

Tillgängliggörande av data för utvärdering av läkemedelsanvändning och läkemedelseffekt

Rapport från regeringsuppdrag

Maj 2024

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, maj, 2024
Diarienummer: 01125/2024

Postadress: Box 22520, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Förord

TLV har fått regeringens uppdrag att undersöka möjligheten att använda data från läkemedelsanvändning i klinisk vardag för att förbättra möjligheterna till uppföljning av läkemedel.

Förmågan att följa upp läkemedelsanvändning och antaganden som ligger till grund för subventionsbeslut är viktigt för att TLV ska kunna säkerställa att kostnaden för användningen är rimlig i förhållande till nyttan under ett läkemedels hela livscykel. Det är också en förutsättning för att TLV ska kunna bidra till en snabb och jämlik tillgång till nya innovationer och till att så många patienter som möjligt får tillgång till behandling.

TLV har i detta regeringsuppdrag arbetat med verktyg och metoder för att på ett mer systematiskt sätt ha möjlighet att följa upp användningen av de läkemedel som myndigheten beslutat ska ingå i läkemedelsförmånerna. Det systematiska angreppssättet är avhängigt en förutsägbar tillgång till pålitliga data från klinisk vardag.

Arbetsgruppen för rapporten har bestått av Anders Viberg, Emma Hernlund, Jonas Nilsson, Marie Orre och Pontus Johansson.

Det hade inte varit möjligt för TLV att genomföra detta arbete på egen hand. Vi vill därför rikta ett tack till de regioner och registerhållare som med kompetens, data och arbetsinsatser bidragit till innehållet i rapporten.

Agneta Karlsson
Generaldirektör, TLV

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	6
Termer och begrepp	8
1 Regeringens uppdrag till TLV att undersöka tillgänglighet och användning av data från klinisk vardag (RWD)	11
1.1 TLV:s tidigare RWD-uppdrag.....	12
2 TLV har behov av data för utvärdering och uppföljning	14
2.1 TLV utvärderar subvention enligt en värdebaserad modell	14
2.2 Behov av data för subventionsbeslut och uppföljning	15
2.3 Datakällor relevanta vid subventionsbeslut och uppföljning	16
2.3.1 Nationella hälsodataregister utgör TLV:s främsta källa till RWD ...	17
2.3.2 Nationella kvalitetsregister	18
2.3.3 Individuell patientöversikt (IPÖ)	20
2.3.4 Utveckling av datakällor som TLV tidigare efterfrågat	20
2.3.5 Fördjupning Rekvisitionsläkemedelsregister	21
2.4 Internationellt arbete med RWD.....	27
2.4.1 European Health Data Space (EHDS)	27
2.4.2 DARWIN EU	30
2.5 TLV:s engagemang i projekt som syftar till ökad tillgång till RWD.....	31
2.5.1 Uppföljning cancerläkemedel - Patientöversikter, processer och samarbeten	31
2.5.2 TestBed Sweden	32
2.6 Metoder för analys av vanliga frågeställningar vid uppföljning	34
2.6.1 Hur många patienter behandlas?.....	34
2.6.2 Hur många patienter nyinsätts?	35
2.6.3 Hur länge står patienterna på behandling?	36
2.6.4 Hur mycket läkemedel tar patienten?.....	38
2.6.5 Byter patienterna behandling?	39
2.7 RWE-riktlinjer från andra HTA-myndigheter.....	40
3 TLV utvecklar verktyg för att underlätta uppföljning av läkemedel	45
3.1 Marknadsöversikt för läkemedelsanvändning	45
3.1.1 Exempel- uppföljning av CGRP-hämmare	46
3.2 Förenklade hälsoekonomiska modeller i R	49
3.2.1 Markov-modell med initialt beslutsträd.....	49
3.2.2 Kostnadseffektivitetsmodell för onkologi	51
4 Diskussion	63
Referenser	67
Bilaga	70

Sammanfattning

Att kunna följa upp användning av läkemedel och medicintekniska produkter är viktigt för att TLV ska kunna bidra till en snabb och jämlik tillgång till nya innovationer och till att så många patienter 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.

I denna rapport redovisar TLV regeringsuppdraget Tillgängliggörande av data för utvärdering av läkemedelsanvändning och läkemedelseffekt. I uppdraget undersöker TLV möjligheten att använda data från klinisk vardag för att förbättra möjligheterna till uppföljning av läkemedel. I arbetet ingår utveckling av verktyg och metoder för att kunna systematisera och analysera data i större utsträckning och en fortsatt utveckling av verktyg för att kommunicera resultaten av analyserna. Uppdraget har bedrivits med utgångspunkt i slutsatser från tidigare arbeten inom ramen för myndighetens uppdrag att följa upp läkemedel i klinisk vardag.

I tidigare uppdrag har TLV beskrivit RWD (real-world data [data från klinisk vardag]) som behöver utvecklas för att möta de databehov TLV har för att kunna utföra relevanta analyser över ett läkemedels livscykel. Stor fokus har legat på att fånga information om de läkemedel som rekvireras och ges inom den specialiserade vården, och alltså inte fångas i Läkemedelsregistret. Vikten av ett primärvårdsregister för att följa diagnoser utanför den specialiserade vården har också poängterats. Det pågår nu utredningar för att skapa möjligheter för ett primärvårdsregister och ett rekvisitionsläkemedelsregister, och också en utredning om interoperabilitet i datadelning mellan myndigheter. Den här rapporten innehåller en mer detaljerad beskrivning om vilka aspekter som är viktiga att beakta för ett kommande register för rekvisitionsläkemedel.

TLV har i detta regeringsuppdrag arbetat med verktyg och metoder för att på ett mer systematiskt sätt ha möjlighet att följa upp användningen av de läkemedel som myndigheten beslutat ska ingå i läkemedelsförmånerna. Arbetet har fokuserat på metoder för uppföljning av användning av läkemedel som hämtas ut på recept och därmed återfinns i Läkemedelsregistret. Metoderna kan användas för att svara på frågor som TLV vanligen ställer vid uppföljning av läkemedel:

- Hur många patienter behandlas?
- Hur många patienter nyinsätts?
- Hur länge behandlas patienterna?
- Hur mycket läkemedel tar patienterna när de står på behandling?
- Byter patienterna behandling?

I rapporten beskrivs de marknadsöversikter som utformats för att presentera analyser som utformats för uppföljning av läkemedel och hur dessa kan användas för att fatta beslut om omprövningar. TLV har även utvecklat två olika typer av

förenklade kostnadseffektivitetsmodeller som kan användas i uppföljnings- eller omprövningssyfte – en Markov-modell och en så kallad partitioned survival-modell. Den senare typen används ofta för att beräkna kostnadseffektivitet av cancerläkemedel.

I ett samarbete med arbetsgruppen för kvalitetsregistret Nationella prostatacancerregistret och Individuell patientöversikt (IPÖ) prostatacancer användes den utvecklade partitioned survival-modellen för att beräkna hur olika utfallsdefinitioner i RWD påverkar kostnadseffektiviteten med exempeldata. Exemplet visade att val av utfallsdefinition i klinisk vardag i hög grad kan påverka beräkningen av kostnadseffektivitet. Ett nära samarbete mellan TLV och registerhållare samt ett kontinuerligt utvecklingsarbete av registren är därför värdefullt för TLV:s förmåga att genomföra relevanta uppföljningar av läkemedel.

TLV konstaterar att nationella hälsodataregister, framför allt Läkemedelsregistret och Patientregistret, utgör de mest relevanta och förutsägbart tillgängliga källorna till RWD i TLV:s uppföljningsarbete. Dessa utgör en grundpelare för att utveckla analys- och presentationsformat som möjliggör en bredare och mer systematisk uppföljning av läkemedel. De generella verktyg och applikationer som arbetas fram kan sedan också behöva justeras för att vara så relevanta som möjligt i specifika ärenden.

Det är ett mycket relevant men också omfattande arbete att initiera uppföljningar och uppdatera dessa över tid så att de är korrekta och relevanta. För att göra det krävs ett kontinuerligt arbete med metodutveckling och omvärldsanalys för att på bästa sätt lära känna de förutsättningar som finns gällande datakällor, analysmetoder och initiativ från andra relevanta myndigheter och länder. Utvecklingen inom EHDS skulle exempelvis kunna ha positiv påverkan på TLV:s möjligheter till uppföljningsanalyser, men det kvarstår att se om det blir så och i så fall i vilka former. För att arbetet ska nå sin fulla potential är också möjligheten för myndigheten att hantera känsliga individdata en central fråga.

Termer och begrepp

15-årsregeln – de fastställda priserna på läkemedel som är äldre än 15 år från tidpunkten för marknads godkännande sänks med 7,5 procent jämfört med det ursprungliga marknadsvärdet.

Aktiv substans – det ämne i ett läkemedel som ger det dess medicinska effekt.

ATC – Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) klassificerar substanser i grupper utifrån det organ eller kroppssystem de verkar för, samt deras terapeutiska, farmakologiska och kemiska egenskaper.

ATMP - läkemedel för avancerad terapi eller avancerade terapiläkemedel (engelska: "Advanced Therapy Medicinal Products") innefattar genterapier, somatiska cellterapier, vävnadstekniska produkter och kombinationsläkemedel för avancerad terapi.

Begränsad subvention – subvention för endast ett visst användnings-område eller en viss patientgrupp.

Beredningsform – olika former för hur ett läkemedel kan tillföras kroppen, till exempel via tablett, injektionsvätska eller plåster.

Bias – ett systematiskt fel i forskningsprocessen som har uppstått i en studies upplägg, genomförande, effektbedömning, publikation eller annan hantering av resultaten, och som inte beror på slumpen.

DDD – definierad dygnsdos (DDD) är den förmodade genomsnittliga dygnsdosen då läkemedlet används av en vuxen vid läkemedlets huvudindikation. Om möjligt anges DDD i mängd aktiv substans.

EHM – E-hälsomyndigheten

Generiskt läkemedel – läkemedel som innehåller samma aktiva substans, i samma beredningsform och med samma styrka, och som ger samma medicinska effekt.

Generell subvention – läkemedel som är subventionerat för hela dess användningsområde.

Godkänd indikation – det sjukdomstillstånd som får behandlas med ett läkemedel som godkänts av Läkemedelsverket eller den europeiska motsvarigheten, European Medicines Agency.

HTA – Health technology assessment (HTA) är en systematisk och multidisciplinär utvärdering av medicinska metoder. I Sverige publiceras HTA-rapporter vid bland annat Tandvård- och läkemedelsförmånsverket, TLV, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, SBU, samt vid Regionala HTA-enheter.

Hälsoekonomisk utvärdering – hälsoekonomisk utvärdering är ett verktyg för att bedöma kostnader och hälsoeffekter i samband med resursanvändning inom hälso- och sjukvården. Kan även benämnas hälsoekonomisk bedömning.

ICER - inkrementell kostnadseffektivitetskvot definieras som skillnaden i kostnad mellan två möjliga interventioner dividerat med skillnaden i effekt. Detta mått används för att beräkna kostnadseffektivitet.

IPÖ – individuell patientöversikt är ett IT-stöd som används för att samla in ett flertal viktiga uppgifter om cancerpatienter på ett strukturerat sätt.

Kvalitetsjusterade levnadsår – ett mått på livskvalitet som är baserat på individens egen uppskattning av hur han/hon mår. Värdet anges mellan 0 (död) och 1 (fullt frisk).

Kostnadseffektivitetsmodell – En hälsoekonomisk modell som där två eller flera alternativa behandlingar jämförs avseende såväl kostnader som effekter i syfte att klargöra vilken behandling som är kostnadseffektiv i jämförelse med de andra alternativen.

Läkemedelsförmån – ett läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna är subventionerat och ingår i högkostnadsskyddet vilket begränsar hur mycket en kund behöver betala för sina läkemedel.

Periodens vara – den läkemedelsförpackning som är tillgänglig, har lägst pris inom varje utbytesgrupp och förpackningsstorleksgrupp och som apoteken ska erbjuda sina kunder. Periodens vara utses av TLV.

Originalläkemedel – det första läkemedlet på marknaden som innehåller en viss aktiv substans. Dessa läkemedel har patentskydd och utsätts därmed inte för konkurrens av generiska motsvarigheter under ett antal år.

OS – overall survival (OS) eller total överlevnad är ett utfallsmått som används inom kliniska studier inom cancerområdet. OS mäter den tid efter behandlingstilldelning som går tills patienten avlider (oavsett orsak).

PFS – progression-free survival (PFS) eller progressionsfri överlevnad är ett utfallsmått som används inom kliniska studier inom cancerområdet. PFS mäter den tid efter behandlingstilldelning som går tills sjukdomen förvärras eller patienten avlider.

QALY - Quality Adjusted Life Years (kvalitetsjusterade levnadsår) används för att beräkna de hälsoeffekterna som en behandling eller ett läkemedel medför i en kostnadseffektivitetsmodell.

Regioner – det som fram till 2019 kallades för landsting.

Rekvisitionsläkemedel – läkemedel som ordineras och administreras inom hälso- och sjukvården utan receptförskrivning.

RWD – real-world data (RWD) är data som berör en patients hälsa eller behandling i klinisk vardag.

RWE – real-world evidence (RWE) är den evidens som framställs genom att analysera RWD.

Subvention – den del av kostnaden för ett läkemedel, en tandvårdsåtgärd eller en förbrukningsartikel som staten betalar

Takpriser i utbytesgrupper – det högsta accepterade priset (AIP/enhet) på ett läkemedel i en förpackningsstorleksgrupp.

Utbytbara läkemedel – läkemedel som Läkemedelsverket har bedömt är utbytbara med varandra eftersom de innehåller samma aktiva substans, i samma beredningsform och med samma styrka och de ger samma medicinska effekt.

VBP - TLV fattar beslut om att läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna utifrån en värdebaserad prissättning (VBP). Det värdebaserade systemet ska stimulera till att patienter får tidig tillgång till effektiva och innovativa läkemedel under läkemedlens hela livscykel. Systemet ska i så stor utsträckning som möjligt bidra till bra och effektiva läkemedel för den enskilde, samtidigt som systemet också ska möjliggöra god kostnadskontroll i regionerna.

1 Regeringens uppdrag till TLV att undersöka tillgänglighet och användning av data från klinisk vardag (RWD)

I TLV:s uppdrag ingår att följa upp myndighetens beslut och säkerställa att läkemedel har en rimlig kostnad under läkemedlets hela livscykel. Detta förutsätter god tillgång till många typer av hälsodata. Vid subventionsansökan vill man fatta ett så relevant beslut som möjligt, och vid uppföljning vill man undersöka om de förutsättningar som gällde vid beslutet fortfarande är relevanta när läkemedlet används i klinisk vardag.

TLV har fått regeringens uppdrag att undersöka möjligheten att använda data från läkemedelsanvändning i klinisk vardag för att förbättra möjligheterna till uppföljning av läkemedel. Syftet är att utveckla verktyg och metoder för att kunna systematisera och analysera data i större utsträckning och att fortsätta utvecklingen av verktyg för att kommunicera resultaten av analyserna. Myndigheten ska även när så är lämpligt kunna anpassa de utvecklade verktygen och metoderna till data som i dag inte är tillgängliga för myndigheten. Uppdraget ska bedrivas med utgångspunkt i slutsatser från tidigare arbeten inom ramen för myndighetens uppdrag att följa upp läkemedel i klinisk vardag. TLV ska senast den 1 maj 2024 lämna en redovisning av arbetet till Regeringskansliet (Socialdepartementet).

TLV har i detta uppdrag arbetat med analytiska metoder för en systematisk uppföljning av läkemedel baserat på tillgängliga datakällor och utifrån ett läkemedels livscykelperspektiv. Ett systematiskt angreppssätt förutsätter en förutsägbar tillgång till relevanta data, och dessa metoder fokuserar därför på information som huvudsakligen fångas i nationella hälsodataregister. För uppföljning av läkemedelseffekt har TLV samarbetat med Individuell patientöversikt (IPÖ) för prostatacancer. Inom det samarbetet har vi utforskat möjliga former för att undersöka kostnadseffektivitet av läkemedel i klinisk vardag, samt vilken påverkan olika definitioner av utfall kan ha på beräkningar av kostnadseffektivitet.

1.1 TLV:s tidigare RWD-uppdrag

Sedan 2018 har TLV rapporterat fyra regeringsuppdrag med fokus på RWD (se Tabell 1). I dessa rapporter har TLV belyst olika aspekter av vilka åtgärder som krävs för att möjliggöra uppföljning av läkemedelsanvändning, behandlingseffekter och kostnadseffektivitet. De tidigare arbetena har beskrivit datakällor, analytiska metoder och juridiska förutsättningar som behövs för detta arbete. Arbetet har i stor utsträckning varit framåtblickande och pekat på framtida möjligheter och behov.

I den första rapporten från 2018 redovisades två regeringsuppdrag där TLV visade att det finns vetenskapliga metoder för att följa upp den kliniska effekten av läkemedel i klinisk vardag men att det finns stora brister i data tillgången för dessa övningar. Det tar också mycket lång tid att få sekretesstillstånd för att kunna starta datauttaget vilket gör det mycket utmanande att kunna använda data i beslutsfattande. I rapporten från 2020 visades hur hälsodataregister kan användas, och förbättras, för att användas för uppföljningsarbete. I ett pilotprojekt med region Värmland visades hur man på ett automatiserat sätt kan rapportera in användning av rekvisitionsläkemedel på individnivå till Patientregistret via ATC-kod. Det visades även hur man kan använda data från kvalitetsregister i de fall data saknas i hälsodataregister. I rapporten från 2021 gjordes en översikt av olika datakällor och vilken rättslig reglering dessa har. Det konstaterades att den nationella tjänsteplattformen inte går att använda för att få tillgång till uppföljningsdata men att data går att extrahera direkt från journalsystem, efter sekretessprövning, för att sedan användas för beslutsfattande. Förutsättningarna för TLV att använda journaldata är dock inte skalbar eftersom myndigheten bland annat saknar juridisk möjlighet att hantera känsliga personuppgifter, vilket är nödvändigt för att kunna göra mer avancerade analyser. I rapporten från 2022 presenterades fler pilotstudier som visade att data från datakällor i form av patientjournaler och hälsodataregister kan användas för att skapa information för beslutsfattande. Det gjordes även en gap-analys för att visa vilka datakällor som är mest prioriterade att utveckla för att TLV bättre ska kunna använda kunskap från användning av läkemedel i klinisk vardag för beslutsfattande.

Fokus i denna rapport har varit att definiera metoder och utveckla verktyg för data som i stor utsträckning är tillgängliga för TLV i nuläget, direkt eller i samarbete med datahållare. Detta innebär beskrivande analyser som bygger på användande av nationella hälsodataregister, men också beskrivande om patienters hälsoutfall. Fokuseringen på data som TLV har sekretessmässiga förutsättningar att ta emot lägger också tonvikt på arbete som myndigheten gör med egna resurser.

Tabell 1. TLV:s tidigare uppdrag om RWD

Uppdrag	Rapporterat
Uppföljning med hjälp av alternativa datakällor med fokus på cancer ¹	oktober 2022
Utvecklad uppföljning med hjälp av data från exempelvis nationella tjänsteplattformen ²	maj 2021
Uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel via alternativa datakällor ³	oktober 2020
Uppföljning av läkemedelsanvändning och behandlingseffekter i klinisk vardag ⁴	december 2018

¹ <https://www.tlv.se/publikationer/publikationer/2022-10-03-uppfoljning-med-hjalp-av-alternativa-datakallor-med-fokus-pa-cancer---oktober-2022.html>

² https://www.tlv.se/download/18.3e9921517917d3f143d715e/1620992148350/utvecklad_u ppfoljning_med_hjalp_av_data_fran_exempelvis_nationella_tjansteplattformen.pdf

³ https://www.tlv.se/download/18.2fb232d9174ba11bd5bb0054/1601626715921/uppfoljning_av_cancerlakemedel_och_andra_lakemedel_via_alternativa_datakallor.pdf

⁴ <https://www.tlv.se/publikationer/publikationer/2019-08-29-uppfoljning-av-lakemedelsanvandning-och-behandlingseffekter-i-klinisk-vardag.html>

2 TLV har behov av data för utvärdering och uppföljning

2.1 TLV utvärderar subvention enligt en värdebaserad modell

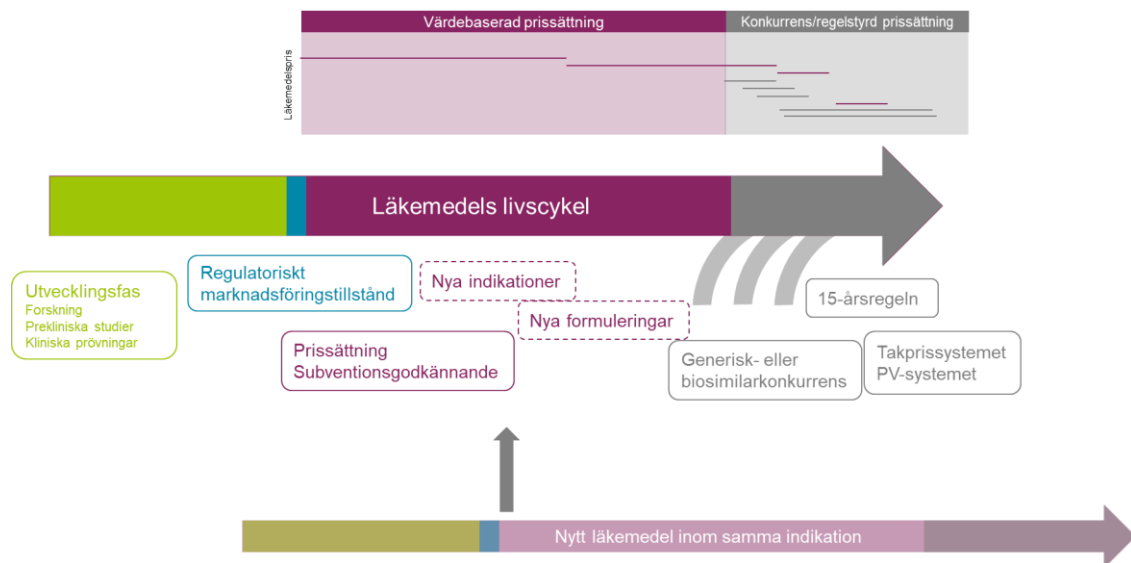
I Sverige används en värdebaserad modell för att besluta om vilka läkemedel (och läkemedelspriser) som omfattas av subvention. I bedömningen tas hänsyn till de tre principerna i den etiska plattformen som anger att alla människor har lika värde, att resurser i första hand bör fördelas till områden där behoven är störst och slutligen att läkemedlet ska ha en rimlig kostnad. Inför beslutet görs en hälsoekonomisk beräkning, där det nya läkemedlet jämförs med ett befintligt behandlingsalternativ. Om det nya läkemedlet bedöms ha likvärdig effekt jämfört med det befintliga avser beräkningen enbart kostnader (kostnadsjämförelse). I andra fall sätts kostnadsskillnaden i relation till den förändring i kvalitetsjusterade levnadsår (det vill säga den effekt) som behandlingen antas medföra. Den hälsoekonomiska utvärderingen som görs vid ansökan utgör grunden för den värdebaserade prissättningen och bygger på ett stort antal antaganden. En del av dessa är relaterade till läkemedlets effekt, andra är strukturella eller associerade till kostnader, resursutnyttjande eller livskvalitetsvikter.

När läkemedlet omfattas av läkemedelsförmånen kan det vara med generell eller begränsad subvention. Begränsningen kan beskriva den grupp av patienter där kostnaden anses rimlig (en undergrupp av den patientgrupp för vilken behandling är tillåten enligt de regulatoriska myndigheterna) eller vilka behandlingar patienten ska ha prövat innan.

TLV tillämpar även en regelstyrd prissättning av läkemedel när ett läkemedel funnits på marknaden och marknadsskyddet gått ut. Då kan generiska preparat komma in på marknaden och konkurrera om lägst pris inom systemet för periodens vara⁵ (PV) och priserna hålls nere via takpriser.⁶ TLV arbetar också med att utveckla den värdebaserade prissättningen, för att säkerställa en kostnadseffektiv användning av läkemedel under hela dess livscykel. Denna utveckling inkluderar bland annat trepartsöverläggning och sidoöverenskommelser vilka tecknas mellan regioner och läkemedelsföretag. Annat arbete görs genom TLV:s egna arbetssätt, exempelvis hur subventionsbeslut utformas och hur omprövningar genomförs.

