

# Professionen, pennan och pengarna – regionala skillnader i användning av läkemedel

Mats Brommels, Johan Hansson, Emma Granström och Emma Wåhlin

Maj 2013

Rapport från SNS forskningsprogram



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

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

## **Författare**

Mats Brommels, professor, chef för MMC  
Johan Hansson, fil dr  
Emma Granström, forskningsassistent  
Emma Wåhlin, forskningsassistent

## **Referensgrupp**

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

Nadia Bracken och Anna Brodowsky, AbbVie  
Birgitta Karpesjö, Apotekarsocieteten  
Eva Fernvall, Apoteket AB  
Suzanne Håkansson och Martin Henriksson, AstraZeneca  
Thomas Broberg, Finansdepartementet  
Johan Christenson, HealthCap  
Anna Käll, Janssen-Cilag AB  
Anders Blanck, LIF – De forskande läkemedelsföretagen  
Susanne Baltzer och Lars Dagerholt, Läkemedelsverket  
Billie Pettersson och Jacob Tellgren, Merck Sharp & Dohme  
Erik Fahlbeck, Näringsdepartementet  
Johan Brun och Kerstin Falck, Pfizer  
Bo Claesson, Sveriges kommuner och landsting  
Magnus Thyberg, Stockholms läns landsting  
Pontus Johansson, Socialdepartementet  
Maarten Sengers, Socialstyrelsen  
Stefan Odeberg, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket  
Maria Landgren och Jenni Nordborg, VINNOVA

## **Granskning**

Värdefulla synpunkter har lämnats av ledamöter i referensgruppen samt Mikael Hoffmann, MD, chef för NEPI

**Upplysningar** om rapportens innehåll lämnas av  
Medical Management Centrum (MMC), Karolinska Institutet

Mats Brommels [Mats.Brommels@ki.se](mailto:Mats.Brommels@ki.se)  
Johan Hansson [Johan.L.Hansson@ki.se](mailto:Johan.L.Hansson@ki.se)  
Emma Granström [Emma.Granstrom@ki.se](mailto:Emma.Granstrom@ki.se)  
Emma Wåhlin [Emma.Wahlin@ki.se](mailto:Emma.Wahlin@ki.se)

## Förord

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

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

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

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

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

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

Stockholm i maj 2013  
Göran Arvidsson  
forskningsledare SNS

# Sammanfattning

Medical Management Centrum (MMC) vid Karolinska Institutet har på uppdrag av SNS genomfört en studie av regionala skillnader i användningen av läkemedel. Det övergripande syftet har varit att bidra till ökad förståelse för de omständigheter som kan förklara regionala skillnader i förskrivningsmönster. Som ett led i detta har studien sökt svar på frågan om varför och hur införandet och användningen av två nya läkemedelsgrupper skiljer sig mellan fyra svenska sjukvårdsregioner.

Studien har genomförts som en retrospektiv, förklarande fallstudie och granskat införande och användning av två läkemedelsgrupper: TNF-alfahämmare vid reumatoid artrit och trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer. På basen av tidigare forskning identifierade vi Stockholms läns landsting som högförskrivande och Region Skåne som lågförskrivande av trastuzumab. För TNF-alfahämmare identifierade vi Region Skåne som högförskrivande och Västra Götalandsregionen som lågförskrivande.

Aktörsintervjuer har utgjort studiens huvudmetod. Intervjuerna har kompletterats med dokumentanalyser och publicerad data som speglar bland annat läkemedelsanvändning och kostnad. Resultat från kompletterande källor har sammanställts i fallbeskrivningarna av de fyra regionerna. Utifrån dessa beskrivningar har vi identifierat empiriska mönster som sammanställts i förklaringsmodeller, vilka jämförts med aktuell litteratur och tolkats mot relevant teori.

Huvuddragen i de empiriska mönstren är att:

- Användning av nya läkemedel påverkas huvudsakligen av hur den vetenskapliga evidensen uppfattas av ledande regionala aktörer, d.v.s. de resultat som redovisas i kliniska prövningar. I motsats till etablerad teori om innovationsspridning tydliggör klinikchefer och kliniker sin hållning med tydlig hänvisning till uppfattad evidens, inte till ”subjektiva uppfattningar” som egen erfarenhet eller till aktörsintressen.
- Syn och tolkning av evidens skiljer sig mellan klinikföreträdarna. En strikt och kritisk hållning till evidensen förenas med ett resonemang om behovet av prioritering och rättvisa mellan patientgrupper. Hos kliniker som själva varit med om att framställa evidens genom att leda eller delta i kliniska prövningar återfinns inte samma breda perspektiv.
- De förskrivande klinikerna är den viktigaste aktörgruppen vad gäller processen att införa nya läkemedel. Påfallande är dock att processen i allt väsentligt är inomprofessionell. Läkemedelsanvändningen bestäms av den lokala kliniska praxis som utvecklas och på de områden där prövningar genomförts har ett tidigt införande skett och läkemedelsanvändningen växer snabbare än på andra områden.
- Den inre kontexten (miljön) kan beskrivas som det kollegiala nätverket. Nätverken skiljer sig åt både vad gäller antalet förskrivande specialister och tydligheten i relationerna mellan kollegerna. Här återfinns nätverk med få specialister med stor sammanhållning, nätverk med tydligare hierarkisk styrning av en stark klinikchef och nätverk med många aktörer och en mer diffus struktur – ”täta” och ”kontrollerade” nätverk kännetecknar områden med låg användning, medan områden med ”lösare” former av kollegial samverkan uppvisar hög läkemedelsanvändning.

- Ekonomistyrning kan ta sig uttryck i centralt eller decentraliserat kostnadsansvar. För de aktuella läkemedelsgrupperna handlar det om huruvida läkemedelsbudgeten hantearas centralt i landstinget (regionen), på sjukhusnivå eller kliniknivå. I Stockholm har ansvaret varit centralt, i Skåne har det legat på förvaltningsnivå och i Västra Götaland på kliniknivå. En motsvarande tydlig ”gradient” vad gäller läkemedelsanvändning kan dock inte konstateras, även om Stockholm är högförskrivande vad gäller trastuzumab och Västra Götaland uppvisar låg användning av TNF-alfahämmare. Sett till alla områden är det rimligare att beskriva aktörernas roll med begreppet kostnadsmedvetenhet snarare än kostnadsansvar.
- Kunskapsstyrning är väl organiserad med medicinska sektorsråd och ett övergripande program- och prioriteringsråd i Västra Götaland och specialitetssakkunniga och ett medicinskt råd i Stockholms läns landsting. Båda regionerna har etablerade enheter för medicinsk teknologivärdering. Motsvarande organisation har haft ett otydligare ansvar i Region Skåne och senare omorganiserades verksamheten. Dock är det uppenbart att på alla fyra (läkemedels)områden har samsynen om behandlingsriktlinjer vuxit fram i det kliniska nätverket snarare än genom påverkan av de regionala enheterna. De nationella riktlinjerna för båda läkemedelsgrupperna har lanserats påfallande sent och de kan sägas i huvudsak kodifiera redan rådande behandlingsprinciper.

Mot bakgrund av ovanstående empiriska mönster drar vi slutsatsen att

- Läkemedelsanvändningen bestäms av den lokala kliniska praxis som etableras inom nätverket av förskrivare, som i samförstånd gör mer eller mindre strikta tolkningar av rådande evidens. Hög kostnadsmedvetenhet innebär att pris beaktas vid läkemedelsval, men också att avvägningar görs mot andra patientgruppers behov. De huvudsakliga instrumenten för kunskapsstyrning snarare bekräftar än styr lokala behandlingsprinciper. Den politiskt-administrativa styrningen påverkar knappast hur praxis utformas, och patientorganisationerna förefaller inte heller utöva ett aktivt inflytande.

Vår studie avslöjar emellertid inte i detalj hur det lokala arbetet med införande av de nya läkemedlen skett och om aktiva insatser gjorts för att skapa stor samstämmighet i kliniska beslut och likartade förskrivningsmönster. Att eliminera ”dålig” variation bör dock ses som en given uppgift för kliniska ledare (med både kvalitets- och resursansvar) och för de lokala kliniska nätverken. Litteraturen ger god vägledning om hur ett sådant ständigt förbättringsarbete kan bedrivas med framgång.

Beslutsstöd och påminnelser i kombination med kontinuerlig uppföljning har visats vara de effektivaste sätten att åstadkomma förändringar i vårdpraxis, särskilt i kombination med användning av IT-verktyg som underlättar patientarbetet. Dessutom kan tilliten stärkas mellan sjukvårdens finansiärer, uppdragsgivare och utförare. Detta kan i sin tur minska uppdragsgivarnas upplevda behov av styrning och få dem att överlåta ansvaret till professionsföreträdarna att bedriva ett kontinuerligt förbättringsarbete, som bland annat innebär att snabbt införa och utnyttja innovationer. Det vore i linje med tidigare observationer om det fruktbara i professionsledd förändring

# Innehållsförteckning

<b>SYFTE OCH UTGÅNGSPUNKTER .....</b>	<b>1</b>
<b>LÄKEMEDELSANVÄNDNING OCH INNOVATIONSSPRIDNING .....</b>	<b>1</b>
Regionala variationer i läkemedelsanvändning .....	1
Introduktion av nya läkemedel och styrning av läkemedelsanvändningen .....	3
Variationer i klinisk praxis och implementering av kliniska riktlinjer .....	6
Läget i Sverige .....	7
<b>STUDIENS FÖRUTSÄTTNINGAR OCH DESIGN.....</b>	<b>11</b>
Urval .....	11
Material och analys .....	12
<b>RESULTAT .....</b>	<b>13</b>
<b>Trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer.....</b>	<b>13</b>
Södra sjukvårdsregionen (låg förskrivning).....	14
Stockholms sjukvårdsregion (hög förskrivning) .....	17
<b>TNF-alfahämmare vid reumatoid artrit .....</b>	<b>18</b>
Västra Götalandsregionen (låg förskrivning).....	20
Södra sjukvårdsregionen (hög förskrivning) .....	22
<b>Sammanfattning .....</b>	<b>25</b>
Trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer .....	25
TNF-alfahämmare vid reumatoid artrit.....	26
<b>Jämförelse mellan fallen: empiriska mönster.....</b>	<b>27</b>
<b>DISKUSSION.....</b>	<b>28</b>
<b>Om metoden.....</b>	<b>28</b>
<b>Tolkning .....</b>	<b>29</b>
Innehåll.....	29
Process.....	30
Kontext .....	30
<b>REFERENSER .....</b>	<b>34</b>
<b>INTERVJUPERSONER .....</b>	<b>37</b>
<b>ARKIVMATERIAL .....</b>	<b>38</b>
<b>BILAGA 1 .....</b>	<b>41</b>
<b>BILAGA 2 .....</b>	<b>43</b>

# Regionala skillnader i användning av läkemedel: en retrospektiv fallstudie

## Syfte och utgångspunkter

Inom SNS forskningsprogram kring värdet av nya läkemedel har Medical Management Centrum (MMC) vid Karolinska Institutet haft i uppdrag att genomföra en studie av regionala skillnader i användningen av läkemedel. Studien syftar till att närmare besvara frågan om varför och hur införandet och användningen av två nya läkemedelsgrupper skiljer sig mellan fyra svenska sjukvårdsregioner. Genom detta avser studien att öka förståelsen för de omständigheter som kan förklara regionala skillnader i förskrivningsmönster.

Studien genomförs som en retrospektiv förklarande fallstudie och granskar införande och användning av två läkemedelsgrupper: TNF-alfahämmare vid reumatoid artrit och trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer. En central del i studien är att systematiskt kartlägga de omständigheter som kan förklara skillnader i läkemedelsanvändning. Båda läkemedlen är dyra, har oomtvistade behandlingsindikationer och i kliniska prövningar påvisade effekter. Riktlinjer för användning och beslutsstöd har utvecklats och den kliniska användningen dokumenterats i kvalitetsregister. Studien tar sin utgångspunkt i nuvarande kunskapsläge gällande läkemedelsanvändning, innovationsdiffusion och implementering. En genomgång av kunskapsläget presenteras nedan.

## Läkemedelsanvändning och innovationsspridning

### Regionala variationer i läkemedelsanvändning

Att användningen av läkemedel varierar kraftigt mellan geografiska områden är väl känt. Det gäller både inom länder och mellan länder (se t.ex. Zhang et al. 2010a och Richards 2010). Analyser visar att obefogad variation också kan påvisas gällande sjukvårdstjänster, sjukvårdskostnader, vårdpraxis, behandlingsresultat, vårdkvalitet och patientsäkerhet (Wennberg 2002). Dessa skillnader förefaller inte bero på sjukdomsförekomst eller -intensitet och inte heller på befolkningens preferenser, demografiska faktorer eller sjukvårdens finansieringssystem (Zhang et al. 2010b, Wennberg 2002).

Zhang et al. (2010a, 2010b) har i två studier undersökt den geografiska variationen i läkemedelsanvändning bland patienter mellan 65 och 99 år, anslutna till det amerikanska Medicare-försäkringssystemet. Studien omfattade över 500 000 patienter fördelade på 306 upptagningsområden. Både läkemedelskostnaderna och sjukvårdskostnaderna för dessa patienter studerades. Resultaten justerades för skillnader i demografiska faktorer (ålder, kön och etnicitet), försäkringsskyddets omfattning, rätt till låginkomstsubvention och hälsotillstånd. Området med högsta läkemedelskostnad per capita låg 60 % högre än området med den lägsta kostnaden. Förhållandet mellan läkemedelskostnaden för 75:e percentilen respektive 25:e percentilen var 1,11 (variationskoefficient 0,08). Sjukvårdskostnaderna visade ännu större variation, motsvarande spridningsmått var 1,16 (variationskoefficient 0,12). Korrelationen mellan läkemedelskostnader och totala sjukvårdskostnader var svag ( $r = 0,10$ ,  $p = 0,07$ ). Författarna un-

derstryker vikten av att klarlägga orsakerna till den geografiska variationen eftersom höga kostnader för läkemedel inte har ett samband med lägre sjukvårdskostnader eller vice versa. Den påvisade variationen kan inte heller knytas till skillnader i patientkaraktistika.

