

Uppföljning av nationellt ordnat införande av läkemedel
Pilotförsök

Nya läkemedel mot hepatit C



Innehållsförteckning

1. Sammanfattning.....	3
2. Bakgrund.....	3
3. Metod.....	8
3.1 Datakällor.....	8
3.2 Studiepopulation.....	8
3.3 Definitioner.....	8
3.4 Utfallsmått.....	10
3.5 Etik.....	10
4. Resultat.....	10
4.1 Resultat: Läkemedelsval.....	11
4.2 Resultat: Prioriterade patienter.....	12
4.3 Resultat: Förskrivande verksamheter.....	15
4.4 Resultat: Utläkningsgrad.....	15
4.5 Resultat: Införandetakt.....	16
5. Diskussion.....	17
6. Referenser.....	21



1. Sammanfattning

Under perioden 2014–2015 introducerades sex nya direktverkande antivirala läkemedel för behandling av kronisk hepatit C virus (HCV-) infektion; Sovaldi, Olysio, Daklinza, Harvoni, Exviera och Viekirax. Introduktionen skedde enligt processen för nationellt ordnat införande av läkemedel, och reglerades i ett införande- och uppföljningsprotokoll. Av resursskäl prioriterades initialt endast de svårast sjuka patienterna för behandling, och läkemedelsrekommendationerna förändrades över tid i enlighet med rådande behandlingsrekommendationer, Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverkets (TLV) förmånsbeslut och den för tillfället aktuella prisbilden.

Syftet med denna studie är att följa upp hur väl protokollens rekommendationer avseende läkemedelsval och prioriterade patienter följdes över tid samt studera övergripande effekt i form av utläkningsgrad, men även att ge en bild över introduktionstakten i olika delar av landet. Studien är till stor del baserad på kliniska data ur kvalitetsregistret InfCare Hepatit, men också data ur Socialstyrelsens hälsodataregister.

Följsamheten till införandeprotokollens rekommendationer avseende läkemedelsval var generellt hög, och ökade i takt med att fler av de tillgängliga läkemedlen ingick i NT-rådets rekommendationer. Den genomsnittliga följsamheten till rekommendationerna avseende prioriterade patienter var även den hög, och uppgick till 80% respektive 87% före respektive fr o m den 2 juli 2015, då rekommendationerna utvidgades. Utläkningsgraden har kunnat bedömas för 85 % av samtliga behandlade. Den genomsnittliga utläkningsgraden var 96 %, med viss förväntad variation mellan genotyper, vilket väl motsvarar vad som setts i kliniska studier. Introduktionstakten varierade över landet, med en tidig introduktion i hälso- och sjukvårdsregionen Stockholm-Gotland och en senare introduktion i Västra hälso- och sjukvårdsregionen som den största identifierade skillnaden. Det har inte varit möjligt att säkert bedöma om det förekommit underbehandling, dvs i vilken utsträckning patienter som kvalificerat sig för behandling fått vänta på att bli behandlade eller förblivit obehandlade och om denna skiljer sig mellan landstingen/regionerna.

2. Bakgrund

SKL:s projekt Ordnat införande i samverkan (OtIS), delprojekt 6.1 i den nationella läkemedelsstrategin, har valt de nya direktverkande antivirala läkemedlen vid kronisk hepatit C virus (HCV-) infektion som pilotläkemedel till ett landstingsgemensamt införande- och uppföljningsprotokoll. Som en del av detta pilotprojekt sammanfattar denna rapport införandet och användningen av Sovaldi (sofosbuvir), Olysio (simeprevir), Daklinza (daclatasvir), Harvoni



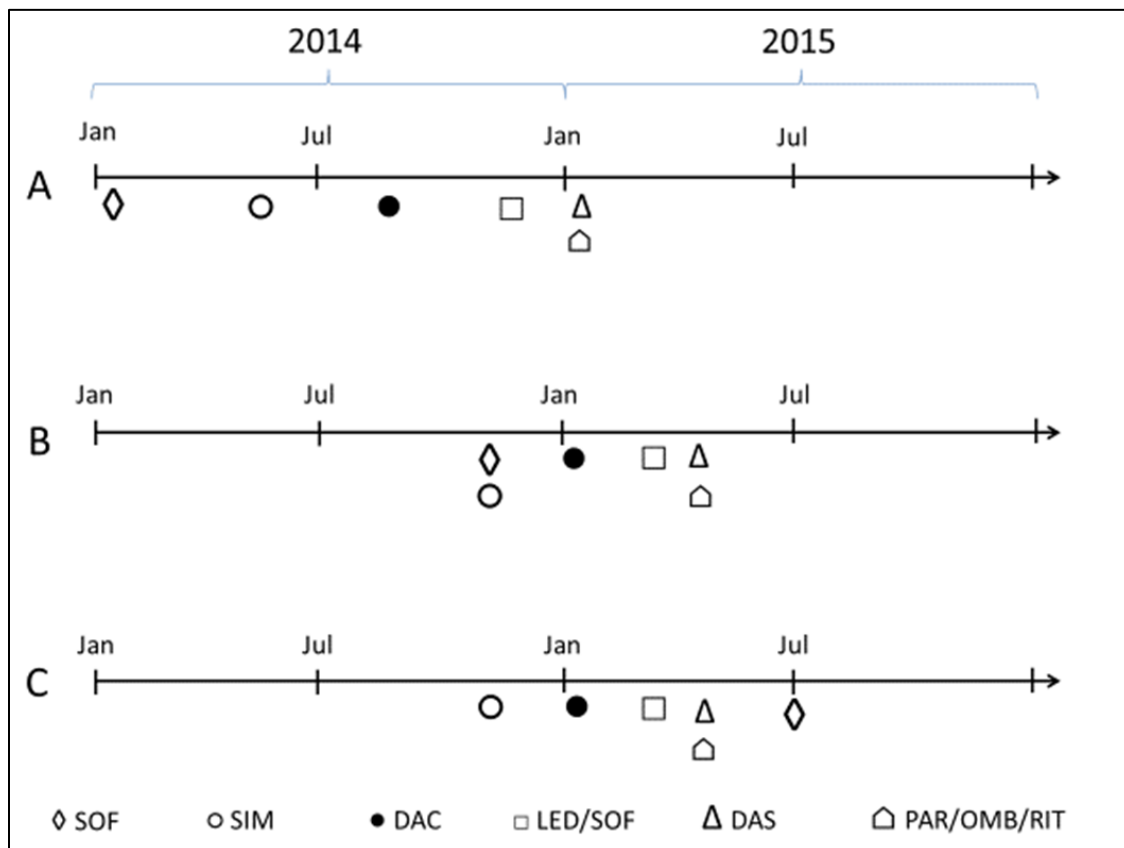
(ledipasvir/sofosbuvir), Exviera (dasabuvir) och Viekirax (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) under perioden 2014–2015.