⁵ <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/utbyte-av-lakemedel-pa-apotek.html>

⁶ <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/takpriser.html>



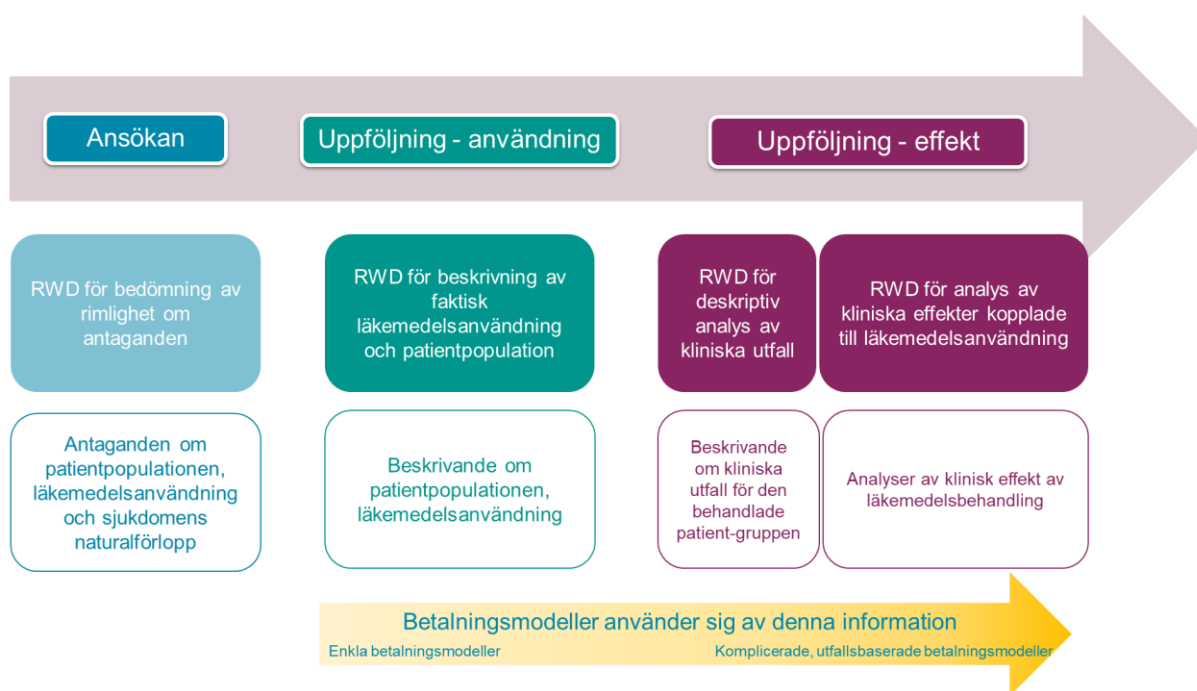
Figur 1. Illustration över ett läkemedels livscykel och exempel på prisutveckling.

2.2 Behov av data för subventionsbeslut och uppföljning

TLV:s uppdrag att säkerställa en rimlig kostnad för läkemedel över ett läkemedels hela livscykel förutsätter god tillgång till många typer av hälsodata. Vid ansökan vill man fatta ett så relevant beslut som möjligt. Underlaget i ansökan tas fram av det ansökande företaget, och vid det skedet finns det av naturliga skäl ingen svensk RWD om det ansökande läkemedlet. Men data kan ändå vara av vikt för subventionsbeslutet – myndigheten kan till exempel med hjälp av RWD undersöka överförbarheten av underlaget genom att jämföra karakteristika i studien med karakteristika i den population som är aktuell för behandling i svensk klinisk vardag.

För läkemedel som ingår i förmånssystemet är det TLV:s uppgift att följa upp att förmånsbeslut är relevanta under hela livscykeln. Uppföljningen är som viktigast under den period värdebaserade verktyg är avgörande för prissättningen, det vill säga innan generisk konkurrens uppstår. Det är under den tiden som läkemedlets pris är som högst. Det kan göras genom att studera huruvida användningen ser ut som man antog vid beslutstillfället. Det innefattar primärt en uppskattning om hur många patienter som behandlades, vilka behandlingar som bör ha testats innan det relevanta läkemedlet, hur länge patienterna står på behandling och vilken dos som används.

En uppföljning av de utfall som behandling med läkemedlet ger kan göras antingen beskrivande eller jämförande. Med en beskrivande analys observerar man och beskriver utfallen för behandlade patienter. En jämförande analys beräknar den kausala effekten av behandlingen – det vill säga den skillnad i utfall som kan tillskrivas behandlingen.



Figur 2. TLV:s behov av RWD för olika ändamål i olika faser av ett läkemedels livscykel.

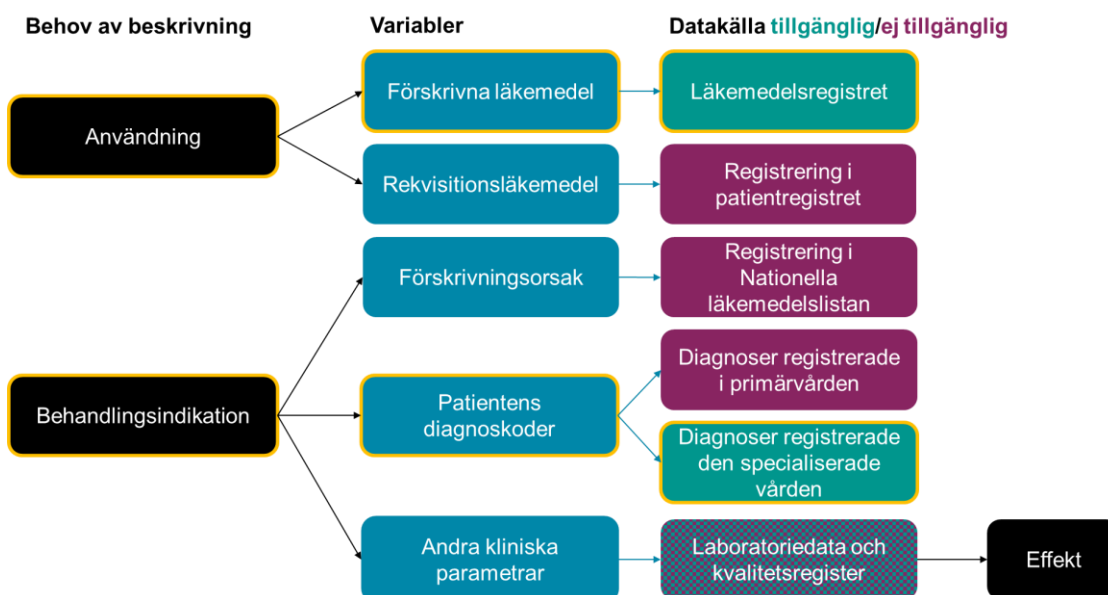
2.3 Datakällor relevanta vid subventionsbeslut och uppföljning

Databehoven skiljer sig åt beroende på i vilken del av läkemedlets livscykel som är intressant, samt specificiteten i frågeställningen. När RWD används som information vid en ansökan kan frågeställningen vara antingen bred eller specifik. En utmaning för mer specifika frågeställningar i samband med en förmånsansökan är att TLV måste fatta ett beslut inom 180 dagar från att ansökan är komplett. Den begränsade tiden kan göra det utmanande att få tillgång till annan data än nationella hälsodataregister, eftersom det kräver större kännedom om datamängder, processer och juridiska ramar kring samarbeten mellan TLV och andra registerhållare än Socialstyrelsen. Då TLV ska fatta beslut inom 180 dagar är myndighetens möjlighet att få tillgång till data tidigt i processen centralt. TLV har en reglerad och förutsägbar tillgång till data i nationella hälsodataregister på Socialstyrelsen. Tillgången till relevanta tillförlitliga data i dessa register har TLV i tidigare rapporter lyft som mycket viktiga datakällor. Eftersom TLV inte kan hantera känsliga individdata kan den data som erhålls från Socialstyrelsen ibland vara begränsad och det kan ta längre tid att erhålla anonymiserade data då Socialstyrelsen behöver sekretessgranska databeställningar från TLV. Beställningarna kan behöva justeras vilket tar tid i anspråk.

2.3.1 Nationella hälsodataregister utgör TLV:s främsta källa till RWD

De nationella hälsodataregister som administreras hos Socialstyrelsen har generellt hög täckningsgrad och kvalitet. TLV har i tidigare regeringsuppdrag som rör RWD konstaterat att de nationella hälsodataregistren är den främsta källan till fortsatt utvecklad uppföljning i enlighet med TLV:s ändamål och syfte.⁷ I nuläget är Patientregistret och Läkemedelsregistret hos Socialstyrelsen TLV:s främsta datakällor för uppföljningsändamål utöver den data som myndigheten får via EHM i syfte att utöva tillsyn.

Den primära frågeställningen för uppföljningar är hur användningen av läkemedlet ser ut. I Figur 3 beskrivs datakällor för beskrivning av läkemedelsanvändning och antaganden om patientens sjukdomstillstånd.



Figur 3. TLV:s behov och tillgänglighet av data för uppföljning och utvärdering.

TLV har i tidigare rapporter beskrivit en önskvärd utveckling av nationella hälsodataregister, och understrukt behovet av ett patientregister för primärvård samt registrering av läkemedel administrerade inom den specialiserade vården.⁸ Det senare kan ske på ett förenklat sätt genom ökad registrering av administrerade läkemedel inom Patientregistret.

⁷ TLV (2021) Utvecklad uppföljning med hjälp av data från exempelvis nationella tjänsteplattformen

https://www.tlv.se/download/18.3e9921517917d3f143d715e/1620992148350/utvecklad_uppfoljning_med_hjalp_av_data_fran_exempelvis_nationella_tjansteplattformen.pdf

⁸ Uppföljning med hjälp av alternativa datakällor med fokus på cancer

<https://www.tlv.se/publikationer/publikationer/2022-10-03-uppfoljning-med-hjalp-av-alternativa-datakallor-med-fokus-pa-cancer---oktober-2022.html>

Socialstyrelsen föreslår föreskriftsändringar som möjliggör ökad registrering av administrerade läkemedel till Patientregistret

Registrering av administrerade läkemedel inom Patientregistret görs i variabeln ATCO som är till för att fånga den så kallade ATC-koden för läkemedelssubstansen som ges. I nuläget utgör Patientregistrets ATCO-variabel den enda möjligheten att få information om rekvisitionsläkemedel på individnivå. Variabeln har registrerats sedan 2007, men har hållit för låg kvalitet för att användas i analyser.

Socialstyrelsen har nyligen redovisat ett förslag till föreskriftsändringar som kan förstärka och underlätta inrapporteringen av uppgifter om rekvisitionsläkemedel.⁹ I rapporten föreslås ändringar i Socialstyrelsens föreskrifter om uppgiftsskyldighet till Socialstyrelsens Patientregister, som innebär att:

- begränsningen att endast kliniskt relevant läkemedelstillförsel ska rapporteras tas bort,
- det blir möjligt att rapportera uppgifter om läkemedel utan att ange åtgärdskod enligt klassifikation av vårdåtgärder (KVÅ).

Socialstyrelsen bedömer att dessa förslag till ändringar möjliggör en mer automatiserad inrapportering av uppgifter om rekvisitionsläkemedel till Patientregistret.

Även om Patientregistret inte kan användas för att svara på detaljerade frågor om läkemedelsanvändning skulle informationen möjliggöra uppföljning som idag inte är möjlig. Exempelvis begränsas subvention av vissa läkemedel till att patienten först ska ha prövat ett läkemedel som (kan) ges som rekvisitionsläkemedel. Socialstyrelsens förslag för att förbättra täckningsgraden och därmed användbarheten av ATCO-variabeln är därför ett värdefullt bidrag till TLV:s förmåga att följa upp beslut.

TLV beskriver nedan ytterligare datakällor som är av stort värde för att få information från klinisk vardag – både vid ansökningsärenden och för uppföljning – tillsammans med exempel på användning i TLV:s verksamhet.

2.3.2 Nationella kvalitetsregister

I Sverige finns i nuläget 93 kvalitetsregister för olika sjukdomsområden. Ett kvalitetsregister innehåller individbaserade uppgifter om diagnoser eller problem, insatta åtgärder och resultat inom hälso- och sjukvård och omsorg.

Kvalitetsregistren finns för att utveckla och säkra vården kvalitet, framställa statistik och för forskning. Registren har olika certifieringsnivåer, vilka ger en helhetsbild av deras förutsättningar och möjlighet till utveckling. För den högsta certifieringsnivån finns exempelvis kriterier om hög täckningsgrad (>85 %) och arbete med datavaliditet samt bortfallsanalys. Kvalitetsregistren får ekonomiskt stöd från regionerna och staten enligt överenskommelsen som tecknas mellan

⁹ Socialstyrelsen, Förstärka insamlingen av uppgifter om rekvisitionsläkemedel till patientregistret, <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2024-2-8959.pdf>

regeringen och Sveriges Kommuner och Regioner (SKR). Det ekonomiska stödet kopplas också till registrens certifieringsgrad.

De nationella kvalitetsregistren utgör en unik källa till information gällande specifika sjukdomar. Vid frågeställningar som gäller patienter med en särskild diagnos har TLV inte sällan svårt att identifiera dessa patienter utifrån information i Patientregistret (i de fall diagnosticeringen sker inom sluten- eller specialiserad öppenvård). Men eftersom kvalitetsregister byggts upp för att svara på frågor om sjukdomar och de behandlingar som är relevanta för sjukdomen fångas ofta detaljerad information som rör svårighetsgrad och andra prognostiska detaljer som inte fångas på andra sätt. Informationen i kvalitetsregister är därför ofta mycket relevant för TLV:s frågeställningar. Men eftersom lämpligheten att använda RWD från kvalitetsregister beror på detaljer för det specifika registret, såsom uppföljning, täckningsgrad och vilka behandlingar som fångas, måste TLV i dessa lägen ha förståelse för registrets förutsättningar och ett gott samarbete med registerhållarna. Eftersom TLV i nuläget inte kan hantera känsliga personuppgifter är myndigheten dessutom beroende utav att registren kan avvara resurser för att göra relevanta analyser.

Exempel – förfrågan till Svenskt Njurregister till subventionsansökan

Inom ramen för ett ärende undersökte TLV möjligheten att förstå läkemedelsanvändning för en specifik patientgrupp med en njursjukdom. Patientgruppen kunde inte identifieras i Patientregistret då diagnoskoderna i ICD-10 inte är specifika nog, och dessutom karakteriserades patientgruppen på fler sätt än diagnosinformation. Delar av Svenskt Njurregister innehöll all den information som behövdes för att identifiera patientgruppen. Däremot fångades inte läkemedlen av intresse i Svenskt Njurregister. Läkemedlen av intresse var dock receptläkemedel och kunde därför följas via Läkemedelsregistret. TLV var därför intresserade av att kombinera information som identifierade populationen utifrån information i Svenskt Njurregister (biopsidelen) med information om uthämtade läkemedel via Läkemedelsregistret för denna population.

TLV ansökte om data på läkemedelsanvändning för den population som kunde identifieras i kvalitetsregistret. Kvalitetsregistret var mycket hjälpsamt i arbetet med att identifiera den population som motsvarade den TLV hade frågeställningar kring, och TLV kunde dra nytta av den kännedom om sjukdomen, datainsamling och testmetodik som fanns hos registret. Patientpopulation kunde skickas till Socialstyrelsen som statistikansvarig myndighet och därefter samköras med Läkemedelsregistret. Trots att både kvalitetsregistret och Socialstyrelsen var engagerade och hjälpsamma i att ta fram informationen gjorde kravet på samverkan mellan de olika aktörerna att tog det för lång tid för informationen att användas inom den begränsade tid som TLV har för ansökningsärenden. En bidragande orsak till att dataförfrågan drog ut på tiden berodde på att central personuppgifts (CPUA)-ansvarig för registret var obekant med den typen av begäran om datautlämnande och därför behövde viss utredningstid.

2.3.3 Individuell patientöversikt (IPÖ)

De individuella patientöversikterna är ett IT-stöd som utvecklats som ett av de nationella kunskapsstöden som Regional Cancercentrum i samverkan (RCC) erbjuder cancervården. Det finns i nuläget IPÖ för åtta cancerdiagnoser – alla utvecklade speciellt för varje diagnos utifrån en generisk modell. De utvecklades på den tekniska plattform (INCA) som används för samtliga nationella kvalitetsregister inom cancerområdet.

IPÖ:erna används för att samla och visualisera viktig information om en patients sjukdom och vård på ett och samma ställe. Denna data kan användas både av patienten själv och av en vårdgivare. Patientöversikten samlar uppgifter om patientens sjukdomshistoria, sjukdomsstatus, laboratedata, undersökningar, behandlingar, biverkningar, symtom och livskvalitet. All information som förs in i en patientöversikt är strukturerad genom en särskild ordningsföljd, enhetligt ordval och olika förval. Det innebär att data kan överföras från en patientöversikt till andra register för att användas vid uppföljning. Data som inte finns tillgängliga i andra register, som till exempel individdata om rekvisitionsläkemedel, kan därför samlas in via IPÖ. Även om det finns kvalitetsregister för många cancerdiagnoser och med god täckningsgrad, har dessa inte sällan begränsad information om patientens sjukdomsutveckling efter första diagnos och behandlingsinsats. IPÖ kan då utgöra en unik källa till information om patienter som fortskrider i sin sjukdom. TLV har däremot ingen regelmässig tillgång till informationen som finns i IPÖ.

Exempel – Data från IPÖ till subventionsbeslut Pluvicto

TLV vände sig till den individuella patientöversikten för prostatacancer¹⁰ för att utvärdera överlevnaden efter behandling med kabazitaxel. Då kabazitaxel är ett rekvisitionsläkemedel och därför inte finns registrerat i något hälsodataregister sågs IPÖ som enda sättet att få information om hur överlevnaden ser ut hos svenska patienter som behandlats med läkemedlet. Med hjälp av data från registret kunde datum för första behandling med kabazitaxel korreleras med datum för eventuell död hos prostatacancerpatienter för att få information om överlevnaden. Aggregerade resultat kunde därefter delas med TLV för att användas som jämförelsealternativ under utvärderingen av Pluvicto (Dnr 1621/2022).

2.3.4 Utveckling av datakällor som TLV tidigare efterfrågat

TLV har i tidigare RWD-rapporter beskrivit behovet av ökad tillgång till data som i nuläget inte fångas i nationella hälsodataregister. Ett särskilt fokus har legat på information om rekvisitionsläkemedel, som i dagsläget inte fångas på ett systematiskt sätt i något register. Förutom de förslag från Socialstyrelsen som presenterats med syfte att öka rapporteringen av administrerade läkemedel till Patientregistret (se avsnitt 2.3.2) pågår också utredningar för att möjliggöra ett register för rekvisitionsläkemedel. Detsamma gäller förutsättningar för ett primärvårdsregister. Den här rapporten innehåller en fördjupning i utmaningar

¹⁰ <https://npcr.se/hem/ipo/>

som är viktiga att beakta inför skapandet av ett register för rekvisitionsläkemedel (avsnitt 2.3.5).

En annan utmaning för TLV:s uppföljning är att beskriva för vilken sjukdom ett läkemedel har förskrivits. Därför ser vi stora fördelar med att strukturerad information om ordinationsorsak kommer att fångas i Nationella läkemedelslistan (NLL). Införandet skulle varit genomfört senast maj 2023 men är nu senarelagt till december 2025. I väntan på införandet bedriver TLV ett arbete med att kartlägga vilka beslut som fattats för vilka indikationer med hjälp av Socialstyrelsen Nationell Källa till ordinationsorsak. Ordinationsorsaken är mer generell än den regulatoriska indikationsbeskrivningen men kan vara ett mycket värdefullt verktyg för förmågan att följa upp enskilda subventionsbeslut. Kartläggningen är del av TLV:s arbete med att förbereda för kommande datakällor.

2.3.5 Förddjupning Rekvisitionsläkemedelsregister

Grundpremisen för att få helhetsbilden av läkemedelsregister har varit att även rekvisitionsläkemedel insamlas i ett hälsodataregister. Redan idag går det att samla in information om administrering av rekvisitionsläkemedel via ATC-kod i Patientregistret men för att få bättre information med bland annat behandlingslängd och dosering behövs ett annat eller förbättrat register. Tanken är att alla läkemedel som administreras till individer inom vården ska inkluderas och vilka variabler som ska samlas in till ett register har tidigare diskuterats, men på en ganska övergripande nivå. Ofta sitter djävulen i detaljerna och denna förddjupning syftar till att belysa möjligheter och begränsningar vid insamling av data till ett rekvisitionsläkemedelsregister.

Att informationen som dokumenteras i en individs patientjournal automatiskt kan överföras till ett hälsodataregister är en grundläggande förutsättning för det praktiska genomförandet av ett Rekvisitionsläkemedelsregister. Det är därför viktigt att förstå vilken information som finns i journalen och vad informationen de facto innebär. För att förstå vilka data som går att extrahera från olika journalsystem – och vad dessa data betyder har intervjuer gjorts med sjukvårdspersonal som är involverad i användningen av läkemedel på klinik. Sjukvårdspersonal med erfarenhet av journalsystemen TakeCare, Cosmic, Melior och Metavision har utfrågats. Även information om Millenium har inhämtats under intervjuerna.

Det finns utmaningar i att registrera vilken produkt som administrerats

När ett läkemedel ordinerats består ordinationen av en produkt med en bestämd substans, styrka och formulering. Ett exempel kan vara substansen paracetamol med styrkan 500 mg formulerad som en tablett som ska ges fyra gånger dagligen. Ordinationen görs ofta av en specifik produkt, till exempel Alvedon 500 mg filmdragerad tablett. Den specifika produkten har oftast ett unikt identifikationsnummer - så kallat NPL-id definierat i Nationellt Produktregister för Läkemedel - som kan registreras i journalen. Om informationen om NPL-id överförs från journal till hälsodataregister för Rekvisitionsläkemedelsregistret kan man enkelt ta fram information om vilken specifik produkt individen ordinerats i vården såväl som vilken substans, styrka och formulering detta läkemedel har.

För generikaprodukter med utbytbarhet är det inte lika enkelt att följa vilken produkt en individ får. Utbytbarhet innebär att man kan byta en produkt mot något annat som kommer att ha samma substans, form och styrka, men skiljer sig i NPL-id nummer. När detta görs på apotek vid recept-expediering så registreras detta digitalt på apoteket som sedan skickar informationen vidare till E-hälsomyndigheten. När samma utbyte görs inom sjukvården registreras inte detta alltid. Det administrativa systemet för hantering av en kliniks läkemedelsförråd är oftast inte kopplat till journalsystemet och i de fall man registrerar när en produkt byts ut till en generisk produkt görs detta oftast i fritext i journalen och inte som en ändring av ordinationen. Det kommer alltså inte att vara lätt att härleda vilken produkt som de facto administrerats till patient när det finns möjlighet till generiskt utbyte. Den specifika produkten, NPL-id, som ordinerats i journalen behöver alltså inte vara samma produkt som administrerats till patienten trots att substans, form och styrka kommer att vara densamma.

Detta skulle teoretiskt kunna lösas genom att förskrivaren redan vid ordinationstillfället väljer den produkt som finns i läkemedelsförrådet för kliniken. Tyvärr är det inte så enkelt då flera olika varianter av samma produkt kan finnas i läkemedelsförrådet (till exempel vid ett byte av vilket generikum som ska finnas på lager i kliniken läkemedelsförråd) vilket gör att det är omöjligt att veta vid ordinationstillfället vilken produkt som kommer att användas. Det som då är viktigt är att veta huruvida det går att lita på det NPL-id som registrerats i journalen när man extraherar data till ett externt register. Man kan exemplifiera vidare med paracetamol-exemplet från ovan. I typfallet ordinerar en läkare Alvedon 500 mg filmdragerad tablett. Den produkten finns inte i läkemedelsförrådet utan byts ut mot Paracetamol Apofri 500 mg filmdragerad tablett som har samma substans, styrka och formulering. Om det dokumenteras korrekt så finns en kolumn med ordinerad produkt (NPL-id) och en kolumn med administrerad produkt (Tabell 2).

Tabell 2. Exempel på dokumentation när generiskt utbyte gjorts för en individ.

Ordinerat läkemedel	Ordinerat NPL-id	Administrerat läkemedel	Administrerat NPL-id
Alvedon 500 mg Filmdragerad tablett	19581115000027	Paracetamol Apofri 500 mg Filmdragerad tablett	20160902000103

Om informationen inte dokumenteras är det viktigt att det framgår att det inte går att vara säker på att produkten som ordinerats inte behöver vara den produkt som administrerats. I Tabell 3 har samma individ fått Alvedon 500 mg utbytt till Paracetamol Apofri 500 mg men det framgår inte av data från journalen som exporterats till ett register.

Tabell 3. Exempel på dokumentation när generiskt utbyte gjorts men inte dokumenterats i patientjournal.

