

## Uppföljning av läkemedel efter godkännande

– möjligheter att i Sverige genomföra läkemedelsupp-  
följning för regulatoriska behov.

En kartläggning från Läkemedelsverket

Dnr: 1.1.2-2019-006224

Datum: 2019-01-31

# Förord

---

Denna kartläggning fullföljer Läkemedelsverkets beskrivning i NLS-rapport 6.2 ”Ordnat införande och strukturerad uppföljning av nya läkemedel” genom en uppdatering av aktiviteter, problem och möjligheter inom området läkemedelsuppföljning med fokus på regulatoriska aspekter. Förhoppningsvis kan den bidra till att diskussioner och pilotprojekt konkretiseras i praktisk nationell samverkan till nytta för såväl patienter, som sjukvård, akademi, myndigheter och life-science-företag som för Sveriges roll i läkemedelsarbetet inom EU.

Rapporten vänder sig till alla som har intresse för uppföljning av läkemedel och vill förstå Läkemedelsverkets regulatoriska behov i relation till övriga aktörer verksamma inom området. Vår förhoppning är att ledamöter i läkemedelskommittéer, verksamhetschefer, utredare på myndigheter, kliniska forskare, registeransvariga, läkemedelsföretag med flera ska hitta information i rapporten av värde för sitt arbete med läkemedelsuppföljning.

Catarina Andersson Forsman  
Generaldirektör

**Citera gärna Läkemedelsverkets rapporter, men kom ihåg att uppge källa: Rapportens namn, år och Läkemedelsverket.**

Läkemedelsverket, månad, år  
Diarienummer: 1.1.2-2019-006224  
Postadress: Box 26, 751 03 Uppsala  
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala  
Telefon: 018-17 46 00  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## Sammanfattning

---

Behovet av data över läkemedels effekt, säkerhet och användning i klinisk praxis, ibland benämnt ”real world data”, har ökat väsentligt de senaste åren. Med denna kartläggning vill Läkemedelsverket skapa förståelse för det regulatoriska behovet av uppföljningsdata och hur dessa kan bidra till en ändamålsenlig användning av läkemedel, belysa utvecklingen i relation till de förslag som presenterades 2013 i NLS-rapport 6.2 (Nationella läkemedelsstrategin) samt föreslå åtgärder där brister konstateras.

Kartläggningen innehåller en beskrivning av regulatoriska aspekter av uppföljning och tillhörande metoder, utifrån det EU-gemensamma regelverket. Den omfattar även en genomgång av uppdrag och aktiviteter beskrivna i offentliga dokument hos relevanta myndigheter och andra aktörer, en översiktlig litteratursökning och en genomgång av aktuella ansökningar anseende forskningsdata ur Läkemedelsregistret.

Av rapporten framgår att flertalet myndigheter och aktörer bedriver uppföljning på läkemedelsområdet, men fördelningen av uppdrag och aktiviteter är otydlig och samordning saknas. Det regulatoriska behovet av uppföljningsdata uttryckt som antalet uppföljningsstudier som åläggs läkemedelsföretag under ett läkemedels hela livscykel, har ökat över tid. Utifrån vår litteratursökning och genomgång av ansökningar om forskningsdata ur Läkemedelsregistret bedömer vi att cirka en femtedel av de forskningsstudier inom området som genomförs i Sverige är regulatoriskt relevanta, dvs. primärt avser ett läkemedels effekt och säkerhet. De utförs huvudsakligen med regioner/landsting eller akademiska aktörer som forskningshuvudman, utan redovisning av eventuell samverkan med eller kännedom hos Läkemedelsverket.

Flera problem som identifierades i Regeringsuppdraget NLS 6.2, som avsaknad av uppgifter om läkemedel i slutenvård, data om behandlingsutfall i primärvården, enkel och integritetssäkrad datatillgång och optimala IT-lösningar är ännu inte lösta. Kunskapen om behovet av regulatoriskt relevant uppföljning behöver öka hos potentiella utförare som akademiska aktörer och hälso- och sjukvård och incitament skapas för dem att bidra till sådan uppföljning.

Utifrån den här rapporterade kartläggningen och egna erfarenheter från uppföljningsstudier ter sig följande tre områden mest angelägna att åtgärda: – bristen på organiserad samverkan och rationell arbetsfördelning, – osäker kompetensförsörjning och – avsaknad av en långsiktig och oberoende finansiering.

*En rationell arbetsfördelning*, kan bland annat uppnås genom att:

- Utnyttja de fora som nu skapas inom den nationella kunskapsstyrningen såväl inom landstingen som inom staten (samverkansgrupper, programområden, partnerskap) för att – förutom framtagande av kunskapsunderlag och implementering – planera för den uppföljning som krävs för att möta såväl kliniska som regulatoriska behov.
- Överväga förändringar i myndigheternas instruktioner som speglar behoven av uppföljning i klinisk praxis.
- Tydliggöra EU-regelverkens betydelse för det nationella uppföljningsarbetet och förklara de regulatoriska behoven på ett för sjukvården begripligt och acceptabelt sätt

*En säkrad kompetensförsörjning* kan uppnås genom att:

- Skapa mötesplatser och tid så att befintliga kliniska och epidemiologiska resurser kan samverka med regulatorisk kompetens. Idealt sker det där klinik och epidemiologi redan har ett organiserat samarbete.
- Ge incitament till hälso- och sjukvård och akademiska grupper att samverka med myndigheter.

*En stabil och oberoende finansiering* behövs:

- Nya arbetsuppgifter kräver nya pengar dvs. när ett läkemedel behöver följas upp efter godkännande måste det arbete som sker i vård och hos myndigheter finansieras.
- En ”italiensk modell” med ett resurstillskott som tas från läkemedelsföretagen, men som fördelas via offentliga anslagsgivare specifikt för regulatoriska behov.
- Medel för life-science och klinisk behandlingsforskning bör systematiskt allokeras till uppföljningsstudier.

Läkemedelsverket behöver data om läkemedel i klinisk användning för att kunna lösa sina regulatoriska uppgifter inom EU-systemet men också för att bidra till en ändamålsenlig (säker och effektiv) läkemedelsbehandling för svenska patienter. I likhet med denna rapport framhåller flera nyligen publicerade utredningar och rapporter olika aktörers behov inom uppföljningsområdet. För att komma vidare från utredningar och rapporter till patient- och samhällsnytta behöver berörda aktörer nu bli överens om vilka läkemedel som ska prioriteras till uppföljning och hur arbetet med detta ska fördelas på ett resurseffektivt sätt.

# Innehållsförteckning

---

<b>Förord</b> .....	<b>2</b>
<b>Sammanfattning</b> .....	<b>3</b>
<b>Syfte</b> .....	<b>6</b>
Omfattning och avgränsning .....	6
<b>Samråd</b> .....	<b>7</b>
<b>Introduktion/bakgrund</b> .....	<b>7</b>
Slutsatser från regeringsuppdraget NLS 6.2 .....	7
Var har hänt efter 2013? .....	8
<b>Genomförande</b> .....	<b>9</b>
<b>Metod</b> .....	<b>9</b>
Begrepp och definitioner .....	11
Regulatoriska aspekter .....	12
Svenska myndigheters och andra aktörers bidrag till läkemedelsuppföljning .....	16
NEPI (Nätverket för läkemedelsepidemiologi) .....	20
Regulatorisk relevans i vetenskapliga publikationer .....	21
Ansökningar om forskningsdata .....	21
<b>Faktorer och trender i omvärlden</b> .....	<b>21</b>
Nationellt .....	21
Internationellt .....	22
Övrigt .....	24
<b>Diskussion</b> .....	<b>24</b>
<b>Slutsatser</b> .....	<b>25</b>
<b>Referenser</b> .....	<b>26</b>
Bilaga 1. Regulatoriska aspekter – metod .....	29
Bilaga 2. Metod, sökstrategi och utfall litteraturgranskning .....	29
Bilaga 3. Samman ställning – begrepp och definitioner .....	30

## Syfte

Syftet med denna kartläggning är att belysa såväl problem som möjligheter när det gäller genomförande av läkemedelsuppföljning på nationell och regional nivå, att skapa förståelse för Läkemedelsverkets regulatoriska behov av uppföljningsdata och hur dessa kan bidra till en ändamålsenlig användning av läkemedel, att belysa utvecklingen i relation till de förslag som presenterades 2013 i NLS-rapport 6.2 (Nationella läkemedelsstrategin) samt föreslå åtgärder där brister konstateras.

## Omfattning och avgränsning

Kartläggningen fokuserar på de ur Läkemedelsverkets regulatoriska perspektiv viktigaste frågeställningarna vid uppföljning av läkemedel men belyser också övergripande behov och möjligheter av betydelse för andra aktörer och deras arbete med uppföljning av läkemedel i klinisk användning.

Den breda *definition* av läkemedelsuppföljning som vi har valt för kartläggningen är: *Insamling och analys av data för läkemedel vid användning i klinisk praxis för att kunna värdera dess effekt, säkerhet, kostnadseffektivitet och användning i relation till befintliga riktlinjer och krav på jämlik vård och med beaktande av för frågeställningen relevanta geografiska, demografiska och socioekonomiska förhållanden.*

Utifrån denna kan man formulera ett antal frågeställningar som täcker de flesta intressenters behov (se faktaruta 1). I denna kartläggning har fokus varit på möjligheter till uppföljning av effekt och säkerhet.

### Faktaruta 1

Viktiga frågeställningar – vid uppföljning av läkemedelsbehandling i klinisk praxis

- Hur är läkemedlets effekt och säkerhetsprofil?
- Hur kostnadseffektivt är läkemedlet?
- Med vilken följsamhet till riktlinjer används läkemedlet?
- Är läkemedelsanvändningen jämlik?
- Hur effektiv, säker och kostnadseffektiv är en läkemedelsbehandling jämfört med andra interventioner?

Uppföljning av ett läkemedels säkerhet berör traditionellt dess säkerhet i patienter men inbegriper även ordinations- och hanteringskedjan. Uppföljning av läkemedels miljöpåverkan är ett relativt nytt och angeläget område som inte diskuteras i detalj här men som bör inkluderas som en del av uppföljning av läkemedels säkerhet/risker. Exempel är felanvändning av antibiotika och dess betydelse för utveckling av antibiotikaresistens och hormoners belastning på vattendrag vid utsläpp av läkemedelsrester via avlopp. Många frågeställningar kring uppföljning, särskilt vad gäller säkerhet, är gemensamma med medicinteknikområdet och veterinära läkemedel men diskuteras inte i denna kartläggning.

## Samråd

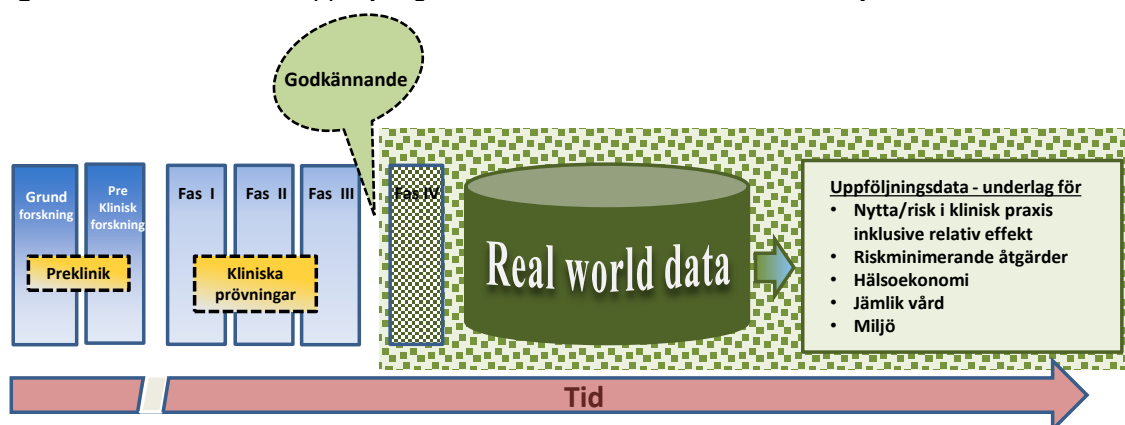
Denna kartläggning är genomförd som ett internt projekt inom Läkemedelsverket. Formellt samråd med berörda myndigheter eller andra intressenter har därför inte skett. Däremot har enskilda personer med särskild kompetens inom området gett värdefulla synpunkter på texten.

