

# Räkna med register och randomisera mera!

Inför pragmatiska, registerbaserade, randomiserade prövningar  
i svensk rutinsjukvård

Martin Neovius och Joakim Ramsberg

September 2013

Rapport från SNS forskningsprogram



SNS är en politiskt oberoende ideell förening som genom forskning, möten och bokutgivning bidrar till att beslutsfattare i politik, offentlig förvaltning och näringsliv kan fatta välgrundade beslut baserade på vetenskap och saklig analys.

SNS, Jakobsbergsgatan 18, Box 5629, SE-114 86 Stockholm, Tel +46 8 507 025 00, [info@sns.se](mailto:info@sns.se), [www.sns.se](http://www.sns.se)

## **Författare**

*Martin Neovius* är docent i epidemiologi och forskare vid Karolinska institutet, Institutionen för medicin, Enheten för klinisk epidemiologi. [Martin.Neovius@ki.se](mailto:Martin.Neovius@ki.se)

*Joakim Ramsberg* är disputerad nationalekonom och är anknuten forskare vid Karolinska Institutet, Institutionen för lärande, informatik, management och etik (LIME), Medical Management Centrum. Han arbetar som vetenskapligt ansvarig vid Myndigheten för vårdanalys. [joakimram@gmail.com](mailto:joakimram@gmail.com)

## **Referensgrupp**

Nedanstående företag, organisationer och myndigheter representeras i referensgruppen genom angivna medarbetare. Ordförande är Michael Sohlman.

Nadia Bracken och Anna Brodowsky, AbbVie

Birgitta Karpesjö, Apotekarsocieteten

Eva Fernvall, Apoteket AB

Suzanne Håkansson och Martin Henriksson, AstraZeneca

Thomas Broberg, Finansdepartementet

Johan Christenson, HealthCap

Anna Käll, Janssen-Cilag AB

Anders Blanck, LIF – De forskande läkemedelsföretagen

Susanne Baltzer och Lars Dagerholt, Läkemedelsverket

Billie Pettersson och Jacob Tellgren, Merck Sharp & Dohme

Erik Fahlbeck, Näringsdepartementet

Johan Brun och Kerstin Falck, Pfizer

Bo Claesson, Sveriges kommuner och landsting

Magnus Thyberg, Stockholms läns landsting

Pontus Johansson, Socialdepartementet

Maarten Sengers, Socialstyrelsen

Stefan Odeberg, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Maria Landgren och Jenni Nordborg, VINNOVA

## **Granskning**

Värdefulla synpunkter har lämnats av ledamöter i referensgruppen samt av särskilt utsedda granskare: *Martin Henriksson*, fil.dr, hälsoekonom vid AstraZeneca, och *Bertil Lindahl*, forskningsstrateg Nationella Kvalitetsregister och professor vid Uppsala kliniska forskningscentrum

## Förord

Innan nya läkemedel introduceras i vården görs en bedömning av deras värde. Denna bedömning baseras i huvudsak på resultat i kliniska prövningar. Men hur blir det när ett läkemedel används i verkligheten, av många olika patienter under lång tid? Vilka värden skapas då för den enskilda patienten, vården och samhällsekonomin? Om detta vet vi förvånansvärt lite. Innebörden är att många beslut som rör användning av läkemedel bygger på bristfällig kunskap. SNS forskningsprogram *Värdet av nya läkemedel* syftar till att påvisa vägar till en mer effektiv läkemedelsanvändning.

Arbetet bedrivs stegvis. I februari 2013 presenterades fem studier som undersökte värdet av läkemedel genom att utgå från olika terapiområden: bröstcancer, leukemi, diabetes, reumatoid artrit och höga blodfetter. För vart och ett av dessa områden gjordes empiriska studier för att dels utveckla och pröva analysmetoder, dels göra illustrativa beräkningar av viktiga läkemedels värden och kostnader. En gemensam ansats var att fånga värden över en längre tidsperiod, när läkemedlen använts i rutinsjukvården. En övergripande slutsats var att bristande uppföljning och kunskapsspridning kan medföra stora välfärd förluster när nya läkemedel inte används på ett optimalt sätt. Det kan gälla både under- och överanvändning. Studierna visade också hur vi i Sverige skulle kunna minska osäkerheten om värdet av nya läkemedel genom att bättre utnyttja våra omfattande register.

Föreliggande rapport är en av sex som går vidare genom att ta upp var sin specifik policyfråga: Vad betyder läkemedelsinnovationer ur ett övergripande perspektiv? Hur bör värdering, beslut och implementering av nya läkemedel gå till? Hur kan regionala skillnader i upptag och användning av läkemedel förklaras? Hur kan analyser av registerdata ge ny kunskap om läkemedelsrelaterad sjuklighet? Kan pragmatiska, registerbaserade randomiserade prövningar i rutinsjukvården ge bättre uppföljningsinformation? För vilka slag av läkemedel vore det rimligt att patienten själv betalar?

De sex studierna presenteras under maj-oktober 2013. (Såväl dessa som de tidigare rapporterna finns förtecknade i slutet av denna skrift). En sammanfattande slutrapport publiceras i november. Läs gärna mer på SNS hemsida: [www.sns.se](http://www.sns.se)

Arbetet har kunnat genomföras tack vare ekonomiskt bidrag från följande företag, myndigheter och organisationer: AbbVie, Apotekarsocieteten, Apoteket AB, AstraZeneca, HealthCap, Janssen-Cilag AB, LIF, Läkemedelsverket, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Sveriges Kommuner och Landsting, Stockholms läns landsting och VINNOVA.

Värdefulla synpunkter har lämnats av projektets referensgrupp. Ett särskilt tack framförs till för ändamålet utsedda granskare av preliminära rapportversioner. Varken granskarna eller referensgruppen ansvarar dock för studiernas innehåll. För analys, slutsatser och förslag svarar helt och hållet de olika studiernas författare. SNS som organisation tar inte ställning till dessa. SNS har som uppdrag att initiera och presentera forskningsbaserade analyser av viktiga samhällsfrågor.

Stockholm i september 2013

Göran Arvidsson  
forskningsledare SNS

## Sammanfattning

Sjukvården måste ha tillgång till bättre kunskapsunderlag för beslut om vilka behandlingsmetoder som ska användas. Rätt utnyttjade kan kvalitetsregistren i kombination med andra datakällor ge tillgång till bättre information, dessutom på ett kostnadseffektivt sätt.

Pragmatiska, registerbaserade, randomiserade prövningar i rutinsjukvården innebär att patienter i den "vanliga" sjukvården lottas till alternativa behandlingar. Utfallet av behandlingen följs sedan upp i ett redan existerande register med patientdata. Detta innebär att det dels går att följa patienterna i den normala vårdssituationen - till skillnad från den ofta konstlade situationen i traditionella randomiserade studier- och dels att kostnaderna blir förhållandevis låga, även för stora studier.

Pragmatiska randomiserade prövningar inbäddade i register kan därmed utgöra ett viktigt komplement till evidens från traditionella fas-3-prövningar och observationsstudier efter läkemedelslansering. Denna typ av studier skapar möjligheter till bättre beslutsfattande och effektivare vård.

Vår genomgång tyder på att det finns en stor potential för sådana studier. Vi behandlar i huvudsak frågan om en effektiv kunskapsgenerering i samband med läkemedel, men samma resonemang gäller interventioner inom vården generellt.

Utifrån våra analyser drar vi ett antal policyslutsatser:

1. När nya behandlingar införs ska det finnas en plan för hur dessa ska utvärderas på ett systematiskt (och kostnadseffektivt) sätt.
2. Genomför förslaget om en ny finansieringsform för klinisk behandlingsforskning som presenterats av Vetenskapsrådet och VINNOVA för att finansiera en expansion av pragmatiska randomiserade prövningar genomförda inbäddade i kvalitetsregister.
3. Till dess det finns enhetliga journaldata bör ansvariga myndigheter arbeta för att öka möjligheterna att samköra data ur olika register, men med fortsatt fokus på att minimera risken för upplevt integritetsintrång. Detta är särskilt viktigt för att öka möjligheterna att studera effektivitetsfrågor.
4. Det finns potential för utökat internationellt samarbete på det här området. Mycket av den kunskap som behövs, till exempel rörande relativ effekt, kan tas fram gemensamt mellan flera länder.