Ordinerat läkemedel	Ordinerat NPL-id	Administrerat läkemedel	Administrerat NPL-id
Alvedon 500 mg Filmdragerad tablett	19581115000027	-	-

Det går ändå att göra uppföljning/forskning med utgångspunkt att *substansen paracetamol* använts, men man kan inte vara säker på att det är just *Alvedon* som använts. Det är därför extremt viktigt att veta om systemet registrerar vilken produkt som administrerats eller om man bara kan lita på att det är substans, form och styrka som är korrekt. Först därefter går det att värdera informationsinnehållet i data.

I det kommande journalsystemet Millenium är det möjligt att göra generisk ordination, vilket innebär en ytterligare en dimension på informationen. Då behöver inte en specifik produkt med ett NPL-id ordinerats utan det finns möjlighet till generisk ordination. Då kommer data att se ut som i Tabell 4.

Tabell 4. Exempel på dokumentation när generisk ordination gjorts i patientjournal.

Ordination	Administrerat läkemedel	Administrerat NPL-id
Paracetamol 500 mg tablett	Paracetamol Apofri 500 mg Filmdragerad tablett	20160902000103

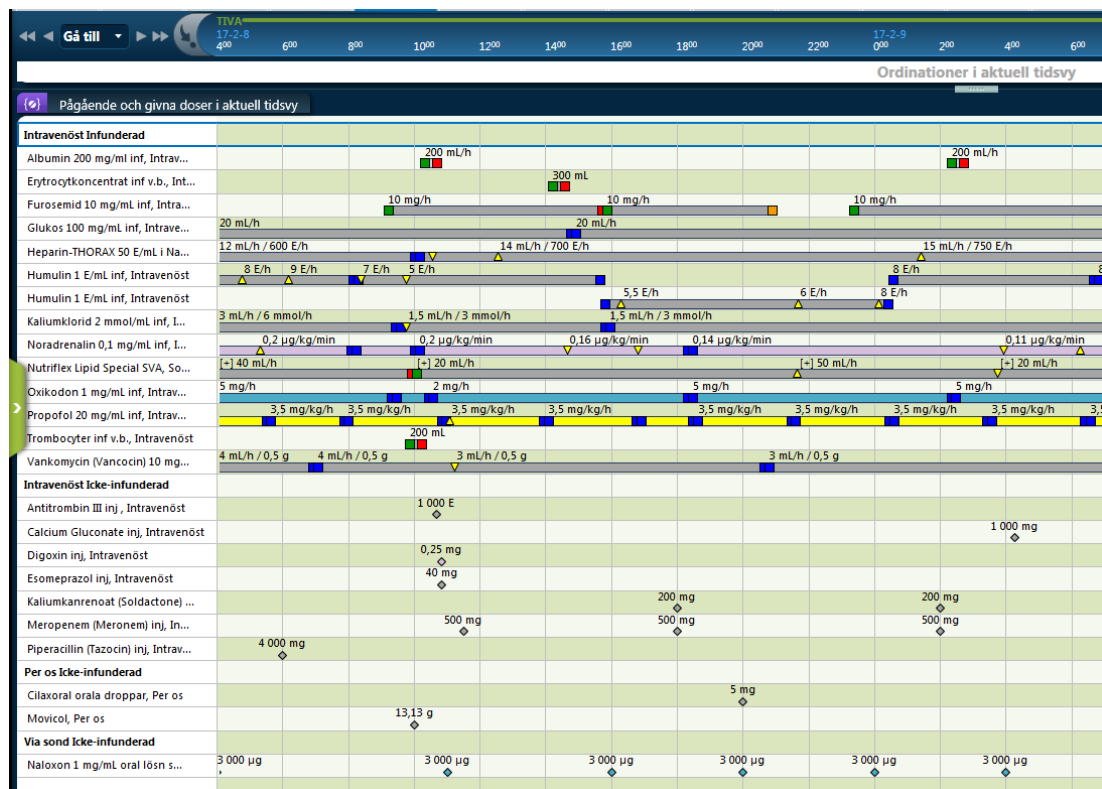
Det finns även läkemedel som saknar NPL-id, exempelvis läkemedel som görs extempore. På samma sätt som för generisk ordination kan man då registrera substans i stället för NPL-id. Ett problem som då kan uppstå är att en produkt kan innehålla många olika aktiva substanser. Ett exempel är Ringer Acetat som innehåller kalciumkloriddihydrat, kaliumklorid, magnesiumkloridhexahydrat, natriumacetattrihydrat och natriumklorid. Ett alternativ skulle då vara att i stället ange enbart ATC-koden som för Ringer Acetat är B05BB01. Det kommer alltså att leda till att man behöver kunna rapportera på flera olika sätt, dels som produkt och dels som NPL-id. Ett hälsodataregister kommer därför vara tvunget att kunna inhämta olika informationsmängder till samma register men ändå skapa ett enhetligt register med flexibilitet i hur data rapporteras in.

Korrekt information om dosering är svårt att automatiskt överföra

Att en dos av ett läkemedel har givits till patient beskrivs ofta noggrant i journalen, dock kan doseringen som ges vara dokumenterad på många olika sätt vilket försvårar automatisk överföring till ett hälsoregister. Ett läkemedel kan ordinerats som en fast dosering som ska ges varje dag vid samma tid men det kan också bestå av läkemedel som ges vid särskilda tillfällen. Till exempel ska en blodtryckssänkande tablett ges varje morgon i en viss dos medan smärtdosering ska ges när smärtan är hög (vid behovsdosering). Det gör att ordinerad dos inte

nödvändigtvis behöver vara samma sak som en administrerad dos. Dosering kan beskrivas som hur många gram, tabletter eller milliliter av ett läkemedel som ska ges. Det kan också anges i mL/timme under en specificerad tidsperiod. Det finns helt enkelt många olika varianter på hur doseringen kan anges och allt ska i slutändan inkorporeras i samma register. Komplexiteten med dosering beskrivs mer utförligt i Läkemedelsverkets rapport.¹¹

Ett exempel där dosering enkelt kan beskrivas är en blodtryckssänkare som ges som en tablett per dag. Ett annat exempel med högre komplexitet är en patient på en intensivvårdsavdelning som får infusioner som ändras hela tiden. Ett exempel på hur doseringen hos en IVA-patient kan se ut ges i Figur 4 där propofol ges som en konstant infusion, men där enstaka extradoser ges vid upprepade tillfällen. Att dokumentera detta för en individ kommer att kräva många datapunkter för varje dag.



Figur 4. Schematisk bild av dosering av läkemedel för en IVA-patient.

Ett sätt är att registrera start- och stopptid för varje dosering. En tablett skulle då ha samma start och stopptid medan en infusion registreras med den totala dosen som getts under tidsperioden. Detta visualiseras i Tabell 5.

¹¹ <https://www.lakemedelsverket.se/sv/om-lakemedelsverket/rapporter-och-publikationer/regeringsuppdrag/rekvissionslakemedel-i-epidemiologiska-studier>

Tabell 5. Exempel på data med full upplösning av dos och tidpunkt.

Datum	Tidpunkt start	tidpunkt stopp	produkt	antal	enhet	administrering
2023-05-06	18:00	18:00	Dexametason Abcur 4mg tablett	5	tabletter	peroralt
2023-05-07	07:00	07:00	Paracetamol Apofri 500 mg Filmdragerad tablett	2	tabletter	peroralt
2023-05-07	11:00	14:00	Pacligen 6 mg/ml	26,7	ml	infusion
2023-05-07	11:00	14:00	Ringer-acetat Fresenius Kabi	150	ml	infusion
2023-05-07	12:00	12:00	Paracetamol Apofri 500 mg Filmdragerad tablett	2	tabletter	peroralt
2023-05-07	14:30	15:00	Carboplatin Actavis 10 mg/ml	40	ml	infusion
2023-05-07	14:30	15:00	Ringer-acetat Fresenius Kabi, Plastbehållare (Freeflex), 20 x 500 ml	150	ml	infusion
2023-05-07	17:00	17:00	Paracetamol Apofri 500 mg Filmdragerad tablett	2	tabletter	peroralt
2023-05-07	22:00	22:00	Paracetamol Apofri 500 mg Filmdragerad tablett	2	tabletter	peroralt
2023-05-08	07:00	07:00	Paracetamol Apofri 500 mg Filmdragerad tablett	2	tabletter	peroralt
2023-05-08	12:00	12:00	Paracetamol Apofri 500 mg Filmdragerad tablett	2	tabletter	peroralt
2023-05-08	17:00	17:00	Paracetamol Apofri 500 mg Filmdragerad tablett	2	tabletter	peroralt

Ett annat sätt att dokumentera denna dosering enhetligt skulle vara att aggregera doserna till en dygnsdos för varje individ för varje produkt och dygn vilket då skulle se ut som i Tabell 6.

Tabell 6. Aggregerad dygnsdos för samma data som i Tabell 5

Datum	ATC	Dygnsdos	enhet dos	Administreringsväg
2023-05-06	H02AB02	20	mg	peroralt
2023-05-07	L01CD01	160	mg	parenteralt
2023-05-07	L01XA02	800	mg	parenteralt
2023-05-07	B05BB01	300	ml	parenteralt
2023-05-07	N02BE01	4000	mg	peroralt
2023-05-08	N02BE01	4000	mg	peroralt

Det är utmanande att extrahera denna information från journaler, men för att säkerställa kvalitet så krävs att den har skapats enhetligt innan den skickas till ett register. För att vara säker på att informationen i journalen tolkats korrekt när man aggregerar till en dosering kommer det att krävas dialog med personer delaktiga i läkemedelshanteringen. Detta torde vara lättare att göras inom regionen än för en extern registerhållare – exempelvis Socialstyrelsen – som kommer ha stora

utmaningar med att verifiera att man tolkat data korrekt. Ansvar för att tolka data innan den skickas till ett register bör ligga på den part som genererar data. I stället för att i varje enskild region utveckla algoritmer som tolkar journaldata bör det vara mer effektivt att utveckla metoder och arbetssätt centralt, exempelvis via Inera, SKR eller andra externa aktörer.

Då doseringarna kan vara exakta såväl som aggregerade bör man överväga att ha ett register som kan hantera båda alternativen.

Det krävs tydliga regelverk för vilka produkter som ska inkluderas

Det kan verka rimligt att alla läkemedel som administreras till en patient ska inkluderas i ett register men det kommer att finnas tillfällen då det blir utmanande att automatiskt överföra informationen från journal till ett register. Det kommer därför att behövas ett tydligt regelverk för vilka produkter som ska inkluderas och exkluderas från ett register. Många läkemedel ordinerar i en separat modul i journalsystemet beskrivet ovan i Figur 4. Vissa läkemedel registreras dock inte i ordinationsmodulen. Vid operation används inte sällan olika produkter för att till exempel skölja. Dessa ordinerar inte i vanlig ordning och kommer ofta att sakna en exakt dosering. Det är rimligt att dessa läkemedel inte nödvändigtvis behöver inkluderas i ett register men det kommer att krävas ett tydligt regelverk som kan appliceras automatiserat för att inte inkludera dessa produkter i registret. Den tidigare begränsningen i Socialstyrelsens författningar att ”endast kliniskt relevant läkemedelstillförsel” ska inkluderas som ATC-kod till Patientregistret ledde till problem då regionerna inte visste vilka behandlingar som skulle inkluderas. Socialstyrelsen har föreslagit att den formuleringen ska tas bort. Det behövs därför ett tydligare regelverk för att exkludera den typ av läkemedelsadministrering som inte med lätthet/tydlighet kan inkluderas i ett register. Eventuellt skulle enbart läkemedel som ordinerats i ordinationsmodulen inkluderas i journalsystemet, detta kräver dock en viss utredning.

Ordinationsorsak är en viktig variabel som kräver förbättrad kvalitet

Ordinationsorsak är värdefull information i ett Rekvisitionsläkemedelregister, men det krävs förbättring av kvaliteten på hur ordinationsorsak registreras i journalerna. Alla läkemedel ordinerar med ett medicinskt syfte. Detta ska registreras i journalen men kan göras på olika sätt. Ordinationsorsak kan skrivas in som en del av en fritext, eller dokumenteras strukturerat i läkemedelsordinationen. I journalsystemet Cosmic ligger till exempel en begränsning som gör att läkaren måste fylla i ordinationsorsak i ett separat fält för att komma vidare i ordinationen. Det räcker dock att fylla i någon form av tecken i fältet för att komma vidare vilket lett till problemet att många fyller i exempelvis enbart en punkt. Detta har lett till att informationen inte kan anses vara tillförlitlig. I journalsystemet TakeCare finns samma informationsfält men det ligger inte någon spärr som gör att något måste fyllas i för att komma vidare i ordinationen. Detta har i stället lett till att det finns ett stort bortfall av information, men data är mer tillförlitlig när fältet väl är ifyllt. För att ordinationsorsak ska vara användbart behöver kvaliteten på data i journalen förbättras avsevärt.

Rekvisitionsläkemedel används på många olika sätt inom vården och att hitta ett enhetligt sätt att registrera alla relevanta variabler för alla tänkbara varianter kommer att vara utmanande och kräver en ordentlig kartläggning för att insamlad data ska kunna gå att tolkas korrekt.

2.4 Internationellt arbete med RWD

2.4.1 European Health Data Space (EHDS)

Efter flera års förberedelser antogs förordningen *Europaparlamentets och rådets förordning om ett europeiskt hälsodataområde* (EHDS) av EU-parlamentet i december 2023. Förhandlingar har pågått i den så kallade Trilogen (Europaparlamentet och Europeiska unionens råd tillsammans med EU-kommissionen) sedan december 2023 och den 15 mars 2024 presenterades en preliminär överenskommelse.¹² EU-parlamentet antog förordningen den 24 april 2024 och nu återstår ett formellt beslut från rådet under hösten 2024.¹³ EHDS kommer därefter att rullas ut uppskattningsvis i början på 2025. Initialt är det patientöversikter och elektroniska recept som prioriteras och ska därmed kunna delas över landsgränserna mellan medlemsstaterna vid en förfrågan. Det är ännu inte helt klart vilka konsekvenser den nya förordningen kommer att få för Sverige. E-hälsomyndigheten skriver i sin rapport om Färdplan för digital infrastruktur¹⁴ att det krävs en modernisering av infrastrukturen för att uppfylla kraven i EHDS-förordningen. Tidsplanen har tagit höjd för beredning i Regeringskansliet, och om de juridiska förutsättningarna tas fram parallellt med infrastrukturen så är målet att delar av EHDS ska vara på plats under 2028 i Sverige. Det inkluderar patientöversikter, e-recept och sekundäranvändning utifrån svenska förhållanden.

Fram till idag har fysiska personer haft problem att utöva sina rättigheter till sina elektroniska hälsodata, bland annat att få tillgång till och överföra sina elektroniska hälsodata inom det egna landet men även över landsgränser. Begränsningar i interoperabiliteten, bland annat på grund av olika standarder mellan (journal)systemen i olika medlemsstater, försvårar tillgången på hälsodata och leder till extra kostnader. Detta gäller även inom respektive land, i Sverige till exempel kan enskilda vårdgivare välja vilket journalsystem som ska användas vilket leder till utmaningar när data behöver delas mellan olika vårdgivare och regioner. Covid-19-pandemin har visat på det akuta behovet och den stora potentialen för interoperabilitet och vikten av harmonisering inom och över landsgränserna.

Det allmänna målet med EHDS är att se till att fysiska personer i EU får ökad kontroll över sina elektroniska hälsouppgifter. EHDS kommer även att främja bättre utbyte och tillgång till olika typer av hälsodatauppgifter. Följande kategorier

¹² European Parliament, Legislative Train Scheideule, Proposal for a regulation of the European Health Data Space, 2024-03-20, <https://www.europarl.europa.eu/legislative-train/theme-promoting-our-european-way-of-life/file-european-health-data-space>

¹³ https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_24_2250

¹⁴ E-hälsomyndigheten, Färdplan för genomförandet av en nationell digital infrastruktur för hälso- och sjukvården., 2024-04-12, Dnr. 2023/02689

är prioriterade och har specificerats i det förslag på förordning som EU-kommissionen har lagt fram¹⁵:

1. Patientöversikter
2. Elektroniska recept
3. Elektronisk expediering
4. Bilddiagnostik och bildrapporter
5. Laboratorieresultat
6. Utskrivningsrapport

EHDS kommer inte bara stödja tillhandahållandet av hälso- och sjukvård (primäranvändning) utan även stödja hälsoforskning, innovation och beslutsfattande (sekundäranvändning). Primärdata genereras och sparas som en följd av att en patient diagnosticeras och får behandling inklusive läkemedelsbehandling. Sekundär användning relaterar till data som används till andra ändamål än som var planerat när de samlades in, till exempel en registerstudie med data från ett nationellt hälsodataregister.

När EHDS tar fart ligger stort fokus på primäranvändningen av hälsodata och för att hantera frågan om sekundäranvändningen startades redan 2022-02-01 ett EU-projekt: *Mot ett europeiskt hälsodata område (TEHDAS)*. En av utmaningarna för projektet var att behoven av sekundär användning av hälsodata tillgodoses på ett ändamålsenligt och effektivt sätt. Tre svenska myndigheter, E-hälsomyndigheten, Socialstyrelsen och Folkhälsomyndigheten, har ingått i det arbetet tillsammans med deltagare från 25 olika länder. I september 2023 avslutades TEHDAS-samarbetet och arbetet summerades i slutrapporten, *Advancing Data Sharing to Improve Health for All in Europe – Main findings of joint action Towards the European Health Data Space (2021-2023)*. De största barriärerna för implementeringen av EHDS bedömdes vara relaterade till olika legala aspekter av General Data Protection Regulation (GDPR). Sammantaget har projektet levererat en solid grund för att säkerställa en relevant och ändamålsenlig lagstiftning på området. Baserat på de riktlinjer som tagits fram i TEHDAS har EMA tagit fram ett ramverk för datakvalitet anpassat för EU:s regulatoriska nätverk.¹⁶ Detta för att stärka samarbetet med EHDS med fokus på terminologi, definitioner och riktlinjer för datakvalité inom ramen för läkemedelsreglering.

EU-kommissionen valde en förordning för EHDS, framför ett direktiv, eftersom det ansågs vara det lämpligaste instrumentet med tanke på behovet av en starkare styrning då den direkt behandlar fysiska personers rättigheter. Ett direktiv, som ger mer flexibilitet än en förordning, skulle kunna leda till olika genomförande i olika länder och en fragmenterad marknad som skulle kunna påverka skyddet och den

¹⁵ 2022-05-03 Legislative proposal med syfte att etablera en European Health Data Space (EHDS); Europaparlamentets och rådets förordning om ett europeiskt hälsodataområde, 2022/0140 (COD) (dokument 1)

¹⁶ European Medicines Agency (EMA), Heads of Medicines Agency, Data quality framework for EU medicines framework, 2023-10-30, https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/regulatory-procedural-guideline/data-quality-framework-eu-medicines-regulation_en_1.pdf

fria rörligheten av hälsodata. Förslaget på förordning redogör ingående för de specifika bestämmelserna i totalt nio kapitel:

- I. Allmänna bestämmelser och förordningens syfte och tillämpningsområden.
- II. Bestämmelser om primäranvändning av elektroniska hälsodata.
- III. Bestämmelser om elektroniska patientjournalssystem. Innehåller bland annat regler om ett obligatoriskt certifieringssystem för elektroniska patientjournalssystem, som syftar till att de är kompatibla med olika journalssystem och därmed möjliggöra enkel överföring av hälsodata.
- IV. Sekundäranvändning av elektroniska hälsodata. Innehåller bestämmelser som syftar till att underlätta sekundäranvändning av hälsodata för vissa ändamål, däribland forskning, utveckling och innovation, beslutsfattande, statistik, utbildning samt folkhälsoinsatser, såsom skydd mot allvarliga och gränsöverskridande hälsohot.
- V. Kompletterande åtgärder. Innehåller bestämmelser om internationell tillgång till andra data än personuppgifter.
- VI. Styrning och samordning på EU-nivå.
- VII. Delegering och kommitté. Kommissionen avser inrätta en expertgrupp som har till uppgift att vara rådgivande och assistera kommissionen i framtagandet av delegerande akter.
- VIII. Övrigt. Innehåller bland annat bestämmelser om påföljder och om uppföljning av förordningen.
- IX. Uppskjuten användning och slutbestämmelser.

Förslaget på Förordning om det europeiska hälsodataområdet presenterades av Regeringskansliet i en faktapromemoria 2022-06-03.¹⁷ Socialstyrelsen har därefter genomfört en förstudie om förordningens potentiella påverkan på myndighetens verksamhet.¹⁸ Rapporten är omfattande eftersom förordningen kommer att få konsekvenser för hur myndigheten jobbar. En ny flexibel dataflödesplattform krävs för att möta de krav som EHDS ställer. Myndigheterna behöver bland annat öka sin förmåga att samla in och ta emot data, öka förmågan att hantera och bearbeta större mängder data på ett automatiserat sätt samt öka förmågan att leverera data till slutkonsumenter i realtid.

För att genomföra forskning som innehåller pseudonymiserade hälsouppgifter, vilket anses vara personuppgifter, krävs i Sverige tillstånd enligt etikprövningslagen. Denna lagstiftning är nationell och kan inte förbises innan data kan delas, även inom ramen för EHDS. Sveriges Kommuner och Regioner (SKR) förutsätter att sådan nationell lagstiftning ska finnas kvar som komplement till EHDS, så att varje medlemsland har rätt att styra vilka etiska principer som ska gälla för sekundäranvändning av invånarnas hälsodata.¹⁹

¹⁷ Regeringskansliet, FP 2021/22:FPM97, Förordning om det europeiska hälsodataområdet, 2022-06-03, <https://www.regeringen.se/contentassets/e6d66fa78a2549e09509e6cb4d4f7a6c/fakta-pm-97-om-det-europeiska-halsodataområdet.pdf>

¹⁸ Socialstyrelsen, *Socialstyrelsen och European Health Data Space (EHDS)*, (1369/2023), <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2023-12-8908.pdf>

¹⁹ Sveriges Kommuner och Regioner (SKR), Yttrande, PM Europeiska kommissionens förslag till Europaparlamentets och Rådets förordning om det europeiska hälsodataområdet, COM(2022) 197, dnr 22/00673, 2022-08-19

I Sverige är det dataägaren (det vill säga vårdgivaren) som är sekretessansvarig för alla patienters hälsodata. Det betyder att tillstånd behöver sökas separat hos alla dataägare med patienter som ska ingå i en planerad studie. Handläggningen tar tid och processerna skiljer sig mellan regioner. I den första rapporten i raden av TLV:s regeringsuppdrag om RWD²⁰ gjordes 2018 en pilotstudie som belyste processerna för att få tillstånd på olika nivåer. Det visades sig vara administrativt arbetsamt och tog lång tid. I förslaget på EHDS-förordningen (kapitel IV, avsnitt 4) står beskrivet hur en dataanvändare ska få tillgång till sekundärdata från flera länder utan att behöva begära tillstånd separat från alla länder. Frågan är hur denna process kommer att fungera i praktiken vilket har lett till att Socialdepartementet flaggar för att nationella krav kommer att finnas kvar, åtminstone initialt. [EHDS informationsmöte på Socialdepartementet, 2023-10-16]

Förordningen innehåller bestämmelser som ska underlätta användning och delning av data för sekundäranvändning. Medlemsländerna ska inrätta särskilda organ som är ansvariga för att dataägare gör hälsodata tillgängliga för sekundäranvändning. Förordningen innehåller även särskilda regler för hur delning av hälsodata över gränserna ska fungera, villkor för att få utfärda tillstånd samt om undantag från kravet för tillstånd.

Vid uppföljningen av läkemedelsbehandling är det viktigt att säkerställa att den görs med samma kohort av patienter som specificerats i subventionsbegränsningen. En uppenbar möjlighet med EHDS är att data från fler patienter med sällsynta sjukdomar och tillstånd görs tillgängliga från olika länder. För att kunna dra fördel av den möjlighet till uppföljning med RWD som EHDS kan leda till krävs möjlighet att hantera känsliga personuppgifter vilket TLV i dagsläget inte har juridiska förutsättningar att göra. TLV har idag bara möjlighet att hantera uppgifter som i huvudsak är offentliga enligt 30 kap. 23 § OSL.