## Introduktion/bakgrund

Historiskt har regulatoriska myndigheter fokuserat på kunskap om ett läkemedel före dess marknadsgodkännande. På senare år har efterfrågan på kunskap om läkemedels effekt och säkerhet i klinisk praxis ökat och därmed behovet att systematiskt samla in och analysera data som belyser ett läkemedels effekt och säkerhet under hela dess livscykel (figur 1). Dessa behov drivs inte bara av de krav som ställs av internationella regulatoriska myndigheter (Europeiska och Amerikanska läkemedelsmyndigheten, EMA resp. FDA) eller av utförare av HTA-analyser (health technology assessment) utan också av nationella behov. När den nationella läkemedelsstrategin, NLS, togs fram 2011 ingick till exempel en effektiv, säker, jämlik och samhällsekonomiskt hållbar läkemedelsanvändning i målbilden.

Flera faktorer ligger bakom denna utveckling, som krav på en mera evidensbaserad vård, ökade kostnader för läkemedel, krav på uppföljning vid godkännande av läkemedel, användning av läkemedel off-label och/eller till små patientgrupper, behov av underlag för värdebaserad prissättning etc.

**Figur 1.** Ökade behov av uppföljningsdata under ett läkemedels livscykel.



## Slutsatser från regeringsuppdraget NLS 6.2

För att möta denna efterfrågan på kunskap om läkemedel i klinisk praxis behöver arbetet med uppföljning fördelas rationellt mellan olika utförare, genomförs med transparens och hög metodkompetens och harmoniseras med de krav på uppföljning som ställs i det EU-gemensamma regulatoriska systemet.

Detta var slutsatser som beskrevs redan 2013 i Läkemedelsverkets rapport från NLS-projekt 6.2 (1), där man definierade ett antal problemområden, med möjlighet till förbättringar. Slutsatserna sammanfattades i följande punkter:

- *En tydligare fördelning av ansvar*
- *Tidig identifiering av uppföljningens frågeställning*
- *Klinisk förankring*

- *Patientperspektivet*
- *EU-aspekter beaktas i större utsträckning*
- *Forsknings- och innovationsaspekter*
- *Datatillgång och IT-stöd*

Genom att klargöra fördelning av ansvar såväl mellan olika beställare av som utförare av uppföljningsstudier, skulle arbetet kunna bedrivas mera rationellt. En tidig dialog med kliniska experter bedömdes viktig för att kunna identifiera de för olika aktörer relevanta frågeställningarna, men också för att öka sjukvårdens förståelse för regulatoriska behov. Patientaspekter liksom möjliga synergier med Life-Science-forskning skulle vägas in i planeringen. För att öka tillgängligheten av data framhölls att såväl juridiska som logistiska/IT-mässiga hinder behöver åtgärdas. Det föreslogs att en rationell arbetsfördelning skulle kunna uppnås genom inrättandet av ett råd med mandat att föreslå fördelning av ansvar för nationella uppföljningar.

## **Var har hänt efter 2013?**

Sedan publicering av NLS 6.2-rapporten har några viktiga förändringar, av relevans för läkemedelsuppföljning, inträffat på den nationella arenan. Den nationella processen för ”Ordnat införande” har introducerats med NT-rådet (rådet för Nya Terapier), som på landstingens uppdrag utfärdar rekommendationer om vilka patienter som ska prioriteras vid införandet av nya läkemedel. Dessa beskrivs i införandeprotokoll, som initialt innehöll en ganska detaljerad plan för uppföljning. I dagsläget (2018) har dock denna del fått minskat utrymme och ambitionen inom ordnat införande är i första hand att följa upp frågor om följsamhet till NT-rådets rekommendationer och om jämlik vård.

Inom NLS har förutsättningarna för en nationellt samordnad uppföljning av läkemedel diskuterats i NLS expertgrupp, bland annat genom en probleminventering. Bland aktuella NLS-projekt med relevans för uppföljning har ett par genomförts av Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV). Ett exempel är förbättra överförbarheten av data från randomiserade kliniska studier (RCT) till uppföljning av läkemedels behandlingseffekt i klinisk vardag. Ett annat är att utveckla ett nationellt kvalitetsregister för uppföljning av läkemedelsanvändning, inom cancerområdet.

Utanför NLS driver Regionala cancercentra (RCC i samverkan) och några onkologiska kvalitetsregister ett projekt för att förbättra utformningen av patientöversikter (grafisk sammanställning av behandlingsdata), vilket kan stärka möjligheterna till uppföljning inom cancerområdet.

Myndigheten för vård- och omsorgsanalys (Vårdanalys) har granskat såväl den nationella kvalitetsregistersatsningen som NT-rådets arbete, ordnat införande-processen samt användningen och uppföljningen av cancerläkemedel (2-4). Den nationella processen för ordnat införande ansågs kunna bidra till en mer jämlik läkemedelsanvändning, men bedömdes sakna transparens, förutsägbarhet och en tydlig ansvarsfördelning mellan de berörda aktörerna. En av Vårdanalys slutsatser var att vårdens förutsättningar att följa upp läkemedelsanvändningen behövde stärkas och att landstingen själva bör utveckla den lokala uppföljningen. Slutsatserna liknar mycket de i NLS 6.2 men ett regulatoriskt perspektiv saknas.



Det finns alltså kvarstående oklarheter kring hur en rationell fördelning av arbetet med uppföljning av läkemedel ska organiseras på bästa sätt. Denna kartläggning vill beskriva hur arbetsfördelningen vid uppföljning av läkemedel i klinisk användning ser ut idag och bidra till att förbättra möjligheterna att genomföra läkemedelsuppföljning på nationell och regional nivå för att möta Läkemedelsverkets och andra aktörers behov.

## Genomförande

För att kunna ge en översiktlig bild av aktiviteter och aktörer inom området läkemedelsuppföljning har vi valt en ansats som omfattar följande:

- en inventering av centrala begrepp och termer
- ett förtydligande av de regulatoriska behoven av uppföljningsdata
- en genomgång av relevanta dokument för berörda myndigheter
- en översiktlig granskning av de senaste fem årens publicerade litteratur på området, med perspektivet regulatorisk relevans, i en svensk kontext
- en genomgång av inskickade ansökningar om data från Läkemedelsregistret med samma perspektiv
- en diskussion om trender i omvärlden

De centrala begreppen definieras mot bakgrund av de oklarheter vi noterat. Den *regulatoriska relevansen* är utgångspunkten för kartläggningen och avser de regulatoriska krav som följer med ett läkemedel under dess livscykel och uppföljningens möjligheter att möta dessa.

Kartläggningen av myndigheter och andra aktörer har gjorts för att undersöka den faktiska ansvars- och arbetsfördelning inom området. Litteratur – och registergranskningen gjordes för att få en överblick av potentiella utförare och vilka sjukdomsområden som undersökts. Det europeiska perspektivet är allt viktigare mot bakgrund av att ett ökat behov av uppföljningsdata för nya och viktiga läkemedel, ibland från flera länder.

Vid genomförandet har *regulatoriskt relevans* använts ur ett svenskt perspektiv, definierat som uppdrag/aktiviteter/studier som utgående från Läkemedelsverkets behov kan bidra till kunskap om läkemedels effekt, säkerhet och användning i klinisk praxis till gagn för patienterna.

## Metod

- Inventeringen av begrepp och termer innefattar en litteratursökning av i regulatoriska sammanhang ofta förekommande begrepp, inom läkemedelsuppföljning och farmakoepidemiologisk forskning.
- Beskrivningen av de regulatoriska aspekterna av uppföljning och tillhörande metoder och frågeställningar utgår från det EU-gemensamma regelverket och den epidemiologiska litteraturen. Det regulatoriska behovet för perioden 2012 till 2018 har utvärderats (se bilaga 1). I anslutning till detta diskuteras frågeställningar vid uppföljning och hur de bäst besvaras. Dessutom beskrivs bland annat metodologiska problem och datatillgång i samband med uppföljning.
- Myndigheternas aktiviteter har kartlagts med en genomgång av respektive myndighetsinstruktion, aktuella regleringsbrev (2018), årsredovisningar från åren

2014–2017 och eventuella forskningspublikationer som anges. Där har specifikt eftersökts respektive myndighets bidrag till uppföljning av läkemedel med utgångspunkt från de skrivningar om ansvar, uppdrag och/eller aktiviteter avseende uppföljning av läkemedelsbehandling som identifierades i dokumenten. Sökorden har varit *läkemedel*, *uppföljning*, *läkemedelsuppföljning* respektive *uppföljning av läkemedel*. Även andra aktörers roll för uppföljning av läkemedel belyses kortfattat, exempelvis kliniska forskargrupper, landsting och NT-rådet. För de sistnämnda är underlagen mer begränsade och beskrivningen utgår från lagstiftning, webbsidor respektive beskrivningar i egna dokument. De olika aktörernas uppdrag och roll sammanfattas översiktligt och en bedömning har gjorts av myndighets regulatoriska relevans. Beskrivningen inkluderar inte de aktörer som bedömts som uppenbart kommersiella.

- Litteraturgranskningen baserades dels på en lista över publikationer skrivna av medarbetare vid Folkhälsomyndigheten under åren 2015–2017, dels på generella sökningar med avseende på läkemedelsuppföljning under 2014–2018 i Embase, Pubmed och Web of Science. I de senare var utgångspunkten att undersöka om regulatorisk relevanta studier kan spåras med befintligt kodverk. Folkhälsomyndigheten är den enda myndigheten som i årsredovisningar presenterar medarbetares vetenskapliga publikationer.

Vid granskningen av utfallet tillämpades, utöver de generella kriterierna för regulatorisk relevans, följande urvalskriterier: Ett grundkrav var att artiklarna måste ha minst en svensk författare för att inkluderas i bedömningen. Om en specifik läkemedelsgrupp studerats bedömdes relevansen från fall till fall. Studier av behandlings- eller forskningsmönster liksom studier som beskriver olika kvalitetsregister utan att specifika läkemedel omnämns, ansågs sakna regulatorisk relevans. Mer metodinriktade artiklar gällande exempelvis HTA-värdering bedömdes inte heller som regulatorisk relevanta. Alla abstracts lästes översiktligt i Embase och vid behov i PubMed. Klassificeringen växte fram och standardiserades under arbetets gång. För att kunna identifiera utförare listades författarna till relevanta artiklar. Den organisatoriska hemvisten och/eller affilieringen för de vanligast förekommande författarna, så som den angivits i PubMed, noterades som utförare. Sökstrategin för litteraturgranskningen beskrivs i bilaga 2.