## Faktaruta

Pragmatisk, registerbaserad, randomiserad prövning
<b>Vad?</b> <p><b>Randomiserad prövning:</b> Jämförande studie av alternativa behandlingsstrategier för att avgöra vilken behandling som är bäst avseende ett eller flera förspecificerade utfall för ett visst hälsotillstånd.</p> <p><b>Pragmatisk, randomiserad prövning:</b> Jämförande studie av kliniskt relevanta behandlingsalternativ i rutinsjukvård i en relativt oselecterad grupp patienter, där studiens resultat kommer att påverka framtida patienters behandling.(1, 2)</p> <p><b>Registerberikning:</b> Nyttjande av rutinmässigt insamlade data från svenska myndigheters register, vilka går att koppla till patienterna i en randomiserad prövning via personnummer.</p>
<b>Hur?</b> <p><b>Behandling:</b> Fördelning av de alternativa behandlingsstrategierna över inkluderade patienter sker genom randomisering (lottning).</p> <p><b>Datainsamling:</b> Datainsamling sker inom ramen för den rutinmässiga inmatningen av kliniska data i kvalitetsregister, samt via länkning till register vid exempelvis Socialstyrelsen och Försäkringskassan.(3-5)</p>
<b>Varför?</b> <p><b>Evidensgrad:</b> Randomiserade studier görs för att de ger den starkaste graden av evidens avseende olika behandlingsstrategiers effekt.</p> <p><b>Kostnad:</b> Randomiserade studier är oftast kostsamma, men kostnaden kan sänkas genom patientrekrytering och randomisering i rutinsjukvården kombinerat med datainsamling via kvalitetsregister och andra rikstäckande hälsoregister.(5, 6) Denna typ av datainsamling möjliggör också långa uppföljningstider, vilket traditionella studier sällan har råd med.</p> <p><b>Generaliserbarhet:</b> Genom att genomföra randomiserade prövningar i rutinsjukvården är chansen stor att generaliserbarheten av resultaten förbättras eftersom patientgrupperna som rekryteras är de som sedan berörs av studieresultaten.(1, 2, 5-7) I traditionella kliniska prövningar används ofta strikta inklusions- och exklusionskriterier, vilket gör att studiepopulationerna skiljer sig från patientpopulationerna som sedan ska behandlas i verkligheten.</p>

## 1. Kunskap och effektivitet

Även lång tid efter att en intervention har börjat användas i hälso- och sjukvården saknas det ofta kunskap om effekt och säkerhet jämfört med relevanta alternativ. (1) Det innebär att behandlingsbeslut till viss del blir godtyckliga då begränsad kunskap finns om vilken intervention som ger bäst effekt, risk-nytta-balans eller kostnadseffektivitet. Den samhälleliga avkastningen (i betydelsen hur mycket hälsa eller värde för patienterna som skapas) på de resurser vi lägger på sjukvård är därmed ofta oklar både för sjukvården som helhet och för enskilda interventioner.

Hälsa är högt prioriterat av såväl individer som samhället, både som "konsumtionsvara" och som investering. Varje år spenderar vi i Sverige hundratals miljarder kronor på hälso- och sjukvård. År 2010 kostade hälso- och sjukvården sammanlagt 318 miljarder kronor, motsvarande 9,6 procent av BNP, enligt SCB:s hälsoräkenskaper. (8) Det är förstås alltid viktigt att de gemensamma resurserna används på bästa sätt. Det ter sig dock särskilt angeläget inom sjukvården eftersom det rör sig om en så stor andel av resurserna och de flesta bedömare är överens om att det är nödvändigt att vården ökar sin produktivitet (se t ex (9)). Det finns många aspekter av effektivitet och hur den kan höjas som skulle vara värda att belysa (t ex incitament), men att använda resurserna effektivt är lättare sagt än gjort utan kunskap om vilka interventioner som fungerar i verksamheten.

Vi argumenterar i den här rapporten för att, som komplement till befintliga randomiserade prövningsprogram och observationsstudier, oftare utnyttja möjligheten att randomisera patienter i rutinsjukvården för att sedan sköta all eller en stor del av uppföljningen via framförallt register. (3, 5, 7) Detta skulle kunna generera högkvalitativ evidens om effekt, säkerhet och kostnad i den kliniska verkligheten som en bieffekt av den dagliga sjukvården, troligen i stor skala och till en kraftigt reducerad kostnad jämfört med traditionella randomiserade prövningar. (5, 6)

Vi kommer först att argumentera för att det finns goda skäl till att sjukvården ska ha tillgång till optimal information inför beslut, och att den idag inte har det. Vi kommer i första hand att fokusera på läkemedel, vilket är ett särskilt intressant område i det här avseendet, men resonemangen är giltiga för alla typer av interventioner. Efter detta presenterar vi den pragmatiska registerbaserade randomiserade studiedesignen (1, 2, 5, 7) och identifierar de viktigaste möjligheterna och hindren för sådana studier. Vi avslutar med en diskussion och policyslutsatser.

## 2. För lite eller otillförlitlig information leder ofta till fel beslut

Varje dag fattas en myriad stora och små beslut i hälso- och sjukvården. Dessa beslut är baserade på någon uppfattning om fördelar och nackdelar med de olika alternativ som finns tillhands. Om det finns flera behandlingsalternativ är som regel bara ett av dem det bästa med hänsyn till olika faktorer, medan de andra alternativen vore felval. Om informationen om de olika alternativens konsekvenser är osäker eller felaktig ökar risken att beslutsfattaren väljer fel alternativ. Värdet av att ha tillgång till god information kan därför också sägas motsvara kostnaden av att leva med osäkerhet.

Den förväntade kostnaden av osäkerhet kan kvantifieras som *sannolikheten att fatta fel beslut baserat på den tillgängliga informationen* multiplicerat med *nyttoförlusten av det felaktiga beslutet*. Information är värdefull just för att den minskar den förväntade kostnaden av osäkerhet genom att minska sannolikheten att fatta fel beslut.

Det är lätt att dra slutsatsen att mer information alltid är bättre. Om det är helt utan kostnad att skaffa och hantera ytterligare information är det också så, men som regel har information en kostnad. Därför måste värdet av den ytterligare informationen vägas mot kostnaden för att få den. Åtminstone teoretiskt finns det således en *optimal* mängd information i varje beslutssituation.(10)

Sammanfattningsvis konstaterar vi att utan optimalt beslutsunderlag är det risk för felaktiga beslut och felallokering av resurser, det vill säga ineffektivitet i resursutnyttjandet. Ju mer bristfällig information, desto större är den risken.

### 3. Vården saknar ofta information

För många insatser i hälso- och sjukvården finns det mycket begränsat med information. Även lång tid efter att en intervention har börjat användas saknas det ofta kunskap om effekt och säkerhet jämfört med relevanta alternativ.

Ett slående exempel är de dyra TNF-hämmarna som används mot bland annat reumatoid artrit. (11) Det är nu 14 år sedan de lanserades på den svenska marknaden. Med en årlig försäljning på över 2 miljarder kronor och 10 000-tals behandlade patienter per år är det den enskilt mest kostsamma läkemedelsgruppen i Sverige. Säkerhetsuppföljningen av dessa preparat har varit välstrukturerad genom systematisk datainsamling via kvalitetsregister och utfallsmätning via registerlänkning. (12) Dock finns det fortfarande stora kunskapsluckor rörande relativ effekt och kostnadseffektivitet, eftersom nästan inga randomiserade direkt jämförande *head-to-head*-studier genomförts. Det är oklart vilket av flera olika tillgängliga alternativ som är det bästa i en rad olika kliniskt relevanta situationer. En bråkdel av det årliga försäljningsvärdet skulle räcka för att finansiera mycket omfattande registerbaserade randomiserade studier.

Samma brist på kunskap har dokumenterats inom en rad andra områden, medicinska och kirurgiska såväl som andra, och det kvarstår osäkerhet om vilket preparat eller vilka metoder som är bäst av de idag tillgängliga alternativen. (1, 7, 13) Ett tecken på detta är att Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) fått i uppdrag av regeringen att identifiera interventioner inom hälso- och sjukvården vars effekter det saknas tillräcklig kunskap om. Sedan starten 2010 har till idag 565 kunskapsluckor registrerats i en databas på SBU:s hemsida ([www.sbu.se](http://www.sbu.se)). Några exempel kan listas:

- Läkemedelsbehandling vid sömnbesvär
- Nedkylning efter hävt hjärtstopp
- Syrgasbehandling vid akut koronärt syndrom
- Akut insulinbehandling vid diabetes och akut kranskärlssjukdom samt förhöjt blodglukos
- Typ av antibiotikaprofylax vid implantat av permanent pacemaker.

Många av metoderna som uppvisar kunskapsluckor har använts i årtal, ibland decennier, uppenbarligen utan att det gjorts någon vetenskaplig utvärdering med hög evidensgrad av effekten.

SBU:s brittiska motsvarighet NICE har en databas med kunskapsluckor, DUET, som är ännu större än SBU:s. Bara på infektionsområdet finns t ex 206 listade kunskapsluckor (<http://www.library.nhs.uk/duets/>).

### **3.1. Läkemedel är särskilt intressant**

Det som sagts ovan gäller sjukvården generellt, men läkemedel är av flera skäl ett särskilt intressant område. Läkemedel står för en stor del av sjukvårdens kostnader (>10 procent) och troligen en ännu större del av effekten.

En annan aspekt som gör läkemedel intressanta gäller sättet som sjukvården får kunskap om effekter och biverkningar i olika patientpopulationer. Det första att notera är att kunskapsinhämtandet är mer reglerat vad gäller läkemedel än för någon annan insatsvara i sjukvårdsproduktionen. Andra typer av behandling, diagnostik eller hur vården ska organiseras är mycket mindre reglerat. Bland annat till följd av detta finns det mer information om läkemedel än om andra interventioner som används i vården. Det primära målet med informationen om just läkemedel är också väldigt specifikt: att kunna bedöma om relationen mellan nytta och risk är rimlig givet sjukdomens svårighetsgrad, vilket är vad som krävs för att få tillstånd att marknadsföra läkemedlet. För att bedöma detta räcker det ofta med placebokontrollerade studier vilket gör dessa vanliga som underlag för att få ett läkemedel godkänt.(1)

Studier som jämför med en annan aktiv behandling, så kallade *head-to-head*-studier, är mer ovanliga i regulatoriska sammanhang. De är dessutom betydligt dyrare eftersom större studier behövs då den förväntade effektskillnaden är mindre. Dock är informationen från placebokontrollerade studier inte alltid relevant för patienter, behandlande läkare eller beslutsfattare på olika nivåer.(1, 2) Dessa grupper tenderar att vara mer intresserade av att veta hur ett nytt preparats effekter, biverkningar och kostnader förhåller sig till nuvarande standardbehandling. Det har gjort att direkt jämförande studier i allt större uträkning är nödvändiga för att komma in på marknaden efter registreringen. Även i regulatoriska sammanhang börjar direkt jämförande studier bli vanligare.