Författarna analyserade också i samma patientmaterial och med samma metod för riskjustering skillnader i kvalitet på förskrivningen. Som indikatorsubstanser användes läkemedel som bedöms medföra hög risk för äldre patienter och läkemedel som är kontraindicerade hos äldre vid specificerade sjukdomstillstånd (Zhang et al. 2010b). Variationerna var större än för läkemedelskostnaderna. Det ovan nämnda spridningsmålet för förskrivning av högriskläkemedlen var 1,49 (0,27). Båda kvalitetsindikatorerna samvarierade och de var positivt, men mycket svagt korrelerade till läkemedelskostnaderna ( $r = 0,02$ ,  $p = 0,78$ ). Korrelationen med sjukvårdskostnaderna (exklusive läkemedelskostnader) var däremot högre ( $r = 0,30$  för högriskläkemedel och  $r = 0,25$  för kontraindicerade läkemedel, i båda fallen var  $p < 0,001$ ).

Resultaten har bekräftats i en nyligen publicerad studie, också den utförd på Medicare-data (Donohue et al. 2012). Den omfattade 4,7 miljoner patienter och analyserade totala läkemedelskostnader och kostnader för tre läkemedelsgrupper per capita. Materialet justerades för skillnader i demografiska och socioekonomiska faktorer samt hälsotillstånd. Variationsbredden för läkemedelskostnaderna var 25 %. Den största delen (76,9 %) av variationen relaterade till kostnad per förskrivning. Den regionala variationen i läkemedelskostnad förklarades alltså i denna studie i huvudsak av val av läkemedel och dess pris och inte av förskrivningsvolym.

Internationella studier gör det möjligt att också analysera i vilken utsträckning skillnader i sjukvårdssystem kan tänkas påverka variationen i läkemedelsanvändning och kostnader. Resultaten av en studie av 14 länder, genomförd på uppdrag av den engelska hälsoministern, är sammanfattning följande (Richards 2010): Variationerna i läkemedelsanvändning mellan länder har ett komplext förklaringsmönster; ingen enskild orsaksfaktor kan identifieras för sjukdomsgrupper eller läkemedelskategorier. Skillnader i sjukvårdskostnader (d.v.s. resurser som avsätts till hälso- och sjukvård) och övergripande sjukvårdssystem förefaller inte förklara skillnaderna i läkemedelsanvändning. Däremot kan teknologivärderingsprogram ("health technology assessment", HTA) ha en betydande påverkan. Sjukvårdsplanering, styrning och organisation spelar en viktig roll som möjliggörare eller begränsare av användning. Faktorer som påverkar förskrivningen är vårdens tillgänglighet (med beredskap till tidig diagnostik och insatt behandling), tillräcklig kapacitet och incitament för rationell läkemedelsförskrivning. "Klinisk kultur" och attityder bland förskrivare är faktorer som framförallt förklarar hur snabbt läkemedel tas i bruk. Uppfattningen bland kliniker om fördelar och risker med läkemedel spelar en stor roll. Dessa uppfattningar är ett uttryck för den lokala kulturen. Den formas bl.a. av den medicinska utbildningen och hur evidens bedöms och beaktas i det kliniska beslutsfattandet. I vilken utsträckning budgettänkande påverkar attityderna bland kliniker är också en kulturfaktor. Läkare i England förefaller enligt studien vara särskilt upptagna av att beakta risk för läkemedelstoxicitet.

Studien ovan uppdrog åt RAND Europe, ett oberoende icke-vinstdrivet forskningsbolag, att göra en analys av litteraturen om internationella variationer i läkemedelsanvändning (Nolte et al. 2010). Studien fördjupar det resonemang som förs av Richards (2010). Författarna lyfter fram formerna för läkemedelsersättning och nationell prioritering bland makro- eller systemfaktorer av betydelse för skillnader i läkemedelsanvändning. Dessa formuleras för patientgrupper och läkemedelskategorier, och är av särskild betydelse när det gäller dyra läkemedel. Exempel på sådana grupper är demens, C-hepatit, statiner och biologiska läkemedel. För användningen av biologiska läkemedel är skillnader i prissättning mellan länderna och fluktuationer



ioner i växelkurs av betydelse. Den viktigaste organisatoriska faktorn är tillgänglighet, framförallt tillgång till specialistsjukvård, som i sin tur påverkas av antalet specialister. Antalet reumatologer i relation till befolkningen är lägre i England och Tyskland än i Frankrike och USA; de länderna har också en lägre användning av biologiska läkemedel. Skillnader i klinisk praxis tar sig uttryck i olika diagnos- och förskrivningsmönster, benägenhet att beakta kliniska riktlinjer och beredskap att ta i bruk nya och innovativa metoder. Vad gäller det sistnämnda finns tydliga skillnader mellan specialiteterna. Användningen av kliniska riktlinjer behandlas mer utförligt nedan.

Kommentaren om betydelsen av teknologivärdering hos Richards (2010) är baserad på en diskussion som förs av Jönsson et al. (2008) i en internationell jämförande studie av användningen av ”sjukdomsmodifierande” läkemedel vid reumatoid artrit. Efter att ha noterat att Norge och Sverige har en användning av TNF-hämmare som motsvarar den i USA konstaterar författarna att länderna har ”effektiva och högkvalitativa system för teknologivärdering och beslut om läkemedelsersättningar”, och att de nordiska länderna förefaller i första hand fästa uppmärksamhet vid de övergripande samhällskostnaderna snarare än sjukvårdskostnaderna. Både Norge och Sverige har också patient- eller kvalitetsregister som möjliggör en uppföljning av läkemedelsanvändning och biverkningar. Det kan skapa tillit till vårdssystemet och dess aktörer och att resurserna används på ett sätt som är till fördel för patienterna.

De citerade studierna pekar alla i samma riktning: de geografiska skillnaderna i läkemedelsanvändning inom och mellan länder förefaller vara stora och i huvudsak bero på val av dyra läkemedel, som i sin tur påverkas av tillgänglighet till specialistvård och skillnader i lokal klinisk praxis.

Studier på sjukförsäkringsdata omfattande 3,3 miljoner patienter från delstaten British Columbia i Canada ger dock en delvis annan bild (Morgan et al. 2010). Den mest betydelsefulla förklaringen till observerade regionala skillnader i läkemedelsanvändning och -kostnader är antalet förskrivningar per vårdkontakt. Forskarna studerade antalet expedierade förskrivningar i fem läkemedelskategorier i en regressionsanalys genomförd i två steg: först tillämpades en modell för individrelaterade faktorer (kön, ålder och vårdbehov) och sedan en modell med områdesfaktorer (befolkningens hälsotillstånd, etnicitet, utbildnings- och inkomstnivå samt antal primärvårdsläkare per 100 000 invånare). Variationen uttryckt som variationskoefficient minskade efter justering för individfaktorer i dem fem läkemedelsgrupperna från spannet 0,20-0,14 till 0,17-0,07. När områdesfaktorerna beaktas reduceras variationskoefficienterna ytterligare från spannet 0,14-0,07 till 0,08-0,04. Författarna bedömer att den återstående regionala variationen – sedan man kontrollerat för individ- och områdesfaktorer – är ”relativt modest”, och rekommenderar att dessa faktorer beaktas vid analys av regionala variationer och planering av åtgärder för att minska dessa.

## Introduktion av nya läkemedel och styrning av läkemedelsanvändningen

Chauhan och Mason (2008) har sammanställt en litteraturstudie om faktorer som medverkar till att nya läkemedel tas i bruk inom specialistsjukvården. Av 1 400 identifierade artiklar var det endast 29 som bedömdes behandla ämnet och ha tillräcklig vetenskaplig halt för att analyseras. I urvalet ingick uteslutande artiklar publicerade på engelska. Femton av studierna hade genomförts i Storbritannien. Faktorer som påverkat ibruktandet av nya läkemedel indelades i tre kategorier: aktörer, strukturer och omgivningsfaktorer samt innovationens karakteristika.

De förskrivande specialisterna utgör den viktigaste aktörsgruppen. De anlitar i huvudsak tre kunskapskällor: vetenskapliga artiklar, kollegiala samtal och vetenskapliga möten. Ett etablerat professionellt kontaktnät är en prediktor för tidig medvetenhet om nya läkemedel och beredskap att ta dessa i bruk. Specialister är väl socialiserade i gemenskapen på sin klinik. Kliniska forskare som engagerar sig i läkemedelsprövningar är "early adopters" och påverkar också sina kollegor. Läkare som är medlemmar i läkemedelskommittéer, som bedömer mediciner och uppgör behandlingsrekommendationer, påverkar också införande och acceptans för nya läkemedel på sina kliniker.

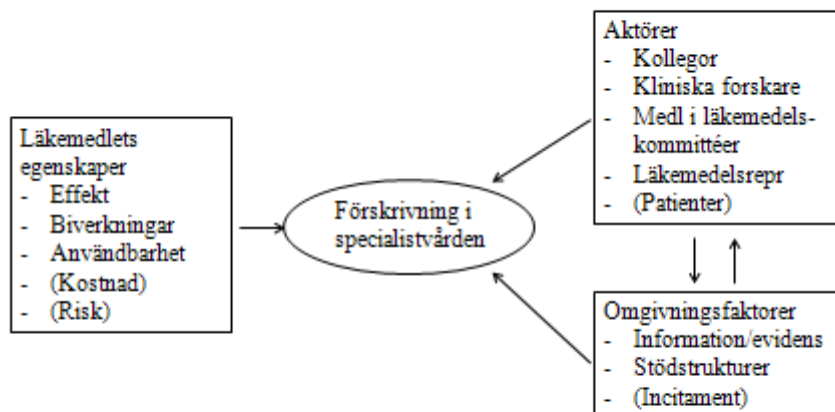
Specialistläkare påverkas inte i någon högre grad av marknadsföring, men värdesätter (utan att vara okritiska) den up-to-date-information läkemedelsrepresentanter kan förmedla; ofta består den av opublicerade resultat. Läkemedelsindustrin använder indirekta påverkansformer som "academic detailing" (konsultstöd vid bedömning av patientfall), sponsring av vidareutbildning och finansiering av kliniska prövningar. Patienterna antas i fortsättningen få ett större inflytande över läkares förskrivning, både vid de individuella mötena och genom kollektiva insatser. Patientorganisationerna utövar i ökande utsträckning lobbyverksamhet mot läkemedelsverk och beställare. Självhjälpgrupper inom psykiatrin sprider kunskap effektivt och är framgångsrika när det gäller att engagera patienter att framföra synpunkter på sin medicinering.

Följande strukturella och omgivningsfaktorer uppges vara betydelsefulla: typen av tillgänglig information, användningen av kliniska riktlinjer och finansiella incitament:

- Inom området information noteras att förskrivarna påverkas av den vetenskapliga evidensen, kommersiella kunskapskällor, kollegiala nätverk ("social kunskap") och erfarenhetskunskap. Läkare som ofta tar nya läkemedel i bruk tenderar att ange kommersiell information som viktigaste källa, medan de med lägre förskrivning har större benägenhet att följa kliniska riktlinjer. Kunskapsluckor kompenseras genom att man konsulterar kollegor och reflekterar över egna tidigare erfarenheter.
- Kliniska riktlinjer behandlas nedan.
- Litteraturen om finansiella incitament är knapphändig. En studie av kliniska forskare kunde inte påvisa något samband mellan storleken på forskningsmedel från läkemedelsindustrin och deras förskrivning.

Det nya läkemedlets egenskaper har betydelse. Läkare är mer benägna att förskriva om läkemedlet har en ny verkningsmekanism och bara få alternativ finns, särskilt om tidigare behandlingsformer har dålig effekt eller inte accepteras av patienter. När ett läkemedel prövats är den fortsatta användningen och spridningen i huvudsak beroende av biverkningsprofil, effekt, läkemedelsinteraktioner och dosering. Bedömningen av risk påverkar förskrivningsmönstret. Läkemedel med hög risk förefaller tas i bruk snabbare än andra. Ofta handlar det då om svåra sjukdomstillstånd, där risktagandet bedöms vara försvarbart.

Sammanfattningsvis påverkas spridningen mest av läkarnas uppfattningar om läkemedlets effekt, säkerhet och underliggande vetenskaplig evidens. Kostnaden är också av betydelse – framförallt bromsar en hög kostnad spridningen. Chauhans och Masons (2008) sammanfattning av sin analys återges i figur 1:



*Faktorer som påverkar ibruktagandet av nya läkemedel i specialistvården  
(Faktorer med svag påverkan inom parentes)*

Figur 1. Faktorer som påverkar ibruktagande av nya läkemedel i specialistvården. Källa: Chauhan och Mason 2008.