- Genomgången av ansökningar om data ur Läkemedelsregistret baserades på de ansökningar om uttag av data för forskningsändamål som inkommit till Socialstyrelsens registerservice under perioden 1 januari 2016 – 23 september 2018. För samtliga ansökningar inhämtades ärendemeningen i ansökan samt den organisation som stod som forskningshuvudman. För ansökningar från 1 november 2017 (nya rutiner infördes) och framåt inhämtades även namn på ansvarig forskare och behörig företrädare för forskningshuvudmannen samt uppgift om vilka register utöver Läkemedelsregistret ansökan gällde. För studier som bedömts som regulatorisk relevanta noterades forskningshuvudman som utförare.
- Beskrivningen av trender i omvärlden baseras på en översiktlig omvärldspaning.

## Begrepp och definitioner

Termer och begrepp inom området läkemedelsuppföljning uppfattas inte sällan oklara och kan ge upphov till missförstånd. Ett skäl är att termer på engelska ibland används oöversatta, i andra fall att översättningarna är inkonsekventa eller direkt missvisande. I takt med det ökade intresset för uppföljningsdata och analys av dessa har nya, inte alltid väl definierade uttryck introducerats. Termer som används inom de regulatoriska regelverken är oftast väl definierade men mindre allmänt kända. Vi har därför valt att gå igenom och förtydliga ett antal centrala begrepp och definitioner. vilka här ges följande betydelse eller definition:

Läkemedelsuppföljning (drug utilization research) inbegriper aktiviteter, frågeställningar, metoder och utfall förknippade med att följa upp hur läkemedel används i klinisk praxis (se definition sid 6). Det inbegriper aktiviteter inom olika vetenskapliga discipliner, bland annat farmakoepidemiologi (pharmacoepidemiology), läran om läkemedels användning och effekter i stora befolkningsgrupper (5), och aktiviteter hos olika aktörer, såsom läkemedelsföretag, myndigheter och hälso- och sjukvård.

Med läkemedelsanvändning (drug utilization) avses ordination, expediering och användning av läkemedel, dvs. processen från vårdgivare till slutanvändare (6). Den omfattar både recept- och rekvisitionsläkemedel samt användning av receptfria läkemedel.

Uppföljning av läkemedelsanvändningen är starkt beroende av tillgången på observationella och administrativa data över given rutinsjukvård i och hälsostatus hos de populationer man vill följa, s.k. Real World Data (RWD) (7). Dessa data kan t.ex. komma från journaler och patientenkäter men utgörs numera oftast av s.k. registerdata (registry data) (8). I Sverige kommer registerdata oftast från kvalitetsregister, nationella hälsodataregister och befolkningsregister, men de kan även komma från vårddatalager hos de större offentliga vårdgivarna (landsting och regioner). Sådana register används ofta i forsknings- och uppföljningssammanhang, antingen ensamt eller tillsammans med data ur andra register (9). Ur regulatorisk synvinkel är de register eller databaser som innehåller både obehandlade patienter och patienter som fått olika behandlingsalternativ särskilt värdefulla, eftersom de kan göra det möjligt att jämföra effekt och säkerhet mellan olika interventioner s.k. relative effectiveness. Denna typ av jämförelse saknas oftast i de studier som ligger till grund för ett läkemedels godkännande (10). Ett likalydande men inte identiskt begrepp är relativ effekt som bland annat avser de godkännandestudier där effekten och säkerheten för läkemedlet i fråga jämförs med annan aktiv substans/komparator.

Den evidens som genereras med hjälp av Real World Data, Real World Evidence (RWE) (11), är ett av flera underlag för den kontinuerliga bedömningen av ett läkemedels nytta-risk-förhållande efter det att läkemedlet godkänts och nått marknaden.

Ett annat nytt begrepp är låginterventionsprövning där studieläkemedlen är godkända för försäljning och användningen sker enligt villkor för godkännandet eller att den är evidensbaserad och stöds av publicerade vetenskapliga belägg för säkerhet och effektivitet (12).

En allt vanligare form av värdering av medicinska interventioner inklusive läkemedel är s.k. HTA- analyser (Health Technology Assessment) (13) som sammanfattar informationen om en produkt/åtgärd ur ett bredare perspektiv med beaktande av såväl medicinska, sociala,

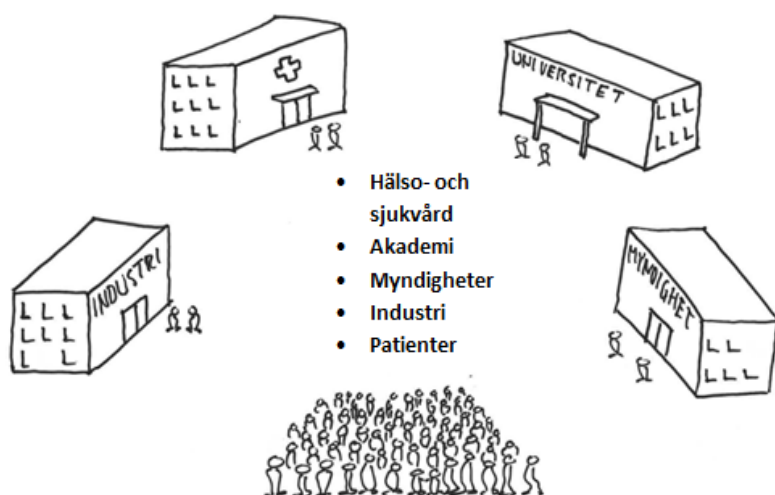
ekonomiska som etiska aspekter. Säkerhetsaspekten av läkemedelsuppföljning ryms inom begreppet farmakovigilans, som definieras som det kunskapsområde och de aktiviteter som rör upptäckt, bedömning, förståelse och förebyggande av biverkningar och andra läkemedelsrelaterade problem (14). Centrala delar inom farmakovigilans är riskhantering (risk management) – en övergripande och kontinuerlig process med syfte att minimera risker under en produkts livscykel och därmed optimera nytta-risk-förhållandet (benefit-risk-balance), förhållandet mellan ett läkemedels positiva behandlingseffekter och risker (Guidelines on good pharmacovigilance Practices, GVP) (15) – och biverkningsrapportering. En biverkning (adverse drug reaction) definieras som en skadlig och oavsiktlig reaktion på ett läkemedel, givet i normal dos med avsikt att förebygga, påvisa eller behandla sjukdom eller påverka fysiologisk funktion (16). Biverkningsmönster hos godkända läkemedel följs via spontanrapporter från hälso- och sjukvård eller patienter till regulatoriska myndigheter och regelbundet återkommande säkerhetsrapporter från läkemedelsföretag (PSUR, Periodic Safety Update Report), men även genom observationella säkerhetsstudier (PASS, Post-Authorisation Safety Study).

Definitioner på ovanstående begrepp sammanfattas i bilaga 3, tillsammans med några andra i sammanhanget viktiga begrepp.

## Regulatoriska aspekter

Den övergripande utgångspunkten för Läkemedelsverkets behov av uppföljningsdata är samhällets mål att skapa god hälsa för sina medborgare. För detta krävs samarbete mellan många aktörer, såväl hälso- och sjukvård, patienter, universitet som läkemedelsindustri och myndigheter (figur 2). I detta sammanhang är målet att kunna skapa ny kunskap om både nya och äldre produkter och som kommer medborgarna till gagn.

**Figur 2.** Samverkan - en förutsättning för ny kunskap



För läkemedelssektorn del så har ett regelverk skapats för att säkerställa att kontrollerade produkter når hälso- och sjukvården för patienternas bästa. Läkemedelsverket engageras därmed i godkännanden av säkra och effektiva läkemedel och av kliniska prövningar tillsammans med uppföljning av läkemedelssäkerhet och skapande av producentobundna kunskapsunderlag.

De nedan beskrivna procedurerna syftar till att reglera förhållande och krav gentemot läkemedelsindustrin och har tagits fram på EU-gemensam bas, medan uppföljningsarbete på nationell nivå i samarbete med hälso- och sjukvård samt andra myndigheter är mindre reglerat.

### **Procedurer och regelverk.**

Under ett läkemedels hela livscykel regleras krav på framtagande och sammanställning av data genom EU-gemensamma förordningar och direktiv samt nationella lagar och andra författningar (17-21). Där finns reglerat allt från vilka former av studier som ska ingå i en nyansök till hur man sammanställer viktiga risker i en riskhanteringsplan (RMP) och krav på regelbundet återkommande säkerhetsrapporter (PSUR).

Handledning för myndigheter och läkemedelsföretag hur man bedömer risker och när dessa ska följas upp i ytterligare studier ges i EU-gemensamma riktlinjer (Good pharmacovigilance practices - GVP) (15). Det samma gäller spaning efter nya säkerhetsrisker (signaler), riskhanteringsplaner, PSUR, PASS och ytterligare riskminimerande åtgärder.

Lagstiftningen har vidare definierat att det europeiska samarbetet kring läkemedels godkännande och säkerhetsuppföljning hanteras genom kommittéer som bedömer det vetenskapliga underlaget. De formella besluten fattas av EU-kommissionen, t.ex. om godkännande av ett nytt läkemedel. Två i sammanhanget centrala kommittéer är CHMP (The Committee for Medicinal Products for Human Use), som är ansvarig för humanmedicinska läkemedel och PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), som är ansvarig för att bedöma och övervaka säkerheten för humanmedicinska läkemedel.

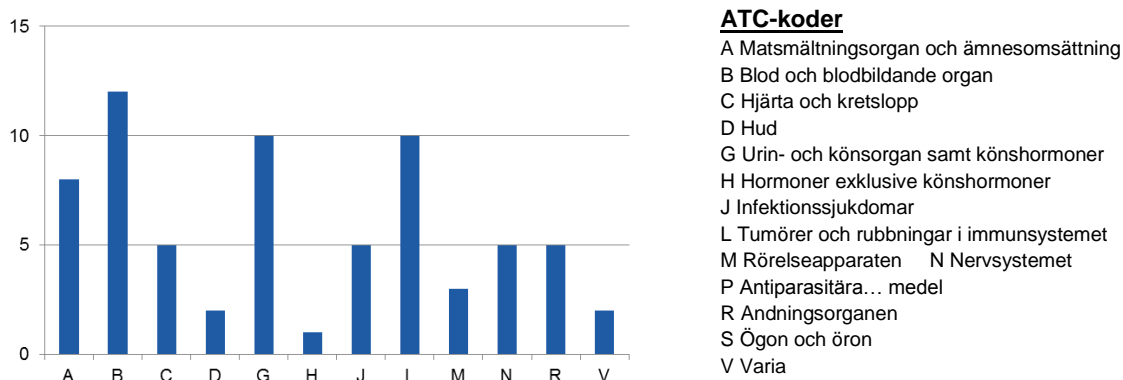
Det europeiska samarbetet bygger på att några medlemsländer gör av varandra oberoende utredningar som sedan distribueras till alla medlemsländer, som kommenterar utredningarna. Sammanfattande diskussioner förs därefter i CHMP/PRAC, där alla medlemsländer är representerade.

Den aktuella kunskapen om en produkt sammanfattas i produktinformationen (produktresumé (SmPC) och bipacksedel (PIL)). Dessa granskas och godkänns av läkemedelsmyndigheten. Viktiga potentiella risker där det planeras ytterligare studier, liksom de studier som planeras för att utvärdera effekter av extra riskminimerande åtgärder (till exempel graviditetspreventionsprogram) beskrivs i en riskhanteringsplan. För att belysa sådana säkerhetsfrågor kan läkemedelsmyndigheterna antingen komma fram till en frivillig överenskommelse med läkemedelsföretaget, som åtar sig att genomföra studier, eller ställa krav på ytterligare studier som villkor i försäljningstillståndet. Detta beskrivs i riskhanteringsplanen.