Den andra säregna aspekten av kunskapsinhämtningen för läkemedel är att man i stor utsträckning förlitar sig på att de företag som forskar fram och sedan säljer läkemedlen själva ska ta fram nästan all relevant information. År 2000 investerade läkemedelsindustrin 4,1 miljarder USD i prövningsverksamhet i USA, medan den största statliga finansiären, National Institutes of Health (NIH), investerade 850 miljoner USD.(1) Således stod tillverkarna för en mycket stor del av prövningsfinansieringen, samtidigt som myndigheternas krav drev företagen att prioritera placebokontrollerade studier.

Det framstår som nödvändigt att de som forskar fram produkterna står för någon – troligen en betydande – andel av kunskapsgenereringen. Det kan ibland vara instruktivt att tänka på läkemedel inte så mycket som en kemiskt framställd vara, utan snarare som kunskap i form av ett piller eller substans: kunskap om vad just den här blandningen av beståndsdelar får för effekter i människokroppen. Det läkemedelsindustrin säljer är alltså i själva verket förpackad kunskap. Men det måste ändå inte vara *all* kunskap som kommer därifrån och det finns olika tänkbara rollfördelningar.(14)

Läkemedelsindustrin bedriver kommersiell verksamhet och dess incitament är inte alltid desamma som gäller för samhället i stort. Industrin kan till exempel förväntas ta fram minsta möjliga mängd information om ett läkemedel som behövs för att få produkten godkänd, subventionerad och såld. Från samhällets synvinkel hade det ibland varit bättre med mer eller annan information. Det är inte säkert att den information som är av störst värde för vården/samhället är densamma som den som är av störst värde för industrin.

Efter lanseringen av en produkt är det inte säkert att det kommer någon mer information från randomiserade studier, trots att det är vissa frågor om bland annat effekt jämfört med kliniskt relevanta alternativ, effekt i subgrupper och effekt i patientsegment som exkluderades ur prövningarna, som går att besvara först då läkemedlet används.

En minst lika stor (och lika obesvarad) fråga är läkemedlets säkerhet. De kliniska prövningar som ligger till grund för registrering är nästan alltid utformade för att visa skillnad (eller likhet) i effekt, vilket oftast handlar om ganska stora effekter som uppkommer på kort tid. Säkerhetsaspekten handlar om relativt, eller mycket, ovanliga händelser som inte sällan tar lång tid att utvecklas, exempelvis cancer.

På läkemedelsområdet saknas även ofta kunskap om vilka behandlingar som är bäst när de två första alternativen prövats (den så kallade tredje linjens behandlingsalternativ) då detta är en marknadsposition som företagen generellt är mindre intresserade av. Vad gäller exempelvis läkemedel som används mot depression saknades i stort sett information om effekterna av att använda antidepressiva läkemedel i en sekvens tills amerikanska myndigheter finansierade en studie som undersökte just den frågan. (15)

Ett annat problem är att läkemedel ofta utvecklas parallellt baserat på något genombrott i den grundläggande medicinska forskningen. Flera företag forskar då samtidigt mot samma mål. Det är inte möjligt eller ens tillåtet att innan registrering genomföra prövningar där dessa produkter jämförs med varandra. Ibland anses det sedan oetiskt att göra studier efter lanseringen. Än då är läkemedlen efter lanseringen många gånger tänkta som substitut och vården måste göra ett val mellan dem. Efter lanseringen har tillverkarna dessutom begränsat intresse av att genomföra direkt jämförande prövningar. Sådana studier kostar väldigt mycket och har som regel stor risk att misslyckas i betydelsen att inte kunna visa någon fördel för den egna behandlingen. Det vanliga är därför att de inte görs.

Vården har ett betydande ansvar för kunskapsgenerering. Patienterna och sjukvårdpersonalen som deltar i fas 2-, 3- och 4-studier finns i vården (fast studierna primärt drivs av företagen). Sjukvården har ett stort ansvar för att rapportera biverkningar efter lansering. Många gånger utvecklar vården själv kunskapen om hur läkemedlen bäst ska användas och hittar nya indikationer. En del av detta sker dock utan någon större systematik och med en uppenbar risk för *eminence based medicine*: *“repeating the same mistake over and over again, with increasing confidence”*. (16) Det finns naturligtvis många exempel på både randomiserade och observationella studier som initierats av vården, men det besvärande faktum att så mycket är okänt om särskilt effekt och kostnads-effektivitet även lång tid efter lanseringen av många läkemedel kvarstår. (1)

Viss information tar lång tid att få fram (t ex överlevnad och långtidsbiverkningar inom cancer), vilket gör att lanseringen av produkter dröjer längre om industrin åläggs att ta fram den på förhand. Det skulle få som konsekvens att produkten blir dyrare (högre kostnad för läkemedelsprövningar + kortare effektiv patenttid = dyrare) alternativt bedöms som olönsam och läggs ner redan på utvecklingsstadiet. Det finns även en kostnad i form av förlorad hälsa om det var så att produkten faktiskt hade den önskvärda effekten. Om det är värt att göra studien och vänta med lanseringen beror på kostnaden av osäkerhet i det specifika fallet enligt diskussionen ovan. Om vården själv tar fram kunskapen om långtidseffekter parallellt med den rutinmässiga användningen blir produkten inte dyrare att köpa.

### ***3.2. Kunskap måste genereras även efter lansering***

Det finns således starka argument för att fortsätta generera kunskap om ett läkemedels effekter även efter att det har lanserats och börjat användas i rutinsjukvården. Men systematisk utvärdering av interventioner sker endast i begränsad utsträckning idag; utvärdering av framförallt säkerhet sker i viss utsträckning via tillverkande läkemedels- eller medicinteknikföretag, ofta efter ålägganden från regulatoriska myndigheter, samt via vissa kvalitetsregister drivna av professionen.

Frågan ur ett samhällsperspektiv är om industrin eller vården är mest effektiv vad gäller att ta fram kunskap om effekt och biverkningar i klinisk vardag och på lång sikt. Svaret är inte givet. Information är inte gratis i något av fallen. Om läkemedelsindustrin forskar fram informationen hamnar kostnaden i dess priskalkyler. Om industrin inte kan ta betalt för informationen så blir ”kostnaden” uteblivna innovationer.

Vanliga läkemedelsprövningar i form av interventionsstudier är mycket dyra, enligt vissa beräkningar över 40 000 USD per patient. (17) Observationsstudier är generellt sett betydligt billigare, men de kan vara otillräckliga eftersom evidensen från sådana studier oftast är svagare. Prövningarna ger dock inte alltid rätt information och det finns en risk för *bias* på grund av att företagen inte har samma mål med informationen som vården. Industrin har å andra sidan ett stort kunnande om läkemedelsprövningar och starka incitament att arbeta kostnadseffektivt. Vården har möjligen en svagare incitamentsstruktur, men har å andra sidan tillgång till patienter och ett stort kliniskt kunnande.

Den generella regeln är att värdet av ny information ska vara större än kostnaden för att skaffa informationen. Detta upphör inte att gälla när ett läkemedel lanseras. Är det då sämre avkastning på kunskap som inhämtas när produkten väl lanserats? Det skulle i så fall kunna förklara den lägre aktivitetsnivån vad gäller kunskapsgenerering efter lansering. Om det är kostsamt att skaffa information blir det mer sällan värt kostnaden att minska osäkerheten.

Vi vill argumentera för att det inte måste vara dyrare efter lansering; tvärtom kan det vara billigare och samtidigt ge mycket värdefull information.

#### **4. Förslag: Pragmatiska, registerbaserade, randomiserade prövningar i svensk rutinsjukvård kan revolutionera kunskapsgenereringen**

Kunskap om hur läkemedel fungerar i verkligheten är avgörande för evidensbaserad sjukvård. Samma behov kan identifieras för kirurgiska ingrepp och andra vårdinsatser. Stora satsningar görs redan på expansion av observationsstudier, inte minst baserade på data ur kvalitetsregister, för att generera information. Nedan ger vi ett förslag för att öka kunskap som kan användas för att förbättra vården: att expandera användningen av pragmatiska, registerbaserade, randomiserade prövningar i sjukvården.(3, 5, 7)

Att tillfredsställa de kunskapsbehov som diskuterats är varken gratis eller enkelt. En kraftfull expansion av så kallade pragmatiska prövningar (1, 2, 7, 18) (ibland kallade ”*praktiska prövningar*”(1) eller ”*effectiveness trials*”(19)) framstår som en möjlig väg att gå.

Pragmatiska, registerbaserade, randomiserade prövningar i rutinsjukvården innebär att patienter i den ”vanliga” sjukvården lottas till alternativa behandlingar.(7) Behandlingsutfallet följs sedan i redan existerande register med patientdata.(3-5, 7) Detta innebär att det går att följa patienterna i den normala vårdsituationen (till skillnad från den ofta konstlade situationen i en traditionell randomiserad studie) och att kostnaderna blir förhållandevis låga på grund av att behandlingen ändå skulle ges och data ändå samlas in. Data genererade genom sådana prövningar skulle kunna komplettera de randomiserade och observationella studier som genomförs idag.