2.4.2 DARWIN EU

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har tillsammans med de nationella myndigheterna i deras regulatoriska nätverk skapat en plattform för samarbete inom ämnen som rör olika typer av hälsodata. Detta arbete leds genom en styrgrupp, Big Data Steering Group (BDSG). BDSG har tagit fram en lista på i dagsläget 11 aktiviteter som alla ska bidra till bättre förutsättningar för att arbeta med hälsodata. Den första aktiviteten på denna lista är en satsning på uppbyggnaden av ett federerat datanätverk med uppföljningsdata som har fått namnet Data Analysis and Real World Interrogation Network och som förkortas DARWIN EU. DARWIN EU har upphandlat ett samordningscenter som ska genomföra det faktiska arbetet och med ett kontinuerligt ökat antal datapartners är förhoppningen att de inom fem år ska kunna genomföra upp mot 250 pilotstudier baserade på uppföljningsdata. Uppföljningsstudierna kommer att ha olika grad av komplexitet och benämns som:

- routinely repeated,

²⁰ Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Uppföljning av läkemedelsanvändning och behandlingseffekter i klinisk vardag, dnr: 03381/2018

- ”off-the-shelf”-studier,
- komplexa studier och
- mycket komplexa studier.

Off-the-shelf-studierna är tänkta att vara enklare analyser, exempelvis incidens av ett visst hälsotillstånd eller läkemedelsanvändning. Dessa följer ett förarbetat protokoll som med små justeringar kan användas för att svara på den relevanta frågeställningen. Analyserna kan också uppdateras med viss periodicitet. I komplexa studier undersöks säkerhet och effektivitet av läkemedel och vacciner. För dessa krävs det att man anpassar studiedesigner, protokoll och analysmetoder för att kunna svara på den relevanta frågeställningen. Till mycket komplexa studier räknas de som kräver ny eller mycket avancerat metodologiskt arbete eller som inte enbart kan baseras på elektroniska hälsodatabaser. I mars 2024 har DARWIN EU 14 pågående eller avslutade off-the-shelf-studier och tre pågående eller avslutade komplexa studier.²¹

DARWIN EU har en rådgivande grupp (advisory board) och genom sitt aktiva arbete inom det europeiska HTA-samarbetet har TLV fått möjligheten att representera de europeiska HTA-myndigheterna i den rådgivande gruppen. Detta ligger väl i linje med TLV:s aktiva arbete med uppföljningsdata och ger en god inblick i det arbete som sker med avseende på uppföljningsstudier för regulatoriska syften i EU.

2.5 TLV:s engagemang i projekt som syftar till ökad tillgång till RWD

TLV har deltagit i ett flertal arbeten som syftar till att öka tillgång på strukturerade data från klinisk vardag. Bland annat har TLV haft en ökad samverkan med Regionalt Cancercentrum (RCC), vilket har lett till en ökad förståelse för vilka behov RCC och kvalitetsregister har gemensamma med TLV och i vilka former vi kan samarbeta runt dessa.

2.5.1 Uppföljning cancerläkemedel - Patientöversikter, processer och samarbeten

Under 2022–2023 deltog TLV i en Vinnova-finansierad förstudie kallad ”Uppföljning cancerläkemedel - Patientöversikter, processer och samarbeten (UC-PPS)”. Projektet leddes av RCC:s projektledare för IPÖ och representanter från RCC, Bröstcancerförbundet, IPÖ Bröstcancer, Nationella bröstcancerregistret, Regionerna, Lif och TLV deltog i projektgruppen. Projektet beskrev en systemdemonstrator där införandet av IPÖ i vården, med möjlighet att överföra data till nationella kvalitetsregister, utgör basen för samarbeten kring uppföljningsdata. Syftet med systemdemonstratorn var att länka samman aktörernas behov av primär- och sekundärhantering av RWD rörande hur cancerläkemedel ges, används och fungerar för cancerpatienter. Inom ramen för

²¹ DARWIN EU, <https://www.darwin-eu.org/index.php/studies>

förstudien arbetade fyra regioner med införandet av IPÖ bröstcancer i klinisk rutin, alltså med implementering av primäranvändningen, där även historiska uppgifter registrerades. Fördelarna med IPÖ i samband med patientmötet beskrivs som många. En studie har visat att IPÖ är mindre tidskrävande och ger lika, eller mer, korrekt information om en patient jämfört med en journalsökning i systemen COSMIC och Melior.²² Sedan 2022 kan patienter få ta del av sin egen IPÖ, som då benämns som IPÖ patientvy, via 1177 vårdguidens e-tjänster. Patientföreträdare inom förstudien understryker att de ser patientnyttor både i primäranvändningen och sekundäranvändning av data från IPÖ. I primäranvändning har patienter lyft att IPÖ bidrar till att lättare förstå informationen som vårdgivaren ger, att patienter vill få ut så mycket som möjligt av vårdmötet och att patientvyn kan hjälpa till med att involvera närstående. Den ökade förståelsen kan bidra till att patienten kan vara mer aktiv i de behandlingsbeslut som rör patienten. Det ses också som något positivt att IPÖ kan underlätta klinikens överblick av patienter som skulle kunna vara aktuella för att delta i läkemedelsprövningar och därmed öka möjligheterna för patienter att delta i läkemedelsstudier. Patientföreträdare understryker också att de har stort intresse av att följa datasammanställningar från exempelvis regioner, myndigheter, akademi och företag för att själva ha möjlighet att se att man erbjuds en god och jämställd vård med effektiva behandlingsalternativ.

TLV, Regionernas samverkansmodell för läkemedel och Lif deltog i projektet med syfte att beskriva vilka värden sekundäranvändningen av IPÖ kan ha för respektive intressent. Projektet visade att det finns snarlika eller överlappande behov av utdata för de representerade sekundäranvändarna för att kunna besvara de frågeställningar som är mest relevanta för de olika intressenterna. Till exempel fanns ett stort intresse av möjligheter att följa sjukdomsprogression och behandling i specifika linjer.

En utökad projektgrupp skickade in en huvudansökan som fortsättning på förstudien, men projektet tilldelades inga nya medel av Vinnova. TLV ser att en fortsatt utveckling och implementering av IPÖ inom bröstcancer och andra cancerformer är ett viktigt redskap som är till nytta för patienter och de som följer upp, utvecklar och ger cancerläkemedel.

2.5.2 TestBed Sweden

TLV deltar i TestBed Sweden som är ett nationellt samarbetsprojekt och en innovationsmiljö som finansieras av Vinnova och Swelife fram till 2026. Målet med konsortiet är att skapa en förbättrad miljö för introduktion, användning och uppföljning av precisionsmedicin på cancerområdet i Sverige. Precisionsmedicin inom cancerområdet syftar till att behandla varje patient utifrån patientens specifika förutsättningar. TestBed Sweden är ett tvärsektoriellt partnerskap mellan myndigheter, regioner, akademi, näringsliv och civilsamhälle (Figur 5).

²² Alvebratt, C och Vikman, H, och Hjelm Eriksson, M et al., Time difference in retrieving clinical information in Patient-overview Prostate Cancer compared to electronic health records, *Scandinavian Journal of Urology*. 2022; vol. 56, nr 2, pp. 95-101.



Figur 5. Illustration av TestBeds deltagare. Källa: TestBed Sweden

Inom cancer är det idag vanligast att dessa patientspecifika förutsättningar identifieras med genetiska tester, det vill säga vilka mutationer patientens cancer har. I konsortiet ingår bland andra Genomic Medicine Sweden (GMS) vilket är en nationell organisation som syftar till att fler patienter i hela Sverige ska få tillgång till bred genetisk analys. Det kan i sin tur leda till bättre diagnostik och mer individanpassad behandling. GMS har initialt fokuserat på precisionsmedicin inom cancer.

Nya målinriktade cancerläkemedel riktar ofta in sig på en tumördrivande mekanism som drivs av en mutation, och läkemedlet testas oftast först inom en indikation där mutationen är vanlig. Mutationen kan dock finnas inom andra cancerindikationer också, och behandling kan potentiellt vara effektiv. I de fall både mutationen och cancerformen är relativt ovanlig är det för nuvarande troligt att läkemedelsföretagen inte gör effektstudier eller söker indikation. Dessa patienter kan då finna sig i en situation där det finns potentiellt verksamma behandlingar, men inga företagsinitierade studier som undersöker om så är fallet.

Inom Europa har nätverk av kliniker och akademiker utvecklats där klinikinitierade fas II-studier bedrivs där patienter med vissa tumörmutationer, men som ligger utanför godkänd indikation, testas med befintliga målinriktade läkemedel. Dessa prospektiva icke-randomiserade studier har kallats DRUP-liknande studier (DRUP står för Drug Rediscovery Protocol) och initierades i Nederländerna.²³ Sveriges DRUP-liknande studie MEGALiT²⁴ är del av TestBed Sweden-konsortiet. MEGALiT-studien är nu avslutad, men fortsätter i ny form med namnet FOCUSE.²⁵ DRUP-liknande studier är pragmatiska av sin natur och inkluderar olika faser där beslut om fortsättning av behandling bestäms enligt förutbestämda regler vid responsutvärdering efter 16 veckors behandling. Studierna bidrar till ökad kunskap om cancersjukdomarna och eventuella behandlingar. Samverkan inom Europa

²³ <https://drupstudy.nl/drupinternational/>

²⁴ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004623-36>

²⁵ <https://www.testbedswedenphc.se/focuse>

genom EU-finansierade PRIME-ROSE,²⁶ där det finns DRUP-liknande studieprotokoll i flera olika europeiska länder, gör också att man snabbare kan utläsa vilka behandlingar som är värda att fortsätta undersöka eller inte och dra fördel av det större antalet patienter. Studierna möjliggör alltså för patienter med ett stort behov av behandlingsalternativ att få tillgång till eventuellt effektiva läkemedel. Att behandlingarna ges inom ramen för en studie gör det också möjligt att låta andra patienter dra nytta av lärdomarna som dras.

TLV deltar i ett arbetspaket som handlar om betalningsmodeller. I arbetet ingår att lära känna intressenter i utvecklingen av precisionsmedicin inom cancer. Precisionsmedicin innebär utmaningar för nuvarande system, både inom det regulatoriska området, det regionsfragmenterade vårdgivarsystemet och det värdebaserade subventionssystemet som TLV förvaltar. Pragmatiska studier initierade inom klinik och akademi ger möjlighet till ökad kunskap om behandlingars effekt i en kliniskt relevant miljö och för en mindre hårt selekterad patientgrupp. Studierna förutsätter dessutom god struktur för uppföljning och datainsamling. Båda dessa aspekter ses som mycket värdefulla för tillgång till tillförlitlig RWD och för TLV:s möjligheter till uppföljning.

2.6 Metoder för analys av vanliga frågeställningar vid uppföljning

För att möjliggöra en bredare uppföljning av TLV:s beslut har vi tittat på analytiska metoder som är lämpliga att använda vid vanliga och generella frågeställningar. De frågeställningar som oftast i nuläget adresseras av RWD i TLV:s verksamhet är deskriptiva analyser:

- Hur många patienter behandlas?
- Hur många patienter nyinsätts?
- Hur länge behandlas patienterna?
- Hur mycket läkemedel tar patienterna när de står på behandling?
- Byter patienterna behandling?

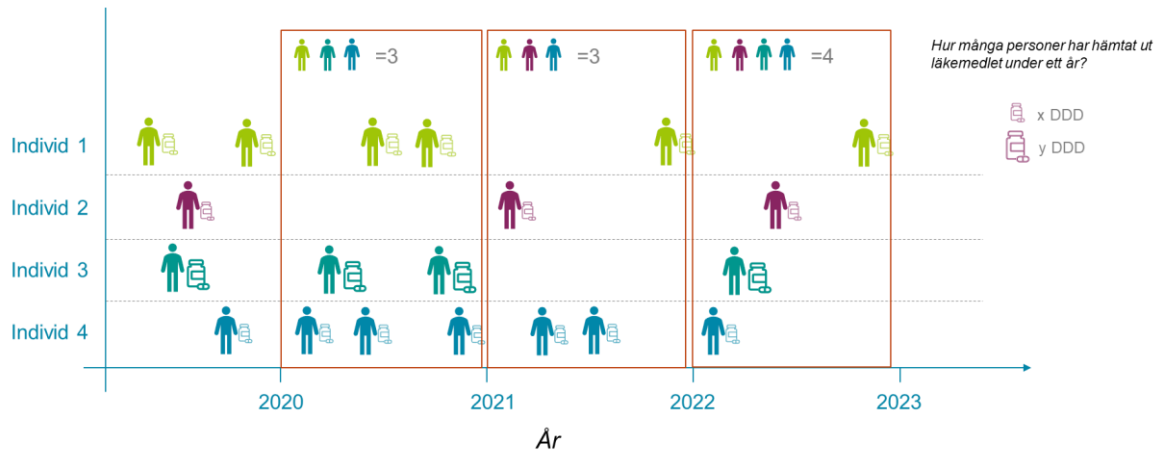
Som TLV diskuterat i denna och tidigare RWD-rapporter så har vi i Sverige brist på tillgänglig information om rekvisitionsläkemedel, och metoder diskuteras därför i huvudsak för förmånsläkemedel på recept där information återfinns i Läkemedelsregistret.

2.6.1 Hur många patienter behandlas?

Antalet patienter som behandlas är den minst avancerade frågeställningen, och motsvaras av det antal personer som under ett kalenderår hämtat ut minst ett recept av ett läkemedel (definierat på produkt- eller substansnivå, Figur 6). Detta är TLV:s standardmetod att beräkna antal patienter med behandling. Definitionen är

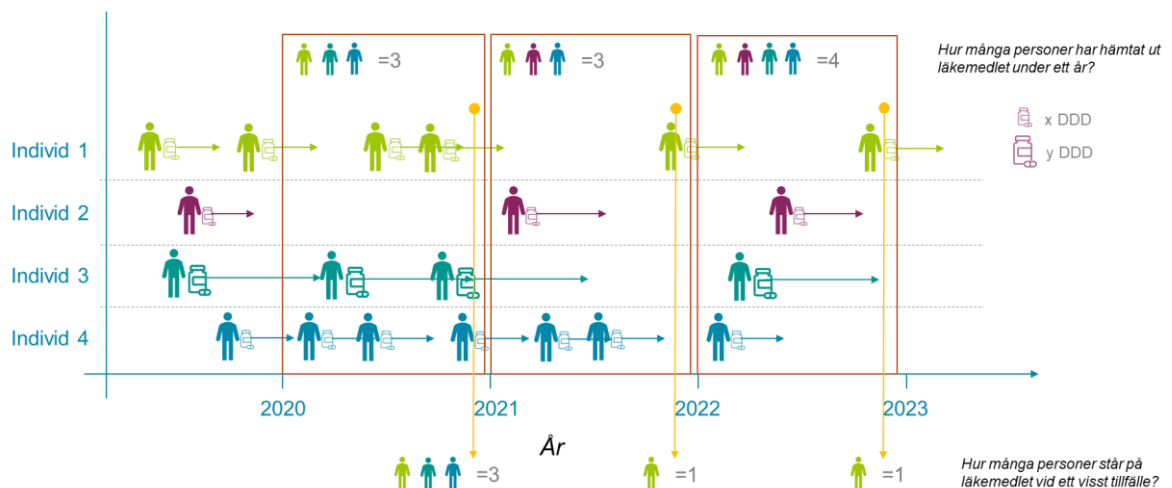
²⁶ <https://www.testbedswedenphc.se/prime-rose>

analog med den som används i Socialstyrelsens statistikdatabas för Läkemedelsregistret då resultat visas per år.



Figur 6. Illustration av analys av antal patienter med viss behandling under ett år. Receptuthämtning för exempelindivider visas. DDD = definierad dygnsdos

Måttet ska inte förväxlas med hur många patienter som står på behandling vid ett visst tillfälle (motsvarande epidemiologins punktprevalens-estimat, Figur 8), då detta kräver antaganden om hur lång tid en receptexpediering räcker.



Figur 7. Illustration av analys av antal patienter med viss behandling under ett år samt hur många personer som står på behandling vid en viss tidpunkt. Receptuthämtning för exempelindivider visas. DDD = definierad dygnsdos

2.6.2 Hur många patienter nyinsätts?

För att beräkna antal nya användare av ett läkemedel behöver man definiera när en patient är ny på behandling. För att kunna göra det behöver man bestämma ett tidsspänn utan läkemedlet eller läkemedlen i fråga - en så kallad "wash-out period".

Om man har data exempelvis från och med år 2016 som sträcker sig till 2022 och har definierat ett års wash-out period kan man bara beräkna nyinsättningar från och med år 2017. En patient beräknas med andra ord som ny på en behandling om inga tidigare förskrivningar finns registrerade av läkemedlet under wash-out-perioden i början av data. De individer som har ett uttag under 2016 exkluderas i det här exemplet från analysen. I de fall man har data tillgängligt från tiden innan ett läkemedel blev godkänt behöver man inte definiera en wash-out period.

2.6.3 Hur länge står patienterna på behandling?

I många av TLV:s hälsoekonomiska underlag för subventionsbeslut ingår en uppskattning av hur lång tid en patient står på behandling. Denna information kan komma från en klinisk studie eller baseras på RWD, eller en blandning av dessa.

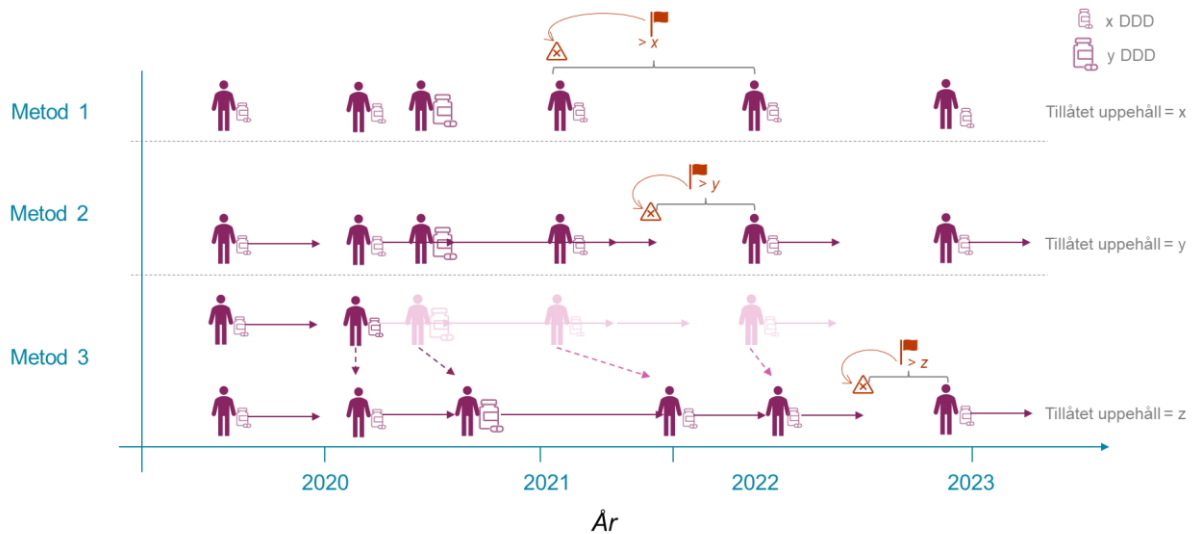
Tid på behandling har på engelska definierats som "the duration of time from initiation to discontinuation of therapy",²⁷ alltså den tid som går från att man påbörjat en behandling tills att man avslutat den. Man inkluderar därmed nyinsatta patienter enligt definitionen beskriven i avsnitt 2.6.2 i analysen. En svårighet med att beräkna tid på behandling är att många patienter fortfarande behandlas när man gör datauttaget. För dessa individer är det omöjligt att veta hur lång behandlingen kommer att vara, man vet bara att den är minst så lång som från behandlingsstart till datum för datauttag. För att hantera detta analyseras ofta behandlingslängd med hjälp av en överlevnadsanalys, där man kan ta hänsyn till olika lång uppföljningstid och att man inte alltid observerar ett behandlingsavslut.

Tid på behandling definieras alltså som tiden mellan nyinsättning och behandlingsavslut. Analysen kräver därför att man definierar ett behandlingsavslut. I vissa register finns behandlingsavslut med tillhörande datum registrerade, exempelvis i kvalitetsregistret för cancerläkemedel. När man använder information om uthämtade receptläkemedel, såsom data från Läkemedelsregistret, behöver man dock konstruera en definition av behandlingsavslut. Om tillräckligt lång tid förflyter efter ett uttag utan att något nytt uttag sker bedömer man att behandlingen är avslutad. Ett sådant uppehåll kan konstrueras med olika värden och antaganden. Antingen kan tiden baseras på kalendertid mellan uttag (illustreras i Metod 1 i Figur 8), eller också innefatta antaganden om hur länge ett uttag räcker (illustreras i Metod 2 och 3 i Figur 8). Då doseringsinformation inte finns tillgänglig i Läkemedelsregistret i strukturerad form får man förlita sig på ganska starka antaganden om vilken dos patienten förväntas ta. Som en utgångspunkt kan man använda sig av hur många definierade dygnsdoser (DDD) som uthämtats. Detta mått tas fram av WHO och motsvarar den antagna medeldosen per dygn för underhållsbehandling av vuxna patienter för läkemedlets huvudsakliga indikation.²⁸ Man kan också välja att ta hänsyn till att patienter har tillgång till doser från tidigare uttag och därmed justera antagandet om när man påbörjar nästa uttag

²⁷ Cramer, A och Roy, A och Burrell, A et al., Medication compliance and persistence: terminology and definitions, *Value in Health*. 2008; 2008 Jan-Feb;11(1):44-7.

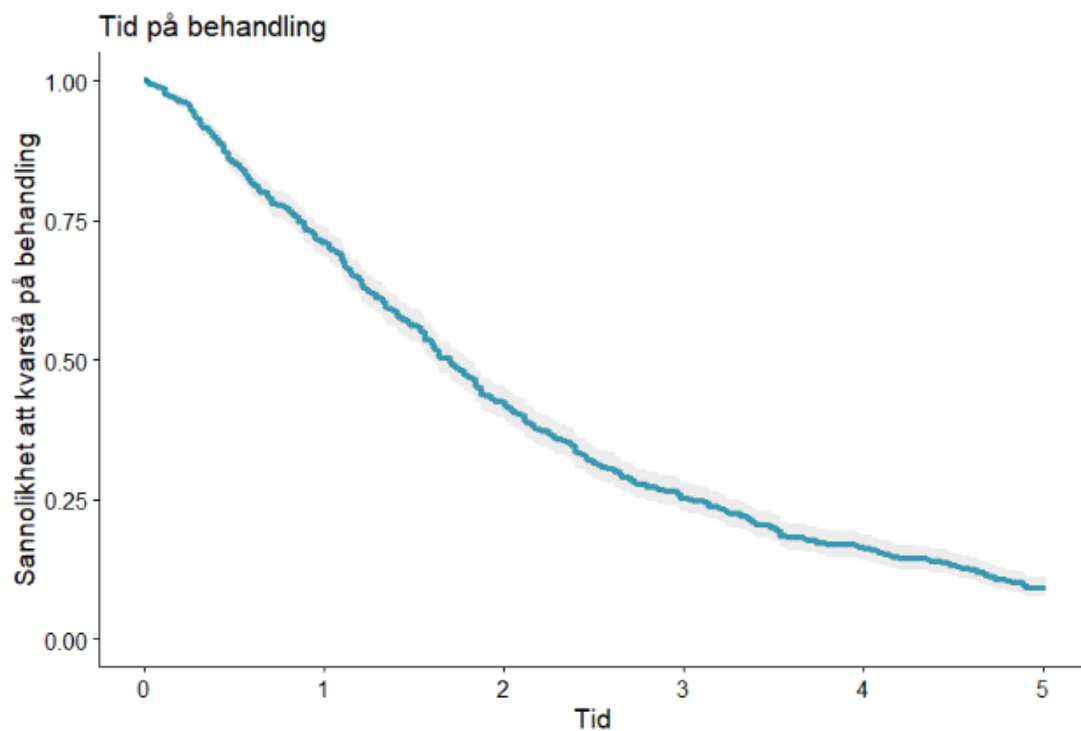
²⁸ <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>

(illustreras i Metod 3 i Figur 8). En längsta tillåten uppehållstid benämns ofta i den internationella litteraturen som "permissible gap" eller "grace period".



Figur 8. Illustration av analys av tid på behandling. Receptuthämtning för en exempelpatient och tre metoder visas. DDD = definierad dygnsdos

Överlevnadsanalysen presenteras gärna i form av Kaplan-Meier-kurvor, där sannolikheten att inte ha avslutat behandling ges på y-axeln och tid på x-axeln. Ett exempel visas i Figur 9.



Figur 9. Exempel på en Kaplan-Meier-kurva som visar sannolikheten att kvarstå på behandling över tid.

