvården. I annat fall kan man inte följa användningen av läkemedel på rekvisition som administreras vid

sjusköterskebesök. Detta eftersom registrering i patientregistret utgår enbart från läkarbesök. Att uppgifter rent tekniskt kan tas fram via journalsystem visar Region Värmland i pilotstudie 1. I dagsläget tar dock patientregistret inte in uppgifterna. En ytterligare begränsning är att patientregistret inte omfattar besök i primärvården. Det innebär att det inte går att få en heltäckande bild av individens vårdnyttjande. Övergången mot en mer nära vård understryker behovet av att inkludera primärvården i patientregistret eller annat myndighetsregister. Information om åtgärder i primärvården är särskilt betydelsefull för att kunna fånga användningen och effekter av medicinsktekniska produkter.

Genom de åtgärder som anges nedan i Tabell 1 skulle patientregistret kunna utvecklas och därmed skapa bättre förutsättningar för TLV att göra en mer heltäckande uppföljning för de ändamål myndigheten har. Sammantaget skulle det innebära att patientregistret blir en nationell heltäckande källa till kunskap om vård som utförs i hela hälso- och sjukvården oberoende av yrkeskategori och vårdnivå.

Tabell 1. Mål och åtgärdsförslag för utveckling av patientregistret.

	Mål	Åtgärder som behöver vidtas
På kortare sikt	1) Öka täckningsgraden för uppgifter om rekvisitionsläkemedel i slutenvården eller vid läkarbesök i den specialiserade öppenvården enligt gällande förordning och föreskrifter.	Aktörer som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården och har uppgiftsskyldighet ökar inrapporteringen till patientregistret. Socialstyrelsen, TLV och regionerna samverkar för att öka inrapporteringen och lyfter fram Region Värmlands arbete med automatisering som gott exempel.
	2) Öka täckningsgraden för uppgifter om åtgärder samt ange diagnos vid vårdtillfälle med mer detaljerad kodning i slutenvården eller vid läkarbesök i den specialiserade öppenvården enligt gällande förordning och föreskrifter.	Öka inrapporteringen från aktörer som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården och som har uppgiftsskyldighet att lämna uppgifter till patientregistret. Aktörer som har uppgiftsskyldighet lämnar uppgifter till patientregistret.
	3) Vidga patientregistret så att uppgifter från besök i den specialiserade öppenvården med annan yrkeskategori än läkare rapporteras.	Regeringen ändrar förordning för patientregistret så att Socialstyrelsen får hantera uppgifter från besök i den specialiserade öppenvården som sker med annan yrkeskategori än läkare. Socialstyrelsen ändrar föreskrift. Aktörer som har uppgiftsskyldighet lämnar uppgifter till patientregistret.
På längre sikt	4) Vidga patientregistret så att uppgifter från besök i primärvården med alla yrkeskategorier rapporteras.	Regeringen ändrar förordning för patientregistret så att Socialstyrelsen får hantera uppgifter från alla besök i primärvården. Socialstyrelsen ändrar föreskrift. Aktörer som har uppgiftsskyldighet lämnar uppgifter till patientregistret.

4.2.2 Läkemedelsregistret

Läkemedelsregistret uppdateras månatligen och innehåller detaljerade uppgifter om alla läkemedel som expedieras mot recept på apotek samt uppgifter om expedierade förmånsberättigade medicintekniska produkter, till exempel stomiprodukter.

När nationella läkemedelslistan är på plats hos E-hälsomyndigheten förbättras ytterligare användbarheten av läkemedelsregistret som då kommer inrymma även uppgifter från nationella läkemedelslistan om förskrivningsorsak.

En prioriterad fråga för TLV är en vidgning av läkemedelsregistret till att omfatta uppgifter om rekvisitionsläkemedel samt i förlängningen ordinationsorsak. Detta skulle parallellt med utvecklingen av patientregistret möjliggöra att läkemedelsanvändningen heltäckande kan följas upp med mycket hög detaljeringsnivå.

4.2.3 Cancerregistret

Cancerregistret uppdateras årligen och innehåller uppgifter om förekomst av tumörer. Uppgifter om tumörer är en viktig variabel vid uppföljning av läkemedelsanvändning och behandlingseffekt av cancerläkemedel i klinisk vardag.

Till skillnad från övriga hälsodataregister består cancerregistret av uppgifter som kräver kodning av medicinska underlag och eftersökning av saknade intyg innan data skickas till Socialstyrelsen. Därmed är det ofrånkomligt att inrapporteringen till registret sker med en viss eftersläpning.

Användbarheten av registret för TLV:s ändamål skulle öka om aktualiteten i registret förbättras.

4.2.4 Dödsorsaksregistret

Dödsorsaksregistret uppdateras årligen och innehåller uppgifter om dödsorsak. I observationsstudier som studerar behandlingseffekt i klinisk vardag är uppgifter om dödsorsak ett viktigt utfallsmått.

Användbarheten av registret för TLV:s ändamål skulle öka om aktualiteten i registret förbättras.

4.3 Tillgängligheten till laborierdata behöver förbättras

TLV behöver ofta laborierdata för att följa upp subventionsbegränsningar och för att utvärdera behandlingseffekt i klinisk vardag. Laborierdata finns lokalt i hälso- och sjukvårdssystem hos regionerna men tillgängliggörs inte överhuvudtaget i nationella hälsodataregister.

Det kan vara tekniskt möjligt att identifiera laborierdata, eller andra relevanta uppgifter via den nationella tjänsteplattformen. Det kan emellertid finnas strukturmässiga och juridiska begränsningar i hur uppgifterna kan tillgängliggöras för sambearbetning och analys över regiongränserna.