En s.k. Cochrane-review av studier gällande effekten av finansiella incitament på förskrivning finns tillgänglig (Sturm et al. 2007). Tretton utvärderingar av hur budgetrestriktioner påverkar förskrivning identifierades. Däremot fanns inga studier av prestationsbaserade ersättningar. Studierna gällde i samtliga fall läkare verksamma i öppenvård. Läkemedelsbudgetar begränsar läkemedelskostnaderna – mekanismerna är medvetet minskade volymer, övergång till generika eller en kombination av båda åtgärderna.

Styrning av läkemedelsanvändning och förskrivning sker antingen som myndighetsreglering eller genom ledningsåtgärder på klinisknivå. Det förstnämnda omfattar krav och regler som knyts till beslut om registrering och försäljningstillstånd, prisreglering eller villkor och begränsningar gällande finansieringen av läkemedel (t.ex. läkemedelsförmånen i Sverige). Eftersom dessa beslut är nationella är det osannolikt att de har någon större betydelse för regionala variationer i läkemedelsanvändningen. Däremot är regionala och lokala styråtgärder av intresse.

Av ”drug management”-program på klinisknivå är läkemedelskommittéers rekommendationer och beslutsstöd de oftast förekommande. Deras styrande verkan uppmärksammas i denna studie av regionala variationer i Sverige. Mycket av den internationella litteraturen är av allmän natur och behandlar variationer i klinisk praxis och effekterna av kliniska riktlinjer. Den presenteras i följande avsnitt.

Lokal styrning sker särskilt inom läkemedelsgruppen antibiotika, oftast som ett resultat av behovet att kontrollera användningen av antibiotika och minska resistensutvecklingen. McNeil et al. (2010) rapporterar om ett styrningsprogram som betitlas ”antimicrobial stewardship” för att betona programmets mål att bygga på konsultation och bred medverkan. Programmets huvudfokus är en kontinuerlig uppföljning av antibiotikaanvändningen med återföring till förskrivande enheter. Åtgärder som vidtas omfattar analys av användningen och

dess orsaker, dosoptimering, restriktioner gällande användning av bredspektriga preparat, central kontroll och krav på att en överordnad godkänner en planerad antibiotikaanvändning. System för uppföljning, t.ex. i kvalitetsregister eller patientdatabaser, skapar förutsättningar också för professionell självreglering. I Holland har staten understött uppbyggnaden av patientregister för uppföljning av användningen av särskilt dyra läkemedel. Klinikerregisterhållarna har formulerat evidensbaserade riktlinjer för ”adekvat behandling”, som legat till grund för beslut om ersättningstaxor. Den regelbundna uppföljningen genom registren möjliggör en kontinuerlig utvärdering och justering av riktlinjerna, som också noteras av läkemedelsmyndigheterna (Niezen et al. 2012).

## Variationer i klinisk praxis och implementering av kliniska riktlinjer

Kennedy et al. (2010) definierar klinisk praxisvariation enligt följande: ”Patienter med samma diagnos, prognos och demografiska egenskaper erhåller olika vårdinsatser beroende på när, var och av vem de behandlas trots samsyn och väldokumenterad evidens gällande ’best practice’”. Författarna konstaterar att praxisvariationer i ett stort antal studier konstaterats vara frekventa och betydande trots överenskomna riktlinjer. Följsamheten mot riktlinjer varierar också, från 79 % i behandlingen av grå starr till 10 % i missbruksvården (McGlynn et al. 2003). Underutnyttjande av diagnostik och behandling är ett större problem än överförbrukning.

Orsakerna till praxisvariationer är likartade med dem som angetts gälla läkemedelsanvändning. De indelas av Kennedy et al. (2010) i personliga, organisatoriska och systemfaktorer. Enskilda kliniker bör bli övertygade om att riktlinjer bygger på accepterad evidens för att börja tillämpa dem. Mer erfarna läkare anser att det egna arbetssättet motsvarar gällande riktlinjer, och att det inte finns ett behov se över det. Organisatoriska och systemfaktorer är tidsbrist p.g.a. högt arbetstempo, bristen på stödjande infrastruktur (t.ex. system för uppföljning och utbildning) och avsaknad av intern policy som främjar följsamhet mot riktlinjer.

Wennberg (2002) indelar vård och behandling i tre kategorier för vilka praxisvariation har olika betydelse. Effektiv vård har känd positiv effekt med god vetenskaplig evidens – en avvikelse från riktlinjen är ”dålig” och innebär att vård efter behov inte tillhandahålls. Preferenskänslig vård innebär att olika alternativ står till buds, alla med känd risk och nytta. Patienten bör involveras i beslutsfattandet och beroende på hur patient och läkare vill avväga mellan risk och nytta uppstår en ”god” variation. Utbudskänslig vård inkluderar vårdtjänster där tillgången på kompetens- och andra resurser avgör hur många patienter som erhåller behandling och med vilken intensitet. Om resurser finns tillgängliga tenderar de att användas. Om inte tillräcklig uppmärksamhet fästs vid att prioriteringar bör ske utifrån bedömd nytta finns risk för ”dålig” variation och att resurserna inte utnyttjas effektivt.

Appleby et al. (2011) identifierar i sin studie av variationer inom elektiv slutenvård efterfråge- respektive utbudsrelaterade orsaker. Bland de förstnämnda finns populationsrelaterade faktorer som socioekonomi, demografi, livsstil och attityder till risk, sjukdomspanorama, patientbeslut, primärvårdens remisskriterier och beställarens (finansiärens) prioriteringar. Utbudet påverkas av reglerande myndigheter, professionella samfund, vårdplatser och personal, finansierings- och ersättningsmodeller, kliniska riktlinjer och faktiskt kliniskt beslutsfattande.

Kliniska riktlinjer, vårdkedjebeskrivningar eller behandlingsprotokoll är de vanligaste verktygen för att minska inadekvata variationer i klinisk praxis (Kennedy et al. 2010). Det finns en omfattande litteratur om kliniska riktlinjer, följsamhet mot riktlinjer och implementeringsstra-

tegrar med målet att nå hög följsamhet. Det understryks att riktlinjerna bör utarbetas av eller i nära samarbete med de professionella samfundet, att nyckelaktörerna bör medverka i implementeringen och att införandet också bör omfatta systematisk uppföljning och beredskap att kontinuerligt revidera riktlinjerna. En rad hinder för implementering har noterats: Riktlinjernas ”bevisvärde” uppfattas vara otillräckligt. Läkare och annan personal har bristande medvetenhet om riktlinjerna och deras innehåll och saknar motivation att förändra sina arbetssätt och attityder. Patienternas kunskaper, färdigheter och attityder hindrar dem från att aktivt påverka. Den professionella sociala kontexten kan formas negativt av opinionsledare, intern kultur och avsaknad av ledarskap. Den organisatoriska kontexten kan sakna infrastruktur och resurser som stödjer ett införande. Den ekonomiska och politiska kontexten är av betydelse för strukturer, finansiella arrangemang, regleringsåtgärder och policyer som kan hämma implementeringen.

En litteratursökning (Pearce-Smith 2011) gällande inadekvat praxisvariation identifierade 67 studier av intresse och sammanfattade rekommenderade åtgärder i följande punkter:

- användning av informationsteknologi
- beslutsstödssystem och påminnelser (”prompts and reminders”)
- tydliga vårdprocessbeskrivningar baserade på kliniska riktlinjer
- uppföljning och medicinsk revision för att säkerställa följsamhet mot riktlinjer.

En studie som vände sig till författare av kliniska riktlinjer föreslog att riktlinjerna alltid skulle kompletteras med förslag om hur dessa bäst implementeras. Författarna har den bästa kunskapen om riktlinjerna och borde därför engagera sig i implementeringsarbetet. De har däremot inte automatisk kompetens och erfarenhet av förändringsarbete. De borde därför dela ansvaret med en ”förmedlare” med förändringsledarkunskap och förtrogenhet med den kliniska miljö där riktlinjerna införs. Brukarna av riktlinjerna bör också involveras eftersom det bäst garanterar följsamheten. Det är också en ”resurssnål” strategi och ett effektivt sätt för breddspridning (Gagliardi 2012).

I delstaten Victoria, Australien, engagerade hälsoministeriet kliniker att leda arbetet med att utveckla kliniska kvalitets- och säkerhetsindikatorer, och att också ansvara för att de togs i bruk och följdes upp. Eftersom läkarna är ansvariga för vårdens kvalitet och säkerhet bör de också ägna uppmärksamhet åt variationer i klinisk praxis. Erfarenheterna från projektet visade att denna mobilisering ledde till märkbara förbättringar i vården. Att ta ansvar för att studera variationer och följa upp åtgärder för att minska variationen ger kliniker ett ägarskap för förbättringsarbetet och en möjlighet att bredda sin kompetens (Clarke et al.2010).

McNeil et al.(2010) rekommenderar att kvalitetsregister etableras för kostsamma och vanliga behandlingsåtgärder som uppvisar stor variation, och för vilka en minskad variation leder till bättre resultat. Registerhållare bedömer att kliniker är villiga att göra den extra insats som registrering av kliniska data kräver om de i utbyte får riskjusterad återföringsinformation om sin verksamhet och en möjlighet att jämföra sig med kollegor (Board & Watson 2010).

## Läget i Sverige

De regionala variationerna i läkemedelsbehandling har också uppmärksamats i Sverige.

IMS Health-rapporten om regionala skillnader i läkemedelsbehandling i Sverige (2010) framför två huvudsakliga orsaker till skillnaderna: variation i klinisk praxis och ”fragmenterad finansiell styrning”. Med det senare avsågs att landstingen uppvisar stora skillnader i hälso- och sjukvårdens organisation och finansiering – bl.a. vad gäller vad kostnadsansvaret hos enskilda vårdgivare och hur långt det decentraliserats inom landstinget.

Nätverket för läkemedelsepidemiologi (NEPI) konstaterar i en kommentar (uppdaterad 2010-10-28) på sin hemsida att den regionala variationen också demonstreras i Öppna jämförelser. Användningen av definierade dygnsdoser som mått och bristande diagnostisk specificitet i en del registeruppgifter innebär att resultaten blir svåra att tolka. Den tidigare återgivna registerstudien från British Columbia visade att den regionala variationen minskar väsentligt om man korregerar för både individinriktade och områdesspecifika förklaringsvariabler (Morgan et al. 2010). Det antyder att omgivningsfaktorer (”kontexten”) kan ha större betydelse än skillnader i klinisk praxis.

Levin m.fl. (2010) kartlade en viktig ”kontextfaktor” i Sverige, d.v.s. styrningen av läkemedelsanvändning i de svenska landstingen. Studien var ambitiös, den omfattande samtliga landsting och samlade information om styrsystemen genom en strukturerad enkät, som kompletterades med intervjuer genomförda med ett strategiskt sampel av informanter. Man skilde i sin analys mellan struktur, ekonomisk styrning och kunskapsstyrning. Med avseende på struktur indelades landstingen i tre kategorier: stora landsting med medicinsk fakultet, medelstora landsting med medicinsk fakultet och övriga landsting.

Ekonomistyrningen operationaliserades med avseende på centralisering eller decentralisering av kostnadsansvaret för läkemedel och landstingen indelades i tre kategorier. Graden av kunskapsstyrning mättes med antalet informationsstöd för förskrivning – också detta fall var antalet grupper tre. Som utfallsmått (indikatorer på god läkemedelsbehandling) användes andelen patienter som får behandling enligt vårdprogram (fem substanser), olämpliga förskrivningar och polyfarmaci bland äldre samt spridning av läkemedel med stor innovationshöjd (tre substanser). Information om indikatorerna hämtades ur Öppna jämförelser. Slutligen sammanställdes uppgifter om läkemedelskostnader och -volymer i öppenvård, räknat per invånare och per läkarbesök.

De strukturella faktorerna föreföll påverka läkemedelsanvändningen mest. Stora landsting (regioner) med universitetssjukhus uppvisade högre läkemedelskostnader än andra landsting. Ett decentraliserat kostnadsansvar resulterade inte i mindre läkemedelsanvändning (mätt som definierade dygnsdoser) men däremot lägre kostnad per invånare och bättre följsamhet till läkemedelskommittéernas rekommendationer. Kunskapsstyrning (IT-baserat förskrivarstöd, läkemedelskommittéernas rekommendationslistor och producentobunden information) föreföll ha liten påverkan på läkemedelsanvändningen. De blygsamma effekterna av dessa styrformer antyder därmed att en rad andra orsaker ligger bakom hur och i vilken utsträckning nya läkemedel tas i bruk. Det gör det angeläget att närmare analysera spridnings- och implementeringsprocessen och på ett mångsidigare sätt än tidigare belysa kontextens inverkan.