Redan år 2003 beskrev Tunis *et al* att de utbredda gapen i evidensbaserad kunskap var ett tecken på systematiska brister i mekanismen för evidensgenerering i USA. De föreslog att USA borde skapa en infrastruktur för att genomföra pragmatiska prövningar inom sjukvårdssystemet.(1) Deras förslag var delvis baserat på en publikation av Schwartz & Lellouch från drygt 30 år (!) tidigare.(18)

Syftet med pragmatiska prövningar är att generera kunskap som krävs för att ta ett välgrundat kliniskt beslut. Egenskaperna hos en pragmatisk prövning beskrevs av Tunis *et al* i fem punkter:

1. **Relevanta jämförelsealternativ – med potential att ändra riktlinjer för klinisk handläggning**  
I stället för placebojämförelser bör aktiva interventioner ställas mot varandra.
2. **Bred population – för att spegla patientgruppen som berörs av evidensläget**  
Patientpopulationen som undersöks bör spegla bredden av patienter i klinisk praxis. Detta i motsats till traditionella fas-3-prövningar som använder strikta inklusions- och exklusionskriterier för att renodla studiepopulationen.
3. **Heterogena ”settings”**  
Patienter bör rekryteras från enheter där de faktiskt får behandling. Detta kontrasterar mot traditionella kliniska prövningar, vilka generellt sett bedrivs vid universitetskliniker med en högre resursintensitet än den verklighet som interventionerna sedan i huvudsak kan komma att implementeras i.
4. **Bred utfallspalette**  
Utfallsdata som samlas in bör reflektera inte bara dödlighet, sjuklighet och sjukdomsspecifika mått, utan även utfall som livskvalitet och kostnader.
5. **Lång uppföljning**  
För att kunna bedöma effekter på bland annat dödlighet, ovanliga biverkningar och kostnadseffektivitet behövs betydligt längre uppföljning än vad som idag är standard.

## 5. Hinder och möjligheter

År 2001 publicerade Smith & Chalmers en artikel i *British Medical Journal (BMJ)* om sin vision för den medicinska forskningen i det nya århundradet. (13) De önskade dels enkel tillgång till högkvalitativa översikter för olika interventioner, dels strömlinjeformad rekrytering till randomiserade prövningar som del i rutinsjukvården närhelst det råder osäkerhet om behandlingsval.

Tillgången till systematiska översikter är numera god, men pragmatiska prövningar i rutinsjukvården är fortsatt ovanliga. Istället finns många exempel på nära nog irrelevanta jämförelser med placebo, och studier utförda i homogena patientpopulationer som inte speglar verklighetens målgrupp. (1)

Varför har det blivit så? Det finns såväl praktiska som tekniska, byråkratiska och ekonomiska hinder som bromsar expansionen av pragmatiska prövningar. Tunis *et al* framhöll 2003 i *Journal of the American Medical Association (JAMA)* att det måste byggas en infrastruktur för hälsodata som underlättar genomförandet av pragmatiska prövningar. (1) I Sverige finns det idag en jämförelsevis god sådan infrastruktur för många sjukdomar, vilket underlättar en expansion. Framförallt finns tillgång till nationella hälsodatabaser för hela befolkningen och rikstäckande kvalitetsregister för ett antal vårdåtgärder/-områden. Den typen av infrastruktur för hälsodata sänker dramatiskt kostnaden för datainsamling för såväl pragmatiska prövningar som observationella studier. De flesta länder saknar en sådan infrastruktur och Sverige har härvidlag närmast unika förutsättningar.

### 5.1 Hinder

Många hinder kvarstår för en expansion av pragmatiska registerbaserade prövningar. Nedan diskuteras några av dessa hinder.

#### 5.1.1 Det saknas relevanta register i många fall

Som vi nämnt ovan har Sverige internationellt sett god tillgång till register. År 2010 fanns det 73 nationella kvalitetsregister plus 27 så kallade registerkandidater som täcker in ett brett panorama av vårdområden, allt från proteser till diabetes och HIV (se bilaga 1). Dessutom finns det sex hälsodatabaser: cancerregistret, läkemedelsregistret, patientregistret, medicinska födelseregistret, tandhälsoregistren och registret för kommunal sjukvård till äldre och personer med funktionsnedsättning.

Hälsodatabaser är lagreglerade och vårdgivare är skyldiga att rapportera in till dem. De har därför i det närmaste komplett täckning på sina områden (även om det finns brister framförallt i privata vårdgivares inrapportering) och har dessutom långa tidsserier. Hälsodatabaser omfattar däremot inte hela sjukvården. Det saknas idag författningsstöd att samla in data från primärvården och för icke-läkarinsatser i den specialiserade öppenvården. Detta är ett problem eftersom cirka hälften av alla läkarbesök i öppenvården sker i primärvården. (20) Vidare innehåller inte alltid hälsodatabaser information om sjukdomsspecifika hälsoutfallsmått och kan därför ibland vara otillräckliga för att studera behandlingen av en specifik sjukdom.

Kvalitetsregistren är å andra sidan ofta mer lämpade för att följa behandlingen av en viss sjukdom utifrån hälsoutfall, men är vidhäftade med andra begränsningar:

- Det 100-tal register som finns täcker endast en dryg fjärdedel av sjukvårdskostnaderna i Sverige. (21) För många vårdingrepp och vårdområden finns inga register. Det finns t ex inget primärvårdsregister.
- Vissa kvalitetsregister håller mycket hög kvalitet och är av internationell toppklass, men många har inte alls denna höga kvalitet vad gäller täckningsgrad, datakvalitet, aktualitet och relevanta mått.
- Det kan vara svårt att få tillgång till data ur kvalitetsregistren. Det primära syftet med kvalitetsregistren (enligt patientdatalagen) är kontinuerlig verksamhetsförbättring i sjukvården och registerhållarna är inte alltid villiga, eller har möjlighet, att lämna ut data till forskning och andra ändamål.

### *5.1.2 Kostnad – vem ska betala?*

Ett uppenbart hinder för expansion av pragmatiska prövningar i svensk rutinsjukvård är finansieringsfrågan. Jämfört med traditionella randomiserade prövningar har pragmatiska registerbaserade prövningar betydligt lägre förväntade kostnader, men de är givetvis inte gratis.

Pragmatiska prövningar kommer ofrånkomligen att åtminstone initialt öka sjukvårdens kostnader. Kostnadsökningar i rutinsjukvården uppkommer genom bland annat implementering av randomiseringssystem, tidsåtgång för inhämtning av informerat samtycke och diskussion kring osäkerhet om interventioners effekt (som idag kanske inte berörs), samt utbildning av läkare och annan sjukvårdspersonal som involveras. Riks- eller länstäckande pragmatiska prövningar kräver dessutom såväl administrativa som analytiska resurser (biostatistiker, epidemiologer, hälsoekonomer). En sådan organisation måste byggas upp och bemannas, om den inte redan finns inom sjukdomsområdet.

Finansieringen av läkemedelsprövningar bärs traditionellt av läkemedelsindustrin och det blir en utmaning att rucka på denna ordning. Fast vi noterar att kostnaden i slutändan förstås bärs av de som köper läkemedel eftersom läkemedelsindustrin inte har någon annan inkomstkälla som kan finansiera denna typ av verksamhet.

### *5.1.3 Regler och principer för forskning måste reformeras*

För närvarande kan det vara förenligt med god läkarsed att mer eller mindre godtyckligt välja intervention A eller B för en viss patient om det saknas kunskap om interventionernas relativa effekter, säkerhetsprofil och kostnader. (7) Samtidigt är det inte förenligt med god forskningssed att låta samma läkare randomisera samma patient till antingen intervention A eller B, såvida inte omfattande information ges och patienterna ger informerat samtycke.

I båda fallen riskerar patienter att få suboptimal behandling. I det sistnämnda fallet, med randomisering, skulle evidens genereras över tid, vilket skulle komma framtida patienter till gagn. Dessutom skulle det kunna gagna även de randomiserade patienterna om det rör behandling av en kronisk sjukdom eller tillstånd som kan återkomma. I det förstnämnda fallet riskerar godtyckligheten att kvarstå över tid.

Kraven på patientinformation skulle, i den omfattning som krävs idag enligt regelverken, riskera att inkräkta på den begränsade tid som finns för patient-läkar-konsultationen, och troligen försvåra rekrytering av såväl sjukvårdspersonal som patienter. Även med lättnader i dessa krav skulle extra tid behöva avsättas, vilket innebär ökade kostnader för vården.

#### *5.1.4 Register kan sakna relevanta utfallsdata*

En stor mängd olika utfall kan inhämtas genom länkning av data insamlade i sjukvården med nationella hälsoregisterdata hos Socialstyrelsen. Dock finns sällan alla önskade utfallsdata i sådana register. Ett exempel är hälsorelaterad livskvalitet som används vid bland annat hälsoekonomisk utvärdering av interventioner. Många andra så kallade "mjuka" utfall finns inte heller i nationella hälsodataregister, vilket innebär att studien får genomföras utan dessa variabler alternativt att inhämtning får ske via kvalitetsregister eller att pengar investeras i särskild insamling av dessa data.

#### *5.1.5 Det finns en risk för upplevt intrång i patienternas integritet*

Länkning av olika registerkällor, såsom kvalitetsregister och Socialstyrelsens hälsodataregister, med hjälp av personnummer är alltid förenat med risk för att vissa upplever detta som integritetsintrång. Denna risk måste förstås vägas mot de fördelar som en kostnadseffektiv kunskapsgenerering ger. En design utan registerlänkning kostar mer och riskerar att ge data av sämre kvalitet, men minskar risken för upplevt integritetsintrång.

Detta problem är inte unikt för pragmatiska, registerbaserade prövningar utan aktualiseras även vid registerbaserade observationsstudier. För att minimera risken för upplevt integritetsintrång bör deltagande vara frivilligt, antingen via tillämpning av ett *opt-out*-system som är regel i dagens kvalitetsregister, eller ett *opt-in*-system som är regel i traditionella kliniska prövningar. Vidare kan ytterligare säkerhetsåtgärder vidtas på analysstadiet genom att involverade forskare enbart får tillgång till anonymiserade data, samt enbart redovisar resultat på aggregerad nivå, vilket idag är standard.