Hepatit C virus-infektion är en sjukdom orsakad av Hepatit C-virus (HCV), och majoriteten av dem som smittas utvecklar kronisk hepatit C (CHC), en progressiv sjukdom som obehandlad kan leda till levercirros och hepatocellulär cancer (1). Globalt sett är den uppskattade prevalensen 71 miljoner personer (2) och både prevalens och incidens förutspås öka (3). I Sverige uppskattas prevalensen för närvarande vara 0.36% (4). Både samhället i stort och de enskilda patienterna är i stort behov av inte bara effektiva läkemedelsbehandlingar utan även läkemedel med bevisad kostnadseffektivitet, vid sidan av andra åtgärder för att förhindra smittspridning.

Läkemedelsbehandlingen vid CHC förändrades påtagligt i och med introduktionen av den första generationens direktverkande antivirala läkemedel, telaprevir och boceprevir, som inleddes sent 2011 (5). Dessa gavs som tillägg till peginterferon- α och ribavirin till patienter med CHC genotyp 1, vilket ledde till att en ökad andel patienter uppnådde full utläkning. Dock blev behandlingen mer komplex och man såg problem med följsamhet p g a att ytterligare biverkningar tillkom till en behandlingskombination som redan hade en problematisk biverkningsprofil (6). Trots att endast en mindre andel av patienterna kunde bli aktuella för behandling uppskattas Sverige ha varit ett av de länder som behandlade störst andel patienter under 2012-2013 (7). I och med lanseringen av sofosbuvir (Sovaldi) i januari 2014 fanns för första gången tillgång till ett effektivt och interferonfritt behandlingsalternativ för alla genotyper av HCV (6).

De sex läkemedel som ingår i denna rapport lanserades under 2014-2015 och kom att löpande inkluderas i införande- och uppföljningsprotokollet i takt med att de fått en hälsoekonomisk bedömning av Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (8) (figur 1). Den uppskattade kostnaden medförde att endast de svårast sjuka patienterna, d v s patienter med fibrosstadium (ärrbildningsstadium) 3-4 kunde prioriteras för behandling t o m juni 2015 (tabell 1 och 2). NT-rådets rekommendationer avseende läkemedelsval (tabell 1) vid olika genotyper har över tid påverkats av rådande behandlingsrekommendationer, TLVs förmånsbeslut och de i dagsläget kostnadsmässigt mest gynnsamma alternativen, vilket i sin tur påverkats av om det slutits riskdelningsavtal med respektive läkemedelsleverantör. Protokollets kriterier för prioritering av patienter utifrån sjukdomsgrad redovisas i tabell 2. Utöver de fem versionerna av införande- och uppföljningsprotokollet är det troligt att användningen av läkemedlen även har påverkats av regionala införanderutiner samt 2015 års överenskommelse mellan staten och Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) angående statens bidrag till landstingen för

kostnader för läkemedelsförmånerna. I avtalet beviljades landstingen retroaktivt full ersättning för sina kostnader för de nya hepatit C-läkemedlen 2014, samt en definierad del av kostnaden för förskrivning 2015, förutsatt att den skett i enlighet med den nationella processen för ordnat införande. Detta avtal ingicks den 6 mars 2015. Likaså är det troligt att den tidiga användningen av läkemedlen har påverkats av det kunskapsunderlag avseende behandling av hepatit C som publicerades av Läkemedelsverket och Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV) den 3 juli 2014 (9). I detta underlag definierades vilka patienter som på kliniska grunder borde få behandling omedelbart, vilka som skulle kunna vänta på behandling och vilken evidens som förelåg för de olika tillgängliga behandlingsalternativen.



Figur 1. Tidpunkt för regulatoriskt godkännande (A), första NT-rådsrekommendation (B) och första riskdelningsavtal (C) för Sovaldi (SOF), Olysio (SIM), Daklinza (DAC), Harvoni (LED/SOF), Exviera (DAS) och Viekirax (PAR/OMB/RIT).

Tabell 1. Förstahandsrekommendationer avseende val av läkemedel per genotyp (Gt), version av införandeprotokoll och fibrosstadium (F).

	2014-11-07 (2.0)	2015-01-12 (3.0)	2015-03-06 (4.0)	2015-04-13 (5.0)	2015-07-02 (6.0)
Gt 1	F3-F4 SOF+SIM	F3-F4 Tidigare obebehandlade: SOF+SIM Tidigare behandlade: SOF+SIM or SOF+DAC	F3-F4 SOF/LED	F3-F4 SOF/LED or OMB/PAR/RIT+DAS	F3-F4 SOF/LED or OMB/PAR/RIT+DAS F2 SOF/LED
Gt 2	F3-F4 SOF+ribavirin	F3-F4 SOF+ribavirin	F3-F4 SOF+ribavirin	F3-F4 SOF+ribavirin	F2-F4 SOF+ribavirin
Gt 3	F3-F4	F3-F4 SOF+DAC	F3-F4 SOF+DAC or SOF/LED	F3-F4 SOF+DAC or SOF/LED	F3-F4 SOF + DAC or SOF+ribavirin F2 SOF+ribavirin
Gt 4	F3-F4 SOF+SIM	F3-F4 Tidigare obebehandlade: SOF+SIM Tidigare behandlade: SOF+SIM or SOF+DAC	F3-F4 SOF/LED	F3-F4 OMB/PAR/RIT +ribavirin	F3-F4 SOF/LED or OMB/PAR/RIT +ribavirin F2 SOF/LED

Ribavirin kunde ges som tillägg där så var lämpligt. Behandlingstidens längd (varierande beroende på sjukdomsgrad) redovisas ej. Med tidigare behandling avses telaprevir eller boceprevir. SOF=sofosbuvir, SIM=simeprevir, DAC=daclatasvir, SOF/LED= sofosbuvir/ledipasvir, DAS=dasabuvir, PAR/OMB/RIT=paritaprevir/ombitasvir/ritonavir

Tabell 2. Kriterier för prioritering av patienter, utifrån sjukdomsgrad.