Om det går att hitta former för hur uppgifter från lokala hälso- och sjukvårdssystem i regionerna mer regelmässigt kan extraheras och bearbetas för att göra nationella analyser på individnivå skapas mycket goda förutsättningar för uppföljning av läkemedelsanvändning och behandlingseffekt i klinisk vardag. Möjligheterna att tillgängliggöra laborierdata behöver utvärderas ytterligare.

4.4 Utvecklade hälsodataregister gynnar vården och life science-sektorn

En utveckling av patientregistret i enlighet med TLV:s förslag till åtgärder i Tabell 1 i sektion 4.2.1 skulle skapa mer kompletta hälsodataregister. Detta skulle bidra till att nå nationella läkemedelsstrategins vision om *rätt läkemedelsanvändning till nytta för patient och samhälle*. De för åren 2020-2022 föreslagna fokusområdena berör bland annat utmaningar kring introduktion av nya läkemedel, läkemedelsuppföljning och generering av kunskap och evidens. Alla dessa områden gynnas av mer kompletta hälsodataregister vilket ger bättre möjligheter till läkemedelsuppföljning och kunskapsgenerering.

Mer kompletta hälsodataregister och därmed ökade möjligheter för uppföljning är också helt i linje med den nationella life science-strategin som lyfter behovet av nyttiggörande av hälso- och vårddata för forskning och innovation. Att tillgängliggöra data är av stor vikt för såväl industri som akademi och andra myndigheter. Inte minst har den pågående covid-19 pandemin visat på vikten av att i realtid kunna följa såväl vårdutnyttjande som vilken läkemedelsbehandling som används. Att systematiskt kunna följa all läkemedelsbehandling, oavsett om den är utskrivet på recept eller inte, skapar helt nya möjligheter för uppföljning av såväl klinisk effekt som potentiella biverkningar.

Det kan även bli lättare att introducera avancerade cellterapi (ATMP) eller kostsamma läkemedelskombinationer om hälsodataregistren blir mer kompletta. Detta eftersom förutsättningar ökar för att kunna utforma betalmodeller eller avtal som sänker kostnaden för användning genom återbärningar som beräknas med hjälp av uppgifter från hälsodataregister.

4.5 TLV:s fortsatta arbete

Erfarenheten från det arbete som genomförts hittills är att det krävs ett kontinuerligt och långsiktigt arbete för att utveckla tillgången till relevant data och för att utvärdera metoder för uppföljning. Målet är att utveckla möjligheterna att använda information om läkemedelsanvändning och behandlingseffekt i klinisk vardag för subventionsbeslut över hela läkemedlets livscykel. TLV har identifierat att det finns stor potential att utveckla tillgång till data och att tillgängliggöra data. Denna data återfinns idag i fragmenterade system inom hälso- och sjukvården. Utöver att utveckla tillgången till relevant data behöver TLV även fortsätta arbetet med att identifiera relevanta metoder för uppföljning.

Erfarenheten visar också att det krävs ökad samverkan och interaktion mellan olika aktörer och myndigheter för att vi ska få bättre kunskap om hur läkemedel används och fungerar i klinisk vardag. För att förbättra samverkan på myndighetsnivå är en väg fram i TLV:s arbete att lyfta dessa frågor inom ramen för arbetet med Rådet för styrning med kunskap, där flera myndigheter samverkar.

TLV har ett pågående regeringsuppdrag *Utvecklad uppföljning med hjälp av nationella tjänsteplattformen* som ska redovisas senast den 1 maj 2021. Inom ramen för uppdraget undersöker myndigheten bland annat möjligheterna att extrahera data för uppföljning av läkemedel och medicintekniska produkter från regionernas journalsystem. Dels undersöks möjligheterna att extrahera data direkt från journalsystemen, dels indirekt via andra system som den nationella tjänsteplattformen. Det pågående uppdraget ger viss kontinuitet i TLV:s arbete eftersom frågeställningarna till stor del överlappar med de som tas upp i detta uppdrag.

Myndigheten ser ett fortsatt behov av att arbeta för att utveckla tillgången till relevant data och för att utvärdera metoder. För att skapa kontinuitet och långsiktighet behöver TLV ett fortsatt uppdrag som löper över ett par år. Uppdraget bör titta vidare på hur relevant hälso- och sjukvårdsdata för läkemedelsuppföljning bättre kan tillgängliggöras i hälsodataregister eller via alternativa metoder. Uppdraget bör även undersöka metoder för uppföljning av behandlingseffekt i klinisk vardag.

Bilagor

Pilotstudie 3:

https://www.tlv.se/download/18.1fc7385174b9d2fac779938/1601389180622/pilots_tudie3_battre_uppfoljning_av_antibiotikaanvaandning_vid_cystisk_fibros.pdf

Pilotstudie 4:

https://www.tlv.se/download/18.1fc7385174b9d2fac779939/1601389180635/Pilots_tudie4_att_studera_effekter_av_medicinska_interventioner_i_klinisk_varda.pdf

Pilotstudie 5:

https://www.tlv.se/download/18.1fc7385174b9d2fac77993a/1601389180647/pilots_tudie5_behandling_klinisk_vardag.pdf

Pilotstudie 6:

https://www.tlv.se/download/18.1fc7385174b9d2fac77993b/1601389180659/pilots_tudie6_enzalutamide_mot_abiraterone.pdf

Pilotstudie 7:

https://www.tlv.se/download/18.1fc7385174b9d2fac77993c/1601389180672/pilots_tudie7_statistiska_metoder_for_utvardering_av_heterogenitet_i_kausala_effekter.pdf