## Spridning av innovationer

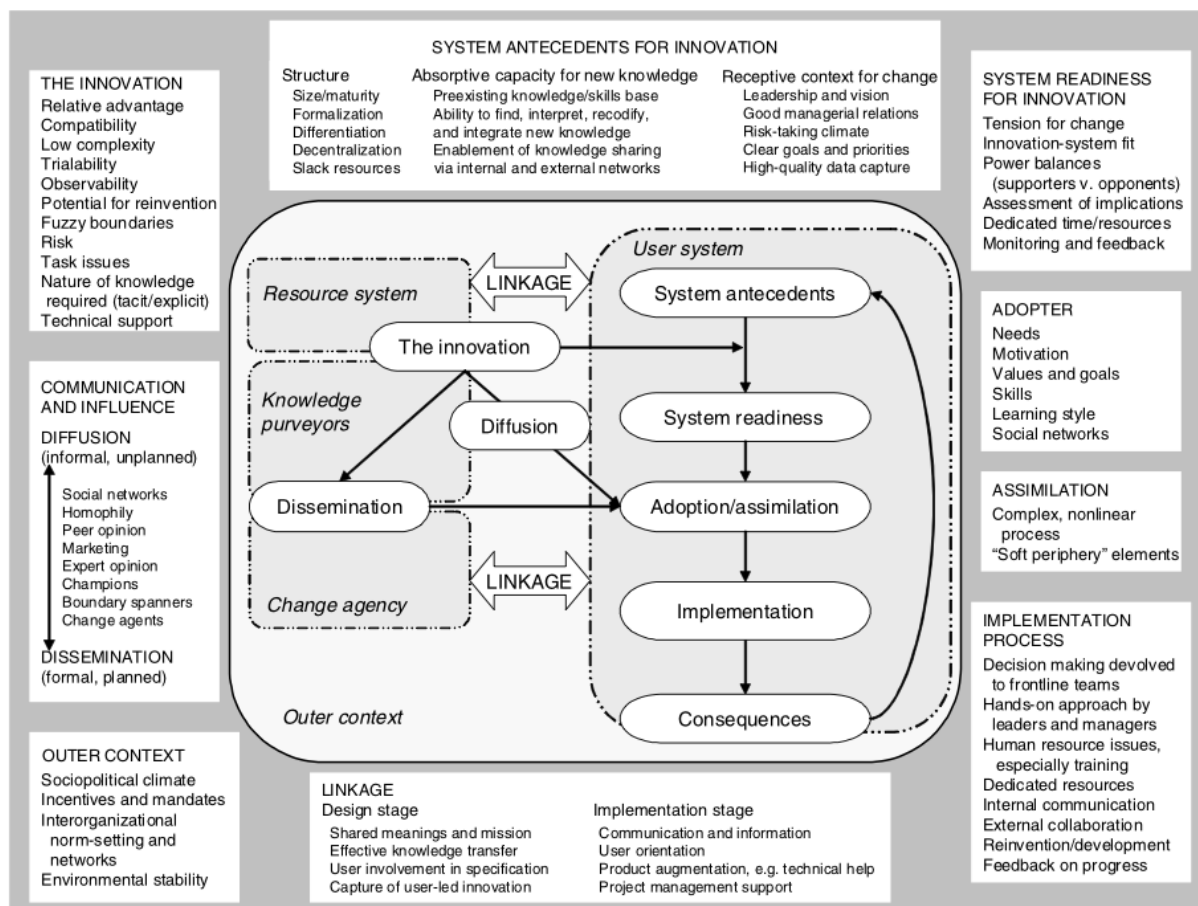
I introduktionen till SNS forskningsprogram ställs frågan: Ska Sverige vara pionjär eller eftersläntrare när det gäller att använda nya läkemedel? Frågan riktar intresset på införandet av nya läkemedel i klinisk praktik, som kan studeras som en spridnings- eller implementeringsutma-

ning. Spridning (diffusion) av innovationer beskrivs med Rogers klassiska modell från 1960-talet, medan implementering är den term som återfinns i nyare litteratur.

I sin bok "Diffusion of innovations" (1962) framhåller Rogers att spridningen av en innovation beror på egenskaper hos innovationen och hur kunskap om innovationen kommuniceras bland potentiella brukare. Subjektiva uppfattningar snarare än vetenskaplig evidens påverkar spridningen. Beslutet att tillämpa en innovation växer fram utifrån en preliminär uppfattning ett väckt intresse som leder till att mer detaljerad kunskap inhämtas. Den ligger till grund för ett analytiskt övervägande där för- och nackdelar vägs mot varandra. När nyttan förefaller tillräckligt övertygande inleds implementeringen och de första praktiska erfarenheterna förstärker beslutet att ta i bruk innovationen (eller leder till att den överges). Tiden för denna implementeringsprocess varierar med innovationens egenskaper, den individuella beslutsprocessen och hur snabbt övriga medlemmar i det omkringliggande sociala systemet accepterar förändringen.

Fem faktorer avgör om innovationen får ett genomslag eller inte. Dess relativa fördel jämfört med existerande tillvägagångssätt har avgörande betydelse. Ju större jämförbarhet med tidigare praxis, desto lättare blir beslutsprocessen. En komplex innovation har sämre förutsättningar att tillämpas än en enkel. Testbarhet ökar sannolikheten för acceptans. Synlighet är en egenskap som underlättar kommunikationen och därigenom möjligheten att övertyga medarbetare och samarbetsparter.

Greenhalgh et al. (2004) har sammanfattat litteraturen om innovationsdiffusion och implementering i serviceorganisationer, med tyngdpunkt på hälso- och sjukvården. Ett stort antal faktorer påverkar spridning, införande och effekter av innovationer. Faktorer som främjar ibruktage är: innovationen (t.ex. det nya läkemedlet) har fördelar jämfört med tidigare metod, den står i samklang med rådande värderingar och motsvarar upplevda behov, är enkel snarare än komplex, kan utprovas och modifieras före införande och den kunskap som krävs för tillämpning är lätt att förmedla. De individer som ansvarar för att innovationen tas i bruk bör kunna driva förändring. De påverkas av sitt sociala nätverk och dess rådande värderingar samt opinionsledare och förändringsagenter. Organisationen kan vara mer eller mindre förändringsbenägen beroende på yttre tryck, hur innovationen motsvarar rådande mer, "branschlogik", organisationsstruktur och strategier samt om ledningen bejaktar förändring och ställer resurser till förfogande för förändringsarbetet. Greenhalgh et al. sammanfattar sina rön i följande bild (Figur 2):



Figur 2. Spridning av innovationer i serviceorganisationer (källa: Greenhalgh et al. 2004).

MMC:s egna studier av tolv ”innovativa praktiker” i svensk sjukvård, engagerade i process- och kvalitetsförbättring med tillämpning av i huvudsak organisatoriska innovationer, gav följande insikter, som delvis avviker från konventionella uppfattningar om förändringsarbete (Øvretveit et al. 2012):

Den viktigaste framgångsfaktorn är en systematisk plan som revideras vid förändrade förutsättningar (”inno-volution”) och ett dedicerat projektteam. Andras erfarenheter är av betydelse, men bör tolkas och anpassas till den aktuella kontexten (”innovation is conditional”). Framgång är inte beroende av en pådrivande högsta ledning – motiverade ledare inom professionerna är däremot nödvändiga. Inre drivkrafter är betydelsefulla – att förändringen kräver tid och resurser upplevs däremot inte vara ett allvarligt hinder.

De senaste åren har förståelsen ökat för att spridning och tillämpning av medicinska innovationer inte sker automatiskt utan förutsätter kunskap om framgångsrika implementeringsstrategier och ett aktivt förändringsarbete anpassat till hälso- och sjukvårdens branschkaraktistika. Det är en forskningsuppgift i sig – benämnt translationsforskningens tredje steg (Dougherty & Conway 2008). Steg 1 är kliniska prövningar (säkerställd effekt under väl kontrollerade betingelser, ”efficacy”) och i steg 2 klarläggs vilka patientpopulationer som kan dra nytta av behandlingen som ett underlag för beslutstöd och kliniska riktlinjer. Målet är att finna randvillkoren för ”effectiveness”. Steg 2 kallas också klinisk behandlingsforskning i Sverige. I steg 3 studeras hur vårdorganisation och processer skall tillrättläggas för att säkerställa att



behandlingen kan genomföras med hög säkerhet och kvalitet i alla vårdmiljöer. Parallellerna med innovationsimplementering enligt ovan är uppenbara.

Nya läkemedel är i allmänhet dyra och spridnings- och införandeprocessen påverkas starkt av den ”yttre” kontexten – d.v.s. de reglerande myndigheterna (TLV och Socialstyrelsen) samt sjukvårdshuvudmännens beslutsfattare. Det har uppmärksammats i de studier som citerats ovan även om de inte utgör huvudorsakerna till regionala skillnader i läkemedelsanvändning. Hur dessa uppfattas och iakttas lokalt är dock av stor betydelse. De frågeställningarna och ett klarläggande av intentionerna med ekonomiska styrmedel, hur de mottas och vilka ”strategiska svar” de genererar förutsätter att studierna sker utifrån ett aktörs- och intressentperspektiv.

## Studiens förutsättningar och design

En rad omständigheter har påverkat utvärderingens genomförande och design. Den samlade utvärderingen har genomförts under en period av fyra månader vilket medfört att antalet studerade sjukvårdsregioner har begränsats. En ytterligare komplikation – men också en forsknings- och metodmässig utmaning – är mängden omständigheter som kan förklara hur ett nytt läkemedel introduceras och förskrivs. Som antytts påverkas sannolikt förskrivningsutvecklingen i varje svensk sjukvårdsregion av ett intrikat samspel mellan verksamhetsförändringar, besparingar och budgetförändringar, men också av mer eller mindre tydliga trender i omgivningen med varierande betydelse för förskrivande kliniker. En uttömmande kartläggning av dessa förutsättningar förutsätter ett betydligt mer omfattande utvärderingsarbete, och innan dessa omständigheter är närmare kartlagda och studerade bör enklare sambands- eller orsaksförklaringar undvikas.

Mot bakgrund av detta har utvärderingens genomförts som en retrospektiv förklarande flerfallstudie (Yin, 2009) med ambitionen att, genom systematisk kartläggning och analys, besvara frågan om varför och hur användningen av nya läkemedel skiljer sig mellan svenska sjukvårdsregioner. Kännetecknande för fallstudien är undersökning av existerande fenomen i deras naturliga sammanhang, där gränserna mellan studerade företeelser och deras sammanhang är otydligt definierade (Yin, 2009). Det vanliga är också att en mångfald informationskällor tillämpas för att i möjligaste mån säkerställa studiens tillförlitlighet (Stetler et al., 2007). Den primära uppgiften i vår fallstudie har varit dels att kartlägga och förklara de förutsättningar, villkor och restriktioner som gällt vid de två läkemedelsgruppernas introduktion, och dels att beskriva hur dessa omständigheter påverkat förskrivningsgraden.

### Urval

Fyra områden valdes ut för fallstudien – med hög respektive låg användning av trastuzumab och TNF-alfahämmare. Uppgifterna om förskrivning hämtades från den studie Wilking et al. (2010) gjorde om användningen av trastuzumab och studien av Neovius et al. (2010) om användningen av TNF-alfahämmare.

Landstingen har enligt hälso- och sjukvårdslagen ansvaret för att tillgodose befolkningens behov av hälso- och sjukvård. Landstingen finansierar och organiserar hälso- och sjukvården inom sitt område och ansvarar sedan år 2002 för läkemedelsförmånen för läkemedel som förskrivs i öppenvården. Landstinget är därmed den naturliga geografiska och administrativa enhet som kunde utgöra observationsenhet i denna studie av variationer i läkemedelsanvändning. Emellertid innebar valet av trastuzumab att region blev den relevanta enheten. Cancer-

vården i Sverige har under en lång tid samordnats inom respektive sjukvårdsregion. De studier av regionala skillnader som gjorts av cancerläkemedel använder sjukvårdsregion som observationsenhet. I två sjukvårdsregioner – Västra regionen och Stockholm – utgör ett lands- ting den absolut dominerande parten. I Västra regionen ingår Västra Götalandsregionen och norra delen av Hallands län och i Stockholmsregionen Stockholms läns landsting och Got- lands kommun. Västra Götalandsregionen och Stockholms läns landsting har en liknande struktur – en kombination av storstad, medelstora stadscentra och glesbygd. Då Västra Göta- landsregionen uppvisar låg användning av TNF-alfahämmare och Stockholms läns landsting hög användning av trastuzumab utgör de naturliga val av områden för den jämförande fallstu- dien.

Region Skåne utgör det tredje området i Sverige som har samma karakteristika och är jämför- bart med Västra Götalandsregionen och Stockholms läns landsting. I Södra sjukvårdsregionen har användningen av trastuzumab varit lägst i Sverige, medan användningen av TNF- alphämmare varit hög i Region Skåne. Skåne är inte lika dominerande i Södra sjukvårdsreg- ionen, som också omfattar södra delen av Hallands län, Kronobergs län och Blekinge län, som Västra Götaland och Stockholm i sina regioner, men är i övrigt likartad med dessa. Den stora skillnaden i läkemedelsanvändning i de två läkemedelsgrupperna i Region Skåne gör också regionen till ett intressant studieobjekt. Den studie av relationen mellan styrsystem och läke- medelsanvändning som gjordes av Levin et al. (2010) visade att det fanns tydliga skillnader mellan Västra Götalandsregionen, Stockholms läns landsting och Region Skåne. Västra Göta- landsregionen har ett långt decentraliserat kostnadsansvar och en tydlig organisation för kun- skapsstyrning. Stockholms läns landsting har också en väl utvecklad kunskapsstyrning medan kostnadsansvaret ligger centralt. Region Skåne intar en ”mellanposition” vad gäller decentra- lisering av kostnadsansvar och en otydlig organisation för kunskapsstyrning. De tre regioner- na utgör gruppen ”stora landsting med medicinsk fakultet”.

Dessa likheter i struktur men skillnader i den politiskt-administrativa styrningen avgjorde det slutliga urvalet: för trastuzumab Stockholms läns landsting som högförskrivande område och Region Skåne som lågförskrivande; för TNF-alfahämmare Region Skåne som högförskri- vande och Västra Götalandsregionen som lågförskrivande.