#### *5.1.6 Det finns nackdelar med dubbelt oblindade prövningar*

Pragmatiska prövningar kan komma att använda såväl oblindad behandling som oblindad utfallsmätning för både patienter och behandlare. Det innebär att störningar kan uppkomma genom patienters och läkares förväntningar på de olika behandlingarna. Samtidigt kan dessa förväntningar antas finnas även i den verklighet som prövningsresultaten ska implementeras i, vilket ibland anförs som motiv för att ha oblindad behandling som bibehåller "*the ecology of care*". (2) Dessutom sänker det troligen barriären för att rekrytera både patienter och sjukvårdspersonal, vilka kan känna sig obekväma med blindad behandling. (7)

Utfallsmätning kan däremot med fördel göras blindat, vilket inte sällan blir en ofrånkomlig konsekvens då utfall inhämtas via nationella hälsoregister där data matats in av individer som inte har kännedom om prövningen. Vidare kan blindad utfallsmätning vara irrelevant i vissa fall, såsom när mortalitet används som utfallsmått. (5)

## **5.2 Möjligheter**

Med pragmatiska, registerbaserade prövningar öppnas möjligheten att göra randomiserade *head-to-head*-studier i stor skala, istället för placebokontrollerade prövningar med begränsad generaliserbarhet eller observationella (det vill säga icke-randomiserade) studier, vilka löper risk att påverkas av både kända och okända störfaktorer. (6) Härmed kan högkvalitativ evidens med god

generaliserbarhet genereras. Denna kunskap kan därefter omsättas och förbättra sjukvården genom att komplettera evidens från fas-3-prövningar och observationsstudier.

För patienter i sjukvården samlas kontinuerligt data över behandlingseffekter, biverkningar och resursförbrukning. Medan registren är fulla av och ständigt fylls på med mer information, är det kliniska beslutsfattandet i många fall präglat av osäkerhet. En del av denna osäkerhet skulle kunna reduceras med hjälp av pragmatiska, registerbaserade prövningar som utnyttjar rutinsjukvården och den rutinmässiga insamlingen av hälsodata. Genom att ersätta klinikerns osäkerhet i val av alternativa behandlingar med randomisering skulle kunskap genereras och därigenom förbättra patienters behandling över tid. Pragmatiska prövningar skulle kunna:

- generera högkvalitativ evidens från *head-to-head*-studier med god generaliserbarhet och till lägre kostnad än traditionella prövningar
- reducera godtyckligheten i många behandlingsbeslut
- öka patientnyttan genom att snabbare utvärdera vilka behandlingar som är bäst till vilka patienter

Sverige har det infrastrukturmässigt (avseende hälsodata) väl förspänt på specialistvårdssidan, medan det är betydligt svårare att utföra pragmatiska prövningar på primärvårdssidan.

Även om pragmatiska prövningar innebär merkostnader så minskar den befintliga svenska infrastrukturen för hälsodata risken för att dessa kostnader skenar iväg. Tack vare att det finns rikstäckande register för exempelvis slutenvård, specialiserad öppenvård, förskrivningsläkemedel, tumörer, dödsfall och arbetsförmåga är en stor mängd utfallsdata redan insamlad. Via kvalitetsregister kan ytterligare utfallsdata finnas att tillgå. För sjukdomarna med välutvecklade kvalitetsregister kan de enda extrainsatserna bli att inkorporera en randomiseringsmodul samt processer för inhämtning av informerat samtycke och utbildning av sjukvårdspersonal.

## **6. Exempel på pragmatiska, registerbaserade prövningar**

Delar av den infrastruktur som Tunis *et al* (1) efterlyst i USA för att kunna expandera användningen av pragmatiska prövningar finns redan i Sverige. I Sverige finns också idag exempel på hur randomiserade prövningar utförs med datainsamling via kvalitetsregister och sedan berikas med registerdata från Socialstyrelsen, Försäkringskassan och Statistiska centralbyrån. (3-5, 22, 23)

Sverige har framför allt möjligheten att utföra pragmatiska, registerbaserade prövningar till en begränsad kostnad inom specialistvården där dataplattformar finns för uppföljning av patienter via kvalitetsregister. Däremot är det troligen betydligt svårare att göra detsamma på ett rikstäckande plan inom primärvården. I Storbritannien däremot utförs nu inom primärvården pilotstudier som är pragmatiska prövningar via deras register *General Practice Research Database* (GPRD). (7)

### **6.1 Pragmatiska prövningar i Sverige**

Redan idag finns exempel på pragmatiska prövningar som är helt eller delvis beroende av inhämtning av utfallsmått via registerlänkning. Den hittills mest ambitiösa registerbaserade, randomiserade prövningen inom ett svenskt kvalitetsregister utförs inom svensk kardiologi, där 7 200 patienter rekryterats för att utvärdera två olika behandlingsstrategier vid hjärtinfarkt. (3, 5)

I en mindre, randomiserad klinisk prövning inom reumatologi jämförs biologisk och icke-biologisk kombinationsbehandling som behandling i andra linjen (4, 22, 23) och ytterligare en studie jämför olika operationstekniker vid *gastric bypass*-ingrepp för sjuklig fetma. (24) Dessa studier beskrivs översiktligt nedan och utgör ett urval av pragmatiska prövningar som utförs inom kvalitetsregister. Ytterligare registerbaserade pragmatiska prövningar har startats inom bland annat kardiologi.

### 6.1.1 TASTE – Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia

Den pragmatiska, registerbaserade prövningen TASTE är den hittills största randomiserade prövningen som utförs inom ett kvalitetsregister och där det primära utfallet, mortalitet, inhämtas via registerlänkning.(3, 5)

Studieupplägget finns publicerat och designen beskrivs som "randomized clinical registry trial", (3) vilket nyligen beskrevs som "the next disruptive technology in clinical research" i *New England Journal of Medicine*. (6) Studiedesignen, vilken också kan kategoriseras som en pragmatisk prövning, används för att med minimalt extraarbete utföra en randomiserad prövning i rutinsjukvård en. I stort sett det enda extraarbetet är själva randomiseringen, vilken utförs i den befintliga kvalitetsregisterplattformen, och inhämtningen av informerat samtycke (muntligt vid randomisering, skriftligt inom 24 timmar).

Studien rekryterade en bred grupp hjärtinfarktpatienter och jämförde två behandlingsalternativ för vilka det rådde osäkerhet om vilket som är bäst: ballongvidgning av kranskärl jämfört med proppsugning följt av ballongvidgning. Målet var att rekrytera 7 200 patienter i Sverige, samt från några utvalda center på Island och i Danmark. Det primära utfallet var död inom 30 dagar, medan ett stort antal sekundära utfall också analyserades. De första resultaten från studien presenterades i september 2013.(5)

#### Sammanfattning av TASTE (3, 5)

##### Kvalitetsregister: Swedish Angiography & Angioplasty Register (SCAAR)

##### Sjukdomsområde

Hjärtkärlsjukdom

##### Patientgrupp

Hjärtinfarktspatienter

##### Antal patienter

7 244

##### Interventioner

Ballongvidgning av kranskärl jämfört med proppsugning följt av ballongvidgning av kranskärl

##### Primärt utfallsmått

Död inom 30 dagar (via Dödsorsaksregistret)

##### Sekundära utfallsmått (i urval)

Död vid 1, 2, 5 och 10 år

Återinläggning med hjärtinfarkt och hjärtsvikt

Längd på slutenvårdsvistelse

Sparad hjärtmuskelmassa

Effekt av trombaspation på koagulationskaskaden

##### Saknade utfallsmått

Livskvalitet

Klinisk status

Biokemiska variabler

##### Publicerade resultat

Ingen skillnad i 30-dagarsmortalitet mellan behandlingsarmarna(5)

### 6.1.2 SWEFOT - Swedish Farmaco-Therapy Trial

En vanlig beslutssituation vid behandling av patienter med reumatoid artrit (ledgångsreumatism) är vilken terapi som ska ges till patienter med nydebuterad sjukdom som uppvisat otillräckligt behandlingsvar på standardbehandling med enbart metotrexat. Begränsad vetenskaplig evidens har funnits rörande huruvida patienter direkt ska ges dyr biologisk behandling eller om först icke-biologisk sjukdomsmodifierande kombinationsbehandling bör testas.