Säkerhetsstudierna kan antingen vara interventionella eller icke-interventionella. Interventionella studier regleras av regelverken för kliniska prövningar, men är ovanliga vad gäller uppföljning av säkerhet. Icke-interventionella studier dominerar och därför brukar begreppet PASS användas synonymt med icke-interventionella studier. Alla PASS som genomförs i EU som villkor för godkännande ska registreras i EU-PAS (The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies). Frivilligt överenskomna PASS rekommenderas att registreras i EU-PAS.

Företeelsen med uppföljningsstudier som villkor i försäljningstillståndet är ovanlig i förhållande till antalet ansökningar (n= 1337) av humanmedicinska produkter, enligt EMA:s hemsida jan 2019. Sedan riskhanteringsplaner introducerades 2005 har 65 studier rapporterats som avslutade och 78 rapporteras som pågående i EU-PAS. Från PRAC:s mötesanteckningar kan man finna att 68 protokoll till villkorade uppföljningsstudier har godkänts av PRAC sedan starten september 2012. Fördelningen mellan ATC koder varierar och påverkas bland annat av att några substanser inom ATC kod B och G har erhållit krav på flera studier (figur 3).

**Figur 3** Antal protokoll för av PRAC godkända uppföljningsstudier (n=68) som villkor i försäljningstillstånd fördelat på ATC-kodsklass. (juli 2012 till juni 2018)



Frivilliga studier är betydligt mer vanligt förekommande även om en heltäckande sammanställning saknas. I dagsläget finns drygt 1400 studier registrerade i EU-PAS men det finns också belegg för en underrapportering av de frivilligt överenskomna PASS till EU-PAS (22). Det finns även indikationer om att endast en del av beslutade uppföljningskrav om studier fullföljs, trots tydligt formulerade krav i riskhanteringsplanen (23). Även om inte orsakerna och omfattning är helt kända, så utgör låg inklusionstakt och låga svarsfrekvenser på enkäter orsaker till att PASS inte kan fullföljas som planerat (24).

I och med avsaknaden av heltäckande registrering så saknas uppgifter om hur många av PASS som involverar kvalitetsregister och/eller hälsodataregister i Norden. En uppskattning kan göras utifrån en genomgång av drygt 300 studier som registrerats i EU-PAS där man fann att frågeställningen gällde riskbedömning i 65 %, beskrivning av användning i 42 % och värdering av riskminimerande åtgärd i 30 % av studierna, som kunde ha mer än en frågeställning (25). Man kan från artikeln uppskatta att i 12 % av studierna användes data från nordiska nationella register. Med tanke på att invånarantalet i Norden motsvarar ca 5 % av befolkningen i EU kan de nordiska registren anses vara väl representerade.

### **Särskilda utmaningar vid uppföljning av läkemedel efter godkännande.**

Vid uppföljning av läkemedel i klinisk användning kan större metodologiska problem föreligga än i kliniska prövningar. Datas validitet, brist på fullständighet och felklassificering i utfall är exempel på potentiella problem vid användning av rutinmässigt insamlad information från olika register och journalsystem. Aspekter som olika typer av skevhet (bias) respektive förväxlingsfaktorer (confounding) måste beaktas vid analys och utvärdering av resultat. Dessa är kopplade till såväl läkemedelsbehandlingen som till sjukdomen och dess komplikationer. Tolkningar och slutsatser kräver därför såväl ämnes- och metodkunskap.

För uppföljning av ett läkemedels behandlingseffekter krävs tillgång till data om enskilda patienters läkemedel, karaktäristiska, socioekonomi och behandlingsutfall. Systemet för sådana studier är, till skillnad från säkerhetsaspekter, inte lika etablerat. Sådan uppföljning kan ske inom ramen för enskilda studier med observationell design. Data från register och/eller patientadministrativa system där läkemedelsanvändning och behandlingsutfall har dokumenterats, kan då användas.

Metodologiskt kan studierna delas in i kohortstudier, fall-kontrollstudier och tvärsnittsstudier. Val av design beror av den i förhand identifierade frågeställningen. Studierna kan vara olika känsliga för olika typer av systematiska skillnader där risken för skevhet i urval, så kallad selektionsbias utgör den påtagligaste skillnaden mot den randomiserade kliniska prövningen.

Orsaken är att patienternas egenskaper blir ojämnt fördelade mellan de grupper som jämförs. Förskrivarens medvetna och omedvetna preferenser respektive, patientens karaktäristik, sjukdomens ytringar och patientens önskemål interagerar och ger obalans mellan de grupper som jämförs. Fenomenet som uppstår (confounding) påverkar eller med andra ord stör skattningen av läkemedelsbehandlingens effekt så att den kan över- eller underskattas.

### **Datakällor och utförarkompetens**

Ett flertal hälsodataregister, nationella kvalitetsregister, journaldata, Statiska Centralbyråns (SCB) och eHälsomyndighetens register, data från Försäkringskassan med flera kan alla vara av relevans för uppföljning av läkemedel. Med hjälp av personnummer kan dessa källor länkas och på sätt besvara många olika frågeställningar.

Centralt vid uppföljning av läkemedel är Läkemedelsregistret, ett hälsodataregister som förvaltas av Socialstyrelsen. Registret innehåller uppgifter om samtliga läkemedel som förskrivits och som hämtats ut på svenska öppenvårdsapotek. Registret saknar dock såväl uppgifter om läkemedel som ordinerats inom slutenvården som uppgifter om förskrivningsorsak.

Andra hälsodataregister som Patient- och Cancerregistret kan vara relevanta för uppföljning. Patientregistret innehåller uppgifter om diagnoser, åtgärds-koder och operationskoder för vårdtillfällen i slutenvård samt i poliklinisk specialistvård, men inte primärvården. Om man vill studera så kallade hårda utfall som hjärtinfarkt och stroke kan Patient- och Dödsorsaksregistret vara användbart. Cancerregistret är ett incidensregister som innehåller uppgift om nyinsjuknande i cancer.

Nationella kvalitetsregister samlar strukturerat in uppgifter för att fortlöpande utveckla och säkra sjukvårdens kvalitet, men är inte primärt organiserade för att följa upp läkemedel. Andra register kan vara antingen åtgärdsregister, med data som följer en viss intervention (ofta en operativ åtgärd) eller ett visst läkemedel (ibland företagsregister som följd av regulatoriska krav), eller sjukdomsregister, där man följer patienter med en viss sjukdom över tid och ibland inkluderar läkemedel. När det gäller uppföljning av läkemedelsbehandling så ser förutsättningarna olika ut i registren. Länkning med Läkemedelsregistret kan till exempel behövas när ett register saknar läkemedelsinformation. Vårddatabaser i landsting och regioner samlar data över vård som produceras och kan vara mycket relevanta vid regional uppföljning. Patientadministrativa system med journaldata behöver standardiseras avseende

registrering av läkemedelsanvändning, medicinska resultat och utfall för att vara fullt användbara vid uppföljning. De kräver idag manuell bearbetning av data för extraktion av data på ett strukturerat sätt.

De speciella kompetenser som behövs för att genomföra och utvärdera observationella studier skiljer sig något från dem som behövs för kliniska prövningar. Exempel på sådana har listats av ENCePP (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance), ett nätverk som koordineras av EMA (26). I sin europeiska databas över aktörer och nätverk som anmält sig som tillgängliga utförare för uppföljningsstudier nämner man följande kompetensområden och professioner: Epidemiologi/farmakoepidemiologi, statistik, klinisk farmakologi, medicinska kliniker, apotekare, genetiker/farmakogenetiker, IT-specialister, och experter inom forskningsetik, juridik och med regulatorisk kompetens. Utöver dessa kan annan kompetens beroende på frågeställningar och svenska förhållanden behövas, exempelvis sociologisk- eller beteendevetenskaplig. Sammantaget visar det hur multidisciplinärt och multiprofessionellt arbetet är samt att kompetens och personella resurser är en nyckelfråga där frågeställningen som ska belysas styr behoven.

## **Svenska myndigheters och andra aktörers bidrag till läkemedelsuppföljning**

Flertalet myndigheter och andra aktörer har uppdrag och/eller genomför aktiviteter som kan anses vara uppföljning på läkemedelsområdet. Av dem som listas nedan är samtliga utom de akademiska aktörerna direkt eller indirekt representerade i organisationen för NLS.

Beskrivningen av respektive myndighet/aktör mynnar i de flesta fall ut i en bedömning som avser de uppföljningsaktiviteter som identifierats. Det som värderas är endast i vilken mån uppföljning bidrar med data/information som har regulatorisk relevans och ska inte tolkas som någon generell värdering av aktörerna.

### **eHälsomyndigheten (eHM)**

E-hälsomyndigheten har ansvar för utveckling, drift och förvaltning av en stor del av den digitala infrastrukturen på läkemedelsområdet. eHM tillhandahåller digitala tjänster för patienter, förskrivare och apotek, och ansvarar för att samla, bearbeta och förmedla statistik över den nationella läkemedelsförsäljningen. Inom sitt ansvarsområde samverkar myndigheten med SKL, andra myndigheter och aktörer. E-hälsomyndigheten bedriver viss uppföljning av försäljningen inom läkemedelsområdet, och erbjuder forskare, vårdgivare, företag och andra intressenter anpassade rapporter baserade på försäljningsstatistik. Myndigheten har utrett individbaserad läkemedelsinformation inom slutenvården och samordnar med ovan nämnda aktörer arbetet med strukturerad läkemedelsinformation. eHälsomyndigheten är också en central aktör vid införandet av den nationella läkemedelslistan. Genom sitt ansvar för den digitala infrastrukturen är eHM:s arbete av regulatorisk relevans då det är avgörande för alla parter som bedriver uppföljning på läkemedelsområdet.



## **Socialstyrelsen**

Socialstyrelsen bedriver utredning och uppföljning inom hälso- och sjukvård och socialtjänst samt förvaltar och utvecklar de nationella hälsodataregistren, däribland Läkemedelsregistret. I uppdraget ingår att tillgängliggöra dessa data, både som statistik och som individdata avsedda för forskningsändamål. Behovet av den senare typen av data har ökat och har bidragit till en ökad uppföljning av läkemedelsanvändningen i klinisk praxis (9). Genom Öppna Jämförelser gör Socialstyrelsen det möjligt att jämföra kvaliteten inom socialtjänst, hälso- och sjukvård i hela landet. Tillsammans med Myndigheten för vård- och omsorgsanalys har Socialstyrelsen under 2018 fått i uppdrag att lämna förslag på hur nationell uppföljning av hälso- och sjukvården kan utvecklas, för att ge regeringen bättre möjlighet att löpande följa vårdens kvalitet och jämlikhet. Myndigheten förvaltar och vidareutvecklar en *gemensam informationsstruktur*, som skapar förutsättningar för ändamålsenlig och strukturerad dokumentation i hälso- och sjukvården och socialtjänsten. Man har till exempel i uppdrag att utveckla och förvalta en nationell källa för ordinationsorsak. Socialstyrelsen är även en av flera parter med ansvar för uppföljning inom regeringens alkohol-, narkotika, drog- och tobaks-strategi (ANDT-strategin), och inom området äldre och läkemedel. Socialstyrelsens arbete med uppföljning inom läkemedelsområdet har regulatorisk relevans mot bakgrund av dess roll som registerhållare för de nationella hälsodataregistren, och det uppföljningsarbete man bedriver, framförallt om det kan hänföras till enskilda produkter eller produktgrupper som belyser frågor om effekt och säkerhet.