## Material och analys

Studiens datainsamling och analys har vägletts av den strategiska förändringsledningsmodell som Pettigrew & Whipp (1991) lanserat och som tillämpats av bland andra Stetler et al. (2007). Modellvalet har medfört att fyra dimensioner av förändring studeras och analyseras i ett sammanhang och över tid: den lokala omgivningen (kontext), förändringsåtgärderna och deras kunskapsbas (innehåll), förändringsprocessen (process) samt mål (och resultat). Hur användningen av läkemedelsgrupperna utvecklas sedan introduktion, hur läkemedelshante- ringen engagerat olika aktörsgrupper och hur dessa intressentgrupper agerat är exempel på frågor som utvärderingen uppmärksammat genom strukturerade aktörsintervjuer. Inom varje sjukvårdsregion identifierades ett antal klinikrepresentanter med lång förskrivningserfarenhet och god insyn i klinikernas arbete med de aktuella preparaten. Regionvis identifierades också ett antal aktörer med god insyn i betydelsefulla styr- och kontrollåtgärder som vidtagits på regionövergripande nivå. Samtliga informanter kontaktades via e-post med en inbjudan att medverka i studien. I utskicket beskrevs studiens syfte och genomförande samt forskare att kontakta vid eventuella oklarheter. I samma utskick informerades mottagarna också om ano- nymitetsskyddet i samband med intervjuerna. Bilaga 1 och 2 redovisar de frågeformulär som

använts vid intervjuer med klinikrepresentanter och med representanter på regionövergripande nivå. Det samlade antalet intervjuer som genomförts inom ramen för studien uppgår till 18 stycken.

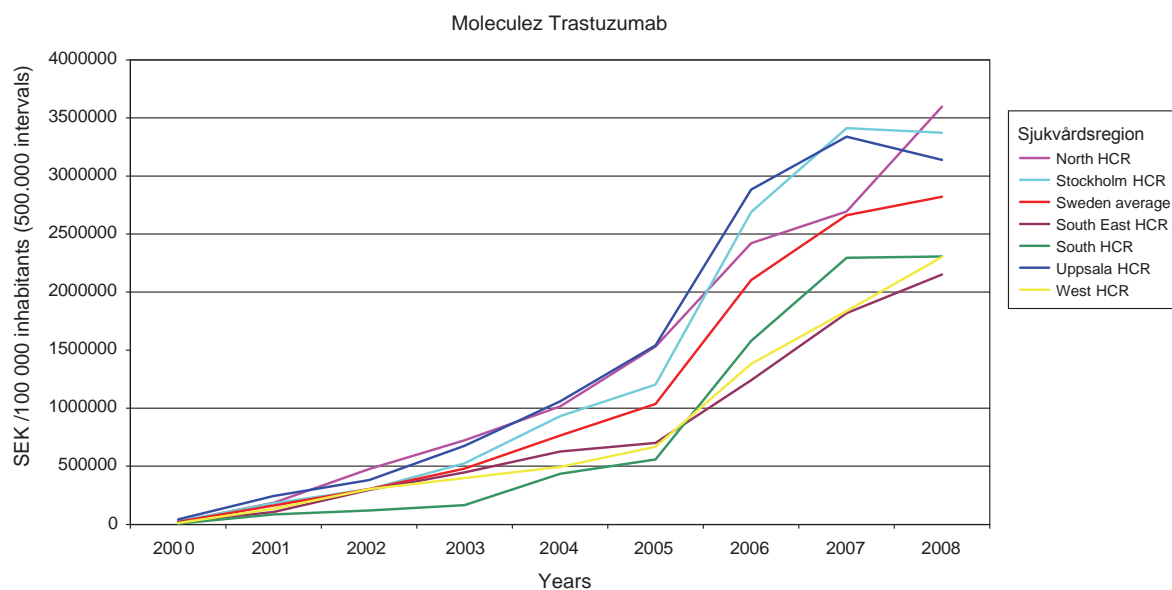
Som ett första led i analysarbetet transkriberades varje intervju ordagrant. Därefter undersöktes materialet en tematisk innehållsanalys (Braun & Clarke, 2006) vilket möjliggjorde systematiska jämförelser och sökande efter mönster när det gäller sjukvårdsregionernas förskrivningsutveckling. Inom ramen för intervjustudier är det ibland nödvändigt att begreppsligt hålla isär vad informanterna faktiskt uppfattat, vad de svarat vid intervjuerna och hur svaren kategoriserats. Vid tolkningen av intervjurest resultaten har forskargruppen tillämpat en försiktighetsprincip vilket här innebär att utsagor enbart betraktas som indikationer på erfarenheter och värderingar. När flertalet utsagor pekat i en viss riktning har detta använts som bedömningsgrund för regionens förskrivningsutveckling. På basen av samtliga intervjuer har medlemmarna i forskargruppen (n=4) var för sig identifierat omständigheter med stor betydelse för förskrivningsutvecklingen i respektive fall. Dessa omständigheter har i nästa steg analyserats i forskargruppen som gemensamt utarbetat den förklaringsmodell som presenteras i rapportens avslutande delar.

Aktörsintervjuer har således utgjort studiens huvudmetod. Intervjuerna har kompletterats med dokumentanalyser (projektplaner, verksamhetsberättelser, statistik etc.) och publicerad data som speglar bland annat läkemedelsanvändning och kostnad. Resultaten från kompletterande källor har sammanställts i fallbeskrivningarna av de fyra regionerna. Samtliga informanter erbjöds möjlighet att lämna synpunkter på forskarnas fallbeskrivningar, och dessa synpunkter har beaktats i de beskrivningar som redovisas nedan. Utifrån dessa beskrivningar har empiriska mönster identifierats och sammanställs i förklaringsmodeller, vilka jämförts med aktuell litteratur och tolkats mot relevant teori.

## Resultat

### Trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer

För trastuzumab identifierades södra sjukvårdsregionen som lågförskrivande och Stockholms sjukvårdsregion som högförskrivande (Wilking et al., 2010; IMS Health Rapport, 2010).



Figur 3. Försäljningssiffror för trastuzumab (per 100 000 invånare) i sex sjukvårdsregioner mellan 2000 och 2008 (Källa: Wilking U, Jönsson B, Wilking N, Bergh J. "Trastuzumab use in breast cancer patients in the six Health Care Regions in Sweden". *Acta Oncol.* 2010 August; 49(6): 844–850).

Trastuzumab introducerades i Sverige 2000 och enligt årligen uppdaterade riktlinjer (SweBCG) rekommenderas trastuzumab som standardbehandling vid HER2-positiv bröstcancer. Vid metastaserande bröstcancer hos patienter med verifierad HER2-positiv sjukdom rekommenderas cytostatikabehandling i kombination med trastuzumab. Tabell 1 sammanfattar centrala händelser i preparatets nationella utveckling sedan introduktionen 2000.

Tabell 1. Centrala händelser i preparatets nationella utveckling

**2000** Preparatet introduceras i Sverige

**2001** Trastuzumab (Herceptin®) vid bröstcancer SBU Alert

**2003** Riktlinjer för spridd/metastatisk behandling (Svenska Bröstcancergruppen)

**2005** Medial uppmärksamhet i lokal- och rikspress

**2006** Riktlinjer för adjuvant (återfallsmotverkande) behandling lanseras

**2007** Socialstyrelsens riktlinjer introduceras

**2010** IMS Health rapport om regionala förskrivningsskillnader

### *Södra sjukvårdsregionen (låg förskrivning)*

I samband med preparatets introduktion i Sverige 2000 påbörjades även förskrivningen i södra sjukvårdsregionen. Den dåvarande chefen på Lunds onkologiska klinik bedömde evidensläget som svagt och uppdrog därför åt läkarna att vara mycket restriktiva i sin förskrivning: "Vi ska använda läkemedlet först när vi får en evidens på överlevnad på minimum 3-6 månader". En klinikföreträdare kommenterade introduktionen:

Man kan säga att i början så var man ju mer osäker, det kanske har funnits ett försiktighetsinslag i införandet då att man väljer att ge medicinen till de som man uppfattar har skäl. Att det har den största nyttan, alltså de som har störst risk för återfall, i det här fallet de körtelpositiva och sedan så kan man i efterhand kanske säga att det hade varit bättre att ge det, köra på hela linjen på en gång. Men man kan samtidigt ha en viss förståelse för att man har valt att införa det först i en allvarligare riskgrupp och sedan successivt när man har sett att det gått bra, utan att folk har fått besvärande problem med hjärtat till exempel, så har man utökat indikationerna till körtelnegativa patienter och så småningom också till patienter med väldigt liten tumör mindre än fem millimeter. Så att man har ju liksom tagit det stegvis kan man säga här hos oss.

#### En annan klinikrepresentant återgav introduktionen:

När det kom var det självklart så att det var en så tung post i budgeten, så att jag tror att en hel del av problematiken när Herceptin kom var inte bara det att man inte trodde på de kliniska data, utan det var också det att satt där en klinikchef med en väldigt tigt budget så att det var bra att tvivla.

#### En tredje klinikrepresentant framhöll:

När det gäller bröstcancer så har man varit mer ängslig för att dra/slappa på portarna, baserat på en oro för okontrollerad kostnadsutveckling. Det är säkert en delförklaring till att man har valt att göra på det här lite försiktiga sättet.

Den försiktiga linjen motiverades inte enbart med en kritisk bedömning av forskningsevidensen. Det underströks, särskilt givet att evidensen inte var entydig, att det var viktigt att i prioriteringarna beakta alla patientgrupper inom cancerområdet och säkerställa att alla kunde ges adekvat vård.

2003 introducerades nationella riktlinjer för spridd/metastatisk behandling. En klinikrepresentant beskrev hur riktlinjerna mottogs:

En del av debatten om cancervården gäller beslut där sjukhus begränsat användningen av nya läkemedel mot cancer. I en del fall har ekonomiska argument använts; i andra fall att den medicinska dokumentationen varit otillräcklig. Särskilt uppmärksammat blev beslutet av Universitetssjukhuset i Lund våren 2004 där onkologikliniken bromsade användningen av trastuzumab (Herceptin) vid bröstcancer. Detta trots att Svenska bröstcancergruppen något tidigare hade rekommenderat Herceptin som ett förstahandsmedel vid HER2-positiv bröstcancer.

#### En annan klinikföreträdare kommenterade:

Här i södra regionen var det restriktivt vilket berodde mycket på att dåvarande klinikchef tyckte att data inte såg imponerande ut och menade att man måste vänta – vilket var läget under en tid ... introduktionen i södra Sverige har varit långsam – det tog ett antal år innan forskrivningen tog fart.

Av Skåne Universitetssjukhus nyhetsbrev (2004) framgår att: ”Ständigt nya medicinska dunderkurer trissar upp kostnaderna i cancersjukvården. Men många av dem har en mycket marginell påverkan på patientens överlevnad och är ibland otillräckligt dokumenterade. När onkologen i Lund drabbas av sparbetning sätts sökarmen därför också på den typen av medicinsk behandling”.

2005 uppmärksammades preparatet medialt bland annat genom att frågan om biverkningsrisiker aktualiserades och dåvarande klinikchef uttalade sig om att det nya evidensläget ”verkar övertygande”. Forskning kunde visa på kraftigt minskad risk för återfall och riktlinjer för adjuvant behandling presenterades efterföljande år (2006). En klinikrepresentant kommenterade:

Brytpunkt då adjuvanta data kom. Data som visar att man kraftigt minskar risken för återfall med Herceptin.

En annan klinikföreträdare kommenterade:

Alltså de nationella riktlinjerna när det gäller bröstcancer, de är ju inte extremt tydliga. De nationella riktlinjerna är ju inte en kokbok, har inte hittills varit i alla fall, och det är nu först på senare år som man har hittat på det här som man kallar för Riksläkaren och det är väl nu ganska nytt att det har vunnit acceptans inom Svenska Bröstcancergruppen. Man kan säga att det här kom parallellt med nationella riktlinjer från Socialstyrelsen, så att det har ju inte funnits någon kokbok som säger att man ska ge Herceptin adjuvant vid de och de situationerna, utan det har hela tiden varit upp till de regionala grupperna att uttolka tillgängliga data inklusive det som har stått i Svenska Bröstcancergruppen nationella riktlinjer. Och egentligen så är det väl så fortfarande, det finns liksom ingen tvingande eller så som säger att det ska vara på något annat sätt än det är idag.

Att Södra regionen vid tiden för introduktion av dessa nya data angående adjuvant behandling hade en relativt lägre förskrivning kommenteras av en klinikrepresentant på följande sätt:

När man införde Herceptinbehandling adjuvant så fattade man beslutet att man skulle ge det till körtelpositiva patienter men inte till körtelnegativa ... Jag kan kolla här, jag är inne i våra gamla lathundar, det finns en lathund som är för januari 2006 så står ju Herceptin med till körtelpositiva ... alltså det har kommit under andra halvan av 2005 ... den överlägset största faktorn är ju uppfattningen att man inte skulle ge det vid körtelnegativ sjukdom.

År 2007 lanserades Socialstyrelsens riktlinjer, vilka av flera informanter skildrats som passé redan i samband med introduktionen. År 2009 tillsattes en läkemedelsstrateg i regionen. En klinikrepresentant kommenterade betydelsen av en läkemedelsstrateg i regionen:

De som bestämde att vi skulle ha en läkemedelsstrateg som jobbar med de här frågorna har säkert i hög grad blivit en egen aktivitet i Herceptin-debatten och även att det här har liksom, han har förstått att vi måste ha strategier för nya dyra läkemedel. Jag skulle tippa att Herceptininförandet har varit väldigt väsentligt i det. Och att man nu liksom mer tydligt på ett tidigt stadium tittar på priset och tittar på data och ser vad, hur mycket får man för pengarna, man är nu tvungen att göra på det viset.