SWEFOT-studien inom svensk reumatologi jämförde biologisk med icke-biologisk kombinationsbehandling bland patienter med nydebuterad reumatoid artrit som inte svarat på 3 månaders behandling med metotrexat. Studiens primära utfallsmått, sjukdomsaktivitet, samlades in via klinikbaserad uppföljning och inmatning i reumatologins kvalitetsregister. (22, 23) Ett stort antal kostnadsutfall har även samlats in via register vid Socialstyrelsen och Försäkringskassan. (4, 25)

Resultat för det primära utfallsmåttet sjukdomsaktivitet har publicerats för både ett- och tvåårsuppföljningen. (22, 23) Vid ettårsuppföljningen sågs bättre effekt på sjukdomsaktivitet i gruppen som randomiserats till biologisk behandling, men denna skillnad kvarstod inte efter två år. Vad gäller hälsorelaterad livskvalitet sågs ingen skillnad mellan grupperna vid varken ett eller två år. (26) Inga skillnader mellan grupperna sågs heller avseende förlorade arbetsdagar under de första två uppföljningsåren. (4)

#### Sammanfattning av SWEFOT(4, 22, 23, 25, 26)

##### Kvalitetsregister: Svensk reumatologis kvalitetsregister (SRQ)

**Sjukdomsområde:** Tidig reumatoid artrit (<12 månaders symtomduration)

**Patientgrupp:** Nydiagnostiserade patienter med otillräckligt behandlingsvar efter 3 månaders monoterapi med metotrexat

**Antal patienter:** 492 rekryterade för *run-in* på monoterapi med metotrexat, 258 randomiserade till tillägg av biologisk eller icke-biologisk behandling

##### Interventioner

Biologisk jämfört med icke-biologisk sjukdomsmodifierande behandling (Infliximab + metotrexat versus sulfasalazin + hydroxyklorokin + metotrexat)

**Primärt utfallsmått:** Sjukdomsaktivitet mätt med disease activity score 28 (22, 23)

##### Sekundära utfallsmått

*Klinikbaserade:* Radiologisk progress (23), hälsorelaterad livskvalitet (26), kostnadseffektivitet (25)

*Registerbaserade utfallsmått:* Sjukskrivning & förtidspension (4), Sjukvårds- & läkemedelskonsumtion (25)

##### Publicerade resultat

- **Sjukdomsaktivitet**  
Biologisk behandling hade bättre effekt på sjukdomsaktivitet vid ettårsuppföljningen jämfört med den icke-biologiska behandlingen (22), men ingen skillnad sågs efter två år. (23) Dock sågs skillnad i radiologisk sjukdomsprogress till fördel för den biologiska behandlingen vid tvåårsuppföljningen.
- **Livskvalitet:** Ingen skillnad sågs varken vid ett- eller tvåårsuppföljningen avseende hälsorelaterad livskvalitet mätt med EQ5D. (26)
- **Sjukskrivning & förtidspension:** Ingen skillnad sågs varken vid ett- eller tvåårsuppföljningen avseende sjukskrivnings- och förtidspensionsdagar. (4)

### 6.1.3 SLITS

År 2011 utfördes cirka 9 000 fetmaoperationer i Sverige, varav majoriteten var av typen *gastric bypass* utförd med titthålsteknik.(24) Denna operationsmetod är associerad med en viss risk för tarmvred på grund av att det uppstår så kallade mesenteriella hålrum (slitsar).

Det är inte känt huruvida förslutning av dessa slitsar leder till lägre risk för tarmvred postoperativt. Därför designades en randomiserad klinisk prövning som utförts i kvalitetsregistret Scandinavian Obesity Surgery Quality Register (SOReg).(24)

Studien rekryterade 2 508 patienter från 12 centra mellan maj 2010 och november 2011. All studieuppföljning har skett i kvalitetsregistret och möjlighet finns också att berika studiedatabasen med ytterligare hälso- och säkerhetsutfall via registerlänkning. Studiens resultat planeras att publiceras efter det att två års uppföljningsdata finns för samtliga patienter, vilket innebär att analyser troligen kommer att påbörjas i slutet av 2013.

#### Sammanfattning av SLITS

##### Kvalitetsregister: Scandinavian Obesity Surgery Quality Register (SOReg)

**Sjukdom**

Fetma

**Patientgrupp**

Patienter som kvalificerat för fetmakirurgi (*gastric bypass* utförd med titthålsteknik)

**Antal patienter**

2 508

**Interventioner**

*Gastric bypass* utförd med titthålsteknik *med* jämfört med *utan* förslutning av mesenteriella slitsar

**Primärt utfallsmått**

Postoperativ ileus (tarmvred relaterat till operationsmetoden)

**Sekundära utfallsmått**

Viktnedgång

Diabetesremission

## 6.2 Pragmatiska registerberikade prövningar utomlands

*Storbritannien:* I likhet med Sverige har Storbritannien identifierat ett stort antal kunskapsluckor i vården, varav många skulle kunna täppas till med hjälp av pragmatiska prövningar. I motsats till Sverige har man i Storbritannien ett rikstäckande register för primärvård (*General Practice Research Database; GPRD*), omfattande cirka 5 miljoner individer (cirka 8 procent av befolkningen). (7, 27) I detta register pågår nu flera pilotstudier i form av pragmatiska prövningar. Studierna bygger på rekrytering vid en första vårdkontakt då informerat samtycke inhämtas och randomisering sker. Därefter följs patienterna i rutinsjukvården via det befintliga elektroniska journalsystemet.

De brittiska pilotprövningarna har rationaliserat bort blindning av behandlare och patienter för att undvika komplicerande faktorer för vårdgivarna och ökade kostnader. På detta sätt hoppas de nå acceptans för studieupplägget från de involverade allmänläkarna, vilka klargjort att minimering av administrativt extraarbete är avgörande.

*USA:* Stora, enkla, pragmatiska prövningar uppmärksammades i USA år 2002 med skapandet av "NIH Roadmap: Reengineering the Clinical Research Enterprise". Ett problem för implementeringen var dock den generella bristen på stöttande hälsodatainfrastruktur. Flera pragmatiska prövningar har utförts inom militärens *Veterans Affairs* vårdssystem, vilket har jämförelsevis bra hälsodataregister även om registren inkluderar en ytterst selekterad grupp i form av militär personal. (27) Dessutom har dessa register den i USA ovanliga fördelen att patienter kan följas över lång tid och över hela landet, då veteraner tenderar att stanna i systemet på grund av god vårdkvalitet till låg kostnad. Pilotstudier pågår inom behandling av högt blodtryck, behandling av diabetes med olika insuliner, mental ohälsa och HIV. (27)

*Veterans Affairs* testar också en metod där de anpassar randomiserings sannolikheten till respektive behandling över tid när evidens börjat byggas upp i systemet. Det innebär att de automatiskt kan påbörja implementeringen av den vinnande strategin, vilket ytterligare sänker barriären för att konvertera forskningsresultat till klinisk nytta. (27)

## 7. Policyimplikationer

Sammanfattningsvis kan vi konstatera att det finns starka skäl för hälso- och sjukvården att anamma fler och nya metoder för att skaffa evidens om effekt och säkerhet av olika behandlingar på både läkemedelsområdet och andra områden. Detta leder till ett antal policyrelevanta slutsatser som vi redovisar nedan.

### ***Krav på en plan för utvärdering***

En av de viktigaste policyslutsatserna är att när nya behandlingar införs finns det mycket att vinna på en plan för hur dessa ska utvärderas på ett systematiskt och kostnadseffektivt sätt. Detta gäller både läkemedel och andra behandlingar. Bör det ses som acceptabelt att det saknas värdefull kunskap lång tid efter introduktionen när behandlingen använts på ett stort (eller alltför litet) antal patienter? Det bör finnas en starkare koppling mellan beslut att börja använda behandlingar av olika slag och beslut om vilken ytterligare kunskap som det är motiverat att skaffa. Det finns metoder utvecklade för att bedöma värdet av ytterligare information (se exempelvis (28) och (29)), men de har inte fått någon utbredd användning.

Vad gäller läkemedel skulle myndigheter som TLV och Läkemedelsverket (eller *European Medicines Agency, EMA*), kunna ändra på denna situation genom att ställa annorlunda krav vid godkännande för marknadsföring och initial och fortsatt subvention. Ett viktigt steg vore att öka kraven på (eller ge en premie för) direkt evidens från *head-to-head*-studier. Detta skulle öka incitamenten att ta fram kunskap av högre relevans för såväl behandlings- som subventionsbeslut. TLV fattar redan en del beslut med villkor om ytterligare informationsinhämtning, men i en begränsad utsträckning. De regulatoriska myndigheterna fattar många beslut med krav på ytterligare data, men kraven gäller inte effekt i klinisk vardag, utan huvudsakligen säkerhet.

Ökade evidenskrav för fortsatt subvention skulle kunna ställas i kombination med hårdare krav vid den initiala bedömningen. Det råder ofta stor osäkerhet vid det initiala subventionsbeslutet rörande långtidseffekter, biverkningar och kostnader. Detta är till viss del ofrånkomligt, eftersom en avvägning görs mellan att å ena sidan vara rimligt säker på ett nytt preparats kostnadseffektivitetskvot, och negativa effekter av fördröjd lansering å andra sidan. Dessutom vet man först efter lansering vilka patienter som faktiskt behandlas i klinisk praxis. Denna "*real world*"-population är sällan identisk med traditionella prövningars studiedeltagare, vilka filtrerats fram via strikta inklusions- och exklusionskriterier. (19)

Av dessa skäl finns det anledning att ompröva subventionsbeslut en tid efter lanseringen av ett nytt läkemedel. Fortsatt subvention, eller rekommendation som förstahandspreparat, skulle kunna villkoras på *bevisad* risk-nytta-kvot eller *bevisad* kostnadseffektivitet. Härigenom skulle incitamenten öka att investera i aktiviteter som genererar kliniskt relevant kunskap efter lansering.

### ***Andra behandlingar än läkemedel är mindre reglerade***

För andra behandlingar än läkemedel finns inte samma starka mekanismer runt godkännande och subvention. Det primära ansvaret för att effekten av nya behandlingar följs upp ligger på sjukvårdshuvudmännen eftersom de ansvarar för den vård som ges, men landstingen och regionerna förefaller ännu inte arbeta systematiskt med hur effekt och säkerhet av nya behandlingar följs upp. Det som görs gäller även här framförallt läkemedel, till exempel så kallat ordnat införande.

Även om huvudansvaret ligger på sjukvårdshuvudmännen finns det rationella skäl att låta den nationella nivån (exempelvis Socialstyrelsen och SBU) fortsätta ha en stark roll vad gäller kunskapsinhämtning. Det kan bland annat göra att dubbelarbete i landstingen kan undvikas. Kunskapsinhämtningen kan också kräva specialkompetens som inte kan eller bör finnas i varje landsting eller sjukvårdsregion.