Protokoll (tidsperiod)	Patienter som
2.0–5.0 (före 2 juli 2015)	a) utvecklat fibrosstadium F3 eller F4 (enligt Metavir eller Batts/Ludwig, eller motsvarande fibrosstadium med annan skattningsskala) skattat med leverbiopsi eller leverelasticitetsmätning.
	b) oavsett fibrosstadium genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer
6.0 (fr o m 2 juli 2015)	a) utvecklat fibrosstadium F2, F3 eller F4 (enligt Metavir eller Batts/Ludwig, eller motsvarande fibrosstadium med annan skattningsskala) skattat med leverbiopsi eller leverelasticitetsmätning.
	b) oavsett fibrosstadium genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer eller ska genomgå IVF-behandling

Införandeprotokollet innehöll även en rekommendation om att läkemedlen ska förskrivas av läkare vid infektionsklinik eller gastroenterologisk klinik/enhet, med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion.

Syftet med införande- och uppföljningsprotokollet för de aktuella hepatit C-läkemedlen var att på nationell nivå eftersträva

- att rätt patienter får behandling, enligt indikation och rekommendation
- att patienter får tillgång till läkemedlen oavsett bostadsort, ålder, kön och socioekonomi

Denna uppföljningsrapport avser att beskriva den grupp patienter som påbörjat behandling med Sovaldi, Olysio, Daklinza, Harvoni, Exviera och/eller Viekirax under 2014-2015, studera följsamheten över tid till rekommendationerna avseende läkemedelsval och prioritering av patienter utifrån sjukdomsgrad, övergripande effekt samt införandetakt i olika delar av landet.



3. Metod

3.1 Datakällor

Detta är en tvärsnittsstudie med nationella registerdata ur Läkemedelsregistret (10), Patientregistret (11) och kvalitetsregistret InfCare Hepatit. Läkemedelsregistret och Patientregistret hör till Socialstyrelsens obligatoriska hälsodataregister. InfCare Hepatit innehåller individdata på hepatit-patienter från 87 % av landets infektionskliniker och en gastroenterologisk klinik och har Karolinska Universitetssjukhuset som huvudman. Data ur dessa register har sambearbetats på individnivå.

3.2 Studiepopulation

Alla patienter som påbörjat behandling med sofosbuvir (ATC-kod J05AX15), simeprevir (ATC-kod J05AE14), daclatasvir (ATC-kod J05AX14), sofosbuvir/ledipasvir (ATC-kod J05AX65), dasabuvir (ATC-kod J05AX16) och/eller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (ATC-kod J05AX67) under perioden 2014–2015 och identifierats som behandlade antingen i Läkemedelsregistret, kvalitetsregistret InfCare Hepatit eller båda datakällor.

3.3 Definitioner

Följsamhet till rekommendationerna avseende läkemedelsval definieras som en nyinsättning med det eller de läkemedel som rekommenderas för den aktuella genotypen vid tidpunkten för nyinsättningen. Denna analys omfattar alla patienter som påbörjat behandling fr o m den 7 november 2014, då det första protokollet med en rekommendation från NT-rådet trädde i kraft. Dateringen baseras på första expeditionsdatum i Läkemedelsregistret eller, när uppgift i Läkemedelsregistret saknas, startdatum för behandlingen i InfCare Hepatit.

Följsamhet till rekommendationerna avseende sjukdomsgrad definieras före den 2 juli 2015 som förskrivning till patienter med

a) fibrosstadium 4 (cirros), dokumenterat i InfCare Hepatit och mätt med Batts-Ludwig- eller Metavir-skalan eller motsvarande fibrosstadium med annan skattningsskala, eller leverelasticitet ≥ 12.5 kPa mätt med Fibroscan (12), eller APRI-score (AST-platelet-ratio-index) > 2.0

b) fibrosstadium 3 eller leverelasticitet ≥ 9.4 kPa, dokumenterat och mätt enligt ovan

och/eller

c) tidigare transplantation, dokumenterad med ICD10-koder Z94.0 (njurtransplanterad), Z94.1 (hjärttransplanterad), Z94.2 (lungtransplanterad), Z94.3 (hjärt- och lungtransplanterad) and Z94.4 (levertransplanterad) i Patientregistret, före datum för behandlingsstart.

Fr o m den 2 juli 2015 inkluderas även patienter med

a) fibrosstadium 2 eller leverelasticitet ≥ 7.0 kPa, dokumenterat och mätt enligt ovan.

Den indelning i hälso- och sjukvårdsregioner som tillämpas här avviker från den vedertagna endast avseende Hallands län, som här sorteras helt under Västra hälso- och sjukvårdsregionen, istället för att på kommunnivå delas mellan Södra respektive Västra hälso- och sjukvårdsregionen (se tabell 3).

Tabell 3. Indelning av län i Hälso- och sjukvårdsregioner.

Hälso- och sjukvårdsregion	Län/region
Stockholm-Gotland	Stockholms län
	Gotlands län
Uppsala-Örebro	Gävleborgs län
	Dalarnas län
	Uppsala län
	Värmlands län
	Örebro län
	Västmanlands län
	Södermanlands län
Sydöstra	Östergötlands län
	Jönköpings län
	Kalmar län
Södra	Blekinge län
	Kronobergs län
	Skåne län
Västra	Västra Götalands län
	Hallands län
Norra	Norrbottens län
	Jämtlands län
	Västerbottens län
	Västernorrlands län

3.4 Utfallsmått

Följsamhet till införandeprotokollets rekommendationer mäts som:

- 1) andelen nyinsatta patienter som behandlas med ett läkemedel eller en läkemedelskombination som utgör förstahandsval vid tidpunkten för nyinsättningen (se tabell 1).
- 2) andelen nyinsatta patienter som uppfyller prioriteringskriterierna avseende sjukdomsgrad före respektive fr o m 2 juli 2015.

Behandlingseffekt mäts som andelen patienter som har odetekterbara nivåer av HCV-RNA i plasma 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12 i InfCare Hepatit).

Införandetakt analyseras utifrån antal behandlade patienter per hälso- och sjukvårdsregion delat med totala antalet behandlade patienter i riket vid den aktuella tidpunkten.

3.5 Etik

Studien är godkänd av den regionala etikprövningsnämnden i Stockholm (dnr 2015/497 - 31/1).