## **Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV)**

TLV har i uppdrag att medverka till en ändamålsenlig och kostnadseffektiv läkemedelsanvändning och tandvård, en god tillgänglighet till läkemedel i samhället och en väl fungerande apoteksmarknad. I TLV:s läkemedelsuppdrag ingår att förhandla om och fastställa priset på receptläkemedel inom läkemedelsförmånen och att göra hälsoekonomiska bedömningar av läkemedel som köps in till och ges på sjukhus, s.k. klinikläkemedel. Tillgång till strukturerade och tillräckligt detaljerade data över läkemedelsanvändningen är en förutsättning för att TLV ska kunna bedriva uppföljning inom sina verksamhetsområden. Myndigheten arbetar även med att utveckla uppföljningen av läkemedel i klinisk vardag, ett uppdrag inom NLS. Det sker i samarbete med akademi, företag och registerhållare som Socialstyrelsen och olika kvalitetsregister. TLV har även haft ett fokus på uppföljning av läkemedelanvändningen inom cancervården och har undersökt överförbarhet från kliniska prövningar till klinisk vardag vilket nyligen sammanfattats i en rapport (27). Utöver att själva bedriva uppföljning av subventionsbeslut kan TLV även ålägga läkemedelsföretag att bedriva uppföljning av hur läkemedlet använts i praktiken. Myndighetens arbete utgår från enskilda produkter och med rätt data finns goda möjligheter att besvara regulatoriskt relevanta frågeställningar.

## **Folkhälsomyndigheten**

Folkhälsomyndigheten har till uppgift att ta fram och sprida evidens som främjar hälsa och förebygger sjukdomar och skador, samt att följa hälsoläget i befolkningen och de faktorer som påverkar detta. I uppdraget ingår att utveckla och bedriva uppföljning inom bland annat psykisk hälsa och suicidprevention, barnvaccinationsprogrammet, hiv/aids och andra

smittsamma sjukdomar. Myndigheten publicerar statistik och tillhandahåller databaser som ska vara ett stöd i uppföljningen på nationell-, regional- och lokal nivå. Bland de aktiviteter som rapporteras återfinns medverkan i uppföljning inom regeringens ANDT-strategi. Insamling och analys av data är en central del av Folkhälsomyndighetens arbete, med ansvar för vaccinationsregistret. Där registreras endast vaccinationer inom det nationella barnvaccinationsprogrammet. Ett register för säsongsinfluensavaccinationer saknas dock. Man har till exempel utvärderat effekt och säkerhet för vaccin mot kikhosta. Viktiga samarbetspartner är andra statliga myndigheter, regioner, landsting och kommuner. Folkhälsomyndigheten är den enda myndighet som för närvarande tillgängliggör en förteckning över publicerade arbeten av uppföljningskaraktär. Deras arbete med uppföljning är regulatoriskt relevant, i synnerhet när det kan hänföras till enskilda produkter eller produktgrupper och belyser frågor om effekt och säkerhet.

### **Läkemedelsverket**

Inom ramen för sitt regulatoriska uppdrag ska Läkemedelsverket bedriva säkerhetsövervakning av såväl läkemedel i klinisk prövning som nya eller äldre godkända läkemedel. Arbetet styrs av både nationella bestämmelser och ett EU-gemensamt regelverk (se Regulatoriska aspekter, sid 12). Ett uttryck är det regelbundna arbetet med säkerhetsrapporter från företag och spontanrapporterade biverkningar. Det har bland annat resulterat i uppföljningsprojekt om förekomst av narkolepsi bland dem som vaccinerats med Pandemrix 2009–2010 och om förgiftningar med paracetamol, där data från flera landsting använts (28, 29). Myndigheten har även ett uppdrag att bedriva utrednings- och utvecklingsverksamhet för förbättrad läkemedelsanvändning, samt att utveckla och förvalta en produktdatabas. Exempel på andra uppföljningsuppdrag utöver den fortlöpande säkerhetsövervakningen är medverkan i uppföljningen av ANDT-strategin, medverkan i uppföljningen av vacciner samt att följa utvecklingen inom området barn och läkemedel.

Giftinformationscentralen bedriver inom Läkemedelsverket en självständig verksamhet som kan ge viktiga bidrag i verkets arbete med läkemedelssäkerhet.

### **Inspektionen för vård och omsorg (IVO)**

IVO har ansvar för tillsynen över hälso- och sjukvård, hälso- och sjukvårdspersonal, socialtjänst och verksamhet enligt lagen om stöd och service till vissa funktionshindrade (LSS). Utgående från enskilda vårdhändelser kan IVO bidra med underlag rörande signaler om enskilda läkemedel. Därutöver är den regulatoriska relevansen begränsad.

### **Vårdanalys och SBU**

Uppföljning på läkemedelsområdet berör även Myndigheten för vård- och omsorgsanalys (Vårdanalys) och Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Vårdanalys har sedan tidigare i uppdrag att följa upp och analyserar hälso- och sjukvården, tandvården och omsorgen ur ett patient-, brukar- och medborgarperspektiv. Under 2018 fick de även ett uppdrag att tillsammans med Socialstyrelsen lämna förslag på hur nationell uppföljning av hälso- och sjukvården kan utvecklas för att ge regeringen bättre möjlighet att löpande följa vårdens kvalitet och jämlikhet. Även om de inte själva bedriver löpande uppföljning har de

under 2017 utrett strukturen för uppföljning i utredningen av ordnat införande av nya läkemedel och kartläggningen av införandet, användningen och uppföljningen av cancerläkemedel (2, 3). SBU utvärderar metoder och insatser inom sjukvård, socialtjänst och område funktionstillstånd/-hinder, bland annat läkemedelsbehandling och bedriver ett systematiskt arbete med att identifiera kunskapsluckor. Eftersom SBU mera sällan analyserar enstaka produkter eller produktgrupper bedöms dock den direkta regulatoriska relevansen av deras arbete vara begränsad.

### **Landstingen/Regioner**

Landstingens ansvar för att bedriva hälso- och sjukvård regleras i lagen (2017:30) för hälso- och sjukvård, som föreskriver att hälso- och sjukvården ska planeras med utgångspunkt i behovet av vård hos dem som är bosatta i landstinget. Enligt lagen (2010:659) om patientsäkerhet ska vårdgivaren planera, leda och kontrollera verksamheten på ett sätt som leder till att god vård upprätthålls, vilket förutsätter möjligheter till kontroll och uppföljning. Behovet av uppföljning uttrycks även indirekt i lagen (1996:1157) om läkemedelskommittéer där kommittéerna åläggs att följa läkemedelsanvändningen och att göra ”påpekanden” och ”erbjuda utbildning” för att ”avhjälpa” identifierade brister. Vården är den i praktiken absolut viktigaste källan till uppföljningsdata. Landstingen har sedan 2010 tillgång till individdata över receptförskrivna läkemedel och given vård, och har därmed goda möjligheter att bedriva egen läkemedelsuppföljning. De större landstingen har bedrivit relativt omfattande uppföljning på läkemedelsområdet och är formella huvudmän för kvalitetsregistren. Inom den nya nationella kunskapsstyrningsorganisationen kommer uppföljning och analys att ske inom det 20-tal nationella programområden (NPO) som etablerats, och stöds av olika nationella samverkansgrupper (NSG). Organisationen är fortfarande under utveckling och dess möjligheter att bidra för att belysa regulatoriska frågeställningar är för närvarande oklar, men möjligheter till mer samverkan bör finnas såväl med vissa utvalda programområden som med samverkansgrupperna för Analys och uppföljning, Kvalitetsregister och Läkemedel och Medicinteknik.

*Läkemedelskommittéerna* och deras nätverk, LOK, har en viktig roll i framtagandet av rekommendationer och spridning av information kring läkemedel framför allt på lokal och regional nivå, men i vissa frågor även nationellt. Man gör mera sällan uppföljning av direkt regulatorisk relevans men kan vara en viktig förmedlare av information från Läkemedelsverket.

### **Rådet för Nya Terapier (NT-rådet)**

NT-rådet är ett samverkansorgan för landstingen. Rådet är en central aktör inom den nationella processen för ordnat införande av nya läkemedel, och utfärdar landstingsgemensamma rekommendationer för introduktionen av nya läkemedel, baserade på hälsoekonomiska bedömningar gjorda av TLV. NT-rådet initierar uppföljning, som genomförs av något av landstingen enligt deras samverkansmodell. Uppföljningen som sådan kan sedan genomföras antingen av landstinget självt eller i samarbete med vårdgivare och kvalitetsregister. Exempel på nationella uppföljningsprojekt där man kunnat studera effekt och/eller säkerhet är uppföljningen av hepatit C-läkemedel respektive olaparib (30, 31). Man

har även givit kvalitetsregister i uppdrag att följa upp införandet av s.k. JAK-hämmare vid reumatoid artrit (32).

### **Akademiska grupper**

Utöver myndigheter och hälso- och sjukvård bidrar en rad akademiska grupper med klinisk/epidemiologisk inriktning anknytning till läkemedelsuppföljning. Det rör sig om allt från mindre till större grupper, ofta med kopplingar till etablerade kvalitetsregister (33). Till skillnad från myndigheter kan universitet och högskolor inte åläggas att bedriva en viss typ av forskning eller uppföljning, utan styr själva över sin verksamhet och karaktären hos den forskning de bedriver. Incitamenten är ofta ”klinisk nyfikenhet” dvs. man söker svar på en i det kliniska arbetet uppmärksammas fråga.

Den registerbaserade forskningen på läkemedelsområdet har ökat de senaste tio åren (9, 34) och i den kan man se belyser frågor om framför allt effekt och säkerhet, har den stor regulatorisk relevans. Akademiska grupper bidrar med metodkompetens, forskningserfarenhet och kliniskt kunnande inom specifika terapiområden och bedriver redan idag regulatoriskt relevant forskning, i allmänhet dock utan koppling till regulatorisk myndighet. En aktuell inventering av några kvalitetsregister inom cancer, diabetes, neurologi och reumatologi redovisar ett flertal publikationer som bidrar till svar på viktiga frågor om effekt och säkerhet (33). Även inom området vaccinsäkerhet har akademiska studier genererat viktig information (35).

### **Läkemedelsföretag**

Läkemedelsföretagens relation till både prisreglerande och regulatoriska myndigheter är starkt regelstyrd. I sin roll som innehavare av marknadsföringstillstånd genomför företagen en mängd olika uppföljningar, antingen som följd av de procedurer som beskrivs i avsnittet Regulatoriska aspekter (sid 12) eller som följd av pris- och subventionsbeslut fattade av TLV. Inte sällan genomförs dessa uppföljningsstudier av akademiska grupper på uppdrag av företagen. Vissa av dessa publiceras som vetenskapliga studier men många ingår endast som underlag i t.ex. riskhanteringsplaner. Läkemedelsföretagens syn på behoven av förbättrade möjligheter till uppföljning sammanfattades nyligen av LIF i en genomarbetad handlingsplan för förbättrad tillgång till och användning av hälsodata (36).

### **NEPI (Nätverket för läkemedelsepidemiologi)**

NEPI är en stiftelse, som är verksam inom området uppföljning av läkemedels användning och effekter i samhället. Den ska enligt sina stadgar främja forskning och utveckling främst inom områdena läkemedelsinformation, läkemedelsepidemiologi och läkemedelsekonomi. Som stiftelse är NEPI oberoende av övriga aktörer på läkemedelsområdet men verkar genom att underlätta kontakter mellan och öka kompetensen hos dem som arbetar med uppföljning och utvärdering av läkemedel inom hälso- och sjukvård, apoteksverksamhet, akademien, myndigheter samt läkemedelsföretag. NEPI har publicerat en rad artiklar och rapporter på läkemedelsområdet, oftast tillsammans med akademiska aktörer och/eller hälso- och sjukvård. NEPI:s publikationer har oftast fokus på läkemedelsanvändning vilket i vissa situationer är regulatoriskt relevant.