Eftersom definitionen av behandlingsavslut vilar på antaganden är det lämpligt att göra känslighetsanalyser kring dessa, till exempel genom att variera tiden för längsta tillåtna uppehåll. Ett sätt att få en uppfattning om hur relevanta de antaganden som gjorts för behandlingsavslut är genom att ta fram information om hur stor andel av datasetets totala uttag (eller DDD) som ingår i den tid som räknas som på behandling. Om en liten andel av uttagen inkluderas pekar det på att definitionen av behandlingsavslut är sträng och det sker en avsevärd uthämtning efter det konstruerade behandlingsavslutet. Analysen ger därmed bara en begränsad bild av den totala användningen. För att få en än mer heltäckande bild av antagandenas påverkan och relevans kan man också komplettera med analys av vilken dostäthet man observerar under tiden på behandling. Begreppet dostäthet och relevanta analyser för detta beskrivs i avsnitt 2.6.4 nedan.

2.6.4 Hur mycket läkemedel tar patienten?

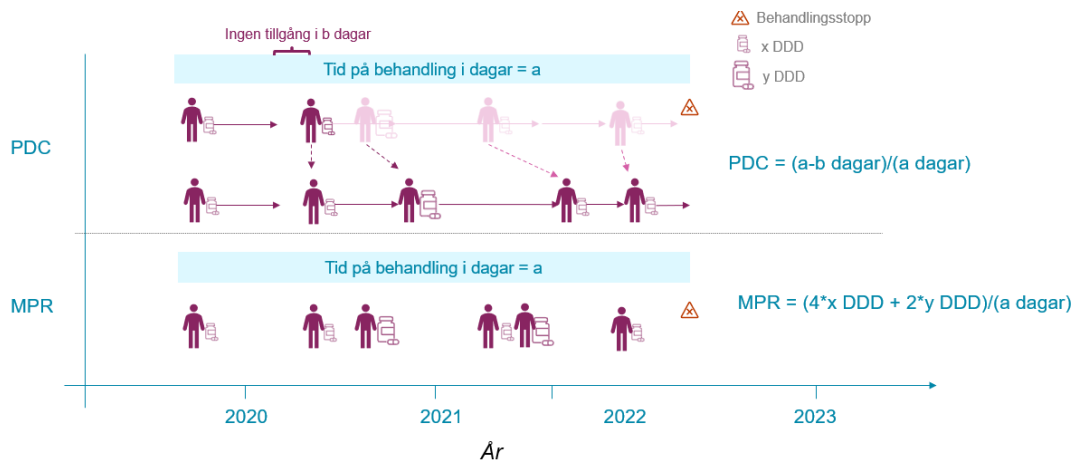
Utifrån registerdata på uthämtade recept finns det ingen möjlighet att bedöma hur följsam en patient är med att ta sitt läkemedel enligt instruktion. Analyser om dosering vilar återigen på antaganden om hur länge ett uttag är tänkt att räcka och att patienterna verkligen tar sina uthämtade doser.

Två välbeskrivna mått finns för att beskriva dostäthet – proportion of days covered (PDC – andelen av dagar med läkemedelstäckning) och medication possession ratio (MPR – läkemedelstillgångskvot).

PDC räknar ut andelen av dagar i ett intervall då patienten har tillgång till läkemedel. Hur många dagar ett uttag förväntas räcka måste enligt den information som finns tillgänglig i Läkemedelsregistret förlita sig på antaganden. En första utgångspunkt är att anta dosering enligt WHO:s definierade dygnsdos. Alla läkemedel har dock inte en definierad DDD och för vissa läkemedel kan det vara rimligt att göra justeringar för hur produkten doseras. Till exempel smärtbehandling kan vara ett sådant tillfälle då man doserar med mer läkemedel än vad en definierad dygnsdos indikerar. Intervallet man tittar på kan antingen vara den tid man antagit att patienter står på behandling, enligt metod beskriven i avsnitt 2.6.3 eller under ett bestämt tidsintervall.

Det andra måttet, MPR, beskriver i stället hur många doser patienten haft tillgång till under sin antagna tid på behandling eller en viss tidsperiod. Måtten är liknande, men till skillnad från PDC kan MPR överstiga 1, vilket betyder att individen hämtat ut mer läkemedel än vad man kan förvänta sig baserat på hur läkemedlet doseras. Liket PDC kan MPR beräknas över den antagna tiden patienten står på behandling eller över en definierad tidsperiod.

I de fall PDC eller MPR räknas över den tidsperiod patienten antas stå på behandling spelar metodvalet för denna analys in på resultaten. De båda metoderna är illustrerade i Figur 10.

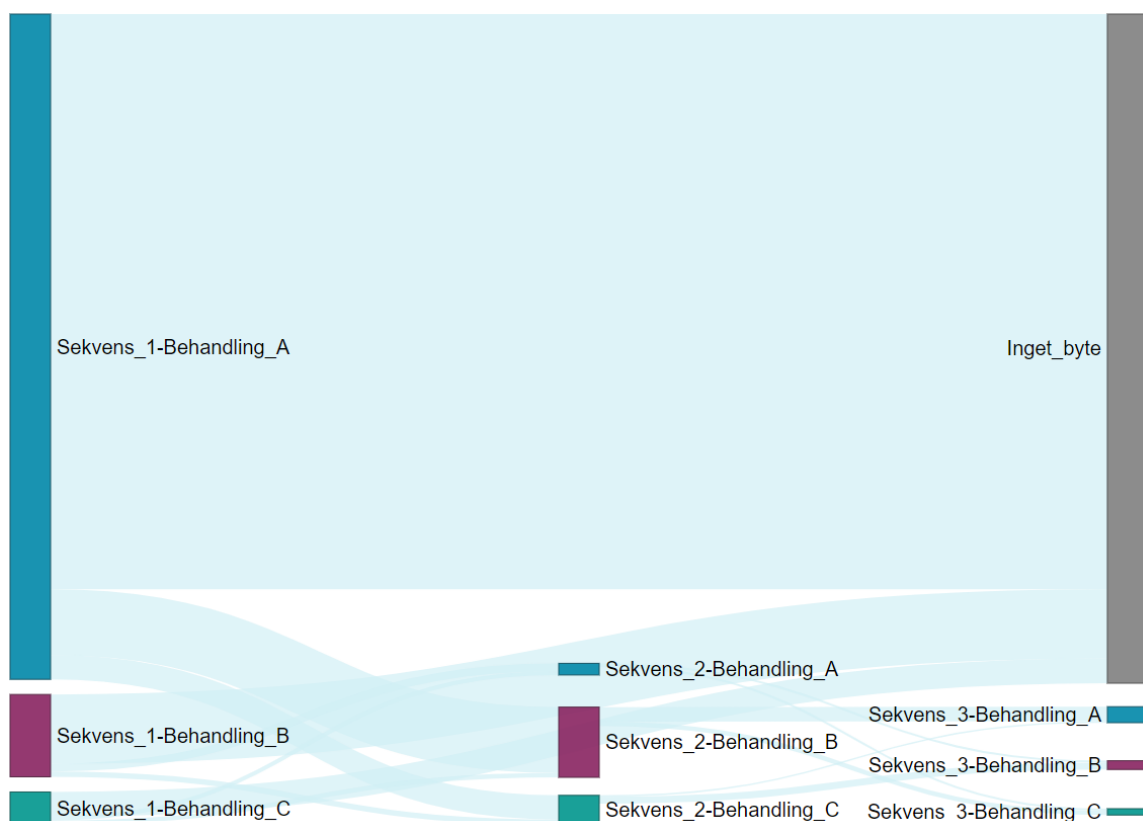


Figur 10. Illustration av analys av dostäthet. Receptuthämtning för en exempelindivid och två mått visas. PDC=proportion of days covered, MPR=medication possession ratio, DDD=definierade dygnsdoser.

2.6.5 Byter patienterna behandling?

För att analysera om patienter byter behandling måste man först definiera vilket typ av byte man är intresserad av. Det kan exempelvis vara byte mellan originalläkemedel och biosimilar, eller mellan två olika substanser som används för samma indikation. För analysen behöver man också definiera en startbehandling. Det kan till exempel vara nyinsättning på någon av behandlingarna av intresse eller första behandling efter en specifik diagnos.

För visualisering av behandlingsbyten eller sekvenser kan man använda sig av så kallade Sankey-figurer. Dessa visar fördelningar/antal patienter i varje behandlingslinje. En exempelanalys visas i Figur 11.



Figur 11. Grafisk representation av behandlingsbyte i ett Sankey-diagram.

2.7 RWE-riktlinjer från andra HTA-myndigheter

HTA-myndigheter i både England-Wales²⁹ och Kanada³⁰ har relativt nyligen publicerat vägledning för RWD-analyser (det vill säga real-world evidence [RWE]). Perspektivet är vilken typ av evidens och rapportering som myndigheterna vill se då RWD och RWE används, exempelvis som underlag i subventionsansökan.

Hälsoekonomiska underlag innehåller inte sällan RWE. Det kan exempelvis vara studier av utnyttjande av vårdresurser vid särskilda hälsotillstånd, livskvalitetsstudier eller långsiktiga hälsoutfall. Under senare år har dock behovet av mer avancerade RWE-analyser ökat som en följd av att det har blivit allt vanligare att läkemedel godkänns med enbart enarmade studier. Detta gäller särskilt inom cancerområdet. Eftersom alla hälsoekonomiska bedömningar bygger på en jämförelse med redan befintlig behandling kan man genom indirekta jämförelser behöva jämföra effekten i två olika studier eller genom att jämföra med RWD. Då läkemedelseffekt är en avgörande parameter för en subventionsansökan

²⁹ National institute for health and care excellence (NICE), NICE real-world evidence framework (ECD9), June 2022, <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/chapter/overview>

³⁰ Canada's drug and health technology agency (CADTH), Guidance for reporting real-world evidence, May 2023, <https://www.cadth.ca/guidance-reporting-real-world-evidence>

innehåller de båda vägledningarna information om vilka typer av data, analyser och rapportering HTA-myndigheterna vill se.

Båda myndigheterna konstaterar att randomiserade kliniska studier är den bästa metoden för att studera klinisk effekt, men noterar samtidigt att sådana inte alltid är möjliga att tillgå. Eftersom studier som jämför effekt har de högsta kraven på datakvalitet, val av lämplig studiedesign och analysmetoder samt transparent rapportering ligger vägledningarnas fokus på dessa typer av studier. Ur ett övergripande perspektiv framhålls att man för RWE måste säkerställa att data är av tillförlitligt ursprung och håller den kvalitet som krävs för att besvara frågeställningen. Det är dessutom mycket viktigt att studien utförs på ett transparent sätt i alla steg: från studieplanering, och genomförande till rapportering. Det är också viktigt att man kartlägger osäkerheter och använder analytiska metoder som minimerar risken för bias (systematiska fel som uppstår via exempelvis en studies upplägg eller genomförande och som inte beror på slumpen).

Planeringsfasen bör innehålla en tydlig frågeställning, där CADTH:s vägledning förordar en beskrivning med hjälp av en PICOTS-mall. PICOTS står för en frågeställning definierad utifrån Population, Intervention, Comparator, Outcome, Timing och Setting.

En grundförutsättning för att få tillförlitlig RWE är att de RWD som används är lämpliga för ändamålet och att tillräcklig information om datas ursprung finns för att dess lämplighet ska kunna avgöras. Ibland försvåras analysen av att vissa relevanta variabler saknas, eller att viktig information inte mäts med tillräcklig precision.

Val av studiedesign och analysmetod måste vara relevant för frågeställningen och spegla datas format och struktur. För att öka förtroendet för studien bör studieprotokoll och analysplan göras tillgängliga innan analyserna påbörjas. Vid rapportering av studien bör eventuella modifieringar tydligt beskrivas. Detta tillvägagångssätt användes exempelvis i en pilotstudie som rapporterats i TLV:s föregående regeringsuppdrag på tema RWD.^{31,32} Där publicerade forskare från Uppsala universitet (Johansson, Jonéus och Langenskiöld) ett studieprotokoll för en effektjämförande studie mellan olika läkemedel mot avancerad prostatacancer – innan man hade tillgång till data.³³ Resultaten av studien publicerades senare under 2023.³⁴

³¹ TLV, Uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel via alternativa datakällor, oktober 2020

³² TLV, Uppföljning med hjälp av alternativa datakällor med fokus på cancer, oktober 2022

³³ Johansson, P och Jonéus, P och Langenskiöld, S. Study protocol for a comparative effectiveness evaluation of abiraterone acetate against enzalutamide: a longitudinal study based on Swedish administrative registers. *BMJ Open*. 2021; 25;11(10):e052610

³⁴ Johansson, P och Jonéus, P och Langenskiöld, S. Causal inferences and real-world evidence: A comparative effectiveness evaluation of abiraterone acetate against enzalutamide. *PLoS One*. 2023, Oct 26;18(10):e0293000

I båda ländernas riktlinjer är huvudfokus på studier av relativ effekt. Detta gäller även när information om en behandling kommer från en klinisk studie och information om andra behandlingar baseras på data från klinisk vardag. Ett inneboende problem med att göra effektjämförelser som inkluderar behandlingar i klinisk vardag är att faktorer som påverkar utfall också påverkar val av behandling, vilket kan leda till falska samband mellan behandling och utfall – att det som verkar vara ett orsakssamband bara är en samvariation (korrelation). Det ställer därmed stora krav på att med studiedesign och val av analytiska metoder minimerar risken för så kallad bias – ett systematiskt fel som gör att man inte drar rätt slutsatser av en studie. Olika typer av bias är till exempel selektionsbias, informationsbias och confounding (förväxlingsfaktorer).

Selektionsbias i jämförande studier kan bero på att man inte jämför incident behandling (dvs inte bara inkludera nya användare och utan också de som stått på behandling en tid) eller att patienten inkluderas i studien baserat på en händelse som har koppling till det utfall man vill studera. Det kan också bero på att vissa grupper exkluderas från studien, exempelvis de där det saknas information.

Informationsbias å andra sidan kan bero på avsaknad eller felaktig information om inklusions- eller exklusionskriterier, behandlingar, utfall eller kovariater. Dessa begränsningar kan uppstå på grund av dålig datakvalitet eller datainsamlingsprocesser. Konsekvenserna av denna typ av bias beror på storleken samt om informationsfelen uppstår slumpmässigt eller systematiskt.

Confounding är en utmaning för analyser av RWD, då dessa uppstår när det finns gemensamma faktorer som påverkar både sannolikhet för exponering (exempelvis läkemedelsbehandling) och det utfall man vill studera. Detta kan antas vara vanligt inom sjukvården då vårdgivare baserar sina behandlingsbeslut på förväntade utfall av behandlingen. Både CADTH:s och NICE:s riktlinjer förespråkar stor transparens och noggrannhet i tillvägagångssätt och beskrivning av hur confounders hanteras.

Förutom transparens i planering, metodval och rapportering rekommenderas också ett antal känslighetsanalyser för att adressera olika domäner av osäkerhet i de beslut som fattas när studien utförs. Dessa kan ses som exempel på mängden arbete och den komplexitet som krävs för att utföra studier av jämförande effekt som innefattar RWD och är sammanfattade i Tabell 7.

Tabell 7. Känslighets- och biasanalyser som rekommenderas i NICE:s RWE-vägledning

Domän	Exempel på känslighets- eller biasanalys
Klassificeringsfel, exponering	<ul style="list-style-type: none"> • På-behandlingsanalys, dvs patienten observeras under den tid den står på behandling • Variera exponeringsdefinitioner, exempelvis dostillgång, grace-period, wash-out och effektfönster
Klassificeringsfel, utfall	<ul style="list-style-type: none"> • Justera för kända kvalitetsindikatorer • Kvantitativ bias-analys
Population	<ul style="list-style-type: none"> • Använd alternativa kriterier för inklusion
Detektionsbias	<ul style="list-style-type: none"> • Inkludera övergripande mått på vårdkonsumtion som kovariater • Begränsa till individer med regelbundna vårdkontakter innan baslinjen
Uppföljningstid	<ul style="list-style-type: none"> • Som påbörjad och på-behandlingsanalys • Begränsa utfallsperiod så den är lika mellan grupper för informativ censurering • Analysera prevalenta- och nya användare
Omvänd kausalitet	<ul style="list-style-type: none"> • Introducera eller ändra tidsfördröjning mellan exponering och start för uppföljningstid för utfall
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> • Lägg till eller ta bort valda confounders • Utöka den tidsperiod under vilken confounders identifieras • Använd negativa kontroller för att estimeras effekt som inte relateras till behandling (kan också användas för att kalibrera effektestimat). • Justera med propensity score • Kvantitativ biasanalys
Databortfall	<ul style="list-style-type: none"> • Använd olika metoder • Inkludera variabler som indikatorer för databortfall i statistiska modeller • Kvantitativ bias-analys (exempelvis, antaganden om mekanismer för icke slumpmässigt databortfall)
Modellspecifikation	<ul style="list-style-type: none"> • Variera modellspecifikation • Använd olika analytiska angreppssätt (triangulering)
Datakurering	<ul style="list-style-type: none"> • Alternera klassificering av kontinuerliga variabler eller justera dataexklusion

*Källa: Fritt översatt från NICE real-world evidence framework, 23 Juni 2023, www.nice.org.uk/corporate/ecdg

Att använda RWD för effektjämförelser ställer alltså höga krav på att det finns RWD av god kvalitet, men också på studiernas utförare och granskare i val och granskning av studiedesign. Det krävs att många expertområden är representerade för förståelse av data och dess kvalitet, kunskap om sjukdomar och behandlingar och vilka metoder och tillvägagångssätt som bör användas för att bäst analysera frågeställningen. Dessutom utvecklas fältet ständigt med nya datakällor och metoder. Exempelvis har NICE diskuterat att se sin RWE-vägledning som ett levande dokument under kontinuerlig utveckling. Att producera tillförlitlig RWE är alltså ett mycket resurskrävande arbete som kräver specifika kompetenser och som tar tid. Men i de fall analyserna är gjorda på bästa möjliga sätt är RWE ett mycket relevant och reproducerbart underlag för läkemedelsutvärdering och uppföljning.

TLV anser att RWE som skickas in till myndigheten som underlag bör hålla den standard för planering, utförande och rapportering som beskrivs av de båda HTA-myndigheterna NICE och CADTH.

3 TLV utvecklar verktyg för att underlätta uppföljning av läkemedel

3.1 Marknadsöversikt för läkemedelsanvändning

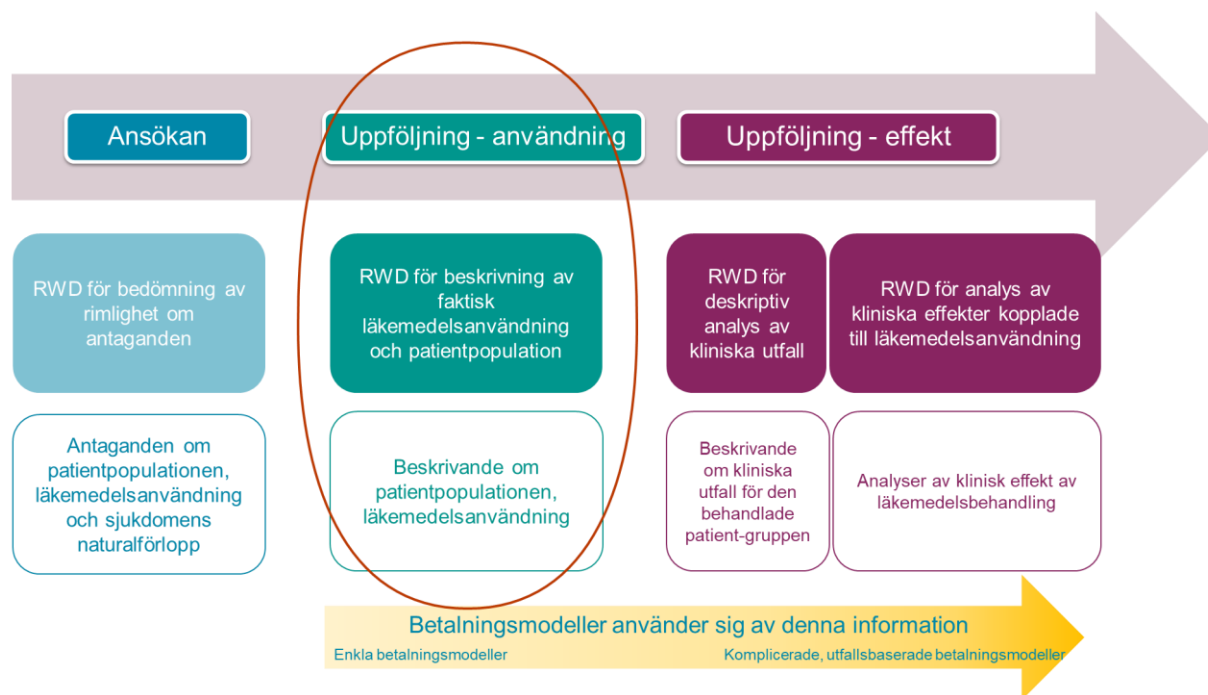
TLV har arbetat med att ta fram metodologiska och presentationsmässiga angreppssätt till analyser av RWD för läkemedelsanvändning. Ett enhetligt angreppssätt förenklar och effektiviserar analyser och frågeställningar, och också förståelsen hos mottagaren. De analytiska metoderna i marknadsöversikterna är huvudsakligen de som beskrivs i avsnitt 2.6, det vill säga:

- Hur många patienter behandlas?
- Hur många patienter nyinsätts?
- Hur länge står patienterna på behandling?
- Hur mycket läkemedel tar patienterna när de står på behandling?
- Byter patienterna behandling?

De data som ligger till grund för dessa analyser kommer i första från Socialstyrelsens Läkemedelsregister. I vissa fall kan man anta att en patient behandlats för en viss sjukdom genom att samköra information om uthämtade läkemedel med diagnoser som registreras i Patientregistret. Användandet av en specifik datakälla möjliggör att man känner den närmre och att man kan strukturera analyskod på ett förutsägbart sätt.

Resultaten av en marknadsöversikt kan användas för att följa upp om de antaganden och förutsättningar som gällde vid beslutstillfället verkar överensstämma med hur läkemedlet tas i klinisk vardag (se Figur 12). Dessa analyser kan också vara del av den information som presenteras vid myndighetens regiondialoger. Formerna för dessa dialoger har utvecklats inom ramen för TLV:s regeringsuppdrag Långsiktigt hållbar finansiering av läkemedel.³⁵

³⁵ Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Kostnadsutveckling och långsiktigt hållbar finansiering av läkemedel. Juni 2022, https://www.tlv.se/download/18.44f7b5b9188b9ee8d79186e9/1688720483937/rap230615_%20kostnadsutveckling_och_langsiktigt_hallbar_finansiering_av_lakemedel.pdf



Figur 12. TLV:s behov av RWD för olika ändamål i olika faser av ett läkemedels livscykel med fokus på uppföljning av läkemedelsanvändning.

Marknadsöversikterna kan presenteras antingen som statistiska presentationer, eller göras tillgängliga i interaktiva rapporter som webbapplikationer.

Webbapplikationerna underlättar delning av analyserna, samt gör det möjligt att periodiskt uppdatera och tillgängliggöra analyserna baserat på nytillkomna data. Delning av marknadsöversikter görs antingen internt inom myndigheten eller externt med andra intressenter såsom företag och regioner.

3.1.1 Exempel– uppföljning av CGRP-hämmare

I början av år 2022 fanns tre biologiska läkemedel av typen kalcitoninrelaterad peptid (CGRP)-hämmare som var godkända för subvention. Läkemedlen (Aimovig, Ajovy och Emgality) godkändes för profylaktisk behandling av återkommande migrän hos vuxna, men subventionsbesluten innebar en begränsning till behandling av patienter med kronisk migrän som inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika förebyggande läkemedelsbehandlingar.^{36,37,38} Aimovig, Ajovy och Emgality var föremål för nationellt ordnat införande i syfte att öka förutsättningar för jämlik användning inom landet. En stor osäkerhet vid beslutet var huruvida patienter vars migrändagar minskade med mindre än 30 % skulle avsluta behandling. Minskning i migrändagar antas utvärderas efter tre månader. Detta var ett antagande i det

³⁶ TLV, 2018, <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2018-12-14-aimovig-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>

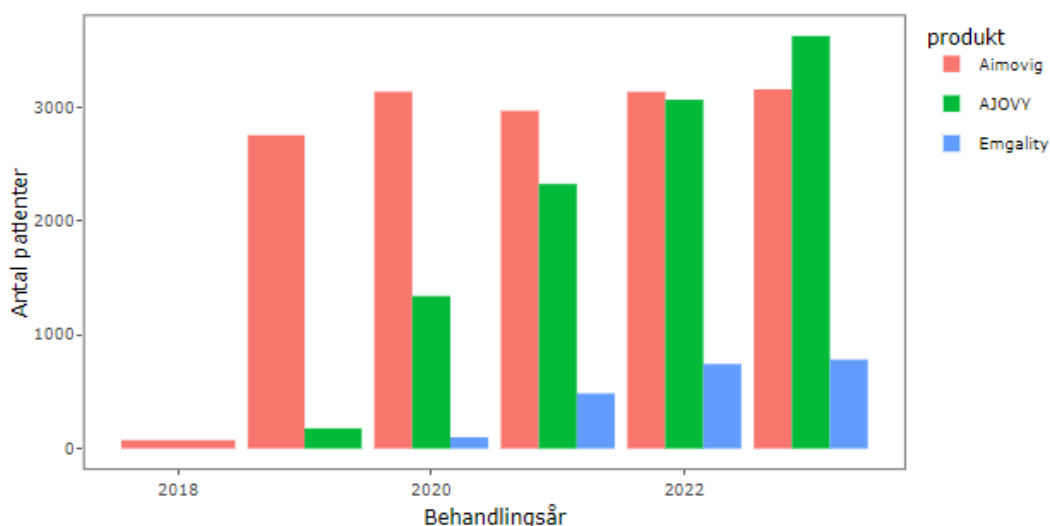
³⁷ TLV, 2019, <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2019-10-24-ajovy-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>

³⁸ TLV, 2020, <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2020-09-01-emgality-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>

hälsoekonomiska underlaget, och hade stor påverkan på bedömningen av kostnadseffektivitet. De tre CGRP-hämmarna sålde för ca 272 miljoner kronor under 2023.