4. Resultat

Kohorten bestod av 3447 patienter, som alla startade behandling med något eller några av de aktuella läkemedlen mellan 16 januari 2014, då det första läkemedlet godkändes, och 31 december 2015. Hos en stor del av dessa fanns det kliniska variabler som gjorde det möjligt att genomföra de för studien relevanta analyserna (tabell 4).

Tabell 4. Grunddata för kohorten.

Ålder, medel- (SD)	55.8 (10.8)
0-20	10 (0.3%)
21-30	95 (2.8%)
31-40	250 (7.3%)
41-50	544 (15.8%)
51-60	1404 (40.7%)
61-70	957 (27.8%)
71-80	179 (5.2%)

81-	8 (0.2%)
Andel kvinnor	33.5%
Genotyp (n=3016)	
1	1708 (56.6%)
2	317 (10.5%)
3	870 (28.8%)
4	112 (3.7%)
5	2 (0.1%)
6	7 (0.2%)
Fibrosstadium vid behandlingsstart* (n=2672)	
F0-F1	319 (11.9%)
F2	473 (17.7%)
F3	588 (22.0%)
F4	1292 (48.4%)
Tidigare organtransplantation	266 (7.7%)

* Registrerat fibrosstadium i InfCare Hepatit, ofta baserat på en tidigare leverbiopsi. För de patienter där fibrosstadium saknades uppskattades fibrosstadium med hjälp av registrerade värden på leverelasticitet (Fibroscan) eller APRI-score (markör för cirros).

4.1 Resultat: Läkemedelsval

De aktuella läkemedlen kom snabbt i användning, trots att det första införandeprotokollet med en hälsoekonomisk bedömning trädde i kraft i november 2014. Analysen omfattar alla patienter som satts in på behandling fr o m den 7 november 2014 och som tillhörde genotyp 1- 4, vilket motsvarar 2253 patienter (65% av den behandlade populationen).

Följsamheten till rekommendationerna avseende läkemedelsval varierade något med genotyp och över tid, men var generellt hög och ökade med tiden (tabell 5). För genotyp 3 saknades det helt en läkemedelsrekommendation i protokoll 2.0, dvs man rekommenderade ännu inte behandling. Den låga följsamheten vid behandling av patienter med genotyp 4 enligt protokoll 5.0 är sannolikt följden av en förändring i läkemedelsrekommendation från Harvoni (SOF/LED) till Viekirax+ribavirin (OMB/PAR/RIT +ribavirin), följt av en rekommendation där båda dessa behandlingar inkluderades i protokoll 6.0 (se tabell 1).

Tabell 5. Följsamhet till rekommendationerna avseende läkemedelsval. Avser perioden 7 november 2014 - 31 december 2015 (n=2253).

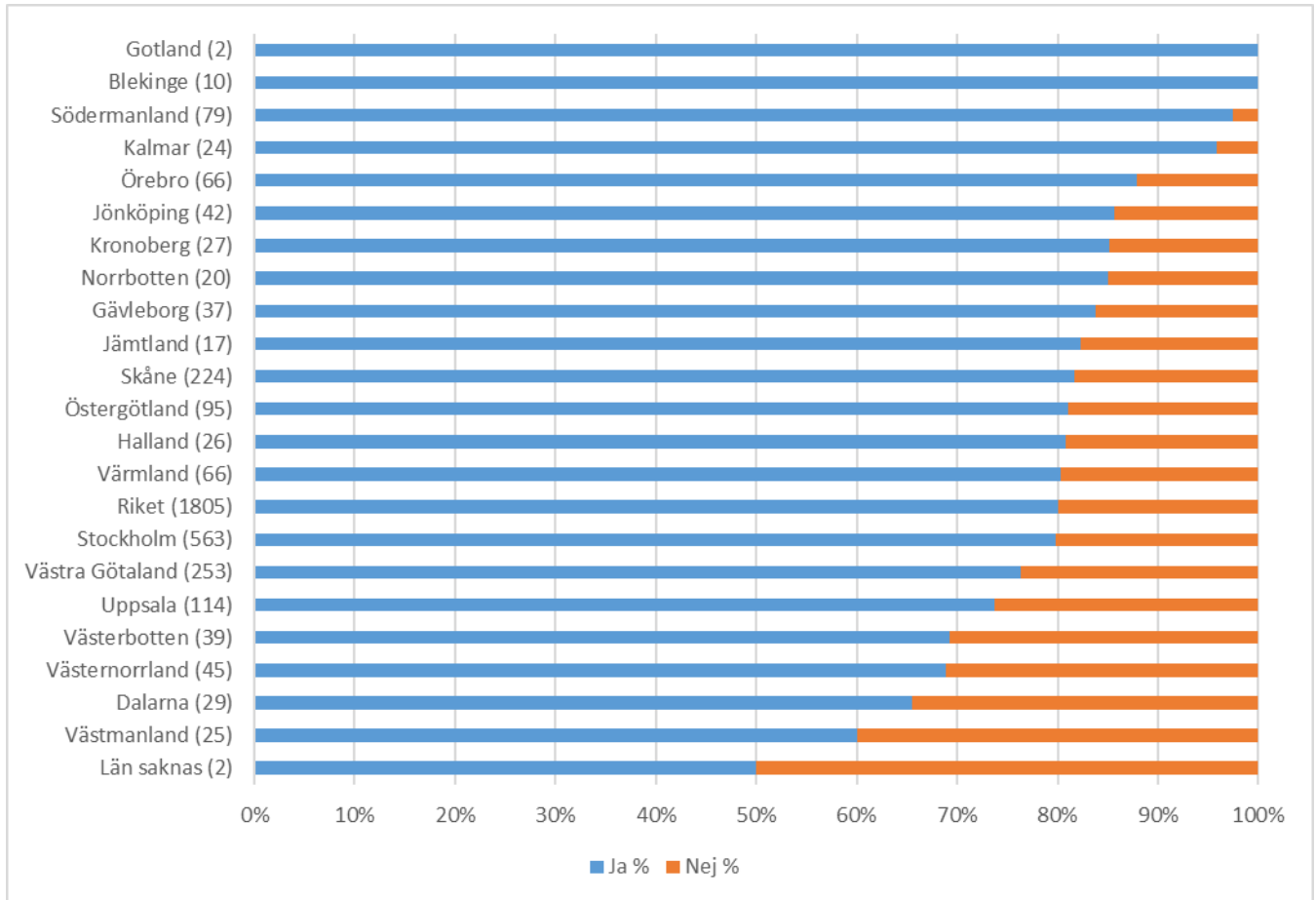
Gt	Protokoll					n
	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	
1	57.6 ± 7.6%	79.8 ± 5.6%	72.7 ± 7.4%	94.0 ± 3.2%	94.3 ± 1.9%	1302
2	92.6 ± 9.9%	85.4 ± 10.9%	84.2 ± 16.4%	92.3 ± 10.3%	82.8 ± 7.5%	212
3	0%	91.7 ± 5.0%	96.7 ± 4.5%	96.3 ± 3.6%	97.9 ± 3.4%	663
4	66.7 ± 37.8%	88.9 ± 14.5%	85.7 ± 26.4%	15.4 ± 19.6%	93.8 ± 8.4%	76