## Regulatorisk relevans i vetenskapliga publikationer

Litteratursökningen för publikationer efter 2013 och listan över artiklar från Folkhälsomyndigheten resulterade tillsammans i 349 artiklar, varav totalt 67 (20 %) bedömdes vara regulatoriskt relevanta. Dessa förekom framför allt inom områdena infektion, hjärta-kärl, neurologi, psykiatri och cancer. De vanligast förekommande författarna (n= 60) hade i tre av fyra fall en akademisk affiliering, antingen enbart eller utöver en organisatorisk hemvist i företag/annat forskningsinstitut, inom myndighet och/eller hälso- och sjukvård. Se bilaga 2 för detaljer.

## Ansökningar om forskningsdata

Bland de 265 ansökningarna som inkommit till Socialstyrelsen under perioden januari 2016 - september 2018 bedömdes 55 (21 %) av studierna vara regulatoriskt relevanta. Regioner/landsting eller universitet/högskola bedömdes vara huvudman för 76 % av studierna. Övriga studier (24 %) hade konsultföretag inom området uppföljning och forskning som forskningshuvudman. Av de uppgifter som analyserades framgick inte om det fanns en uppdragsgivare utanför den organisation som stod som forskningshuvudman, dvs. om det rörde sig om uppdragsforskning inom akademiska institutioner och framför allt konsultföretag. Det framgick inte heller i vilken mån studierna ingick i eventuella samverkansprojekt med flera aktörer.

## Faktorer och trender i omvärlden

Faktorer och utvecklingslinjer i omvärlden som inte uppenbart faller inom området läkemedelsuppföljning behöver ändå beaktas när man vill identifiera problem och möjliga förbättringsåtgärder. Det kan gälla såväl sjukvårdspolitiska som organisatoriska faktorer, liksom vetenskapliga trender inom miljö, teknik eller medicin av betydelse för uppföljning. I det följande diskuteras några av dessa utifrån ett nationellt respektive internationellt perspektiv.

### Nationellt

Läget i den svenska hälso- och sjukvården beskrivs idag ofta som krisartat till följd av brist på personal, vårdplatser, tid för kompetensutveckling etc. I den situationen kan en viss registertrötthet och resignation inför det utvecklingsarbete som behövs för att förbättra kvalitet i olika uppföljningsprojekt lätt uppstå. Digitaliseringen upplevs inte heller fullt ut fungera som det nödvändiga hjälpmedel för insamling, lagring och analys av uppföljningsdata som det borde vara. Samtidigt finns det nya, enkla tekniska lösningar som kan underlätta. Ett exempel är web-baserad, direkt rapportering av biverkningar från kvalitetsregister och journalsystem som är under utveckling och som kan förväntas minska underrapportering och förbättra kvalitet i rapporterna.

Ett ökat patientinflytande blir ett allt viktigare inslag i vården, vilket behöver beaktas också i arbetet med att förbättra uppföljning. Patienter kan bidra såväl med förslag på patientrelevanta utfallsmått (PROM) som vid utformning av system för rapportering av dessa till olika register och databaser liksom i diskussioner kring etik och personlig integritet vid insamling av individbaserade behandlingsdata.

En del rent organisatoriska förändringar, som kan resultera exempelvis i fragmentering av vårdsystem med många små utförare, liksom ekonomiska styrmedel, kan motverka långsiktig förbättring av uppföljningssystem. Detta kan också vara negativt för genomförande av de kontrollerade studier som – utöver rent observationell uppföljning – fortfarande kommer att vara nödvändiga. SKL:s nya organisation för kunskapsstyrning med Nationella programområden och särskilda nationella samordningsgrupper är i grunden positiv men ett starkt fokus på kunskapsdokument måste balanseras med tillräckliga resurser i systemet, för att säkra uppföljning av interventioner med läkemedel och medicintekniska produkter.

Ekonomiska aspekter är viktiga. Exempelvis är incitament för medverkan och former för finansiering inte optimalt utformade för att främja vårdpersonalens deltagande vid genomförande av viktiga uppföljningsstudier. Minskade anslag till kvalitetsregister riskerar att hindra, för ändamålet lämpade, register att utveckla sina möjligheter att följa upp läkemedel. Inom miljöområdet har diskuterats möjligheten att vid upphandling av periodens vara premiera den produkt som jämfört andra kan påvisa en bättre miljöprestation. Det skulle kunna vara via en ”premie” eller genom påslag på pris för de som inte kan påvisa uppnådd miljöprestation.

Utredningen ”Tydligare ansvar och regler för läkemedel” (SOU 2018:89) har nyligen (januari 2019) publicerats. I den föreslås att Socialstyrelsen och TLV får nya uppföljningsuppdrag i syfte att ge staten bättre möjligheter att styra mot en mer jämlik och samhällsekonomiskt effektiv läkemedelsanvändning. TLV ska enligt utredningens förslag få större möjligheter att följa upp läkemedel och behandla data samt personuppgifter. Läkemedelsverket föreslås ta fram rapporter om nya produkters kliniska mervärde, inklusive s.k. relativ effekt. Det är inte uppenbart hur utredningen tänkt sig att myndigheten ska få tillgång till de uppföljningsdata som krävs för dessa rapporter eller för andra viktiga behov.

TLV och LIF tillför också, i sina ovan citerade rapporter, viktiga perspektiv på de nationella uppföljningsfrågorna (27, 36).

Vissa akademiskt baserade registergrupper har själva utvecklat nya studiekoncept och etablerat flernationella samarbeten exempelvis inom sjukdomsområdena MS, cystisk fibros och reumatoid artrit som kan vara mönsterbildande för andra områden. De genomför nu, förutom rent egeninitierade studier, även PASS som kommer till direkt regulatorisk nytta. En framgångsrik studiemodell utgående från forskningscentret UCR och kvalitetsregistret SWEDEHEART är s.k. R-RCT (randomiserade registerstudier) (37). Här finns även nordiskt samarbete kring läkemedelsuppföljning som inte är lika formaliserat som det på europeisk nivå. Men det finns forskningsbaserade samarbeten (t.ex. NordForsk, NorPen) som skulle kunna engageras för regulatorisk uppföljning. En nordisk/svensk konkurrensfördel är kombinationen av populationsbaserade register och personnummer som möjliggör länkning mellan register och därmed i vissa avseenden unika uppföljningsstudier.

## **Internationellt**

EMA försöker på olika sätt stimulera utvecklingen av uppföljningssystem via nätverket ENCePP och sin arbetsgrupp Cross-Committee Registry Task Force (38) och har ökat sitt engagemang inom registerbaserad uppföljning, bland annat för att få bättre följsamhet till regulatoriska uppföljningskrav. Värdet av sjukdoms/patientregister framför produktregister

poängteras, framför allt vid kroniska tillstånd och sällsynta sjukdomar. För de senare kan pan-europeiska register vara önskvärda. EMA är endast i begränsad utsträckning utförare av uppföljningsstudier. Man har däremot delat ut anslag för vissa specifika studier liksom deltagit i IMI-projekt (39) med inriktning mot att öka tillgången på ”Real World Data”. Hur användbar s.k. Big Data blir för uppföljning av läkemedel är i nuläget oklart. Ambitiösa EU-projekt kring detta pågår (BD4BO, HMA-EMA Joint Big Data Task Force). Om man kan samla harmoniserade och kvalitetssäkrade data kan de vara användbara för att besvara vissa säkerhetsfrågeställningar men den reella regulatoriska nyttan återstår att visa. Användning av nya metoder för delning av data, exempelvis s.k. federerade analyser, kan underlätta analys av data från flera källor i olika länder.

Storbritannien (UK) är en viktig aktör i det EU-gemensamma läkemedelsarbetet. Man har spelat en viktig roll i EMAs vetenskapliga kommittéer, den engelska läkemedelsmyndigheten (MHRA) har hög kompetens och man har inom landet också viktiga datakällor som CPRD (Clinical Practice Data Link). Brexit kan därför förväntas få betydande konsekvenser för läkemedelsområdet, även vad gäller möjligheterna till uppföljning. Läkemedelsföretag kan komma att ändra sina preferenser för var man vill genomföra tidig introduktion av nya läkemedel liksom uppföljning av dessa (i UK eller utom EU). Fler-nationella forskningssamarbeten exempelvis mellan olika kliniska forskningsregister kan försvåras. Detta kan bli särskilt problematiskt när det gäller uppföljning av sär-läkemedel eller i andra situationer med få medicinska utfall.

Inom området HTA drivs utvecklingen, inte minst av EU-kommissionen, mot en europeisk samordning med ett nytt lagförslag som kan komma att minska möjligheterna till nationellt agerande. I nuläget är analys och värdering av nya läkemedel och medicintekniska produkter det som ska samordnas, men det kan indirekt komma att påverka möjligheterna att nationellt styra uppföljning. Hur den gemensamma rådgivning som TLV/LV genomfört nationellt liksom EMA/HTA-gemensamma rådgivningar, vilka kunnat inkludera råd om uppföljning, ska se ut i framtiden är för närvarande oklart. Sedan 2018 driver TLV ett samarbetsprojekt kring HTA-värdering tillsammans med de finska och norska läkemedelsmyndigheterna (FINOSE) (40).

Det nya EU-direktivet för klinisk prövning (12) som är under implementering har konsekvenser såväl nationellt som för flernationella studier. Införandet av så kallade ”låg-interventionsprövning” kan öka möjligheterna att genomföra uppföljningsstudier.

Inom miljöområdet har EU-kommissionen under flera år arbetat för att ta fram en strategi för att motverka förorening av läkemedel i vatten. Strategin är mycket försenad men kan komma att få betydelse för vilken rapportering, övervakning eller andra åtgärder som kan bli aktuella.

Förslag från läkemedelsindustrin med ”Eco-Pharmaco-Stewardship” (EPS) där ett av tre huvudspår är förlängd bedömning av miljörisker efter godkännande, för att inkludera alla produkter med samma aktiva substans och när totala användningsvolymerna finns tillgängliga. Det ska också gå att revidera en riskprofil när nya data finns tillgängliga. Här är data om försäljning/förskrivningsvolymerna nödvändiga för dessa bedömningar.

Uppföljning av antibiotikaanvändning och vacciner är viktiga områden som inom Europa i huvudsak sker i den Europeiska smittskyddsmyndighetens (ECDC) regi och berörs inte i denna rapport.

Uppföljning av medicintekniska produkter är inte inkluderade i denna kartläggning. Trots olika regelverk för marknadstillträde jämfört med läkemedel finns anledning att identifiera möjliga synergier mellan dessa områden, särskilt avseende uppföljning av säkerhet.

## Övrigt

En samhällstrend som negativt kan påverka möjligheterna till uppföljning och evidensbaserad vård baserad på uppföljningsdata är det ”evidensförakt” som kan antas bidra exempelvis den minskande vaccinationsfrekvens som ses i vissa länder, vetenskapskritiska uttalanden i sociala medier (”fake news”) och även politiska ingrepp i vissa inomvetenskapliga strukturer (t.ex. italienska vetenskapsrådet) (41, 42). Ett vetenskapligt stringent och transparent genomförande av uppföljning, där alla relevanta aktörer samverkar, kan bidra till att motverka denna ”vetenskapsnegativa” trend.