### ***Skapa svensk behandlingsforskning***

Det finns många angelägna områden att utvärdera, men finansieringen av utvärderingar i klinisk vardag är idag ofta otillräcklig, eller saknas helt. Vetenskapsrådet och VINNOVA har tagit fram ett gemensamt förslag om en ny finansieringsform, Svensk Behandlingsforskning (SBF). Deras förslag är att staten och landstingen varje år tillsammans ska skjuta till 500 miljoner kronor för att finansiera den kliniska behandlingsforskningen. Detta skulle vara den naturliga finansiären av registerbaserade randomiserade pragmatiska prövningar. Vi anser att SBF fyller ett behov och bör skapas.

### ***Pragmatiska, registerbaserade prövningar har potential att ge bättre information till rimlig kostnad***

Genom pragmatiska, registerbaserade prövningar öppnas möjligheten att göra randomiserade *head-to-head*-studier i stor skala till en rimlig kostnad.<sup>(5, 6)</sup> Detta är oftast, men inte alltid, bättre än placebo-kontrollerade prövningar med begränsad generaliserbarhet eller observationella (det vill säga icke-randomiserade) studier med mer begränsade möjligheter att dra slutsatser om orsak och verkan. Observationsstudier medför stor risk att påverkas av både kända och okända störfaktorer. Med pragmatiska prövningar kan högkvalitativ evidens med god generaliserbarhet genereras till jämförelsevis låga kostnader. Denna kunskap kan tack vare den pragmatiska designen ofta direkt omsättas och användas för att förbättra sjukvården för patienterna.

### ***Det finns utmaningar vad gäller tillgången på data och hur den används***

Kvalitetsregister och hälsodataregister kommer troligen under lång tid framöver att utgöra viktiga plattformar för pragmatiska prövningar. Mycket görs redan för att utveckla dessa plattformar, bland annat inom ramen för en överenskommelse mellan staten och SKL som innebär att staten satsar en miljard på utvecklingen av kvalitetsregister. Ändå kan mer göras. Det saknas till exempel bra register på flera områden, bland annat inom primärvården och psykiatri.

Det är dock inte så enkelt eller självklart att expandera kvalitetsregistren till fler vårdområden och att använda data för alltfler syften. Uppbyggnaden av de befintliga registren har i nästan alla fall gjorts av vårdprofessionerna själva, vilket anses vara en av framgångsfaktorerna bakom de svenska kvalitetsregistren. De som gjorde detta upplevde bevisligen en nytta av registren som var större än besväret med att bygga upp och rapportera in data till dem. En expansion av registren sker nu på andra bevekelsegrunder och det finns gott om exempel på personer i nom framför allt primärvården som inte upplever att fördelarna överväger nackdelarna med registren (se t ex (30)).

Ett särskilt stort dilemma för vården är dubbelrapporteringen av data. Vårdpersonalen måste många gånger registrera data i ett register förutom att registrera samma data i patientens journal. Det finns i princip tekniska lösningar för att hämta data till registren automatiskt ur journalen, men dels är inte journalerna standardiserade och dels finns det juridiska och etiska problem som inte är helt lösta.

En nationellt standardiserad och tillgänglig journal skulle naturligtvis öppna upp mycket intressanta möjligheter till uppföljning och studier (och på sikt kanske göra dagens register överflödiga), även om det nu höjs röster för att journalen är ett arbetsredskap som inte är avsett för annan användning. (31)

Inom ramen för strategin Nationell eHälsa har Socialstyrelsen arbetat med grunden till ett nationellt fackspråk för vård och omsorg som skulle underlätta strukturerade sökningar, men faktisk implementering i vården förefaller inte gå särskilt fort. Vidare ska E-delegationen, en kommitté under näringsdepartementet, på uppdrag av regeringen undersöka hur behovet av en nationell standard för de IT-system som används inom hälso- och sjukvården och socialtjänsten ser ut.

Till dess det finns enhetlig journaldata bör ansvariga myndigheter arbeta för att öka möjligheterna att samköra data ur olika register, men med fortsatt fokus på att minimera risken för upplevt integritetsintrång. Detta är särskilt viktigt för att öka möjligheterna att studera effektivitetsfrågor.

Det finns en stor potential för utökat i internationellt samarbete på det här området. Mycket av den kunskap som behövs, till exempel rörande relativ effekt, kan tas fram gemensamt för flera länder eftersom den inte är så kontextberoende. Den kan sedan anpassas lokalt med avseende på styckkostnader för att öka relevansen för beslutsfattare i olika länder.

### ***Bättre, säkrare och mer kostnadseffektiv vård***

Sammanfattningsvis tror vi att pragmatiska, registerbaserade prövningar kan bidra till prisvärd kunskapsgenerering avseende interventioners effekt, säkerhet och kostnadseffektivitet. Implementering av kunskap från sådana studier torde ge en bättre, säkrare och mer kostnadseffektiv vård.

De pragmatiska, registerbaserade prövningarna skulle kunna brygga över det evidensgap som kvarstår efter det obligatoriska prövningsprogrammet för läkemedel, samt ge högkvalitativa data även efter lansering. Rimligen borde också denna typ av studier genomföras för andra interventioner än läkemedel, vilket redan sker i viss omfattning i Sverige idag. (3, 5, 24)

## 8. Referenser

1. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;290(12):1624-32. Epub 2003/09/25.
2. Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trials--guides to better patient care? *The New England journal of medicine*. 2011;364(18):1685-7. Epub 2011/05/06.
3. Frobert O, Lagerqvist B, Gudnason T, Thuesen L, Svensson R, Olivecrona GK, et al. Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial). A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform. Study design and rationale. *American heart journal*. 2010;160(6):1042-8. Epub 2010/12/15.
4. Eriksson JK, Neovius M, Bratt J, Petersson IF, van Vollenhoven RF, Geborek P, et al. Biological vs Conventional Combination Treatment and Work Loss in Early Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *JAMA Intern Med*. 2013. Epub 2013/07/03.
5. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*. 2013. Epub 2013/09/03.
6. Lauer MS, D'Agostino RB, Sr. The Randomized Registry Trial - The Next Disruptive Technology in Clinical Research? *The New England journal of medicine*. 2013. Epub 2013/09/03.
7. Staa TP, Goldacre B, Gulliford M, Cassell J, Pirmohamed M, Taweel A, et al. Pragmatic randomised trials using routine electronic health records: putting them to the test. *BMJ*. 2012;344:e55. Epub 2012/02/09.
8. SCB. Hälsöräkenskapen. 2011; Available from: [www.scb.se](http://www.scb.se).
9. Socialdepartementet. Den ljusnande framtid är vård - Delresultat från LEV-projektet. 2010 S2010.021.
10. Claxton K, Posnett J. An economic approach to clinical trial design and research priority setting. *Health Econ*. 1996;5:513-24.
11. Neovius M, Sundstrom A, Simard J, Wettermark B, Cars T, Feltelius N, et al. Small-area variations in sales of TNF inhibitors in Sweden between 2000 and 2009. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(1):8-15. Epub 2010/10/20.
12. Askling J, Fored CM, Geborek P, Jacobsson LT, van Vollenhoven R, Feltelius N, et al. Swedish registers to examine drug safety and clinical issues in RA. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):707-12. Epub 2006/01/18.
13. Smith R, Chalmers I. Britain's gift: a "Medline" of synthesised evidence. *BMJ*. 2001;323(7327):1437-8. Epub 2001/12/26.
14. Eichler H-G, Bloechl-Daum B, Abadie E, Barnett D, König F, Pearson S. Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010;9:277-91.
15. Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, Nierenberg AA, Thase ME, Sackeim HA, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) study. *Psychiatr Clin North Am*. 2003;26(2):457-94. x.
16. O'Donnell M. A sceptic's medical dictionary. London: BMJ Books; 1997.
17. Cutting Edge Information. Clinical Operations: Benchmarking Per-Patient Costs, Staffing and Adaptive Design. 2011.

18. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(5):499-505. Epub 2009/04/08.
19. Bombardier C, Maetzel A. Pharmacoeconomic evaluation of new treatments: efficacy versus effectiveness studies? *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58 Suppl 1:182-5. Epub 1999/12/01.
20. Socialstyrelsen. Nationell datainsamling i primärvården. Förslag till utökning av patientregistret. 2012.
21. Rosén M. Översyn av de nationella kvalitetsregistren - Guldgruvan i hälso- och sjukvården - förslag till gemensam satsning 2011-2015. 2010.
22. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2009;374(9688):459-66. Epub 2009/08/12.
23. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379(9827):1712-20. Epub 2012/04/03.
24. SOREG. Annual Report SOReg 2011 (Scandinavian Obesity Surgery Register). 2012 [Feb 21, 2013]; Available from: <http://www.ucr.uu.se/soreg/>.
25. Eriksson J, Karlsson JA, Bratt J, Petersson IF, Van Vollenhoven RF, Ernestam S, et al. Cost-effectiveness of biologic versus conventional combination treatment in early rheumatoid arthritis: 2-year results of the randomised controlled SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;EULAR13-1467.
26. Karlsson JA, Neovius M, Nilsson JA, Petersson IF, Bratt J, van Vollenhoven RF, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in early rheumatoid arthritis: 2-year quality-of-life results of the randomised, controlled, SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2012. Epub 2012/12/01.
27. Roehr B. The appeal of large simple trials. *BMJ*. 2013;346:f1317. Epub 2013/03/02.
28. Claxton K, Ginnelly L, Sculpher M, Philips Z, Palmer S. A pilot study on the use of decision theory and value of information analysis as part of the NHS Health Technology Assessment programme. *Health Technol Assess*. 2004;8(31):1-103, iii. Epub 2004/07/14.
29. Meltzer DO, Hoomans T, Chung JW, Basu A. Minimal modeling approaches to value of information analysis for health research. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2011;31(6):E1-E22. Epub 2011/06/30.
30. Järhult B. Kärnan i läkekonsten trängs bort. *Läkartidningen*. 2012;109(26-28):1269.
31. Riis A. Låt vårdteamets arbetsredskap förbli internt. *Dagens Medicin*. 2013 2013-04-25.