4.2 Resultat: Prioriterade patienter

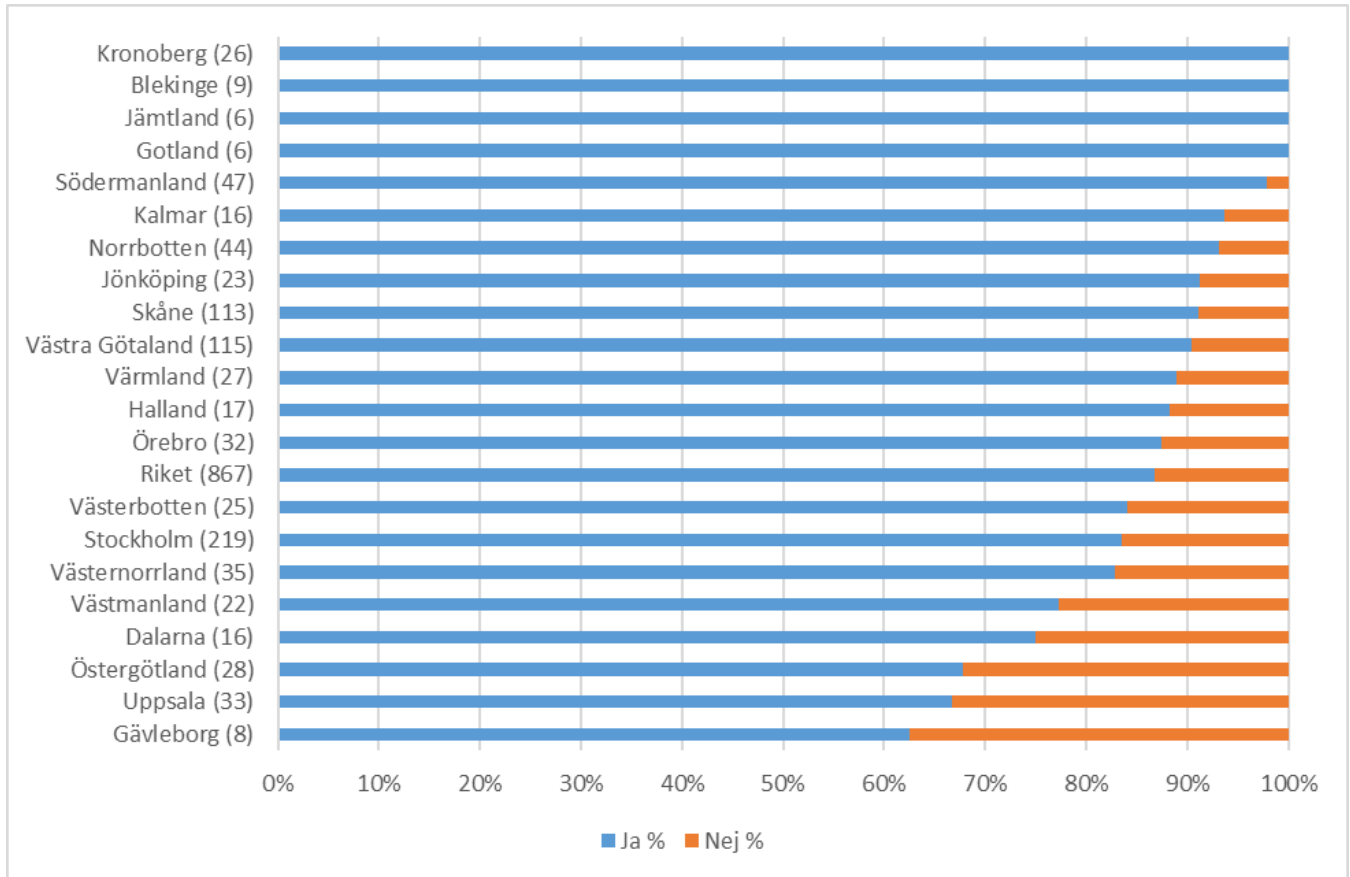
Data för att bedöma följsamheten till rekommendationerna avseende sjukdomsgrad fanns hos 2672 patienter, motsvarande 78% av alla behandlade patienter.

Följsamheten ökade över tid, från 80% före 2 juli 2015 till 87% under perioden från 2 juli 2015, i takt med att även något mindre sjuka patienter prioriterades för behandling (figur 2 och 3).