## Diskussion

Kartläggningen visar att landsting, myndigheter och andra aktörer bedriver och utvecklar läkemedelsuppföljning, inom sina respektive ansvarsområden men med något olika fokus och detaljeringsgrad. En mindre, men inte oväsentlig del av de studier som görs bedöms vara regulatoriskt relevanta.

Den ökade tillgången till data från framför allt hälsodata- och kvalitetsregister kan i viss mån göra det möjligt för samtliga aktörer att studera effekt och säkerhet av läkemedelsbehandling, men den oklarhet kring roller och ansvar som konstaterades 2013 tycks kvarstå, liksom bristen på samordning av uppföljningsaktiviteter. Trots mångfalden av aktörer borde det finnas goda möjligheter att åstadkomma en rationell arbetsfördelning utgående från aktörernas ansvar och kompetens, hypotetiskt exemplifierat i Tabell I.

**Tabell I** Hypotetiska exempel på möjlig arbetsfördelning vid uppföljningsfrågeställningar. Två huvudtyper av uppföljning föreslås, bas respektive avancerad. (Modifierad från NLS 6.2)

Frågeställning	Nivå	Ansvarig <sup>1</sup>
Hur är följsamheten till rekommendation A?	Bas	Landsting/region/NPO <sup>2</sup> , TLV
Får man bröstcancer av $\gamma$ -hämmare?	Avancerad	Företag, LV, EMA
Är z-antikroppen kostnadseffektiv vid MS?	Avancerad	TLV
Motsvarar kostnaden för det nya z-läkemedlet landstingets prognos?	<b>Bas</b>	<b>Landsting/region/NPO</b>
Är TB-screening inför TNFi-behandling effektiv?	Avancerad	LV, FOHM <sup>3</sup> , Qreg <sup>4</sup>
Hur stor andel äldre patienter förskrivs icke-rekommenderade sömnmedel?	Bas	Landsting/region/NPO/SoS <sup>5</sup>
Har nytta/riskbalansen för infusionslösning X förändrats?	Avancerad	LV
Finns regionala ojämlikheter i förskrivning av $\gamma$ -dronate?	Bas	SoS
Hur ser biverkningsmönstret ut för olika XYZ-läkemedel?	Avancerad	LV

<sup>1</sup> Ansvar för beställning och återföring, i vissa fall även utförare, <sup>2</sup> SKL:s nationella programområden,

<sup>3</sup> Folkhälsomyndigheten, <sup>4</sup> Kvalitetsregister, <sup>5</sup> Socialstyrelsen



Stora delar av den regulatoriska uppföljningen är kopplad till företagens uppföljning av enskilda produkter. När nya och dyra läkemedel introduceras finns ett behov kunna värdera dem mot annan befintlig behandling, vilket kräver jämförande studier. Det finns idag ingen självklar form för finansiering av dessa studier om relativ effekt/säkerhet. En modell har prövats i Italien där den nationella läkemedelsmyndigheten (AIFA) stödjer forskning inom områden med begränsat kommersiellt intresse. Alla internationella och nationella läkemedelsföretag som är verksamma i Italien bidrar med 5 % av sina årliga kostnader för marknadsföringsaktiviteter riktade mot hälso- och sjukvårdspersonal till en nationell fond för oberoende forskning. Medel kan sökas vid årliga utlysningar. Prioriterade områden har varit särlekemedel, jämförande studier, farmakovigilans och så kallad ”outcome research” (43).

Vår bedömning är att ungefär var femte uppföljningsstudie i vår granskning är av sådan karaktär att den sker som ett forskningsprojekt som skulle kunna vara regulatoriskt relevant, och att tre fjärdedelar av de regulatoriskt relevanta studierna inbegriper aktörer från akademi och/eller hälso- och sjukvård. Att stärka formerna och incitamenten för ökad samverkan mellan myndigheter, akademi och hälso- och sjukvård och företag borde därför vara avgörande för förbättrad uppföljning av läkemedelsanvändningen i klinisk praxis. Detta förutsätter att vårdens möjligheter att bidra ses över, med till exempel anpassning av organisationen och mer tid i kliniken. Idag finns vid sidan av akademins drivkraft för forskning begränsade incitament för vården att medverka i dessa processer, och i en pressad vårdssituation går det inte att bortse från att en ökad medverkan av hälso- och sjukvården kräver att ersättningsformer ses över. Likaså behöver värdet och behovet av regulatoriskt relevanta uppföljningsstudier kommuniceras i större omfattning än vad som gjorts hittills.

En svaghet i vår kartläggning är att uppföljningsstudier som inte publicerats vetenskapligt (myndighetsrapporter eller studier som ålagts läkemedelsföretag av antingen Läkemedelsverket eller TLV) samt ”grå litteratur” saknas, såvida de inte baserats på ansökning av data ur Läkemedelsregistret under den granskade perioden, vilket kan ha lett till en underskattning av volymen studier med regulatorisk relevans. En utgångspunkt var att undersöka om publikationer som finns i de vanligen använda litteraturlösningsdatabaserna, kunde kopplas till regulatorisk relevans. En lärdom är att studier inte indexeras utifrån den aspekten och att granskningen därför inte på ett optimalt sätt beskriver verkliga förhållanden. Till exempel finns en rad relevanta vetenskapliga studier av svenska forskare eller där man utnyttjar svenska data, som inte återfanns i litteratursökningen (33).

## Slutsatser

Utifrån den här rapporterade kartläggningen och egna erfarenheter från uppföljningsstudier ter sig följande tre områden mest angelägna att åtgärda: – bristen på organiserad samverkan och rationell arbetsfördelning, – osäker kompetensförsörjning och – avsaknad av en långsiktig och oberoende finansiering.

*En rationell arbetsfördelning*, kan bland annat uppnås genom att:

- Utnyttja de fora som nu skapas inom den nationella kunskapsstyrningen såväl inom landstingen som inom staten (samverkansgrupper, programområden, partnerskap) för att – förutom framtagande av kunskapsunderlag och implementering – planera för den

uppföljning som krävs för att generera data för att möta såväl kliniska som regulatoriska behov.

- Överväga förändringar i myndigheternas instruktioner som speglar behoven av uppföljning i klinisk praxis.
- Tydliggöra EU-regulverkens betydelse för det nationella uppföljningsarbetet och förklara de regulatoriska behoven på ett för sjukvården begripligt och acceptabelt sätt

*En säkrad kompetensförsörjning* kan uppnås genom att:

- Skapa mötesplatser och tid så att befintliga kliniska och epidemiologiska resurser kan samverka med regulatorisk kompetens. Idealt sker det där klinik och epidemiologi redan har ett organiserat samarbete.
- Ge incitament till hälso- och sjukvård och akademiska grupper att samverka med myndigheter.

*En stabil och oberoende finansiering* behövs:

- Nya arbetsuppgifter kräver nya pengar dvs. när ett läkemedel behöver följas upp efter godkännande måste det arbete som sker i vård och hos myndigheter finansieras.
- En ”italiensk modell” med ett resurstillskott som tas från läkemedelsföretagen, men som fördelas via offentliga anslagsgivare specifikt för regulatoriska behov.
- Medel för life-science och klinisk behandlingsforskning bör systematiskt allokeras till uppföljningsstudier.

Läkemedelsverket behöver data om läkemedel i klinisk användning för att kunna lösa sina regulatoriska uppgifter inom EU-systemet men också för att bidra till en ändamålsenlig (säker och effektiv) läkemedelsbehandling för svenska patienter. Liksom denna rapport framhåller flera nyligen publicerade utredningar och rapporter olika aktörers behov inom uppföljningsområdet. För att komma vidare från utredningar och rapporter till patient- och samhällsnytta behöver berörda aktörer nu bli överens om vilka läkemedel som ska prioriteras till uppföljning och hur arbetet med detta ska fördelas på ett resurseffektivt sätt.

## Referenser

1. Ordnat införande och strukturerad uppföljning av nya läkemedel, Rapport från Läkemedelsverket (November 2013), Nationella läkemedelsstrategin, delprojekt 6.2. .
2. Ordning i leden? Utvärdering av ordnat införande av nya läkemedel. Rapport 2017:5, Vårdanalys 2017.
3. Cancerläkemedel – ett kunskapsunderlag om införande, användning och uppföljning. Rapport 2017:8, Vårdanalys 2017.
4. Lapptäcke med otillräcklig täckning - Slututvärdering av satsningen på nationella kvalitetsregister, Rapport 2017:4, Vårdanalys 2017.
5. Strom BL KS, Hennessy S (eds). *Pharmacoepidemiology* (2012); Wiley, Malden.
6. Hartzema AG, Tilson HH, Chan KA (eds) (2008). *Pharmacoepidemiology and therapeutic risk management*, 1st ed. Cincinnati, OH: Harvey Whitney Books.
7. Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Health*. 2017;20(7):858-65.

8. Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purposes – methodological and operational considerations. The Cross-Committee Task Force on Patient Registries 5 November 2018. EMA/763513/2018.
9. Wallerstedt SM, Wettermark B, Hoffmann M. The First Decade with the Swedish Prescribed Drug Register - A Systematic Review of the Output in the Scientific Literature. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;119(5):464-9.
10. Kleijnen S, George E, Goulden S, d'Andon A, Vitre P, Osinska B, et al. Relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: similarities and differences in 29 jurisdictions. *Value Health.* 2012;15(6):954-60.
11. <http://htaglossary.net>.
12. Clinical trials - Regulation EU No 536/2014. .
13. Health technology assessment - definition  
[https://www.who.int/medical\\_devices/assessment/en/](https://www.who.int/medical_devices/assessment/en/).
14. The importance of pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products. World Health Organization (2002), Geneva.
15. Good pharmacovigilance practices, European Medicines Agency,  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
16. Van Boxtel C, Santoso B, Edwards RI (eds). *Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology* (2nd ed). IOS Press, Amsterdam, Uppsala Monitoring Center, Uppsala (2008).
17. Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 1235/2010 av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av humanläkemedel, av förordning (EG) nr 726/2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet, och förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi.
18. Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 1027/2012 av den 25 oktober 2012 om ändring av förordning (EG) nr 726/2004 vad gäller säkerhetsövervakning av läkemedel.
19. Kommissionens genomförandeförordning (EU) nr 520/2012 av den 19 juni 2012 om den säkerhetsövervakning av läkemedel som föreskrivs i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 och Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG.
20. Läkemedelslagen (2015:315).
21. Läkemedelsförordningen (2015:458).
22. Engel P, Almas MF, De Bruin ML, Starzyk K, Blackburn S, Dreyer NA. Lessons learned on the design and the conduct of Post-Authorization Safety Studies: review of 3 years of PRAC oversight. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(4):884-93.
23. Jonker CJ, Kwa MSG, van den Berg HM, Hoes AW, Mol PGM. Drug Registries and Approval of Drugs: Promises, Placebo, or a Real Success? *Clin Ther.* 2018;40(5):768-73.
24. Report of Workshop: measuring the impact of pharmacovigilance activities Workshop report 5 - 6 December 2016 European Medicines Agency, London, United Kingdom.  
[https://www.ema.europa.eu/documents/report/report-workshop-measuring-impact-pharmacovigilance-activities\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/report/report-workshop-measuring-impact-pharmacovigilance-activities_en.pdf).
25. Carroll R, Ramagopalan SV, Cid-Ruzafa J, Lambrelli D, McDonald L. An analysis of characteristics of post-authorisation studies registered on the ENCePP EU PAS Register. *F1000Res.* 2017;6:1447.
26. [www.encepp.eu](http://www.encepp.eu).