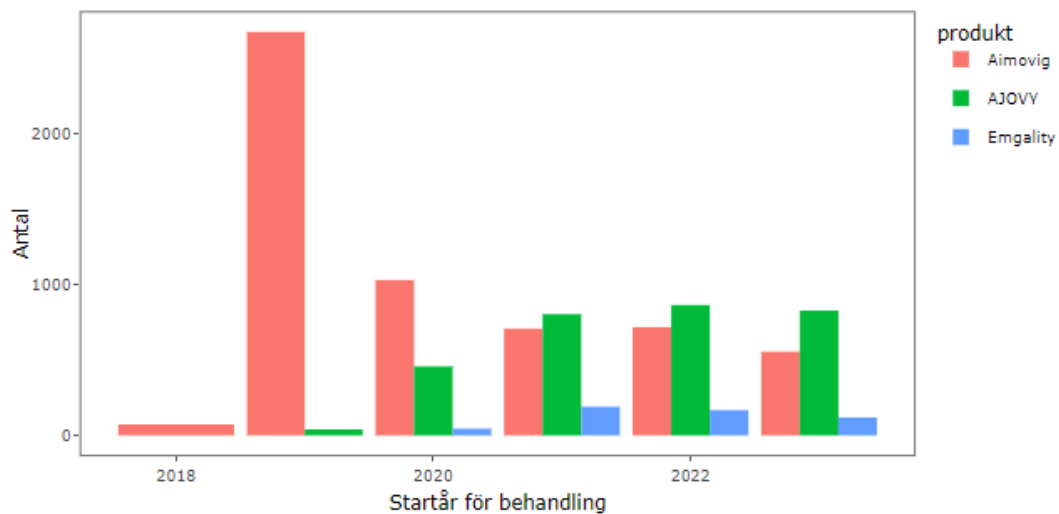
För att följa upp de identifierade osäkerheterna gjordes en översikt över användningen av CGRP-hämmarna, enligt de metoder som beskrevs i avsnitt 2.6. Analysen visade att användning började direkt vid det första subventionsgodkännandet för Aimovig i slutet av 2018. Antalet patienter som hämtat ut Aimovig har legat relativt konstant sedan år 2019, medan antal patienter med uthämtning av Ajoovy ökat kontinuerligt. Emgality är den CGRP-hämmare som lägst antal patienter hämtat ut under varje kalenderår.

Behandlade patienter per år per produkt



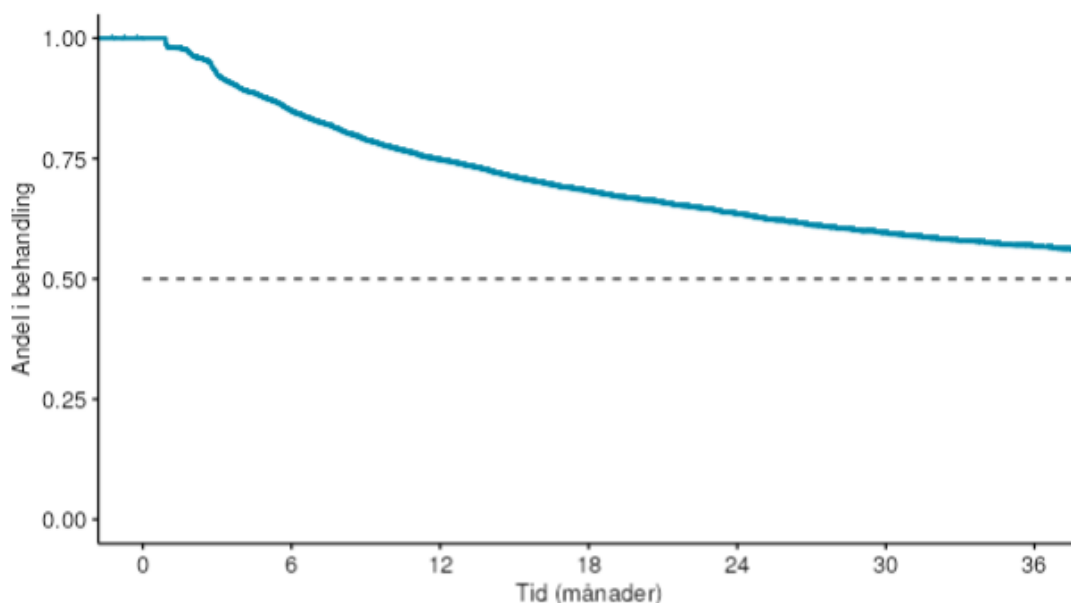
Figur 13. Antal patienter som behandlas med olika CGRP-hämmare.

Man kunde också se att nyinsättningar på någon av CGRP-hämmare var som högst år 2020 (ca 2 700 patienter), för att under efterföljande år stabiliseras till ca 1 500 – 1 700 nya patienter per år (Figur 14).



Figur 14. Nyinsättning på någon CGRP-hämmare.

Eftersom frågan var huruvida patienter avslutar behandling enligt de antaganden som gjorts vid subventionsgodkännandet, analyserades tid på behandling med CGRP-hämmare. Metoden som användes representeras i Figur 8 och Metod 2. Det största tillåtna uppehållet definierades till 122 dagar (motsvarande cirka fyra månader). Analysen visas med Kaplan-Meier-kurva i Figur 15.



Figur 15. Tid på behandling med subkutan CGRP-hämmare. Högsta tillåtna uppehåll är 122 dagar.

Analysen visade att andelen patienter med avslutad behandling som antagits inträffa vid sex månader i förmånsbeslutet inträffade först efter cirka 24 månader

vid RWD-analysen av tid på behandling. Detta ledde till att TLV tog beslut om att starta en omprövning av CGRP-hämmarna.³⁹

3.2 Förenklade hälsoekonomiska modeller i R

Som beskrivits tidigare i rapporten (se avsnitt 2.1) använder sig TLV av hälsoekonomiska beräkningar för att bedöma huruvida ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna. En del av uppföljningen är att studera om användningen är som förväntat, men för att skapa en uppfattning om kostnadseffektivitet behöver man beräkna detta i en kostnadseffektivitetsmodell.

TLV har utvecklat två förenklade hälsoekonomiska modeller programmerade i R. Dessa representerar två vanliga modelleringsätt för kostnadseffektivitetsanalyser. I kostnadseffektivitetsmodeller jämförs kostnader och effekter av två olika behandlingar för en sjukdom. Kostnaderna som inkluderas är vanligtvis kostnader för läkemedel och vård. Effekterna mäts i så kallade kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs).

Modellerna är tänkta att kunna användas när TLV vill utföra egna beräkningar av kostnadseffektivitet. Kostnadseffektivitetsmodeller som utgör underlag för hälsoekonomisk värdering i subventionsfrågor tas i vanliga fall fram av företagen och utreds därefter av TLV. Med dessa verktyg minskas TLV:s beroende av företagens uträkningar.

3.2.1 Markov-modell med initialt beslutsträd

En Markov-modell är det vanligaste verktyget för att analysera kostnadseffektivitet. Modellen bygger på ömsesidigt uteslutande och uttömmande hälsotillstånd (inklusive död) och simuleras ofta som en patientkohort. Det betyder att vid alla givna tidpunkter i modellen kommer patienter i kohorten befinna sig i något av hälsotillstånden, men enbart i ett. Tid modelleras i diskreta perioder – så kallade Markov-cykler. Modellen har övergångssannolikheter mellan de olika hälsotillstånden och vid varje ny cykel fördelas patienterna över hälsotillstånden enligt dessa övergångssannolikheter. För varje hälsotillstånd antas kostnader för hälsotillstånd och behandling samt en hälsorelaterad livskvalitet.

Övergångssannolikheter, kostnader och livskvalitet kan antas ta ett specifikt värde i en så kallad deterministisk analys eller genom att värdet dras ur en fördelning i en probabilistisk analys. Vid en probabilistisk analys sker modellberäkningar med slumpvisa värden från en sannolikhetsfördelning i ett antal dragningar, vilkas resultat sedan sammanställs.

För att på ett effektivt sätt möjliggöra probabilistiska analyser tog TLV fram en generisk Markov-modell med möjlighet att dra värden ur en fördelning. Eftersom det krävs en viss beräkningskapacitet för en sådan modell byggdes den i R, som är en programmeringsmiljö för statistiska beräkningar och visualisering.

³⁹ TLV, Beslut om omprövning dnr 1615/2022, 2022-05-18, https://www.tlv.se/download/18.512f40011808e916d53d3d34/1652879828577/bes220518_omprovning_cgrp_1615-2022.pdf

Hälsoekonomiska modeller som skickas in till TLV är vanligtvis programmerade i Excel.

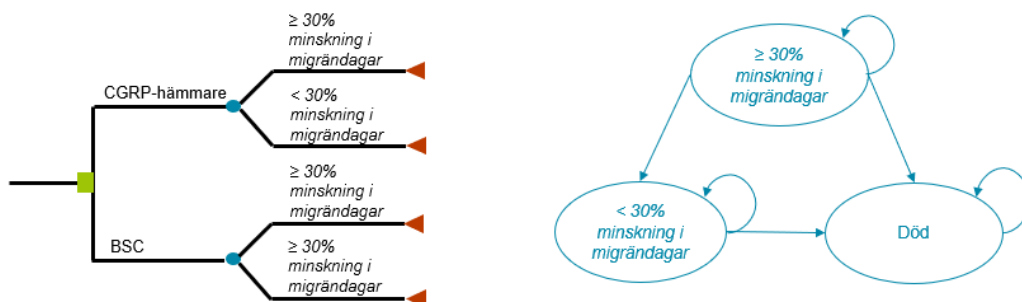
Modellen baserades på tre hälsotillstånd (två levande plus död), med möjlighet till ett initialt beslutsträd. Det initiala beslutsträdet kan ofta representera en klinisk studie, dvs den tid patienter utvärderas för att sen fördelas i Markovtillstånden för extrapolering över tidshorisonten. Modellstrukturen är illustrerad i Figur 16.



Figur 16. Struktur för TLV:s förenklade Markov-modell för kostnadseffektivitet.

Exempel – Omprövning av CGRP-hämmare

Som beskrivits ovan identifierade en marknadsöversikt över CGRP-hämmarna att användningen skiljde sig från det som antogs vid beslutstillfället, och en omprövning startades. I omprövningsärendet inkom de berörda företagen med hälsoekonomiska modeller, men TLV bedömde att modellerna skiljde sig från varandra på ett sådant sätt att det inte finns goda förutsättningar för att göra en rättvisande bedömning om respektive produkts kostnadseffektivitet.⁴⁰ TLV beslöt sig därför för att använda den generiska Markov-modellen, vars struktur i stort motsvarade den uppbyggnad företagens modeller använt. Anpassad till sjukdomsområdet beskrivs strukturen i Figur 17.



Figur 17. Modellstruktur i CGRP-omprövningen. BSC = bästa understödande vård.

⁴⁰ TLV, Underlag till beslut om subvention – Omprövning CGRP-hämmare, 2023, https://www.tlv.se/download/18.78429632188b9d4be03d92e8/1697199732617/bes230615_cgrp_1615-2022.pdf.pdf

I omprövningen kombinerades antaganden om effekt från de randomiserade studier som låg till grund för beslutet med den läkemedelskostnad som uppstod i användning i klinisk vardag. Ingen skillnad i effekt antogs mellan de olika CGRP-hämmarna, i likhet med vad som antagits vid subventionsgodkännandena. Jämförelsealternativet var bästa understödjande vård, det vill säga den behandling som fanns tillgänglig innan CGRP-hämmarna blev tillgängliga.

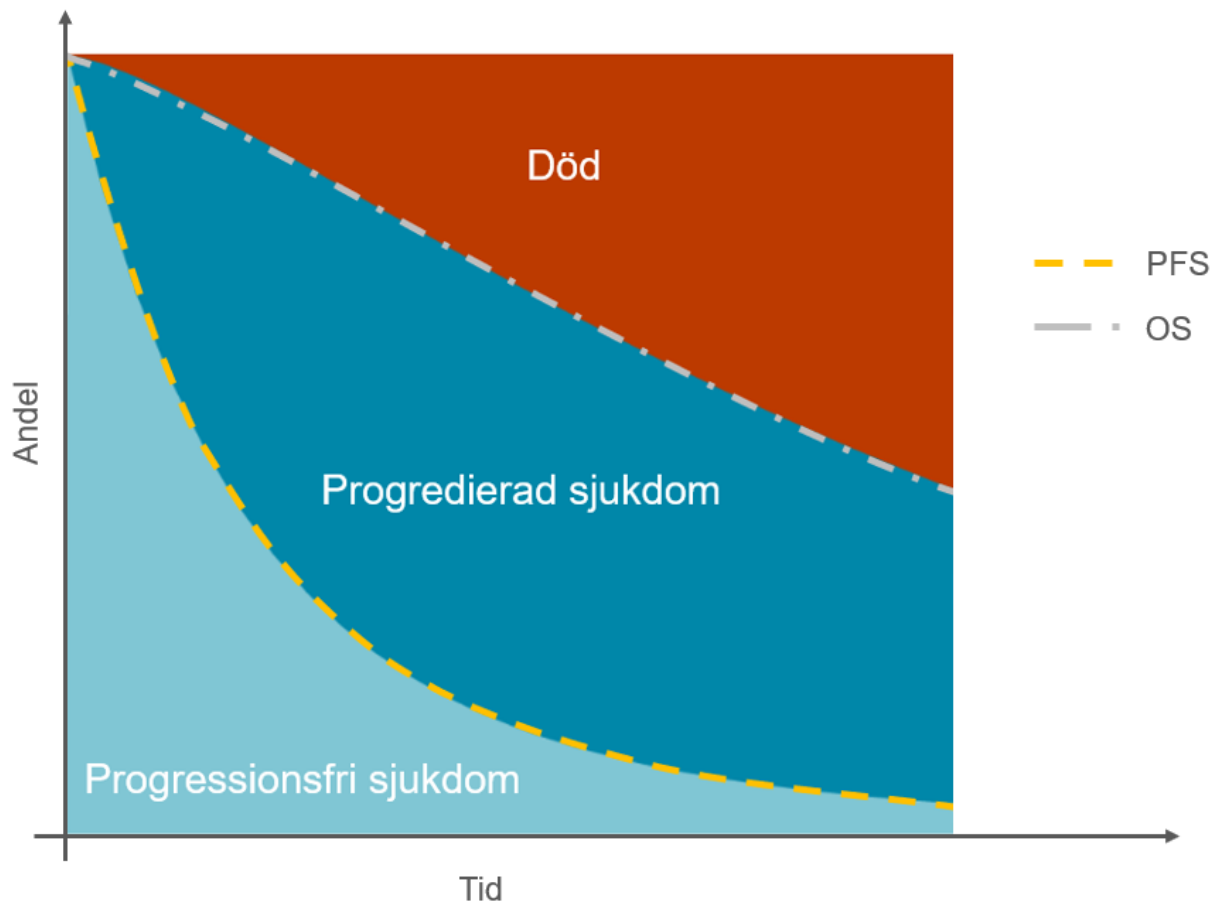
Eftersom analysen av användning av läkemedlet inte längre skulle användas som en generell uppföljning av användning utan ingå i det hälsoekonomiska underlaget i omprövningen gjordes en mer noggrann analys av doseringstexter enligt marknadsgodkännandet samt tillgängliga förpackningar. Ett av läkemedlen fanns tillgängligt i två olika styrkor, men skulle doseras med samma intervall och till samma pris. Dygnsdoserna justerades därför för detta läkemedel så att en spruta beräknades räcka lika länge oavsett styrka. Dessutom räknades en första laddningsdos bort för ett av läkemedlet, så det inte ledde till antagande om att det skulle räckt för ett extra doseringsintervall. Det generella angreppssätt för analyser av tid på behandling som beskrevs i avsnitt 2.6.3 kan alltså behöva justeras beroende på analysernas syfte. Känslighetsanalyser som inkluderade krav på minsta uppföljningstid samt olika värden för det tillåtna uppehållet gjordes också. TLV fann dock att för det antagna uppehållet inkluderades en stor del av förskrivningarna i analysen, samt att den genomsnittliga doseringen för patienter under deras tid på behandling motsvarade densamma som beskrevs i doseringstexten.

I omprövningen bedömde TLV att för att anses kostnadseffektiva krävdes en sänkning av priset på CGRP-hämmare och beslutade därmed om nya lägre priser.

3.2.2 Kostnadseffektivitetsmodell för onkologi

En annan ofta använd modelltyp är en så kallad partitioned survival-modell (PSM). Modelltypen är vanlig för läkemedel inom onkologi, och bygger på information om progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) för en patientkohort. Till skillnad från Markov-modeller så baseras kohortens fördelning över hälsotillstånd inte på övergångssannolikheter. I stället skattas andelen av patienter från parametriska modeller av överlevnadsanalyser. De grundläggande parametriska modellerna för överlevnadsfunktioner beskrivs i [bilagan](#).

Hälsotillstånden beskrivs vanligen som progressionsfri sjukdom (andelen under den modellerade PFS-kurvan), progredierad sjukdom (andelen som befinner sig ovanför den modellerade PFS-kurvan men under OS-kurvan) och död (andelen ovanför OS-kurvan). Fördelningen mellan hälsotillstånden är egentligen kontinuerlig, men brukar läsas av i cykler för att underlätta beräkning av kostnader och livskvalitet (Figur 18).



Figur 18. Schematisk bild över partitioned-survival modell. PFS = progressionsfri överlevnad, OS = total överlevnad.

PSM:s använder sig av samma utfall som studeras i kliniska studier för onkologiska läkemedel. Det gör att det är något mindre komplext att gå ifrån data till hälsoekonomisk modell jämfört med andra terapiområden.

Pilotsamarbete med IPÖ prostatacancer för att följa upp onkologiläkemedel och undersöka hur definitioner av progression påverkar kostnadseffektivitet

I detta hypotetiska uppföljningsscenario undersöker TLV hur olika definitioner av sjukdomsprogression bedöms i klinisk vardag påverkar de efterföljande kostnadseffektivitetsanalyserna. Det här är en viktig aspekt som skiljer RWD från data från kliniska prövningar, där det finns etablerade standarder för uppföljning och utfallsdefinition.

För att undersöka möjligheten att koppla den förenklade modell TLV tagit fram för onkologiska sjukdomar till data från klinisk vardag gick TLV ut med en förfrågan om samarbete inom ramen för detta regeringsuppdrag till de olika IPÖ-diagnoserna (se avsnitt 2.3.3 för beskrivning av IPÖ). Det Nationella prostatacancerregistret (NPCR) visade intresse för samarbete, och inom ramen för ett sådant pilotprojekt erbjöd sig registret att dela PFS- och OS-kurvor för en exempelbehandling i klinisk vardag.

Faktaruta prostatacancer

Prostatacancer är en av de vanligaste förekommande formerna av cancer, med över 11 000 diagnosticerade fall år 2023. Överlevnaden är hög jämfört med andra cancerdiagnoser, och den relativa 5-årsöverlevnaden är över 90%. Prognosen är dock starkt beroende av cancerens utbredning och hur aggressiv den är. Trots den goda prognosen leder sjukdomens vanlighet till att prostatacancer är en relativt vanlig dödsorsak; omkring 5% av svenska män avlider av prostatacancer. De flesta som dör av prostatacancer har metastaserad prostatacancer.

Det finns flera behandlingar för prostatacancer tillgängliga. Vilken behandling som blir aktuell beror på flera faktorer, men framför allt cancerens utbredning och aggressivitet, samt patientens ålder och samsjuklighet. En av grundpelarna för onkologisk behandling av prostatacancer är hormonell behandling. Prostatacancer är beroende av hormonet testosteron för att växa, och hormonell behandling kan ofta hålla canceren i schack under lång tid, även efter att den spridit sig. När hormonell behandling inte fungerar längre kallas prostatacancer för kastrationsresistent.

Källor: Nationella prostatacancerregistret (NPCR) <https://statistik.incanet.se/npcr/>,
Nationellt vårdprogram prostatacancer
<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/prostatacancer/vardprogram/>,
Cancerfonden <https://www.cancerfonden.se/om-cancer/cancersjukdomar/prostatacancer>

Total överlevnad har en rättfram definition som är okomplicerad att följa i svenska register. Definition av PFS är däremot mer utmanande. För PFS är händelser av intresse död oavsett orsak och progression. Det finns internationella rekommendationer om hur PFS bör följas upp och definieras i kliniska prövningar inom prostatacancer.⁴¹ I klinisk vardag är uppföljningen inte lika strikt, och en beskrivning av sjukdomsprogression behöver definieras utifrån befintlig information. Arbetsgruppen för NPCR/IPÖ prostatacancer tog fram information om progression baserat på tre olika aspekter, samt en definition som kombinerade samtliga aspekter. De tre definitionerna beskrivs nedan:

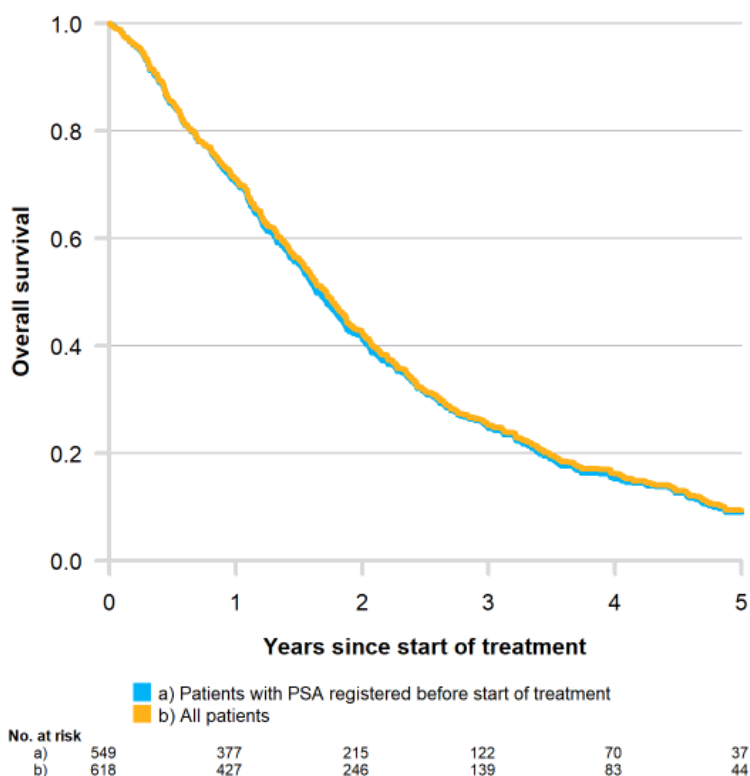
- PSA-progression: Händelse av intresse är död oavsett orsak eller prostata-specifikt antigen (PSA)-progress definierat som antingen
 - en minst 25 % stegring av PSA, samtidigt som PSA-värdet är >2 µg/L per liter, jämfört med nadir (lägsta PSA-värdet under aktuell läkemedelsbehandling som också är lägre än PSA innan behandlingsstart), eller
 - en minst 25 % stegring av PSA, samtidigt som PSA-värdet är >2 µg/L, minst 12 veckor efter behandlingsstart, jämfört med PSA-

⁴¹ Scher, HI och Morris, M och Stadler, WM et al 2016, Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; Apr 20;34(12):1402-18

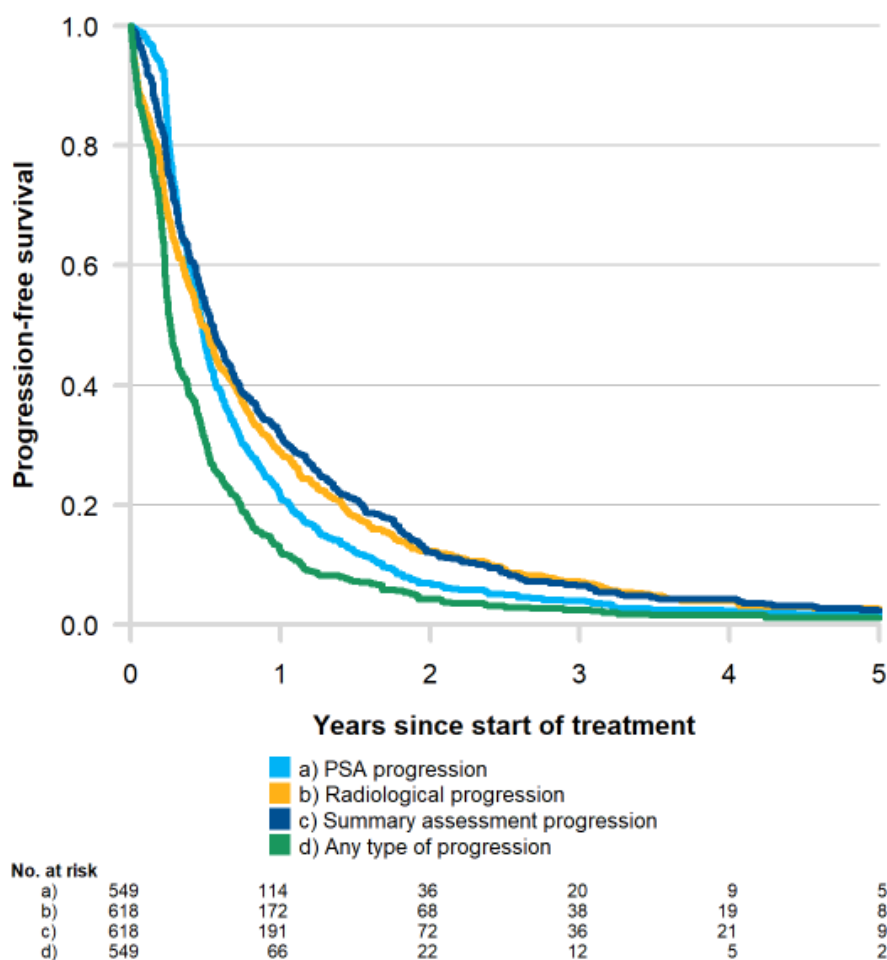
värdet innan behandlingsstart, för de där ingen minskning av PSA skett under aktuell läkemedelsbehandling

- Radiologisk progression: Händelse av intresse är död oavsett orsak eller radiologisk progress definierat som något av svarsalternativen “Progressiv sjukdom” eller “Blandad respons” på någon av lokalerna eller under sammanvägd bedömning i bilddiagnostikfliken i IPÖ.
- Progression enligt samlad bedömning: Händelse av intresse är död oavsett orsak eller svarsalternativet “Progressiv sjukdom” på frågan om sammantagen bedömning i kontakfliken i IPÖ.
- Någon typ av progression: Händelse av intresse är den första inträffade händelsen av död oavsett orsak eller någon av de ovanstående typerna av progress.