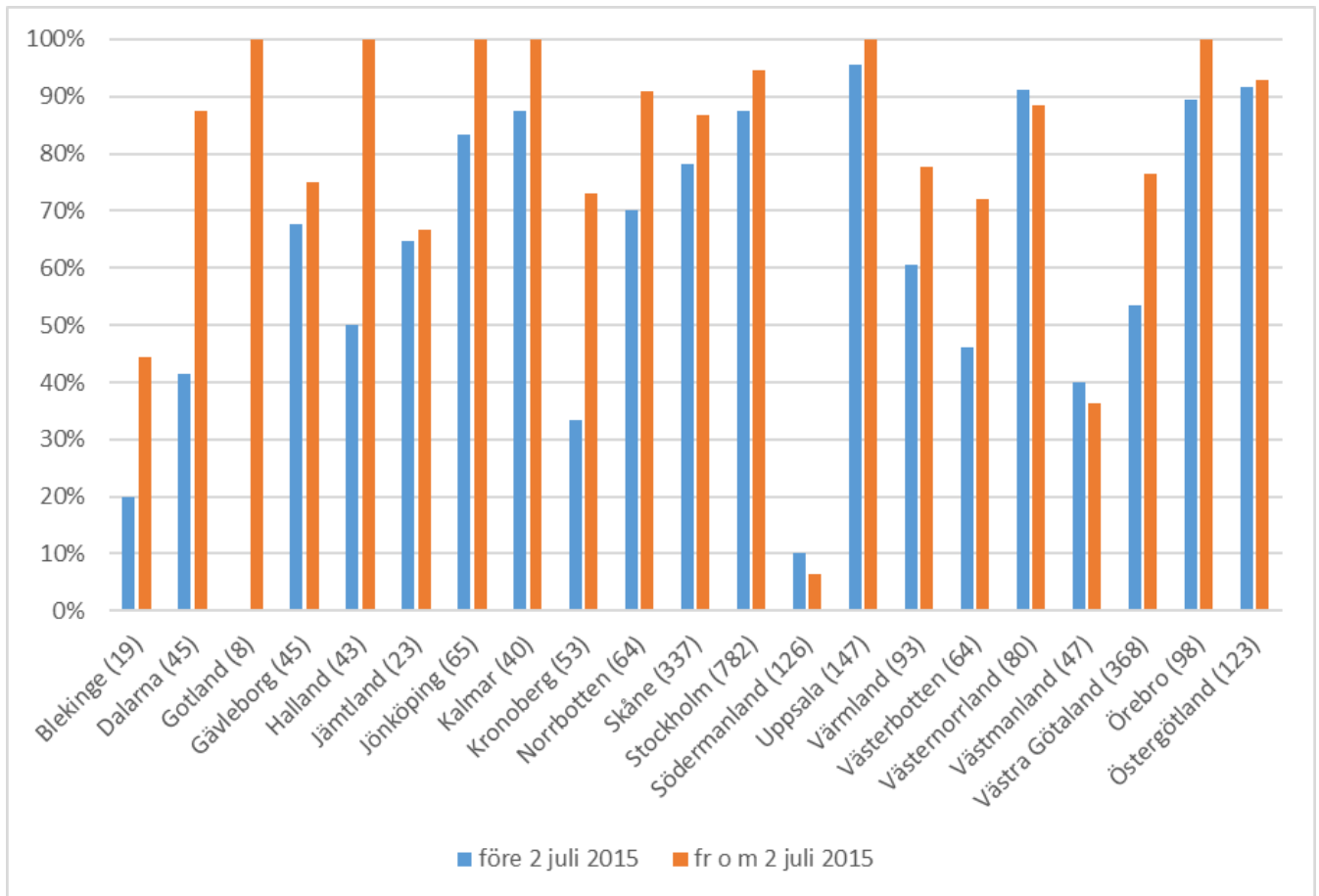
Klinikernas möjlighet att göra en aktuell och korrekt bedömning av fibrosstadium var delvis avhängig av tillgången till utrustning för leverelasticitetsmätning, såsom Fibroscan. Denna har varierat över landet och återges till stor del av hur stor andel av de patienter som utvärderas avseende sjukdomsgrad som har ett registrerat Fibroscanvärde i InfCare Hepatit (figur 4). I de fall där utrustning för Fibroscan saknats har bedömningen av fibrosstadium varit klinisk eller baserad på en tidigare, ibland äldre, leverbiopsi.



Figur 2. Följsamhet till rekommendationer avseende sjukdomsgrad hos patienter prioriterades för behandling 1 januari 2014 - 1 juli 2015 (n=1805). Blåa fält motsvarar prioriteringar enligt rekommendation, röda fält prioriteringar utanför rekommendation. Antal behandlade patienter per län anges inom parentes efter län, Riket motsvarar genomsnittligt utfall, baserat på det totala antalet patienter.



Figur 3. Följsamhet till rekommendationer avseende sjukdomsgrad hos patienter prioriterades för behandling 2 juli – 31 december 2015 (n=867). Blåa fält motsvarar prioriteringar enligt rekommendation, röda fält prioriteringar utanför rekommendation. Antal behandlade patienter per län anges inom parentes efter län, Riket motsvarar genomsnittligt utfall, baserat på det totala antalet patienter.



Figur 4. Andel behandlade patienter med registrerad Fibroscan-mätning före respektive fr o m 2 juli 2015. Totalt antal patienter med registrerad sjukdomsmarkör/markörer anges inom parentes efter länsbeteckningen.

4.3 Resultat: Förskrivande verksamheter

Uppgifter om de verksamheter där förskrivning skett återfinns i Läkemedelsregistret. Så gott som alla recept, knappt 98%, har utfärdats inom verksamheter som bedöms ha en tydlig koppling till patientgruppen (internmedicinsk vård, gastroenterologi/mag - tarmsjukvård, infektionssjukvård, transplantations- eller annan kirurgisk vård, anestesi- och intensivvård samt akutsjukvård).

4.4 Resultat: Utläkningsgrad

Data för att bedöma utläkningsgrad fanns för 2921 patienter, motsvarande 85% av patienterna. Utläkningsgraden varierade något med genotyp, men var generellt sett hög och motsvarade de nivåer som setts i de randomiserade kontrollerade studierna (tabell 6). Här är dock utfallet knutet till den totala behandling varje patient fått och