27. Uppföljning av läkemedelsanvändning och behandlingseffekter i klinisk vardag, TLV-rapport 2018. <https://www.tlv.se/om-oss/om-tlv/rapporter/arkiv/2018-12-21-uppfoljning-av-lakemedelsanvandning-och-behandlingseffekter-i-klinisk-vardag.html>.
28. Bardage C, Persson I, Ortqvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ*. 2011;343:d5956.
29. Gedeberg R, Svennblad B, Holm L, Sjogren H, Bardage C, Personne M, et al. Increased availability of paracetamol in Sweden and incidence of paracetamol poisoning: using laboratory data to increase validity of a population-based registry study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(5):518-27.
30. Uppföljning av införandet av nya läkemedel mot hepatit C, Uppföljning av nationellt ordnat införande av läkemedel Pilotförsök, SKL 2017. .
31. Lynparza (olaparib) underhållsbehandling vid platinumkänslig recidiverande ovarialcancer, Uppföljning av införandet av olaparib. SKL 2018.
32. Uppföljningsrapporter - Nationellet ordnat införande. <https://www.janusinfo.se/nationelltordnatinförande/uppfoljningochstatistik/uppfoljningsrapporter>.
33. Feltelius N, Gedeberg R, Holm L, Zethelius B. Utility of registries for post-marketing evaluation of medicines. A survey of Swedish health care quality registries from a regulatory perspective. *Ups J Med Sci*. 2017;122(2):136-47.
34. Etikprövningsnämndernas årsredovisning 2009-2017. <https://www.epn.se/start/>.
35. Ludvigsson JF, Strom P, Lundholm C, Cnattingius S, Ekbom A, Ortqvist A, et al. Risk for Congenital Malformation With H1N1 Influenza Vaccine: A Cohort Study With Sibling Analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165(12):848-55.
36. Åtgärder för att förbättra tillgången till och användningen av hälsodata - Juni 2018. Handlingsplan från LIF <https://www.lif.se/globalassets/pdf/rapporter-interna/atgarder-for-att-forbatta-tillgangen-till-och-anvandningen-av-halsodata.pdf>.
37. Lund LH, Oldgren J, James S. Registry-Based Pragmatic Trials in Heart Failure: Current Experience and Future Directions. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(2):59-70.
38. Patient registries. European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries>.
39. Innovation in medicines, European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/innovation-medicines>.
40. FINOSE, ett nordiskt samarbete, <https://www.tlv.se/lakemedel/nordiskt-samarbete---finose.html>.
41. Vosoughi S, Roy D, Aral S. The spread of true and false news online. *Science*. 2018;359(6380):1146-51.
42. Ten threats to global health in 2019; del av WHO:s 5-åriga strategiska plan "the 13th General Programme of Work." <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
43. Italian Medicines Agency R, Development Working G. Feasibility and challenges of independent research on drugs: the Italian medicines agency (AIFA) experience. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(1):69-86.

## Bilaga 1. Regulatoriska aspekter – metod

Alla PRAC:s mötesanteckningar från första mötet till sommaren 2018 (perioden från 2012-07-19 till 2018-06-11) har granskats för att identifiera villkorade PASS. Med dessa menas s.k. kategori 1 och 2 studier som företagen är ålagda att genomföra. Samma studieprotokoll återkommer ofta flera gånger på grund av kompletterande utredningar med frågor till innehavaren/na till marknadsföringstillstånd inför godkännandet av studieprotokoll. Ärendet passerar PRAC antingen som diskussionspunkt (plenary discussion) eller utan mötesdiskussion (silent adoption) om inga medlemsländer har anmält avvikande åsikter med PRAC rapportören. Större ändringar i protokoll måste också godkännas av PRAC och kan innebära en eller flera utredningsrundor. Efter genomförd studie ska slutrapport med finala resultat presenteras inom 12 månader efter avslutad studie. Möjlighet finns till flera utredningsrundor för den finala rapporten.

Information från mötesanteckningar har kompletterats med substansens ATC kod och för de få fall där det funnits flera PASS på samma substans och där det inte där det inte framgått i PRAC:s minnesanteckningar vilken av PASS det har varit fråga om, har information om studieidentitet kontrollerats mot faktisk utredningsrapport.

## Bilaga 2. Metod, sökstrategi och utfall litteraturgranskning

Litteraturgranskning utförd av myndighetens informationssökningsspecialist tillsammans med arbetsgruppen. Sökstrategi presenteras sist i denna bilaga. Sökresultaten granskades primärt av person, i tveksamma fall begärdes second opinion.

Ett antal sökningar har gjorts i olika databaser med utgångspunkten från regulatorisk relevans. Källor var Pubmed, Embase och Web of science. Dessutom granskades ett antal vetenskapliga publikationer från 2015-2017 skrivna av medarbetare på Folkhälsomyndigheten. Dessa framkom vid den granskning (årsredovisningar) som gjordes inom projektet av dokument från ett antal aktörer för att undersöka deras bidrag till läkemedelsuppföljning (sid 16). En fullständig förteckning av studierna erhöles från FoHM, efter att ett antal ej användbara referenser exkluderats kvarstod 213 studier. Någon motsvarande begäran hos andra myndigheter har inte gjorts.

Vid bedömningen har regulatoriskt relevans eftersökts i de studier som föll ut i granskningen, vilket definierades med att studien ur ett svenskt perspektiv, i vid bemärkelse kan bidra till kunskap om läkemedels effekt, säkerhet och användning i klinisk praxis.

### Metod vid granskning i urval:

- Endast studier med svensk författare inkluderades i bedömningen.
- Endast studier publicerade efter 2013 inkluderades. Sökningarna gjordes i oktober och november 2018.
- Embase – alla abstracts lästes översiktligt, i Pubmed vid behov.
- Klassificering växte fram under arbete och standardiserades som ett sista steg.
- Regulatorsikt relevans tillstyrktes om ett läkemedels effekt och/eller säkerhet hade studerats. Mer metodinriktade artiklar t.ex. för HTA värdering bedömdes inte som relevanta.
- Studier om behandlings eller förskrivningsmönster bedömdes inte som relevanta.
- Om enbart läkemedelsgrupper studerats bedömdes deras relevans från fall till fall.
- Studier som beskriver olika kvalitetsregister utan att läkemedel omnämns bedömdes inte som relevanta.

#### 1.1.1.1. Hur gjordes den översiktliga litteratursökningen?

Här beskrivs kortfattat sökorden i de utförda översiktliga litteratursökningarna. Fullständig sökstrategi tillhandahålls vid behov.

*Embase 1:* drug effect , cohort, Sweden, drug therapy, outcome, follow up, safety, efficacy/drug, drug regulation, management, drug regulation, pharmaco\* therapy, relative effectiveness, drug, pharmacol\*, benefit risk

*Embase 2:* drug surveillance program, pharmacovigilance, Sweden, safety, drug efficac\*, drug safety, european medicines agency'/exp, european medicines agency

*Pubmed 1:* Drug therapy, Sweden, outcome, follow up, pharmaceutical\*, medication\*, Drug therapy, efficacy, safety, relative effect\*

*Pubmed 2:* Regulatory, warning\*, sweden

*Web of science:* follow up, drug\*, pharmaceutical\*, Sweden.

## Resultat

**Tabell I** Resultat litteraturgranskning, med uppdelning på regulatoriskt relevanta referenser och övriga

Källa för sökning	Totalt antal referenser	Referenser med regulatorisk relevans	Övriga referenser
Embase 1+2	48	22	26
FoHM	213	15	198
Pubmed 1+2	84	30	54
Web of science	4	0	4
<b>Totalsumma</b>	<b>349</b>	<b>67</b>	<b>282</b>

**Tabell II** Fördelning av sjukdomsområde i de referenser som bedömdes som regulatoriskt relevanta

Sjukdomsområde	Embase		FoHM	Pubmed		Totalsumma
	1	2		1	2	
Cancer	1			5		6
Diabetes				4		4
Hjärta-kärl	4	3		7		14
Infektionssjukdomar	1		15	2		18
Lungsjukdom				2		2
Mag tarm				1		1
Muskelo-skeletal	1					1
Myndighetsperspektiv		1				1
Neurologi	3	5		2	1	11
Njursjukdomar				1		1
Psykiatri	2			4		6
Smärta / neurologi	1					1
Ögon				1		1
<b>Totalt</b>	<b>13</b>	<b>9</b>	<b>15</b>	<b>29</b>	<b>1</b>	<b>67</b>

## Bilaga 3. Samman ställning – begrepp och definitioner

Läkemedelsuppföljning

Insamling och analys av data för läkemedel vid användning i klinisk praxis för att kunna värdera dess effekt, säkerhet, kostnadseffektivitet och användning i relation till befintliga riktlinjer och krav på jämlik vård och med beaktande av för frågeställningen relevanta

	geografiska, demografiska och socioekonomiska förhållanden
Farmakoepidemiologi	Läran om läkemedels användning och effekter i stora befolkningsgrupper
Läkemedelsanvändning	Ordination, expediering och användning av läkemedel, d v s processen från vårdgivare till slutanvändare
Real World Data (RWD)	Observationella och administrativa data över given rutinsjukvård i och hälsostatus hos de populationer man vill följa
Real World Evidence (RWE)	Den evidens som genereras med hjälp av Real World Data
Relative effectiveness	En direkt jämförelse mellan effekten av befintliga aktiva behandlingsalternativ i klinisk praxis, relativ effekt
Farmakovigilans	Det kunskapsområde och de aktiviteter som rör upptäckt, bedömning, förståelse och förebyggande av biverkningar och andra läkemedelsrelaterade problem
Nytta-risk-förhållande	Förhållandet mellan ett läkemedels positiva behandlingseffekter och risker
Riskhantering	En övergripande och kontinuerlig process med syfte att minimera risker under en produkts livscykel och därmed optimera nytta-risk-förhållandet
Riskhanteringsplan (RMP)	En plan vars syfte är att minimera risker under en produkts livscykel
Biverkning	En skadlig och oavsiktlig reaktion på ett läkemedel, givet i normal dos med avsikt att förebygga, påvisa eller behandla sjukdom eller påverka fysiologisk funktion
Periodic Safety Update Report (PSUR)	Regelbundet återkommande säkerhetsrapport från läkemedelsföretag till regulatorisk myndighet
Post-authorization safety study (PASS)	Icke-interventionell säkerhetsstudie
EU-PAS	Europeiskt register över icke-interventionella säkerhetsstudier
ENCePP	<i>European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance</i> , ett europeiskt nätverk över tillgängliga utförare av uppföljningsstudier, koordinerat av EMA
Health Technology Assessment (HTA)	En systematisk utvärdering av ett läkemedel egenskaper, effekt, och/eller dess påverkan på hälso- och sjukvård. Detta görs genom en multidisciplinär process där läkemedlet utvärderas utifrån dess effekter och sociala, ekonomiska, organisatoriska och etiska aspekter.



**LÄKEMEDELSVERKET**  
SWEDISH MEDICAL PRODUCTS AGENCY

approval • authorization • clinical trials • communication • competence • cosmetics •  
detection • devices • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonization •  
health economics • herbal • homeopathic • information • inspection laboratory •  
laws • (tablet) surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics • public  
health • quality • regulation • regulations • reliability • reimbursement • safety • scientific  
standardization • transparency • vigilance • withdrawal • authorization • clinical trials •

Adress: Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala  
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42  
Telefon: 018-17 46 00 Fax: 018-54 85 66  
E-post: [registrator@mpa.se](mailto:registrator@mpa.se)  
Internet: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)