Fram till 2007 tillämpades i regionen åldersgränsen 70 år för HER2-testning där endast patienter som testats positiva erbjöds behandling. Den åldersgräns som gällt i regionen fram till 2007 medförde att underlaget för potentiell förskrivning varit lägre än på andra håll i landet. En klinikrepresentant kommenterade betydelsen av detta:

En annan sak som skulle kunna påverka det är ju naturligtvis när man har börjat testa alla för HER2, när det rutinmässigt har införts så spelar det naturligtvis roll.

I ett nyhetsbrev från Skåne universitetssjukhus (2011) beskrivs strukturen för ordnat införande av nya läkemedel: ”Min uppgift är att i samråd med läkarna vid våra kliniker jämföra kostnader och ta fram en process hur vi för in nya läkemedel i behandlingen. Tack vare denna kan divisionsledningen ge signal till sjukhuschef eller regionledning när det uppkommer ett välgrundat behov av att använda nya, dyra läkemedel. På motsvarande vis blir det möjligt att sänka kostnader när patent går ut, priset sänks och alternativa läkemedel blir tillgängliga. En bättre struktur är nödvändig. I dag har Sverige en lägre användning av cancerläkemedel i förhållande till jämförbara länder när det gäller användning av nya läkemedel. Detta gäller även förskrivning av etablerade cancerläkemedel. Hög förbrukning är inte nödvändigtvis rätt – i en del fall kan nyttan för patienten vara tveksam – men motsatsen innebär en risk att patienter underbehandlas.”

Förskrivningsvolymen i början av 2013 skildras av en klinikrepresentant som högre än tidigare:

Jag skulle bedöma att den inte lägre idag, utan om man ser de senaste åren efter 2008 som du kommer att se på kurvorna så ligger den på en rätt hög nationell nivå så introduktionen har varit långsam.

### *Stockholms sjukvårdsregion (hög förskrivning)*

Förskrivningen av trastuzumab i Stockholms sjukvårdsregion påbörjades på licens innan läkemedlet var registrerat, och redan i slutet av 1990-talet redovisade onkologer i Stockholm kliniska data som uppvisade god effekt för patienter med metastatisk bröstcancer. Den tidiga starten med erfarenheter hos ansvariga för bröstcancerverksamheten gjorde att den formella introduktionen 2000 kunde genomföras relativt snabbt. En klinikrepresentant beskrev:

Licensförskrivning innan läkemedlet var registrerat ... här i Stockholm hade man väldigt tidig erfarenhet av trastuzumab eftersom det förskrevs redan innan det var godkänt i Sverige ... här i Stockholm har jag inte uppfattat att biverkningssidan varit ett hinder. Utan man har varit mer fokuserad på den möjliga positiva effekten som läkemedlet kunnat ge, och att vilja få erfarenhet av läkemedlet.

En administratör beskrev:

Det här att man har varit med i en klinisk prövning, att man har fått tidig tillgång till ett läkemedel gör att man får ett snabbare upptag. Att har man en prövare som har varit engagerad så har man en känsla för läkemedlet redan när det kommer... Men problemet är ju när det kommer ett nytt läkemedel, riktigt stora innovationer som Herceptin är det svårt att ha någon riktigt landstingsövergripande rekommendation och riktlinje, för det finns inte någon riktig sanning där alldeles i början. Och då blir det ju det här att den enskilda förskrivarens känsla för produkten och vad det ger för deras patienter och vad de har samlat för erfarenhet innan läkemedlet har godkänts som blir väldigt viktigt upplever jag. Så styrsystemet från central nivå vad gäller kunskap och så, kan inte bli särskilt stor, utan det ligger väldigt nära prövaren just då. Så det är nummer ett då, att man har varit engagerad i forskningen.

2001 publicerades en SBU-rapport med en genomgång av de första patienterna som behandlats med trastuzumab vid bröstcancer och där merparten återfanns i regionen:

Det finns en SBU-rapport som publicerades 2001 där man gick igenom de 48 eller 50 stycken först behandlade patienterna, så Stockholm var först att behandla ... det är alltid så med läkemedel att ju mer erfarenhet man har ju lättare har man att förskriva det, när man är van vid hur det fungerar i klinisk praxis ... man har en väldig drive att vara med tidigt, och det illustrerade trastuzumabanvändningen, att man var inblandad i den här SBU-rapporten kring de första kvinnorna som behandlades.

2003 presenterade Svenska Bröstcancergruppen riktlinjer för spridd/metastatisk behandling vilka kommenterades:

Det är Svenska Bröstcancergruppen som ligger bakom riktlinjernas framtagande och varje region har ju dessutom ibland sina egna riktlinjer, men Svenska Bröstcancergruppen gör ju en övergripande och relativt detaljerad beskrivning av riktlinjer. Beskriver evidensläget och så ... när det gäller metastatisk sjukdom så är det ju svårare att ge tydliga riktlinjer eftersom sjukdomen är så väldigt variabel, det är nästan helt individuellt. Varje patient är unik när man har spridd sjukdom, så man måste liksom använda klinisk erfarenhet och så för att styra behandlingen utefter patientens symptom och så vidare.

2005 godkändes trastuzumab för adjuvant behandling, d.v.s för att motverka återfall, och användandet i regionen ökade markant (jfr Figur 4). Några informanter beskriver hur adjuvant behandling stärkte patienternas chanser att bli botade och hur detta stimulerade betalningsvilja och intresset för behandlingen:

Trastuzumab godkändes för adjuvant behandling och användandet gick ju drastiskt upp ... de här patienterna har ju potentiell botbarhet. Patienterna har chans att bli botade och då finns det ju allmänt sett en högre betalningsvilja och mer intresse kring att behandla.

En administratör beskrev:

Jag har för mig att då fick man den adjuvanta indikationen, jag tror att det var då när man fick den. Plus att man blev mer varse om att använda, ja det blev mer klart. Då debatterades det mycket mer. Det blev en islossning just där vid den tiden. Därför att jag tror att det kom fram sådan här data som påverkade.

Året efter godkännandet av adjuvant behandling presenterade Svenska Bröstcancergruppen riktlinjer för adjuvant behandling (2006). Evidensen som låg till grund för riktlinjerna underlättade förskrivningen. Läget skildrades som följer:

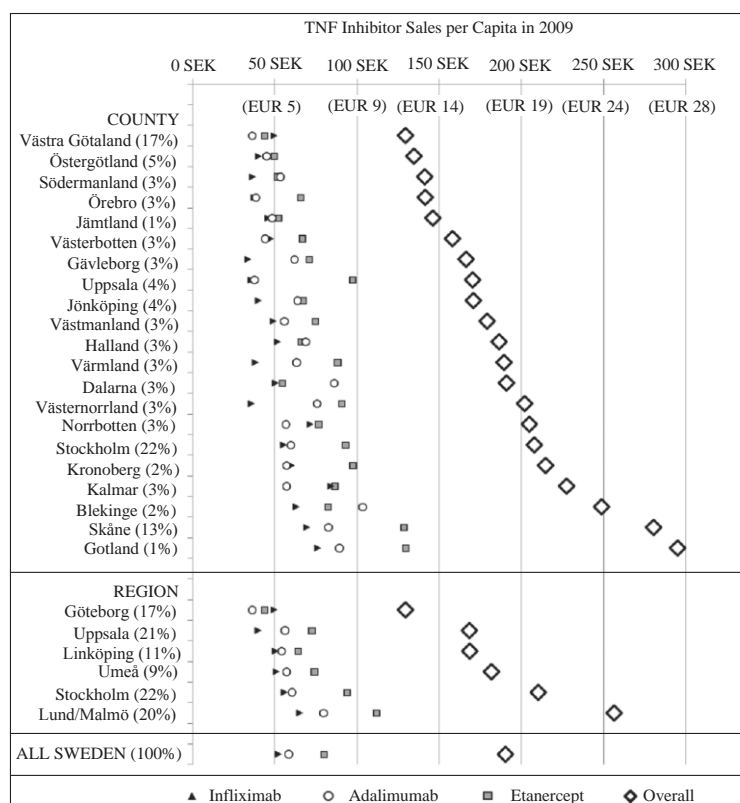
När det gäller adjuvant är det mycket lättare att ha ett schema att följa, nu har patienten en sjukdom och vi opererar, sedan ger vi strålbehandling och sedan ger vi det och det, till exempel. Man har ett styrt schema och sen efter det följer man upp patientens sjukdom, om den kommer tillbaka eller så. Men annars följer man bara upp för att kontrollera för att sjukdomen inte kommer tillbaka. Därför är det ju lättare att ha ett standardiserat förlopp jämfört med vid spridd sjukdom.

År 2006 beslutade landstingsfullmäktige att bifalla landstingsstyrelsens förslag om att samtliga kvinnor med bröstcancer i länet ska erbjudas HER2-test och att detta regleras i vårdavtalen med akutsjukhusen (LS 0410-1906). 2009 presenterades ett vårdprogram för Stockholm-Gotlandregionen och under rubriken ”behandling” framgår att man väljer ”att inte alls ta upp primärbehandling av patienter med bröstcancer utan hänvisar till det nationella vårdprogrammet för bröstcancer” från Svenska bröstcancergruppen.

## TNF-alfahämmare vid reumatoid artrit

För TNF-alfahämmare identifierades Västra Götalandsregionen som lågförskrivande och södra sjukvårdsregionen som högförskrivande (Neovius et al. 2010; IMS Health Rapport, 2010).





Figur 4. Försäljningssiffror för TNF-alfahämmare per capita 2009. Figuren redovisar både landsting och sjukvårdsregioner (Källa: Neovius M, Sundström A, Simard JF et al. ”Small-area variations in sales of TNF inhibitors in Sweden between 2000 and 2009”. *Scand J Rheumatol* 2011; 40:8–15).

Det redovisade mönstret återfinns även i den IMS Health-rapport (2010) där total försäljning av TNF-alfahämmare mätt som DDD per capita visar liknande regionala skillnader mellan landstingen på 112 procent (total försäljning av TNF-alfahämmare för samtliga diagnoser, varav reumatoid artrit (RA) enligt uppskattning av experter utgör ca 80 procent).

TNF-alfahämmare är en grupp av biologiska läkemedel som används för behandling av bland annat patienter med RA. Läkemedelsbehandling vid RA syftar till att dämpa sjukdomsaktiviteten, om möjligt att uppnå klinisk remission, och att förebygga destruktion av leder. Socialstyrelsen lanserade under 2012 nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar, där rekommendationer gällande behandling med TNF-hämmare vid RA ingår. I dag finns därtill behandlingsriktlinjer från Svensk Reumatologisk Förening som anger en behandlingstrappa där TNF-alfahämmare rekommenderas för behandling av måttlig till svår RA för patienter som enligt en rad prognostiska indikatorer har dålig sjukdomsprognos.

Tabell 2 sammanfattar övriga centrala händelser i preparatets utveckling sedan introduktionen 1999.

Tabell 2. Centrala händelser i preparatets nationella utveckling

**1999** TNF-alfahämmare introduceras i Sverige och ett uppföljningssystem lanseras

**2006** Svensk Reumatologisk förening presenterar behandlingsriktlinjer vid RA

**2007** Försäljningen av TNF-alfahämmare i Sverige ökar från 1,3 miljoner kr till närmare 2 miljarder kr under åren 2007-2010

**2010** IMS Health rapport om regionala förskrivningsskillnader

**2011** TLV-skrivelse om prisjustering på TNF-alfahämmare på grund av ökad patientpopulation

**2012** Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar lanseras

### *Västra Götalandsregionen (låg förskrivning)*

1999 började TNF-alfahämmare förskrivas i regionen – inledningsvis förskrevs det subkutana läkemedlet Enbrel och sedan kom Remicade som är ett rekvisitionsläkemedel.

2004 decentraliserades kostnadsansvaret på Sahlgrenska universitetssjukhuset som utgör ca 50 % av reumatikervården i Västra Götalandsregionen, vilket medförde att kostnadsansvaret lades på förskrivande kliniks budget. En klinikrepresentant beskrev hur decentraliseringen gjorde det mer kostnadseffektivt att förskriva rekvisitionsläkemedel:

Rekvisitionsläkemedel köps ofta in av landsting eller regioner och kan upphandlas och man kan pressa priser, så man kan få ganska bra prislägen på rekvisitionsläkemedel. I det här fallet när det gäller TNF är det Remicade som är det läkemedel som ges på sjukhus. En årsbehandling av Remicade kostar, om du bara tittar på läkemedelskostnaden hos oss, 70 000-80 000 kronor per patient och år. När vi började fanns det bara två subkutana som man skrev på recept och som patienten ger sig själv, sprutor. Men nu finns det 4-5 subkutana som man kan skriva på recept. Om du väljer någon av dem, oavsett fabrikat, så blir årskostnaden ungefär 130 000 kronor i dag och tidigare var det uppemot 150 000 kronor. Så om du tog det på rekvisition så var det halva kostnaden för läkemedlet jämfört med recept. Och om det var som i VGR att vi fick ta hela läkemedelsnotan oavsett om man valde recept eller rekvisition så valde man ju det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet, i vårt fall Remicade. I Skåne och Stockholm valde man också det mest kostnadseffektiva sättet och för deras klinik var det förstas recept för då kom ingen kostnad på kliniken.

År 2005 rapporterade lokala medier om ”stora brister i vården för reumatiker i väst” (GP, 2005). Uppmärksamheten baserades på en intern rapport som dåvarande chefen för reumatologin vid SU presenterat. I rapporten framgick behovet av förstärkta budgetmedel och ökat antal specialister i regionen.