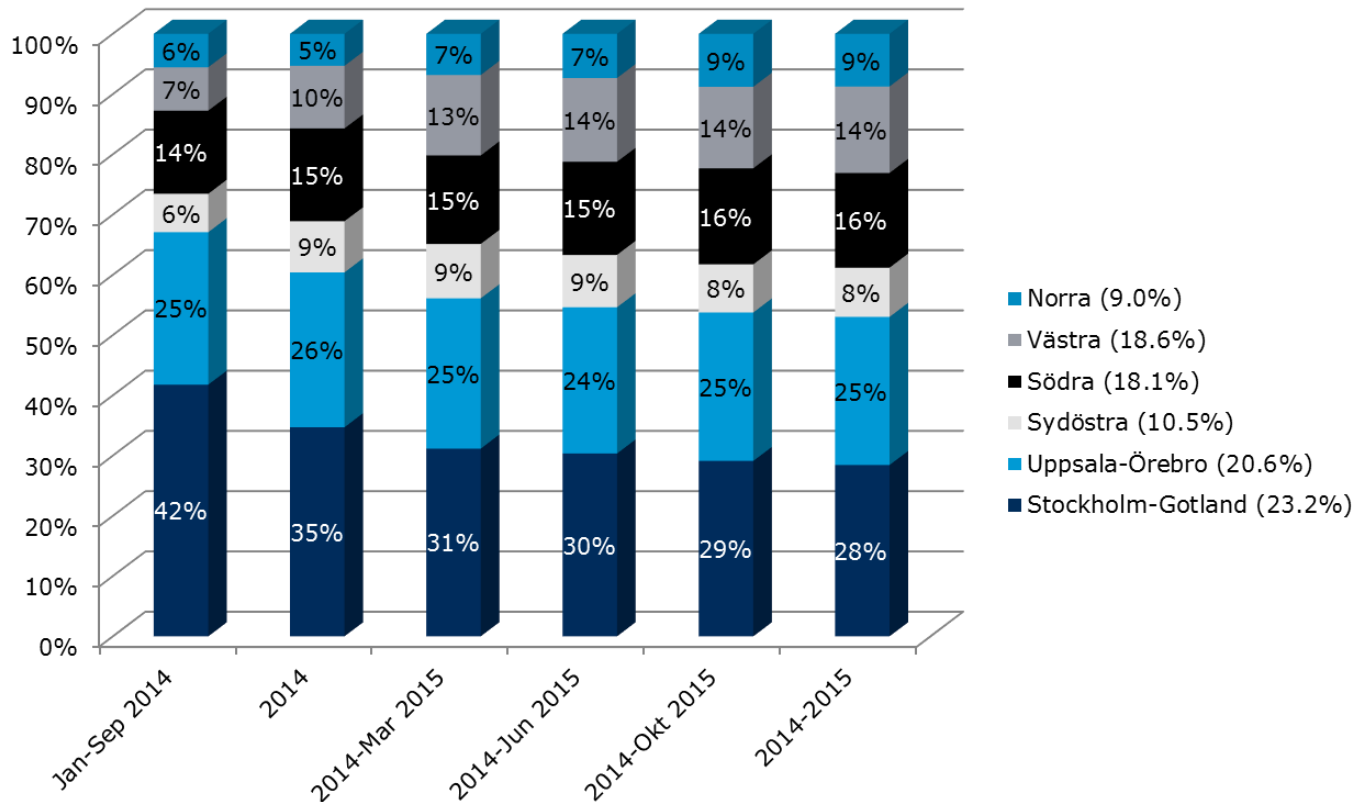
inte den initiala, dvs eventuella ändringar eller tillägg av läkemedel ingår i behandlingsdefinitionen.

Tabell 6. Utläkningsgrad per genotyp och totalt.

Genotyp	Antal patienter	Andel utläkta patienter (±95%CI)
1	1631	97.6 ± 0.8
2	289	95.2 ± 2.5
3	788	93.8 ± 1.7
4	107	97.2 ± 3.1
5	2	100.0
6	7	100.0
Genotyp saknas	97	92.8 ± 5.2
Totalt	2921	96.1 ± 0.7

4.5 Resultat: Införandetakt

De aktuella läkemedlen kom snabbt i användning, och under perioden januari-september 2014 påbörjade 486 patienter behandling. Av dessa tillhörde 42 % Stockholm-Gotland. Införandetakten varierade över landet och kan åskådliggöras med respektive regions andel av totala antalet behandlade patienter över tid (figur 5).



Figur 5. Andel behandlade patienter per hälso- och sjukvårdsregion av totala antalet behandlade, över tid. I förklaringen anges varje regions befolkningsandel per den 30 juni 2015 inom parentes efter regionbenämningen.

Regionerna Stockholm-Gotland och Uppsala-Örebro förefaller ha kommit igång med behandling snabbare än övriga regioner. Den största skillnaden i införandetakt bedöms vara den mellan Västra hälso- och sjukvårdsregionen och region Stockholm-Gotland.

5. Diskussion

Denna studie beskriver de patienter som påbörjat behandling med de nya direktverkande antivirala läkemedlen mot kronisk Hepatit C virus-infektion under 2014-2015. Följsamheten till införandeprotokollens rekommendationer avseende val av läkemedel och prioritering av patienter har generellt varit hög, och ökat i takt med att fler av de tillgängliga läkemedlen ingått i NT-rådets rekommendationer och den patientgrupp som ansetts vara aktuell för behandling utvidgats. Föreskrivningen har i stort sett skett inom de verksamheter som förväntas behandla Hepatit C-patienter, och har inte spridits till t ex primärvården, vilket tyder på god kontroll



och informations-spridning inom respektive landsting. Utläkningsgraden har varit hög och haft en förväntad variation utifrån genotyp, samt motsvarar vad man sett i de kliniska studier som legat till grund för läkemedlens godkännande. En tidig introduktion i Stockholm-Gotland och en senare introduktion i Västra hälso- och sjukvårdsregionen har identifierats som den största skillnaden i introduktionstakt.

Följsamheten till protokollets rekommendationer och utläkningsgraden har studerats med data ur kvalitetsregistret InfCare Hepatit, som i denna studie har en täckningsgrad på som lägst 78% (avseende markörer för sjukdomsgrad). Generaliserbarheten bedöms därför vara relativt god, däremot bör resultatet ses som en ungefärlig uppskattning eftersom vissa kliniska uppgifter saknas även i den population som kunnat studeras. Markörer för svåra extrahepatiska manifestationer och behandling inför in-vitro-fertilisering saknas, vilket kan bidra till en underskattning av följsamheten bland de 78 % av patienterna som studerats. Möjligheten att verifiera aktuella bedömningar av fibrosstadium med hjälp av antingen leverelasticitetsmätning (Fibroscan) eller leverbiopsi identifierades tidigt som ett problem på grund av den varierande tillgången till Fibroscan-utrustning och en önskan om att undvika nya biopsier hos patienter med kliniskt tydliga behandlingsskäl. Registrerade uppgifter om fibrosstadium kan därför ha baserats på inaktuella leverbiopsier och bidra till en underskattning av följsamheten. Likaså kan följsamheten ha underskattats i de få fall där patienter behandlats inom ramen för en klinisk prövning med något eller några av de läkemedel som varit under införande, och därför kommit att ingå i InfCare Hepatit. Dessa har inte kunnat skiljas ut från övriga behandlade.

Eftersom nationella data över kliniska parametrar saknas för obehandlade patienter är det inte möjligt att med säkerhet uttala sig om i vilken utsträckning patienter som kvalificerat sig för behandling fått vänta på att bli behandlade eller blivit utan behandling, om denna skiljer sig mellan landstingen/regionerna, och orsakerna till eventuella skillnader. Därför har jämlik vård inte studerats ur något annat perspektiv än regional fördelning över andelen behandlade patienter över tid.