I pilotprojektet delades kurvor för PFS och OS för en exempelbehandling (läkemedel X) för patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (m1CRPC) i sen palliativ fas. Alla patienter hade inte information om PSA-värde innan behandlingsstart. Resultat som tog hänsyn till PSA-progression visades därför för en delmängd av alla patienter. Kurvorna visas i Figur 19 och Figur 20.



Figur 19. Total överlevnad (overall survival) för patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer som erhållit behandling X i andra linjen. Blå linje motsvarar patientgruppen med PSA-värde innan behandlingsstart och den gula linjen motsvarar hela patientgruppen. Källa: IPÖ Prostatacancer



Figur 20. Progressionsfri överlevnad (progression-free survival) för patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer som erhållit behandling X i 2:a linjen. Ljusblå linje representerar PSA-progression för patientgruppen med PSA-värde innan behandlingsstart, den gula linjen representerar radiologisk progression för hela patientgruppen, den mörkblå linjen representerar progression enligt samlad bedömning för hela patientgruppen och den gröna linjen representerar någon typ av progression för patientgruppen med PSA-värde innan behandlingsstart. Källa: IPÖ Prostatacancer

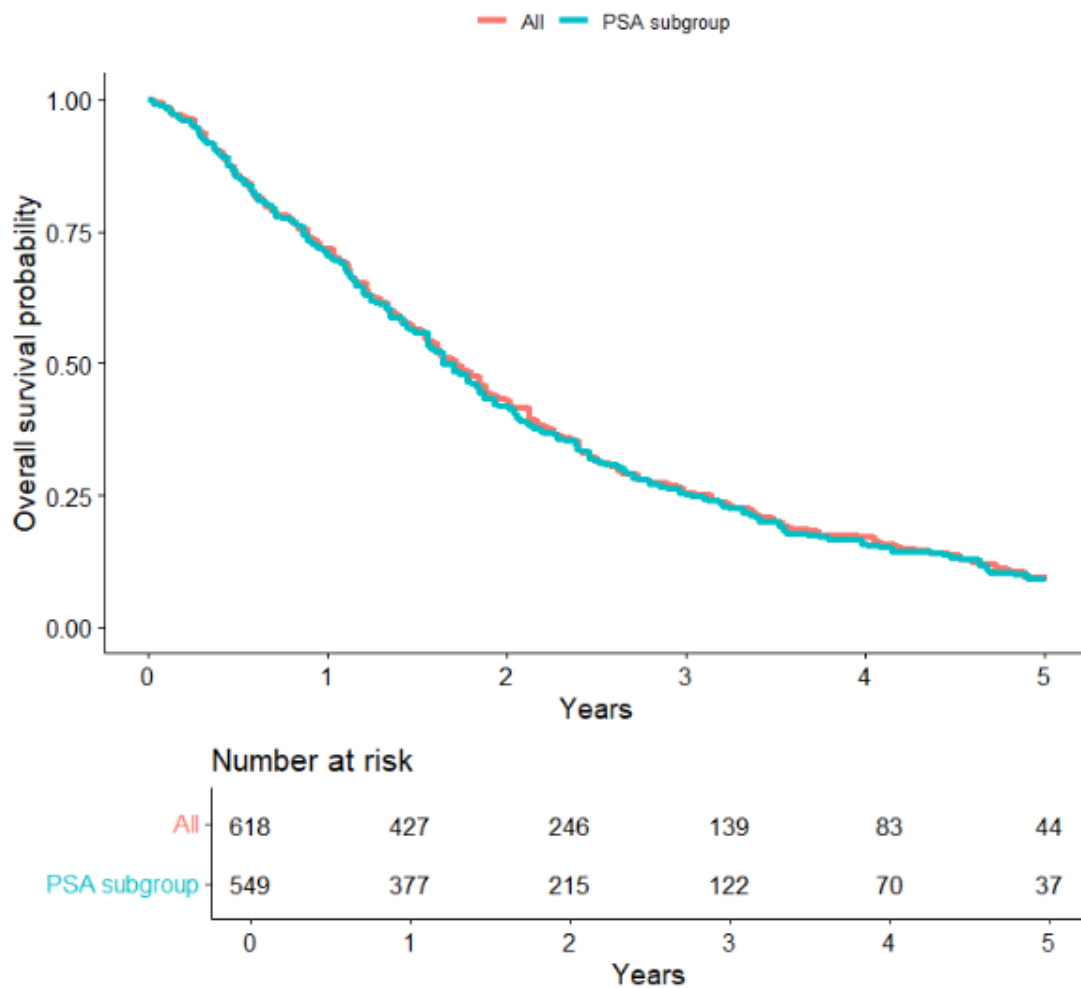
För att kunna anpassa parametriska modeller och extrapolera överlevnadskurvor behövs data på individnivå. Ett flertal algoritmer finns publicerade för att återskapa individdata från Kaplan-Meier-kurvor.^{42,43,44} En av algoritmerna finns tillgänglig i en webbaserad applikation, där man kan gå från bildextraktion till återskapande av

⁴² Guyot, P och Ades, AE och Ouwers, M et al, Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*. 2012; Feb 1:12:9.

⁴³ Rogula, B och Lozano-Ortega, G och Johnston, KA Method for Reconstructing Individual Patient Data From Kaplan-Meier Survival Curves That Incorporate Marked Censoring Times. *MDM Policy Pract*. 2022; Jan 31;7(1):23814683221077643.

⁴⁴ Liu, N och Zhou, Y och Lee, J. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2021; Jun 1;21(1):111.

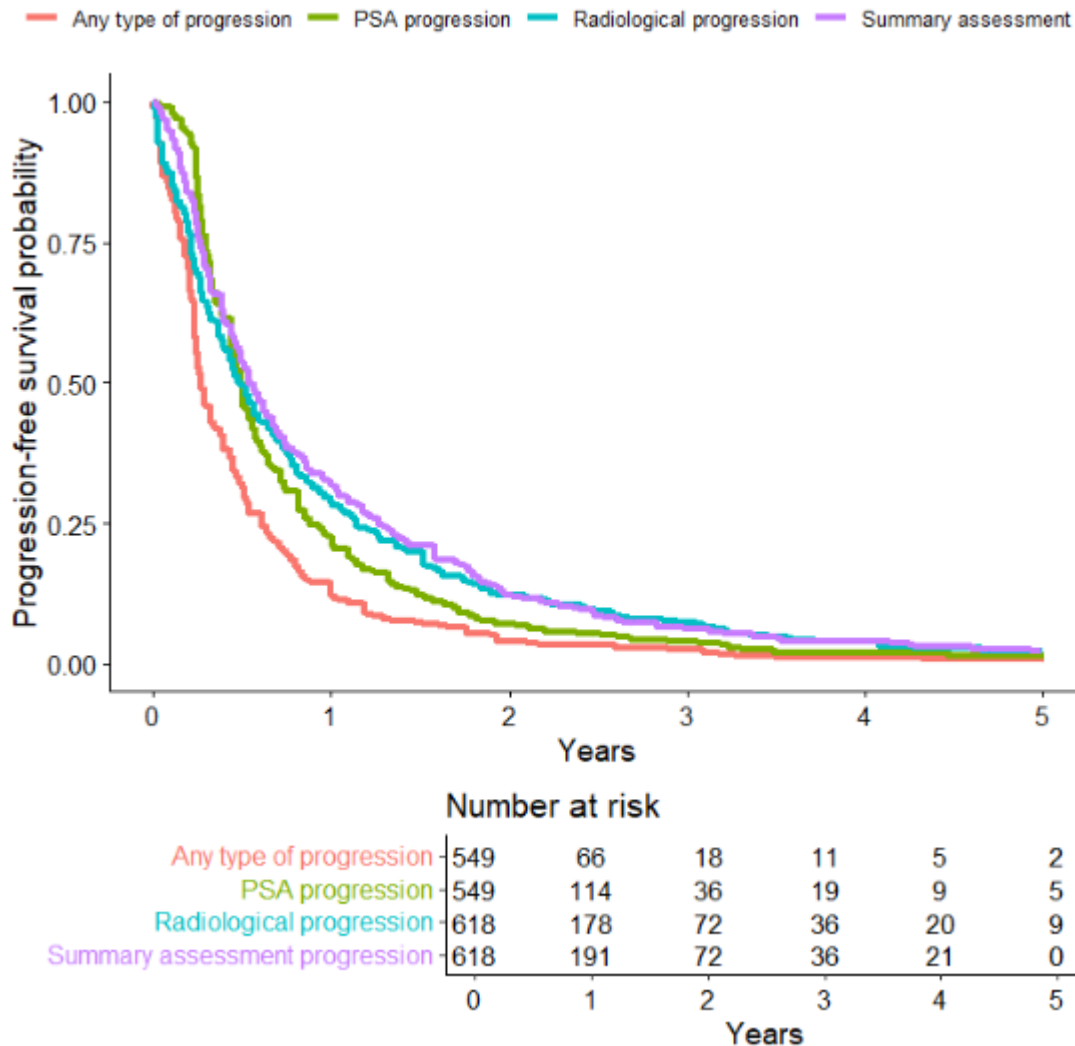
patientnivådata i ett steg.⁴⁵ TLV använde sig av denna applikation, och Kaplan-Meier-kurvorna för återskapade data visas i Figur 21 och Figur 22.



Figur 21. Total överlevnad (overall survival) baserad på återskapade patientnivådata. Turkos linje motsvarar patientgruppen med PSA-värde innan behandlingsstart och den röda motsvarar hela patientgruppen.

TLV kan på detta sätt ta emot utfallsanalyser av läkemedel som används i specifika patientgrupper i klinisk vardag, och sedan återskapa ett ungefärligt data som möjliggör vidare analys av kostnadseffektivitet.

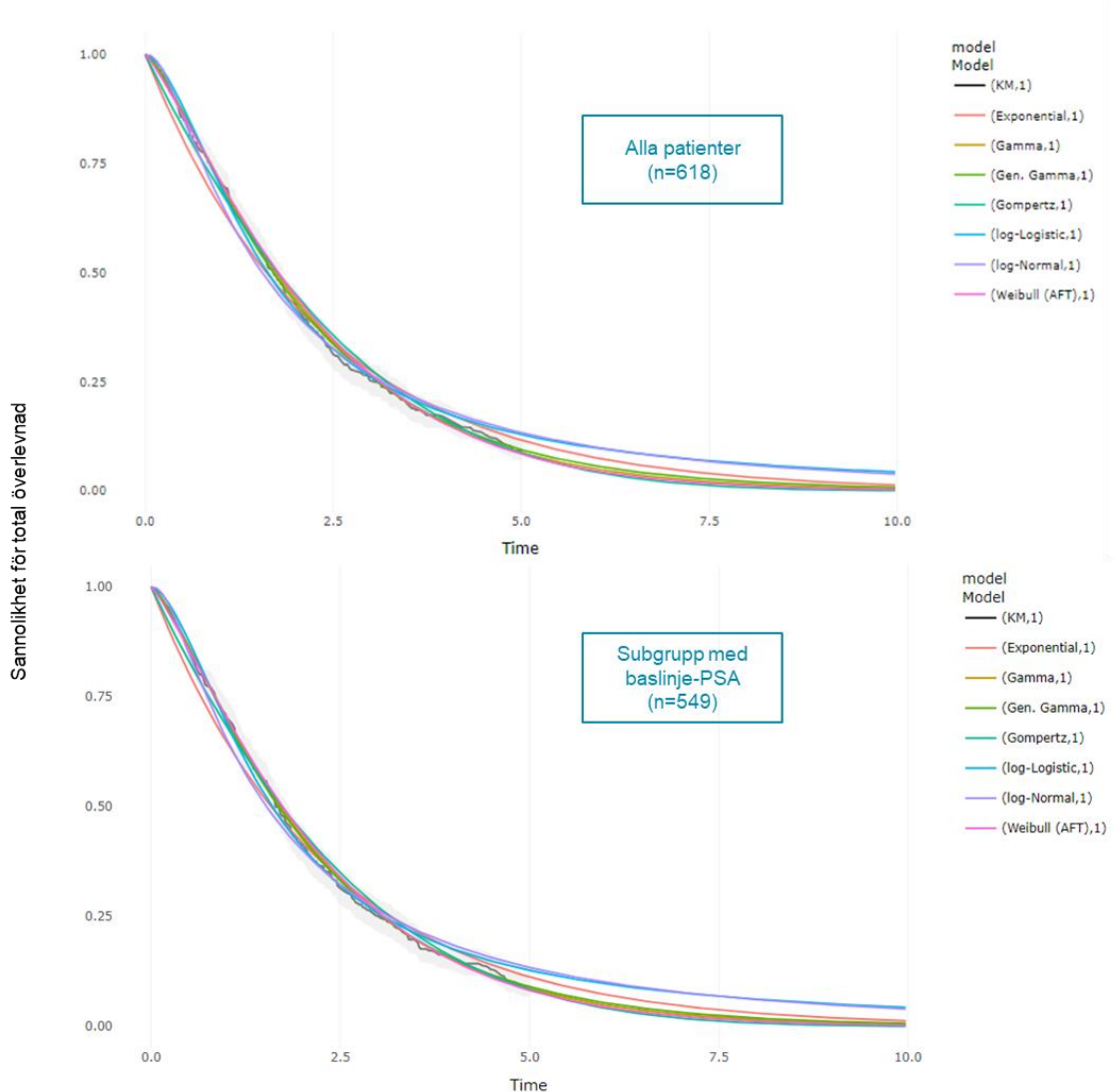
⁴⁵ <https://biostatistics.mdanderson.org/shinyapps/IPDfromKM/>



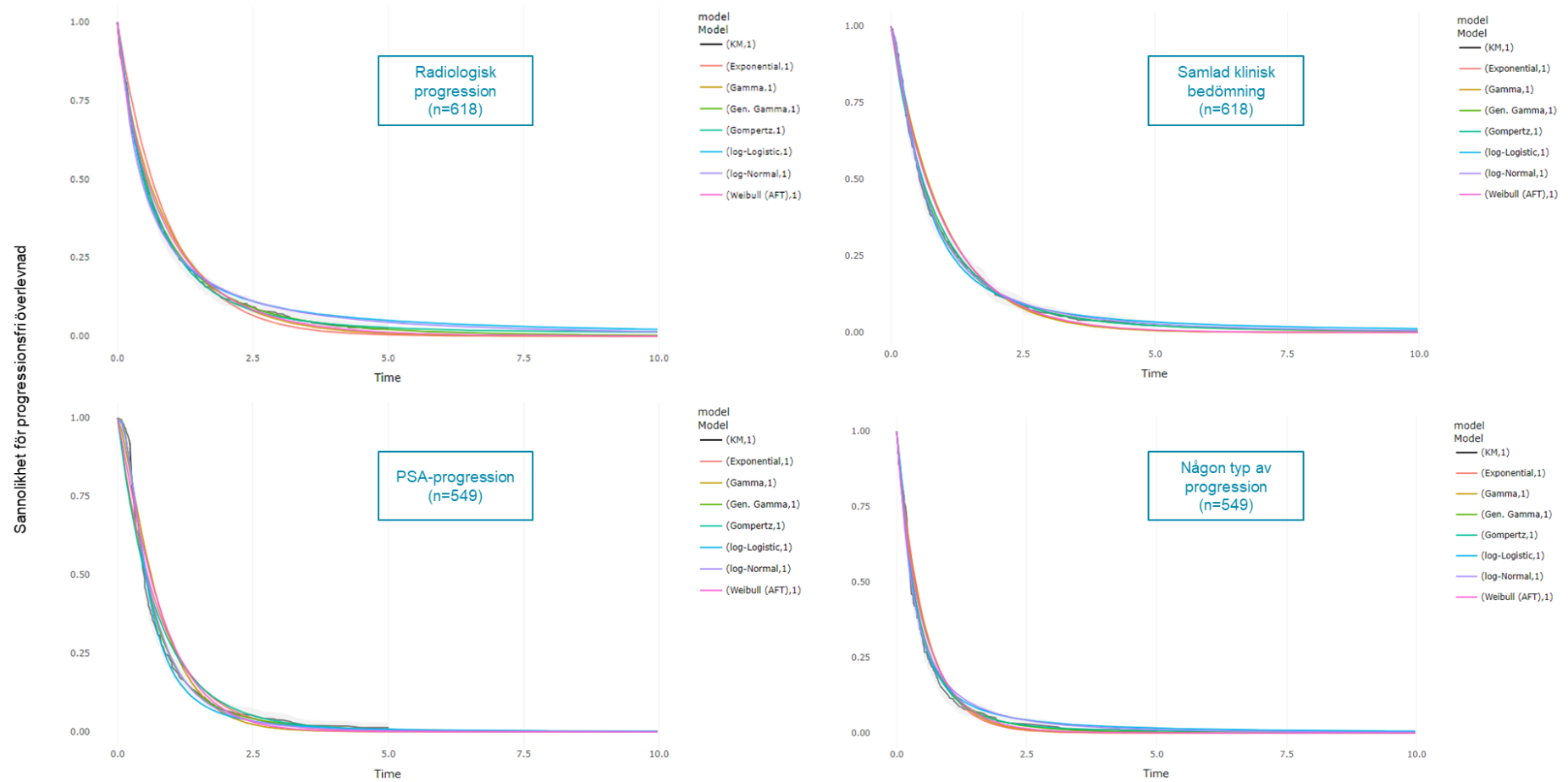
Figur 22. Progressionsfri överlevnad (progression-free survival) baserad på återskapade patientnivådata. Grön linje representerar PSA-progression för patientgruppen med PSA-värde innan behandlingsstart, den turkosa linjen representerar radiologisk progression för hela patientgruppen, den lila linjen representerar progression enligt samlad bedömning för hela patientgruppen och den röda linjen representerar någon typ av progression för patientgruppen med PSA-värde innan behandlingsstart.

För kostnadseffektivitetsanalysen används ett hypotetiskt jämförelsealternativ som genereras via en hasardkvot. Denna metod kan ibland användas i de hälsoekonomiska modeller som företagen skickar in till TLV, och då främst för de jämförelsealternativ som inte finns med i det sökande läkemedlets kliniska prövning. En hasardkvot för jämförelsealternativet kan komma från en enskild prövning eller kanske vanligare från en nätverksmetaanalys. Hasardkvoterna i sådana analyser utgår oftast från den äldre standardbehandlingen. Hasardkvoten för de nya läkemedlen ligger därmed under ett för mer effektiva behandlingar. Vid uppföljning är däremot situationen den motsatta – den gamla standardbehandlingen har ersatts med ett nytt läkemedel. Man kan då använda sig av en inverterad hasardkvot för att återskapa den hypotetiska kontrollarmen.

Första steget i modelleringen är att passa parametriska modeller till kurvorna för extrapolering. En mer detaljerad beskrivning av vanliga parametriska modeller för överlevnadsanalys finns i [bilagan](#). Vid ansökningstillfället är data ofta relativt omogna, i synnerhet för analysen av total överlevnad. I IPÖ NPCR:s uppföljningsdata är däremot data relativt sett mogna med lång uppföljningstid. I valet av parametrisk modell tar man hänsyn till statistiska tester över hur väl modellerna passar data (Akaike Information Criteria (AIC) och Bayesian Information Criteria (BIC)) men också en visuell bedömning. I figurerna nedan visas olika parametriska modeller för total överlevnad och de olika definitionerna av progressionsfri överlevnad (Figur 23 och Figur 24).



Figur 23. Parametriska modeller passade till total överlevnad (OS) för hela patientgruppen och subgruppen med baslinje-PSA. Tid på x-axeln mäts i år.



Figur 24. Parametriska modeller passade till progressionsfri överlevnad (PFS) för de olika definitionerna av progression. Tid på x-axeln mäts i år.

De modeller som valdes för analysen var log-logistisk för PFS (alla definitioner) och gamma för OS. Valet baserades framför allt på informationskriterier, då kurvorna visuellt var relativt lika. Även om informationskriterier skiljer något mellan de olika patientgrupperna och PFS-definitionerna valde TLV att använda samma modell för att kunna renodla effekten av definition av PFS i RWD på kostnadseffektivitetsanalyserna.

I pilotstudien används exempelvärden för läkemedelskostnader, kostnader för hälsotillstånd, livskvalitet och de hasardkvoter som används för att modellera ett jämförelsealternativ. Dessa och andra grundantaganden och ingångsvärden beskrivs i Tabell 8 och Tabell 9. Resultaten från analyserna med de olika definitionerna av progression visas i Tabell 10.