Basen för kunskapsstyrning i Västra Götalandsregionen är de medicinska sektorsråden, Lä-kemedelskommittén, med tillhörande terapigrupper, och olika kunskapscentra. Sektorsrådets uppgift är att tillföra sakkunskap till den politiska och administrativa ledningen. Rådet ansvarar bland annat för att bereda frågor om regionala prioriteringar och regionala vårdprogram (SoS, 2009). En administratör kommenterade:

Vi hade ju en läkemedelskommitté som skötte rekommendationer och drev läkemedelsarbetet. Och till läkemedelskommittén knöt vi ett 20-tal terapigrupper för specialiteter som tog ställning till läkemedel men som också medverkade i medicinska riktlinjer och vårdprogram. Så det är mer de grupperingarna som har drivit

arbetet och ofta är det klinikchefen som sitter i sektorsrådet, som mer är ett informationsforum, inte så mycket arbetande forum. Terapigrupperna och vårdprogramgrupperna har varit mer arbetande grupper. Självklart har vi diskuterat läkemedelskostnader med de medicinska sektorsråden och med ordförande, men arbetet med att utforma hur man ska behandla patienten och vilka läkemedel som man ska använda, det skedde mer i arbetsgrupperna.

År 2007 förtydligades kopplingen mellan linjen och kunskapsorganisationen genom bildandet av Program- och prioriteringsrådet och därmed en struktur för ”ordnat införande”.

År 2009 publicerades en HTA-rapport om TNF-alfahämmare hos personer med tidig RA med hög sjukdomsaktivitet och negativa prognostiska faktorer. Bland slutsatserna framhålls preparatets begränsade vetenskapliga underlag samt svårberäknade omställningskostnader i vårdorganisationen. Efterföljande år (2010) genomförs jämförelser om regionala skillnader i förskrivningsgrad där Västra Götalandsregionen kommer ut lågt (Neovius et al. 2010; IMS Health Rapport, 2010). En klinikrepresentant kommenterade resultatet:

För det första handlar det om ekonomiska styrsystem. Det är en stor faktor. Sedan handlar det, och allt hänger ju ihop med ekonomi, det är just vilken tillgång man har på förskrivande läkare, alltså reumatologer. Sedan finns det något som man lite slarvigt kan kalla behandlingstradition och kultur, det vill säga att man regionalt lärs upp i en viss anda.

Vidare kommenterades kulturen inom regionen:

Jag tror det är viktigt för patienternas skull att man är lite restriktiv och inte bara hoppar på första bästa behandling, utan de nya behandlingarna ska i första hand användas till svårt sjuka patienter där du inte har några andra behandlingsalternativ ... Med det menar jag att det finns lite kulturellt, att vi kanske har en litet mer återhållsam behandlingstradition i Västra Götaland, vi ser hur långt vi kommer på de traditionella läkemedlen innan vi ger oss på nya.

År 2011 framhöll det regionala sektorsrådet för reumatologi i sin verksamhetsberättelse att ”reumatologin brottas med ett stort underbemanningsproblem” och att läkemedelsförskrivningen i regionen ”avseende biologiska läkemedel skiljer sig markant från den i t.ex. Stockholm och Skåne” En slutsats som formulerades var att ”förstärkning av budgetmedel måste ordnas så att Västra Götalandsregionen har en jämlik sjukvård jämfört med Stockholm och Skåne”. En klinikrepresentant kommenterade specialistdensiteten:

Vi har bland annat sett att tätheten av specialister per 100 000 invånare är lägst bland Stockholm, Skåne och Västra Götaland, och det är vi tre regioner som brukar jämföra oss. Vi har legat runt 2,2 specialister per 100 000 med de andra har legat på runt 3,3–3,5.

År 2011 formulerade den s.k. 4-länsgruppen en skrivelse till TLV om att priset på TNF-alfahämmare borde omprövas på grund av en kraftigt utökad patientpopulation. Begäran fick senare avslag (TLV, 2011).

I samband med strukturen för ”Ordnat införande” implementerades även en modell med introduktionsfinansiering. Introduktionsmedel avropades 2011 endast för nya patienter. En administratör kommenterade förfarandet:

När vi har gjort ett prioriterat och ordnat införande och gör en budgetavsättning så följs det av en uppdragsbeskrivning som vi kallar regionuppdrag där man med det berörda sektorsrådet går igenom vad det är för konsekvenser och vilket resursbehov man kommer att behöva för det ordnade införandet i form av journal eller läkemedelsbudget eller kompetens eller vad det nu kan vara.

2012 presenterade Socialstyrelsen nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar där rekommendationen gällande TNF-hämmare är kombinationsbehandling med läkemedel tidigt och vid otillräcklig effekt vid RA. En klinikrepresentant kommenterade:

Regionen har nu brutit ner de nationella riktlinjerna och försökt förstå vad det kan bli för uppdrag för reumatologin i VGR. Så nu den 22 januari klubbades det till slut ett uppdrag för reumatologin som vi fått ut till oss om vad vi ska prestera.

Under 2012 utökades introduktionsfinansieringen och patienter med tidig och svår RA som fått diagnosen de senaste tre åren skulle sättas in på kombinationsbehandling med TNF-alfahämmare. En administratör kommenterade:

Vi använde Socialstyrelsens beräknade kostnad relaterad till folkmängden i VGR, men 2011 avropades introduktionsmedel endast för nya patienter. 2012 var instruktionerna att patienter med tidig svår RA som fått diagnosen de senaste tre åren skulle sättas in på kombinationsbehandling med TNF-hämmare och att även detta ingick i introduktionsfinansieringen.

I samband med de nya riktlinjerna rapporterades att ”reumatiker inte får den vård de ska ha” (SR, 2012) och att ”det är stor risk att reumatiker som bor i Västra Götaland inte får tillgång till biologiska supermediciner i den omfattningen som de, enligt Socialstyrelsens senaste riktlinjer, har rätt till.” En administratör kommenterade de regionala skillnaderna:

Nej, jag får inga indikatorer på att det skulle snålas så att man frångår de nationella riktlinjerna i varje fall. En annan hypotes som vi har prövat är att det är så få reumatologer i VGR, att det skulle vara en bakomliggande orsak och därför har vi i vår konsekvensbeskrivning av de nya nationella riktlinjerna bett dem kalkylera läkartidsbehovet för införandet av nya riktlinjer och vi har även budgeterat för det. Men det vi ser är att det fortfarande är ett långsamt införande av de nya riktlinjerna.

2013 får reumatologin i Västra Götalandsregionen ett regionuppdrag baserat på de nationella riktlinjerna. Regionuppdraget innehåller bland annat ”en betydande satsning på behandling med biologiska läkemedel för patienter med reumatoid artrit”, ”ett tillskott på fler läkare och sjuksköterskor inom den reumatologiska verksamheten för att kunna behandla fler patienter med biologiska läkemedel”, samt ”ersättning för de merkostnader som uppstår för nämnda satsningar”. Regionuppdraget innehåller s.k. introduktionsmedel under två år, 2013-2014, vilket innebär ett ekonomiskt anslag:

Det är väl bra, att regionen anslår pengar för läkemedel. Sedan gäller det också att försöka hitta pengar för personal och labb och röntgen och allt det andra som ska till. Det är det vi håller på och brottas med nu.

### *Södra sjukvårdsregionen (hög förskrivning)*

År 1992 började reumatologer inom ramen för det s.k. BARFOT-projektet samla in data på patienter med RA. Projektet skildrades som upprinnelsen till SRQ – Svensk reumatologisk kvalitetsregister – som startar tre år senare. En klinikrepresentant beskrev det inledande arbetet:

Vi såg det som en del av våra arbetsuppgifter att också lägga tid och kraft på att registrera information, ta ut information, analysera och sedan kommunicera den informationen, dels till patientorganisationer och dels inte minst till beslutsfattare. Vi hade ett samråd i den södra sjukvårdsregionen kring att se detta som en prioriterad fråga.

År 1999 infördes TNF-alfahämmare i Sverige och i samband med det ett biologiskt läkemedelsregister. År 1999, när de första TNF-hämmarna godkändes, startades ett forsknings-samarbete, SSATG (South Swedish Arthritis Treatment Group), som drev kunskapsinsamling och kunskapsskapande kring biologiska läkemedel. Projektet MORSE, som under fem år drevs av region Skåne med finansiering från Försäkringskassan, beskrivs också som en aktivitet som visar att man försvarat sin verksamhet med hjälp av forskning och statistik. En klinikrepresentant kommenterade:

Jag lade upp ett system för att följa upp de här behandlingarna redan 1999 och det innebar att vi var före världen i övrigt med 3-4-5 år och vi var ju före Europa med ett år tack vare att vi kunde förskriva den på licensbasis, så vi fick liksom en flygande start på ett enkelt sätt.

Genom regelbundna möten inom SSATG och SPESAK-möten med alla enhetschefer har användningen av biologiska läkemedel diskuterats och kunskap spridits, något som framhålls som en viktig faktor för att hålla samman regionens förskrivare och skapa följsamhet i förskrivning. En klinikrepresentant kommenterade systemet med anledning av ett nytt läkemedel:

De har förhandlat om ett preparat som heter Cimzia och systemet med möten och riktlinjer visar sig fungera, för det har varit att de ska öka sin Cimzia-användning och det har ökat med 137 %. Det visar på deras snabba följsamhet. En TNF-hämmare som är i princip lika bra som de andra och billigare ger en högre kostnadseffektivitet. Det är sådant som de här reumatologerna haft med sig hem till sin medicinklinik där verksamhetschefen stått för den budget reumatologen gör av med i sitt receptblock. Då har de sagt ”nu har vi rabatterat så nu ökar vi förskrivningen”.

År 2004 inför Region Skåne decentraliserat kostnadsansvar, men modellen berörde inte TNF-hämmarna eftersom de läkemedel som kostade mer än 5 000 kronor per förskrivning fortsatte att vara centralt finansierade. Förskrivande enhet hade därför inte något kostnadsansvar. En administratör kommenterade:

Nu är det här lite en spekulering, men jag tror att man inte vågade lägga ett skarpt kostnadsansvar direkt på de dyra läkemedlen. Det var ju en liten resa det där, att man överhuvudtaget ute i vården skulle vänja sig vid att man hade ett kostnadsansvar för läkemedel. I början av 2000-talet var det inte självklart, nu är det ingen som ifrågasätter det längre, man har ju kostnadsansvar för allt annat, varför skulle man inte ha det för läkemedel?

En klinikrepresentant framhöll att även läkemedel som ges till patienter som ligger inne, som dropp, skrevs ut på recept. Därigenom gick det på läkemedelsförmånen och kliniken hade ingen kostnad för de biologiska läkemedlen.

År 2009 byttes budgetmodell så att förvaltningarna fick kostnadsansvar även för de dyra läkemedlen. Det beskrivs som en ”drastisk skillnad” från att ha betalat i princip ingenting till att ha kostnadsansvar för dessa läkemedel. Samma år tillsattes en medicinsk direktör i Region Skånes koncernledning med ansvar för kunskapsstyrning och med uppgift att skapa en organisation för detta. År 2010 genomfördes jämförelser om regionala skillnader i förskrivningsgrad där Södra sjukvårdsregionen låg högt (Neovius et al., 2010; IMS Health Rapport, 2010). En klinikrepresentant kommenterade resultatet:

Anledningen till att vi lyckades så bra om vi uttrycker det så var att vi hade patientföreningarna med oss, vi hade verksamhetschefen, jag satt själv som ställföreträdande verksamhetschef där. Vi hade uppföljnings-systemkompetens och vi hade kanaler till politiker via patientföreningar och dessutom så pratade jag ju åtskilliga gånger på nationell nivå om våra resultat och vi publicerade oss i tunga vetenskapliga tidskrifter. Ja ungefär det paketet, vilka du väljer ut som är viktiga, men det var en kombinerad drivkraft.

Under sensommaren 2011 uppmärksammade media att ”sjukhuset stoppar vård till reumatiker” och anledningen beskrevs vara ”att pengarna inte räcker till”. Behandling med TNF-alfahämmare beskrevs i media som dyr – omkring 150 000 kronor per patient och år – och tillströmningen av behövande patienter ökade stadigt. Samtidigt hade klinikerna fått ett absolut krav på sig att hålla budgetarna ”...” Fram till i sommar fanns det inga ekonomiska restriktioner när det gällde att använda preparaten i Skåne. Läkarna följde de nationella riktlinjerna för när de ska användas”. En klinikrepresentant kommenterade:

Klinikbudgeten hade satts av ekonomer centralt med en höjning på bara 3 % och det var alldeles för lite för att skriva ut. Då gjorde reumatologerna precis som ortopederna att de hade behandlingsstopp över sommaren. Ortopederna slutade operera på sommaren, då sätter vi inte in några biologiska på sommaren. Det som orsakade det här i media var patientföreningarnas lokala distrikt som gick på budgeten om det här. Men det var mer inom hud än reumatologi, de patienterna var mer beroende av det här och fick mindre tilldelning i budget.

En administratör kommenterade samma händelse:

På hudklinikerna på Skånes universitetssjukhus gick man ut och sa att det ”det här går inte”, vi kan inte sätta in biologisk behandling på de patienter med svår psoriasis som behöver det” och det fick ganska mycket uppmärksamhet. För det är klart att sparkrav mot sjukhusen slår ju hårt mot det här och det gör det både på det som skrivs på recept och på Remicade som är ett rekvirerat läkemedel. Har kliniken inte pengar så är det svårt att använda de här läkemedlen.