Processen för nationellt ordnat införande av nya läkemedel har antagits av alla landsting och införande- och uppföljningsprotokollens riktlinjer är att betrakta som en stark rekommendation om hur förskrivning bör ske för att uppnå målen med det ordnade införandet. I förskrivarledet är införandeprotokollet en tydlig vägledning, men upptaget av nya läkemedel inom specialiserad vård styrs även av andra faktorer (13). Landstingens ekonomiska självstyre, läkarnas fria förskrivningsrätt, ett varierande vårdutbud och en regional variation i både skatte- och patientunderlag gör att en viss variation i både följsamhet till rekommendationer och introduktionstakt är ofrånkomlig.

Regionernas andel av totala antalet patienter, ställd i relation till deras andel av totalbefolkningen, kan bara återspegla eventuell över- eller underbehandling om prevalensen hepatit C-patienter är jämt fördelad över regionerna, och så är inte fallet. Det är dock rimligt att anta att prevalensen är högre i storstadsregionerna och



att andelen patienter i regionerna Stockholm-Gotland samt Västra respektive Södra hälso- och sjukvårdsregionen därför borde vara högre än deras respektive befolkningsandel (figur 5). Utifrån det antagandet kan studien tyda på att en lägre andel av hepatit C-patienterna i framför allt Västra hälso- och sjukvårdsregionen fått tillgång till behandling än i framför allt Stockholm-Gotland och Uppsala-Örebro. Liksom den senare introduktionen kan detta bero på att Västra Götalandsregionen utöver det nationella införandeprotokollet tillämpar lokala införanderutiner samt horisontella prioriteringar av läkemedelsbehandlingar mellan olika terapiområden (14). Region Stockholm-Gotland tillämpade inga särskilda införanderutiner utöver de nationella och är präglad av kliniker med tidig erfarenhet av de läkemedel som introducerades från kliniska prövningar, en av de faktorer som anses bidra till ett aktivt upptag av nya läkemedel i specialiserad vård. Denna studie kan dock inte säkert visa på orsakerna till de observerade skillnaderna.

Rapporten omfattar resultatet av själva införandet av läkemedlen och kommer att kompletteras med en utvärdering av själva pilotarbetet av Ordnat Införande. Utöver att specifikt återge införandet av de nya hepatit C-läkemedlen är studien ett exempel på hur både införande och uppföljning av nya behandlingar inte bara är en fråga om tillgång till läkemedel utan även tillgång till och erfarenhet av att använda relevant diagnostik. Den belyser även behovet av uppföljningsdata. Utan tillgång till data från InfCare Hepatit hade uppföljningen vad gäller såväl följsamhet som effekt inte varit genomförbar.

Ytterst är det önskvärt att inte bara i efterhand kunna studera hur introduktionen av en behandling gått, utan även att kunna följa den löpande. Utöver tillgången till data är därför en fortsatt utveckling av metoder för och regelverk kring uppföljning nödvändig.

Stockholm den 7 juli 2017

Kontaktperson och projektledare
Pia Frisk
Leg. apotekare
Utvecklingsavdelningen
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Stockholms läns landsting
Pia.frisk@sll.se

Medverkande i projektet:

Pia Frisk, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms Läns Landsting
Sven Åke Lööv, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms Läns Landsting



Kristina Aggefors, Hälsa- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms Läns Landsting
Björn Wettermark, Hälsa- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms Läns Landsting
Nils Feltelius, Läkemedelsverket
Olle Karlström, Läkemedelsverket
Pontus Johansson, TLV
Anna Bennet Bark, Socialstyrelsen
Ola Weiland, Karolinska Universitetssjukhuset

6. Referenser

1. Wang LS, D'Souza LS, Jacobson IM. Hepatitis C- A clinical review. J Med Virol. 20 april 2016;
2. World Health Organization, World Health Organization, Global Hepatitis Programme. Global hepatitis report, 2017 [Internet]. 2017 [citerad 22 juni 2017]. Tillgänglig vid: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>
3. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatol Baltim Md. april 2013;57(4):1333–42.
4. Büsch K, Waldenström J, Lagging M, Aleman S, Weiland O, Kövamees J, m.fl. Prevalence and comorbidities of chronic hepatitis C: a nationwide population-based register study in Sweden. Scand J Gastroenterol. 06 september 2016;1–8.
5. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB, Fu R. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. Ann Intern Med. 15 januari 2013;158(2):114–23.
6. Brennan T, Shrank W. New expensive treatments for hepatitis C infection. JAMA. 13 augusti 2014;312(6):593–4.
7. de Bruijn W, Ibáñez C, Frisk P, Bak Pedersen H, Alkan A, Vella Bonanno P, m.fl. Introduction and Utilization of High Priced HCV Medicines across Europe; Implications for the Future. Pharm Med Outcomes Res. 2016;197.
8. New drug therapies for hepatitis C: A national introduction- and monitoring protocol (version 6.0) [Internet]. [citerad 18 augusti 2016]. Tillgänglig vid: http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Inforande-och-uppfoljningsprotokoll-for-lakemedel-mot-hepatit-C-Version-6.pdf
9. Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn - kunskapsunderlag. Information från Läkemedelsverket. 2014. 2014.
10. Wettermark B, Hammar N, Fored CM, MichaelFored C, Leimanis A, Otterblad Olausson P, m.fl. The new Swedish Prescribed Drug Register--opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. Pharmacoepidemiol Drug Saf. juli 2007;16(7):726–35.

11. Ludvigsson JF, Andersson E, Ekbom A, Feychting M, Kim J-L, Reuterwall C, m.fl. External review and validation of the Swedish national inpatient register. BMC Public Health. 2011;11:450.
12. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. J Hepatol. oktober 2007;47(4):598–607.
13. Chauhan D, Mason A. Factors affecting the uptake of new medicines in secondary care a literature review. J Clin Pharm Ther. augusti 2008;33(4):339–48.
14. Wallerstedt, S. Nya läkemedel kan nomineras för introduktionsfinansiering - Prioriteringen bygger på medicinsk och vetenskaplig värdering – goda erfarenheter från process i Västra Götalandsregionen. Läkartidningen. Oct 18;2016(113):pii D43D.