Tabell 8. Grundantaganden för kostnadseffektivitetsanalysen

Antagande	Värde
Cykellängd	28 dagar
Tidshorisont	10 år
Diskonteringsränta kostnader	3%
Diskonteringsränta QALYs	3%
Modell för extrapolering Läkemedel X PFS	log-logistisk
Modell för extrapolering Läkemedel X OS	gamma
Hasardkvot PFS	1,7
Hasardkvot OS	1,3
Hasardkvot appliceras över tiden:	5 år

Tabell 9. Ingångsvärden för kostnader och livskvalitet för kostnadseffektivitetsanalysen

	Läkemedel X	Jämförelsealternativ
Kostnad av läkemedel per cykel i pre-progression	20 000 kr	10 000 kr
Kostnad av resursförbrukning per cykel, pre-progression	3 000 kr	3 000 kr
Kostnad av resursförbrukning per cykel, progression	15 000 kr	15 000 kr
Kostnad för palliativ vård vid död	60 000 kr	60 000 kr
Livskvalitetsvikt i pre-progression	0,81	0,81
Livskvalitetsvikt i progression	0,78	0,78

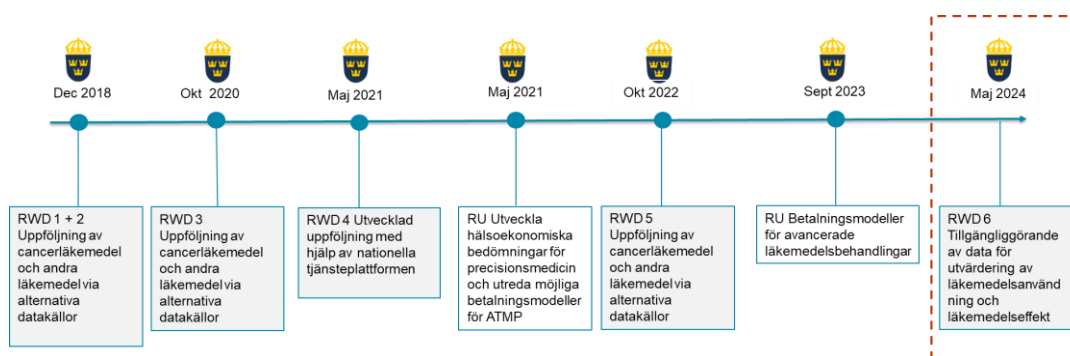
Tabell 10. Resultat av de hälsoekonomiska analyserna för olika definitioner av progressionsfri överlevnad (PFS). ICER = Incremental cost-effectiveness ratio (kostnadseffektivitetskvot)

Resultat av de hälsoekonomiska analyserna			
Radiologisk progression			
	Läkemedel X	Jämförelsealternativ	Skillnad
Läkemedelskostnad	303 000 kr	68 143 kr	234 858 kr
Kostnad för resursförbrukning	324 377 kr	336 184 kr	- 11 807 kr
Totala kostnader	637 372 kr	408 475 kr	228 897 kr
Totala kostnader, diskonterade	627 377 kr	404 327 kr	223 051 kr
QALYs	0,86	0,68	0,18
QALYs, diskonterade	0,85	0,67	0,17
ICER	1 284 611 kr		
Samlad klinisk bedömning			
	Läkemedel X	Jämförelsealternativ	Skillnad
Läkemedelskostnad	287 064 kr	73 682 kr	213 382 kr
Kostnad för resursförbrukning	328 481 kr	329 537 kr	- 1 056 kr
Totala kostnader	624 223 kr	407 399 kr	216 824 kr
Totala kostnader, diskonterade	615 545 kr	403 219 kr	212 326 kr
QALYs	0,85	0,68	0,17
QALYs, diskonterade	0,84	0,67	0,16
ICER	1 310 254 kr		
PSA-progression			
	Läkemedel X	Jämförelsealternativ	Skillnad
Läkemedelskostnad	205 309 kr	62 941 kr	142 368 kr
Kostnad för resursförbrukning	370 021 kr	336 834 kr	33 187 kr
Totala kostnader	582 555 kr	403 861 kr	178 694 kr
Totala kostnader, diskonterade	575 330 kr	399 775 kr	175 555 kr
QALYs	0,83	0,67	0,16
QALYs, diskonterade	0,82	0,66	0,16
ICER	1 130 853 kr		
Någon typ av progression			
	Läkemedel X	Jämförelsealternativ	Skillnad
Läkemedelskostnad	174 078 kr	40 180 kr	133 898 kr
Kostnad för resursförbrukning	388 805 kr	364 147 kr	24 657 kr
Totala kostnader	570 458 kr	408 408 kr	162 050 kr
Totala kostnader, diskonterade	562 883 kr	404 327 kr	158 556 kr
QALYs	0,83	0,67	0,16
QALYs, diskonterade	0,82	0,66	0,16
ICER	1 015 788 kr		

De olika definitionerna av PFS ger i den förenklade analysen skillnader i diskonterade QALYs om cirka 0,16-0,17, och skillnad i kostnader mellan cirka 160 000 kr och 220 000 kr. De resulterande ICERs beräknas till mellan 1 och 1,3 miljoner kr per QALY. Skillnader i ICER av den storleksordningen kan skifta TLV:s antagande om ett läkemedels kostnadseffektivitet. Analyserna visar att utfallsdefinitioner, i det här exemplet hur progression definieras, i RWD kan ha stor påverkan på TLV:s uppföljningsanalyser. Detta förutsätter att TLV har ett gott samarbete med kliniska experter i de register som samlar denna data för att myndigheten ska få tillgång till data och för att kunna få ta del av den kliniska expertis som finns hos registerhållarna för att göra relevanta uppföljningsanalyser.

4 Diskussion

I tidigare rapporter har TLV undersökt behovet av metoder och datakällor i syfte att kunna understödja en utveckling av VBP. Målet med utvecklingen är att säkerställa att läkemedel är kostnadseffektiva under hela livscykeln. TLV har också haft regeringsuppdrag för att utreda möjliga betalningsmodeller för ATMP-läkemedel och avancerade läkemedelsbehandlingar riktade mot sällsynta sjukdomar. I de fall dessa betalningsmodeller är utfallsbaserade är RWD en grundförutsättning för att de ska kunna användas. Därutöver har TLV pågående uppdrag att åstadkomma besparingar eller minska läkemedelskostnadernas ökningstakt. Att följa upp läkemedelsbehandling i klinisk vardag är en aspekt av hur TLV kan bidra till en långsiktigt hållbar finansiering av läkemedel. Detta kan vara kopplat till användning, effekt eller hur många relevanta alternativ som föreligger. Samtidigt ska TLV verka för att Sverige har en god tillgång till innovativa behandlingar. Vårdgivare, betalare och patienter har ett gemensamt intresse i att ha tillgång till nya och effektiva läkemedel till en rimlig kostnad – samt att läkemedel ska ge den kliniska effekt som man antagit.



Det genomgående temat i TLV:s rapportering av dessa tidigare regeringsuppdrag har varit behovet av vissa grundläggande nationella hälsodatakällor som saknas idag framför allt primärvård, rekvisitionsläkemedel inklusive administrationer av sjuksköterskor och inte enbart läkare, registrering av förskrivningsorsak och ett register för laboratedata. Det finns även behov att förbättra täckningsgraden i existerande hälsodataregister, exempelvis är täckningsgraden för registrerade behandlingsåtgärder låg i Patientregistret. I frånvaro av, eller vid bristande kvalitet på, sådan data finns det svårigheter att beskriva användningen av läkemedel och den patientgrupp läkemedlet behandlar. Utmaningarna finns i ännu högre grad vid frågeställningar om huruvida behandlingen ger den kliniska effekt som förutsattes vid beslut om subvention. Det är även en utmaning att få åtkomst till data i tid eftersom data ofta är utspridd på olika källor som vardera har olika beslutsvägar. Det finns ingen central nod som beslutar om tillgång till data. Informationsmängder från olika källor behöver ofta länkas samman vilket bidrar till långa ledtider. Detta är särskilt en utmaning med data från kvalitetsregister eller liknande. Dessa aspekter har genomgående belysts som en utmaning i de olika pilotstudier som redovisats i TLV:s tidigare rapporter som initierats av forskare inom akademien.

Nya hälsodataregister och RWD om rekvisitionsläkemedel är på väg

Flera av dessa brister i datatillgång kan i relativ närtid komma att åtgärdas. Inom några år kommer ordinationsorsak på recept att introduceras (NLL). Socialstyrelsen lämnade en rapport med förslag att ändra sina föreskrifter för att stärka insamlingen av rekvisitionsläkemedel på substans(ATC-7)-nivå.⁴⁶ Det pågår flera utredningar för att förbättra tillgången till hälsodata kopplat till primärvård och rekvisitionsläkemedel. Utredningarna arbetar bland annat med att det ska bli möjligt att skapa ett primärvårdsregister och ett rekvisitionsläkemedelsregister. Det finns även en utredning som lagt förslag om att säkerställa så kallad interoperabilitet i datadelning mellan myndigheter (SOU 2023:96). Detta är en förutsättning för att data effektivt ska kunna delas och tolkas för att kunna användas för utvärdering och uppföljning. Dessa förbättringar kommer sammantaget att avsevärt stärka möjligheterna till både uppföljning av gamla läkemedel och utvärderingen av nya läkemedel. För att TLV ska kunna dra full nytta av ny och existerande hälsodata behöver emellertid myndigheten få förutsättningar att hantera känsliga individuppgifter. I nuläget kan TLV inte få tillgång till känsliga hälsodata.

Andra datakällor är fortfarande viktiga för TLV:s möjlighet att använda RWD vid utvärdering och uppföljning; det finns behov av att utveckla samverkan mellan olika aktörer för att kunna dra nytta av dessa

Även om nya nationella hälsodatakällor tas fram är det fortfarande en utmaning att kunna utvärdera och följa upp klinisk effekt av behandling. För att kunna närma sig kunskap om effekt kommer andra datakällor att vara nödvändiga. Det gäller information som finns i journaler eller som samlas in av kvalitetsregister. För att kunna närma sig kunskap om behandlingsresultat kommer information från kvalitetsregister eller IPÖ vara nödvändigt. En fördel med dessa datakällor är att de registrerar sjukdomsrelevant information på ett strukturerat sätt och att registreringen utförs av de som producerar vården. Det är på så sätt kliniskt relevant information som registreras och registreringen görs av experter på området. I kontrast skulle det i nuläget vara både resurskrävande och utmanande att utifrån journaldata definiera patientkaraktäristika, riskfaktorer, behandlingar och utfall som behövs för effektuppföljning. TLV är därför även fortsatt beroende av samarbeten med registerhållare, kliniska experter och akademi för utförandet av komplexa studier. Användningen av data i kvalitetsregister och liknande kräver dock i varje enskilt fall godkännande av respektive register.

Uppföljning av utfall i klinisk vardag kan vara ett komplext arbete där TLV är beroende av registerhållares samarbetsvilja och utvecklingsarbete

Värdet av den kunskapen - om både data och den sjukdom som följs - hos datainsamlare exemplifieras i TLV:s pilotsamarbete med IPÖ för prostatacancer. Där utförde registerkonstellationen ett eget arbete med att definiera patientutfall som är relevanta för kliniska studier och kostnadseffektivitetsmodellering. TLV fick

⁴⁶ Socialstyrelsen, Förstärka insamlingen av uppgifter om rekvisitionsläkemedel till patientregistret, februari 2024; <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2024-2-8959.pdf>

möjlighet att ta del av aggregerade patientutfall analyserade med ett urval av relevanta definitioner. Detta samarbete gav TLV möjlighet att undersöka vilka konsekvenser som utfallsdefinitioner i data från klinisk vardag skulle kunna ha på kostnadseffektivitetsbedömningar. En sådan typ av läkemedelsuppföljning som innehåller beskrivningar om patientutfall är beroende av många olika faktorer. Ur TLV:s intresse vid uppföljning vid cancersjukdomar behöver information om sen sjukdom fångas i ett register, och där uppfattar TLV att IPÖ för närvarande är det mest välfungerande systemet.

IPÖ finns i nuläget bara för åtta cancerdiagnoser vilket begränsar de möjliga patientgrupper som kan följas. En beskrivande analys kräver också en hög täckningsgrad för att vara representativt för det utfall man vill beskriva. Den höga täckningsgraden krävs inte bara i fråga om huruvida patienterna återfinns i registret utan även om relevant information registreras vid relevanta tillfällen. Här kan datakvalitet och täckningsgrad hållas hög för viss information genom exempelvis automatöverföring av laboratorievärden. För samarbetsexemplet med IPÖ prostatacancer skulle exempelvis automatisk överföring av PSA-tester vara värdefullt och möjliggöra att en större andel av patientgruppen skulle kunna utvärderas på dessa kriterier. Förutom att data finns och håller tillräckligt hög kvalitet måste TLV även kunna få tillgång till informationen i registren. Detta kan i sin tur bero på vilka resurser som finns hos registret i fråga. TLV ser, likt i tidigare rapporter, att det är viktigt att finansiering säkerställs för implementering av IPÖ för att trygga automatisk överföring av data med god kvalitet till kvalitetsregister inom cancerområdet.⁴⁷

Nästa steg

Vi har i denna rapport visat olika verktyg och analyser som TLV tagit fram baserat på tillgängliga data. Fokus har därmed legat på att definiera metoder och utveckla analys- och presentationsformat som möjliggör en bredare och mer systematisk uppföljning av läkemedel, och det skiljer sig därmed i viss mån från tidigare rapporter. Arbetet med att följa upp utvecklingen på läkemedelsmarknaden och de beslut TLV fattar är en löpande uppgift. Samtidigt är marknadsförutsättningarna som regel mycket varierande över tid och mellan sjukdomsområden. Vissa uppföljningar lämpar sig för applikationer som kontinuerligt uppdateras över tid, andra uppföljningar görs bäst vid vissa riktade tillfällen. Det är ett omfattande arbete att initiera uppföljningar och uppdatera dessa över tid så att de är korrekta och relevanta. Alla områden har sina egenheter, så även om man har tagit fram generella verktyg och applikationer behöver de justeras givet rådande omständigheter. När nya datakällor finns tillgängliga – som innehåller exempelvis rekvisitionsläkemedelsdata, primärvårdsdata eller information om ordinationsorsak – behöver uppföljningsanalyserna också uppdateras för att på bästa sätt ta vara på den information som genereras. För information som inte finns tillgänglig i nationella hälsodataregister, exempelvis data från kvalitetsregister, behöver TLV dessutom knyta kontakter med registerhållare och verka för kunskap om registrens innehåll och användbarhet för frågeställningar relevanta för TLV.

⁴⁷ Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Uppföljning med hjälp av alternativa datakällor med fokus på cancer. Oktober 2022,

TLV behöver vara en relevant samarbetspartner för dessa register för att tillsammans verka för god tillgång till effektiva läkemedel till en rimlig kostnad över tid.

TLV behöver arbeta med en bredare och mer systematisk uppföljning av läkemedelsanvändning men även läkemedelseffekt vid användning i klinisk vardag. Detta gäller för den bredare marknaden likväl som för enskilda subventionsbeslut. För att göra det krävs ett kontinuerligt arbete med metodutveckling och omvärldsanalys för att på bästa sätt lära känna de förutsättningar som finns gällande datakällor, analysmetoder och initiativ från andra relevanta myndigheter och länder. Utvecklingen inom EHDS skulle potentiellt sett kunna ha positiv påverkan på TLV:s möjligheter till uppföljningsanalyser. För att arbetet ska nå sin fulla potential är också möjligheten för myndigheten att hantera känsliga individdata en central fråga.

Ett utökat uppföljningsarbete blir också mer effektivt om interna data kan fångas på ett strukturerat sätt, gärna med semantisk interoperabilitet mot externa datakällor. Ett löpande arbete krävs också för att hålla analyser och marknadsöversikter relevanta och korrekta, då läkemedelsmarknaden är ständigt föränderlig med tillkommande indikationer, nya konkurrenter och patentutgångar.

TLV ser att det fortsatta arbetet med att göra data tillgängligt för uppföljning av läkemedelsanvändning och läkemedelseffekter innefattar att:

Utveckla kunskap om och relationer med andra datakällor än Nationella hälsodataregister.

Utöka kapacitet att genomföra bred och systematisk uppföljning av läkemedelsanvändning.

Utreda vilka förutsättningar som krävs för att TLV ska kunna hantera känslig individdata.

Fortsatt verka för metodutveckling, omvärldsbevakning och akademi- och myndighetssamarbete för att följa och driva användbarhet av RWD och RWE.

Referenser

Alvebratt, C och H. Vikman, H, och M. Hjelm Eriksson, M et al. P. Stattin och I. Franck Lissbrant, Time difference in retrieving clinical information in Patient-overview Prostate Cancer compared to electronic health records. *Scandinavian Journal of Urology*. 2022; vol. 56, nr 2, pp. 95-101, 2022.

Cramer, A och Roy, A och Burrell, A et al., Medication compliance and persistence: terminology and definitions, *Value in Health*. 2008; 2008 Jan-Feb;11(1):44-7.

Canada's drug and health technology agency (CADTH), Guidance for reporting real-world evidence, May 2023, <https://www.cadth.ca/guidance-reporting-real-world-evidence>

European Medicines Agency (EMA), Heads of Medicines Agency, Data quality framework for EU medicines framework, 2023-10-30, https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/regulatory-procedural-guideline/data-quality-framework-eu-medicines-regulation_en_1.pdf

European Parliament, Legislative Train Schedule, Proposal for a regulation of the European Health Data Space, 2024-03-20, <https://www.europarl.europa.eu/legislative-train/theme-promoting-our-european-way-of-life/file-european-health-data-space>

Europeiska kommissionen, 2022-05-03, Legislative proposal med syfte att etablera en European Health Data Space (EHDS); Europaparlamentets och rådets förordning om ett europeiskt hälsodataområde, 2022/0140 (COD) (dokument 1)

Guyot, P och Ades, AE och Ouwens, M et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*. 2012; Feb 1:12:9.

Johansson, P och Jonéus, P och Langenskiöld, S. Study protocol for a comparative effectiveness evaluation of abiraterone acetate against enzalutamide: a longitudinal study based on Swedish administrative registers. *BMJ Open*. 2021; 25;11(10):e052610

Johansson, P och Jonéus, P och Langenskiöld, S. Causal inferences and real-world evidence: A comparative effectiveness evaluation of abiraterone acetate against enzalutamide. *PLoS One*. 2023, Oct 26;18(10):e0293000

Liu, N och Zhou, Y och Lee, J. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2021; Jun 1;21(1):111.

National institute for health and care excellence (NICE), NICE real-world evidence framework (ECD9), June 2022,

<https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/chapter/overview>

Regeringskansliet, FP 2021/22:FPM97, Förordning om det europeiska hälsodataområdet, 2022-06-03,

<https://www.regeringen.se/contentassets/e6d66fa78a2549e09509e6cb4d4f7a6c/fakta-pm-97-om-det-europeiska-halsodataområdet.pdf>

Rogula, B och Lozano-Ortega, G och Johnston, KA Method for Reconstructing Individual Patient Data From Kaplan-Meier Survival Curves That Incorporate Marked Censoring Times. *MDM Policy Pract.* 2022; Jan 31;7(1):23814683221077643.

Scher, HI och Morris, M och Stadler, WM et al 2016, Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *Journal of Clinical Oncology.* 2016; Apr 20;34(12):1402-18

Socialstyrelsen, Socialstyrelsen och European Health Data Space (EHDS), (1369/2023), <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2023-12-8908.pdf>

Socialstyrelsen, Förstärka insamlingen av uppgifter om rekvisitionsläkemedel till patientregistret, februari 2024;

<https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2024-2-8959.pdf>

Sveriges Kommuner och Regioner (SKR), Yttrande, PM Europeiska kommissionens förslag till Europaparlamentets och Rådets förordning om det europeiska hälsodataområdet, COM(2022) 197, dnr 22/00673, 2022-08-19

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Kostnadsutveckling och långsiktigt hållbar finansiering av läkemedel, juni 2022,

https://www.tlv.se/download/18.44f7b5b9188b9ee8d79186e9/1688720483937/rap230615_%20kostnadsutveckling_och_langsiktigt_hallbar_finansiering_av_lakemedel.pdf

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Uppföljning med hjälp av alternativa datakällor med fokus på cancer, oktober 2022,

<https://www.tlv.se/publikationer/publikationer/2022-10-03-uppfoljning-med-hjalp-av-alternativa-datakallor-med-fokus-pa-cancer---oktober-2022.html>

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Utvecklad uppföljning med hjälp av data från exempelvis nationella tjänsteplattformen, maj 2021,

<https://www.tlv.se/download/18.3e9921517917d3f143d715e/1620992148350/utvecklad-uppfoljning-med-hjalp-av-data-fran-exempelvis-nationella-tjansteplattformen.pdf>

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel via alternativa datakällor, oktober 2020,
https://www.tlv.se/download/18.2fb232d9174ba11bd5bb0054/1601626715921/uppfoljning_av_cancerlakemedel_och_andra_lakemedel_via_alternativa_datakallor.pdf

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Uppföljning av läkemedelsanvändning och behandlingseffekter i klinisk vardag, december 2018,
<https://www.tlv.se/publikationer/publikationer/2019-08-29-uppfoljning-av-lakemedelsanvandning-och-behandlingseffekter-i-klinisk-vardag.html>

Bilaga

Extrapolering av överlevnadsanalyser inom onkologi

Överlevnadsdata är av central betydelse när det gäller utfall vid onkologistudier och användningen av dessa i kostnadseffektivitetsmodeller. Denna överlevnadsdata kan komma från kliniska prövningar, registerdata eller andra källor.

I en överlevnadsanalys mäts tidsintervallet mellan händelser, vanligtvis från randomisering till sjukdomsprogression eller död i en klinisk studie. En händelse behöver med andra ord inte vara registrerad död utan vilken definierad händelse som helst. Det är vanligt att en del av deltagarna i studien inte når händelsen under studietiden, till exempel att individen inte progredierat i sin sjukdom eller inte avlidit under studietiden, eller på grund av att uppföljning av individen saknas av andra skäl vilket medför att data inte är komplett. Alla patienterna i en studie har ofta inte hunnit dö vid tidpunkten för subventionsansökan. Vid dessa tillfällen censureras dessa individer vid deras sist observerade tidpunkt. För att kunna använda denna typ av inkomplett överlevnadsdata i hälsoekonomiska modeller måste den oftast extrapoleras under en mycket längre tidshorisont än den tidsperiod som den kliniska studien omfattade.

Kaplan-Meier-överlevnadskurvor används vanligtvis för att beräkna den observerade överlevnaden i en population över studieperioden, inklusive censurerade individer där man inte observerat händelsen. Parametriska modeller, som även de kan hantera censurerade individer, används däremot för att extrapolera överlevnadsdata bortom den observerade uppföljningstiden. Med hjälp av denna metodik kan man modellera överlevnad på lång sikt, ofta med det livstidsperspektiv som är vanligt i onkologimodeller.

De olika parametriska modellerna skiljer sig åt i termer av deras funktionella former och egenskaper, vilket påverkar deras lämplighet för att modellera överlevnad baserat på den tillgängliga patientnivådatan. I Tabell S1 nedan visas en översikt över några av de vanligaste parametriska modellerna och deras för- och nackdelar.

Tabell S1. Vanliga parametriska modeller vid överlevnadsanalys

Modell	Beskrivning	Fördelar/Nackdelar
Exponential modell	Antar en konstant risk för händelse (t.ex. död) över tiden. Används när risken för händelsen är konstant och oberoende av tiden. Kan endast användas när	Fördelar: Enkel att använda och förstå, särskilt lämplig när överlevnadstider är konstanta över tiden. Nackdelar: Begränsad flexibilitet, eftersom den antar en konstant risk över tiden, vilket kanske inte återspeglar komplexiteten i verkliga överlevnadsdata.

	proportionell risk föreligger	
Weibull modell	Tillåter risken för händelsen att öka eller minska över tiden, men ej byta riktning. Används när risken för händelsen förändras över tiden, vilket kan vara vanligt i medicinska sammanhang.	<i>Fördelar:</i> Ger möjlighet till varierande risk över tiden, vilket kan passa bättre för data med accelererande eller avtagande risk över tiden. <i>Nackdelar:</i> Kräver att riskfunktionen följer en specifik form, den passar inte bra för överlevnadskurvor med flera toppar eller platåer, eftersom den antar en enda topp eller dal vilket kan vara en begränsning i vissa situationer.
Gompertz modell	Används när risken för händelsen ökar exponentiellt med tiden, vilket gör den användbar för modellering av åldersrelaterad dödlighet. Kan endast användas när proportionell risk föreligger.	<i>Fördelar:</i> Passar bra för att modellera ökande risk med åldern, vilket kan vara relevant för vissa onkologiska sjukdomar. <i>Nackdelar:</i> Kan vara svårare att tolka och använda i vissa sammanhang, och kräver noggrann bedömning av dess lämplighet för den specifika situationen.
Log-normal modell	Antar att logaritmen av överlevnadstiden följer en normalfördelning. Den är lämplig för modellering av överlevnadskurvor med en lång svans	<i>Fördelar:</i> Användbar för att modellera överlevnadstider som är log-normal fördelade, vilket kan förekomma i vissa situationer. <i>Nackdelar:</i> Kan vara känslig för avvikelser från antagandet om log-normal fördelning, vilket kan påverka dess tillförlitlighet.
Log-logistisk modell	Tillåter ökande eller minskande faror över tiden, vilket gör den användbar för modellering av överlevnadsdata med en uppstignings- och avtagningsfas.	<i>Fördelar:</i> Ger flexibilitet genom att kunna modellera både ökande och avtagande risk över tiden. <i>Nackdelar:</i> Kan inte passa bra för överlevnadskurvor med flera toppar eller platåer, eftersom den antar en enda topp eller dal.