## **Bilaga 1 Nationella kvalitetsregister (2010)**

### **Akut-, anestesi-, och intensivvård**

Svenska Intensivvårdsregistret (SIR)

Svenska Traumaregistret

Svenska Akutvårdsregistret

### **Barn och ungdom**

BORIS (BarnObesitas Register I Sverige)

CP-uppföljningsprogrammet i Sverige (CPUP)

Svenska Barnreumaregistret

PNQn (Perinatalt kvalitetsregister/neonatologi)

Nationellt register för tillväxthormonbehandling för barn

Nationellt kvalitetsregister barn o ungdom med kroniska sjukdomar

Nationellt kvalitetsregister för barn och ungdomshabilitering

Svenska Barnnurrregistret

Svenska Registret för Medfödda Metabola Sjukdomar

Nationellt kvalitetsregister för Barnhälsovård i Sverige

### **Cancer**

Nationella Prostatacancerregistret

Nationellt Kvalitetsregister för Blåscancer

Nationella bröstcancerregistret

Nationellt kvalitetsregister för Esofagus och Ventrikelcancer

Nationellt kvalitetsregister för behandling av kolorektal cancer

Kvalitetsregistret för Gynekologisk Onkologi

Kvalitetsregister för cancer i lever, gallblåsa och gallvägar

Svenskt kvalitetsregister för huvud- och halscancer

Svenska testikelcancerregistret- SWENOTECA

Nationellt Register för Cancer i Pankreas och Periapullärt

Blodcancerregistret

Nationellt lungcancerregister

Nationella njurcancerregistret

Malignt hudmelanom. Nationellt kvalitetsregister

Nationellt kvalitetsregister för Tyroideacancer

Svenska Barncancerregistret

Nationellt register för penis cancer

Gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer

### **Cirkulation**

RiksSvikt (Nationellt Hjärtsviktregister)

SWEDEHEART

Nationellt register för hjärtstopp

Riks-Stroke

Swedvasc

SWEDCON - Nationellt register för medfödda hjärtsjukdomar

Nationellt kvalitetsregister för kateterablation

Auricula – Atrial fibrillation and Anticoagulation registry

RiksSår, nationellt kvalitetsregister för svårläkta ben-, fot- och trycksår.

EndoVaskulär behandling Av Stroke

### **Andning**

Andningssviktregistret Swedevox

Luftvägsregistren (RiksKOL+ NAR)

Svenska PAH Registret

### **Endokrint**

Nationella Diabetes Registret (NDR) med SWEDIABKIDS

Scandinavian quality register for thyroid- and parathyroid surgery

Svenska Hypofysregistret

### **Infektion**

InfCare HIV

Nationellt kvalitetsregister för infektionssjukdomar

PIDcare

### **Mage och tarm**

Svenskt Bräckregister

Nationellt register för inflammatorisk tarmsjukdom

Scandinavian Obesity Surgery Registry - SOReg

Svenskt kvalitetsregister för gallstenskirurgi

Registret för Svenska Bukväggsbräck

### **Nervsystem**

Svenska Multipel Skleros Registret

Webrehab Sweden (Kvalitetsregister inom rehabiliteringsmedicin)

Svenska Demensregistret (SveDem)

MMCUP Uppföljningsprogram vid spinal dysrafism och hydrocefalus

Neuromuskulära sjukdomar i Sverige

### **Ob-Gyn**

Nationellt kvalitetsregister inom gynekologisk kirurgi

Mödrahälsovårdsregistret

Nationellt kvalitetsregister för assisterad befruktning (Q-IVF)

Kvalitetsregister för graviditets- och fosterdiagnostik

Perinatalt Kvalitetsregister Obstetrik

### **Psykatri**

Nationellt kvalitetsregister för behandlingsuppföljning av ADHD

RIKSÄT- Nationellt kvalitetsregister för ätstörning.

Nationellt kvalitetsregister för bipolär affektiv sjukdom

Kvalitetsregistret för psykosvård

Svenskt Beroenderegister

SÖK: Nationellt kvalitetsregister för barn och ungdomar som misstänks/konstaterats ha blivit utsatta för sexuella övergrepp

Rättspsykiatriskt kvalitetsregister

Läkemedelsassisterad Rehabilitering av Opiatberoende

Kvalitetsstjärnan

Internetbehandlingsregistret

Kvalitetsregister ECT

Generellt kvalitetsregister för Barn- och Ungdomspsykiatri

### **Rörelse**

RIKSHÖFT

Svenska Höftprotesregistret

Svenska knäprotesregistret

Nationellt kvalitets-Register över Smärtrehabilitering Svensk Reumatologis Kvalitetsregister

Svenska ryggregistret (tidigare Uppföljning av ryggkirurgi)

Svenska Skulder och Armbågs Registret

Svenska Korsbandsregistret

Svenska Fotledsregistret

HAKIR- Handkirurgiskt kvalitetsregister

Amputations- och Protesregistret

Svenska Frakturregistret

BOA-registret

### **Tandvård**

Swedish Dental Implant Register

Svenskt Kvalitetsregister för Karies och Parodontit

### **Ögon**

Nationella Kataraktregistret

Svenska Comearegistret

Makula registret

### **Övrigt**

Nationellt kvalitetsregister för öron-, näs- och halssjukvård

PsoReg (Register för Systembehandling av Psoriasis)

Terapeutisk Aferes

Senior alert

Svenskt NjurRegister/Swedish Renal Registry (SRR)

Svenska BPSD- registret

Swedish Sleep Apnea Registry - Svenska Sömnapnéregistret

Svenska Emesisregistret

Svenskt Perioperativt Register

Svenska Palliativregistret

Allmänmedicinska Kvalitetsregistret

Kvalitetsregister för Transanal Endoskopisk Mikrokirurgi

RiksFot

The Swedish National CLP Registry

Bröstimplantatregistret

CF register

Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention

Nationellt kvalitetsregister för gastrointestinal endoskopi

Ts-registret

## Rapporter från SNS forskningsprogram Värde av nya läkemedel

*Värde av nya läkemedel – en förstudie* av Ulf-G Gerdtham, Ulf Persson och Katarina Steen Carlsson, Institutet för Hälso-och Sjukvårdsekonomi (IHE), Lund. Maj 2011.

*Målinriktad behandling av bröstcancer* av Adam Lundqvist, Nils Wilking, Ulf-G Gerdtham, Ulf Persson och Katarina Steen Carlsson, samtliga knutna till IHE. Januari 2013.

*Medicinska framsteg i behandling av kronisk myeloisk leukemi* av Adam Lundqvist, Anne-Charlotte Norlenius Ohm, Paul Dickman, Martin Höglund, Leif Stenke, Ulf-G Gerdtham, Ulf Persson, Magnus Björkholm och Katarina Steen Carlsson, samtliga knutna till IHE. Februari 2013.

*Reumatoid artrit, biologisk behandling och förlorade arbetsdagar – exempel på användning av svenska hälsodataregister* av Martin Neovius, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet. Februari 2013.

*Värde av statiner – användningsmönster och följsamhet vid behandling* av Ingegärd Anveden Berglind, Helle Kieler, Marie Linder, Anders Sundström, Björn Wettermark, Anna Citarella och Morten Andersen, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet. Februari 2013.

*Behandling av diabetes i ett hundraårigt perspektiv* av Katarina Steen Carlsson, Christian Berne, Pierre Johansen, Gustav Lanne och Ulf-G Gerdtham, samtliga knutna till IHE. Februari 2013.

*The Value of Pharmaceutical Innovation – within the context of policies that impact use of new medicines in Sweden* av Billie Pettersson, MSD (gäsforskare vid SNS i detta projekt) och Frank R. Lichtenberg, Columbia University, New York. Maj 2013.

*Värdering och implementering av nya läkemedel – med exempel från cancerområdet* av Bengt Jönsson, Handelshögskolan i Stockholm, och Nils Wilking, Karolinska Institutet. Maj 2013

*Professionen, pennan och pengarna – regionala skillnader i användning av läkemedel* av Mats Brommels, Johan Hansson, Emma Granström och Emma Wåhlin, Medical Management Centrum (MMC), Karolinska Institutet. Maj 2013.

*Nya läkemedel och läkemedelsrelaterad sjuklighet – analysmöjligheter i svenska registerdata* av Hanna Gyllensten, Nordic school of public health NHV, Göteborg, och Katarina Steen Carlsson, IHE. September 2013.

*Räkna med register och randomisera mera! Inför pragmatiska, registerbaserade, randomiserade prövningar i svensk rutinsjukvård* av Martin Neovius och Joakim Ramsberg, Karolinska Institutet. September 2013.

*Läkemedel – när är det rimligt att betala själv?* av Per Carlsson och Gustav Tinghög, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet. Oktober 2013.

*Värde av läkemedel – slutrapport* av Bengt Jönsson, Handelshögskolan i Stockholm, och Katarina Steen Carlsson, IHE. November 2013.