En klinikrepresentant beskrev dokumentet BioStrama som ett verktyg för att hantera kostnadsansvaret och begränsa biologiska läkemedel till patienter som verkligen behöver. Det handlar om att man ska minska dosering på patienterna så att de inte har mer dos än vad det får effekt av, och att man sätter ur läkemedlet efter kanske 1-2 år av inaktiv sjukdom. En ytterligare regel inom BioStrama, som saknas i riktlinjerna, är att minst två specialister ska vara överens om när man sätter in läkemedlen för första gången hos en patient. En administratör beskrev hur detta gjort klinikerna mer försiktiga:

Man tänkte till lite mer kring uppföljning och utvärdering, alltså jobbade på ett mer aktivt sätt med patienter som hade satts in på biologisk behandling. Vilket är väldigt bra och borde vara en självklarhet när det gäller den här typen av läkemedel.

År 2011 formulerar den s.k. 4-länsgruppen en skrivelse till TLV om att priset på TNF-alfahämmare borde omprövas på grund av en kraftigt utökad patientpopulation. Begäran fick senare avslag (TLV, 2011). I Region Skånes analys av Öppna jämförelser 2011 står att ”Målet är att Region Skåne ska ligga kvar i tätposition i förskrivandet av biologisk behandling då biologisk behandling är kostnadseffektivt för både patient och samhälle vid inflammatoriska ledsjukdomar ...” Region Skåne hade redan 2012 tagit höjd för Socialstyrelsens nya nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar vilka rekommenderar ökad och tidigare förskrivning av TNF-hämmare (Analys av Öppna jämförelser, Region Skåne, 2011). År 2012 presenterade Socialstyrelsen nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar. En klinikrepresentant kommenterade:

När de nationella riktlinjerna nu kom i finalform 2012, visste vi ju redan 1-1,5 år innan vad som kommer stå där. Så stämde vi av med ansvariga tjänstemän och kunde konstatera att när det gäller reumatoid artrit så blev det egentligen inga väsentliga förändringar jämfört med hur vi gjorde, alltså inga kostnadsförändringar.

Region Skåne har läkemedelsriktlinjer (för s.k. fokusläkemedel) och Skånelistan (för basläkemedel vid folksjukdomar). Riktlinjerna är regionala och förväntas bidra till en jämlik läke-

medelsanvändning i Region Skåne. Riktlinjer rörande RA hänvisar till Svensk Reumatologisk förenings riktlinjer. (Region Skåne – läkemedelsriktlinjer). En administratör kommenterade:

För reumatologin så fanns det ju redan nationella riktlinjer så där tyckte vi inte att vi behövde göra något specifikt för Skåne utan vi hänvisar till de nationella dokument som finns ... Sedan tror jag att specialisterna från Skåne har medverkat i ganska stor utsträckning i det nationella riktlinjearbetet, de här nationella riktlinjerna som kom 2012.

Senare samma år, i arbetet med att utveckla organisationen för kunskapsstyrning lades samtliga regionala medicinska råd ner, men några omstartades som regionala medicinska kunskapsgrupper, däribland det för rörelseorganens sjukdomar. Nuvarande medicinska direktören i region Skåne driver detta arbete vidare och konstaterade vid ett möte med regionala medicinska rådet för reumatologi 2011 att ”uppdragen i dag för de regionala råden är otydliga, råden är olika sammansatta både vad gäller yrkesprofil och antal medlemmar.” Av samma mötesanteckningar framgår att regionala medicinska rådet för rörelseorganens sjukdomar är intresserade av att vara delaktiga och drivande i frågor som rör rörelseorganens sjukdomar. (Minnesanteckning RMR). Målsättningen för detta arbete är att skapa en genomtänkt och förbättrad organisation för kunskapsstyrning i Södra sjukvårdsregionen (Uppdrag kunskapsgrupper).

De biologiska läkemedlen beskrivs ha hanterats mycket i specialistgrupperingar, exempelvis SPESAK i reumatologi, medan läkemedelsenheten varit mindre inblandad. Men sedan ett par år arbetar man aktivt med dessa frågor och det finns en terapigrupp för biologiska läkemedel som ligger under läkemedelsrådet. En administratör kommenterade:

Det är ju ganska självklart, det är på de här områdena som de nya läkemedlen kommer, det är där som mycket av industrin och marknadsföringen ligger, det är där kostnaderna ligger. Om det traditionella för en läkemedelskommitté under 90-talet var att diskutera hjärt- och kärl-läkemedel, antidepressiva och protonpumpshämmare så har det förändrats väldigt mycket på senare tid, med patentutgångar och introduktion av nya läkemedel.

## Sammanfattning

### *Trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer*

I södra sjukvårdsregionen har trastuzumab förskrivits för HER2-positiv bröstcancer sedan introduktionen 2000, och har därefter legat på en relativt låg nivå. Intervjuresultaten ger en bild av en långsam läkemedelsintroduktion som förklaras av både ekonomiska och medicinska omständigheter – att preparatet inledningsvis utgjorde en tung budgetpost för förskrivande verksamheter och att synen på forskningsdata präglades av relativt stor försiktighet är två återkommande exempel. Risk för ”okontrollerad kostnadsutveckling” till följd av ökad förskrivning kommenterades som en ytterligare omständighet som bidragit till det låga upptaget. Samtidigt framhölls att vid en prioritering mellan olika patientgrupper var det viktigt att alla grupper skulle erhålla adekvat behandling. Vidare uppmärksammar intervjuresultaten en rad händelser med sannolik betydelse för den regionala förskrivningsutvecklingen – gällande regionala styrinslag kommenterades bland annat beslutet att vid universitetssjukhuset i Lund, 2004 begränsa användningen av trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer. Beslutet motiverades med ökade kostnader och otillräcklig medicinsk dokumentation – tvärtemot rekommendationer från Svenska bröstcancergruppen som förespråkade Herceptin som ett förstahandsmedel vid HER2-positiv bröstcancer. En annan central händelse kan noteras 2006 då kliniska data som visar kraftigt minskad risk för återfall presenterades tillsammans med riktlinjer för

adjuvant behandling. Intervjuresultaten indikerar att riktlinjerna för adjuvant behandling haft större påverkan på förskrivningsutvecklingen än Socialstyrelsens riktlinjer. Vidare uppmärksammar intervjuresultaten att borttagningen av den regionala åldersgränsen på 70 år för HER2-testning (2007), där endast patienter som testats positiva erbjöds behandling, medfört att underlaget för potentiell förskrivning i regionen ökat. Avslutningsvis visar intervjuresultaten att regionen sedan 2011 introducerat en struktur för ordnat införande av nya läkemedel.

I *Stockholms sjukvårdsregion* påbörjades förskrivningen av trastuzumab på licens innan läkemedlet var registrerat, och onkologer i regionen kunde tidigt uppvisa kliniska data med god effekt för patienter med metastatisk bröstcancer. Den tidiga licensförskrivningen, med erfarenheter hos verksamhetsansvariga, medförde att den formella introduktionen 2000 kunde genomföras i snabb takt och förskrivningsgraden har sedan introduktionen varit hög. Intervjuresultaten visar att Svenska Bröstcancergruppens riktlinjer för metastatisk behandling haft betydelse för förskrivningen i regionen då riktlinjerna skildrats som klargörande och standardiserande. I likhet med södra sjukvårdsregionen visar resultaten för Stockholms sjukvårdsregion att evidensen för trastuzumab vid adjuvant behandling underlättat förskrivningen genom att likrikta behandlings- och uppföljningsförfarandet. År 2009 beslutade landstingsfullmäktige att samtliga kvinnor med bröstcancer i länet ska erbjudas HER2-test och att detta regleras i vårdavtalen med akutsjukhusen.

### *TNF-alfahämmare vid reumatoid artrit*

I *Västra Götalandsregionen* har TNF-alfahämmare förskrivits vid reumatoid artrit sedan 1999. Inledningsvis förskrevs det subkutana läkemedlet Enbrel och sedan introducerades Remicade (som ges som intravenös infusion) som ett billigare rekvisitionsläkemedel. År 2004 decentraliserades kostnadsansvaret på Sahlgrenska universitetssjukhuset vilket medförde att ansvaret lades på förskrivande kliniks budget – en omständighet som flera informanter beskrev ha bidragit till ökad kostnadsmedvetenhet. Intervjuresultaten indikerar också att kostnadsdecentraliseringen främjade förskrivningen av rekvisitionsläkemedel. År 2007 förtydligades kopplingen mellan kliniklinjen och den etablerade kunskapsorganisationen genom bildandet av program- och prioriteringsrådet och med detta en struktur för ”ordnat införande”. År 2009 publicerades en HTA-rapport om TNF-alfahämmare och bland slutsatserna framhålls preparatets begränsade vetenskapliga underlag samt svårberäknade omställningskostnader i vårdorganisationen. I linje med detta ger intervjuresultaten en bild av en förhållandevis återhållsam förskrivarkultur vilket sannolikt utgör en delförklaring till förskrivningsutvecklingen i regionen. Det underbemanningsproblem som några år senare aktualiseras av sektorsrådet för reumatologi framhålls i intervjuerna som en annan sannolik delförklaring. År 2013 erhåller reumatologin i regionen ett uppdrag baserat på de nationella riktlinjerna. Regionuppdraget innehåller bland annat en satsning på behandling med biologiska läkemedel för patienter med reumatoid artrit och ett personaltillskott samt ersättning för de merkostnader som uppstår för nämnda satsningar, vilket i intervjuerna skildras som en satsning med potential att stärka den regionala förskrivningsgraden.

År 1992 började reumatologer i *Södra sjukvårdsregionen* inom ramen för det s.k. BARFOT-projektet samla data på patienter med reumatoid artrit. Projektet skildras som upprinnelsen till SRQ – Svensk reumatologisk kvalitetsregister – som lanserades tre år senare. Samma år som de första TNF-alfahämmarna godkändes i Sverige startades ett forskningssamarbete (SSATG – South Swedish Arthritis Treatment Group) med fokus på kunskapsinsamling kring biologiska läkemedel. Projektet MORSE beskrivs som en annan aktivitet där engagemang i kliniska prövningar bidragit till verksamhetsutveckling genom forskning och statistik. Nära



samarbeten med patientföreningar framhålls som en framgångsfaktor i det tidiga arbetet med kliniska prövningar. Uppföljningssystem, kompetens samt kanaler till politiker beskrivs som andra gynnsamma omständigheter. Intervjuresultaten visar också att regelbundna möten inom projekten SSATG och SPESAK, där användning av biologiska läkemedel diskuterats och kunskap spridits, har uppfattats som viktiga faktorer för att hålla samman regionens förskrivare och skapa följsamhet i förskrivningen. Den budgetmodell som introducerades 2009 framställs som en stark åtgärd som bland annat medförde att förvaltningarna fick bära kostnadsansvar för de dyra läkemedlen. I kölvattnet av besparingsåtgärder på senare år beskrivs dokumentet BioStrama som ett verktyg för att hantera kostnadsansvaret och begränsa biologiska läkemedel. I arbetet med att utveckla den regionala organisationen för kunskapsstyrning avvecklades 2012 samtliga regionala medicinska råd, och några omstartas som regionala medicinska kunskapsgrupper, däribland ett för rörelseorganens sjukdomar.

## Jämförelse mellan fallen: empiriska mönster

*Skillnader* kan noteras mellan områden med hög respektive låg förskrivning:

- Inom områden med hög förskrivning är lokalt verksamma kliniker ledande eller medverkande i kliniska prövningar, nationellt riktlinjearbete inom aktuell specialitet eller diagnosgrupp och i etablering och uppbyggnad av kvalitetsregister. De kan sägas vara "evidensleverantörer". Högförskrivande områden tar i bruk de nya läkemedlen tidigt genom att utnyttja licensförskrivning.
- Inom områden med låg förskrivning gör ledande klinikföreträdare kritiska tolkningar av rådande evidens. Det framhålls att den inte är övertygande. Samtidigt understryks att prioriteringar som också beaktar andra patientgrupper måste göras. Forskningen domineras av basal forskning och området deltar inte aktivt i kliniska prövningar.
- Centralt kostnadsansvar inom områden med hög förskrivning innebär att klinikerna inte behöver beakta läkemedelskostnaderna i sina budgetar. Ett decentraliserat kostnadsansvar införs tidigt inom områden med låg förskrivning. Bilden är dock inte entydig – trots decentraliserat kostnadsansvar kan de dyra läkemedlen vara undantagna, och kliniker utan formellt kostnadsansvar uppvisar hög kostnadsmedvetenhet.
- En av de tre regionerna (Skåne) uppvisar otydlighet i sin organisation för kunskapsstyrning och den omorganiserar mot slutet av observationsperioden, medan de två övriga regionerna har en väletablerad professionsledd kunskapsstyrningsorganisation. Skåne uppvisar hög förskrivning av TNF-alfahämmare, men låg förskrivning av trastuzumab. Västra Götalandsregionen har låg användning av TNF-alfahämmare, medan Stockholms läns landsting har hög förskrivning av trastuzumab. Mönstret vad gäller organiserad lokal kunskapsstyrning är därmed delvis motstridigt.

Områdena uppvisar också en rad *likheter*:

- Inom samtliga områden utvecklas en *gemensam lokal klinisk policy*, som omfattas av förskrivarna. Förståelse för en försiktig linje som formuleras av ledande klinikföreträdare accepteras inom områden med låg förskrivning.
- De kliniska miljöerna har en tydlig professionell autonomi. De ledande klinikföreträ-

darna åtnjuter respekt bland beslutsfattare och administrativa chefer. Där system för ekonomisk och kunskapsstyrning etableras är detta väl förankrat bland beslutsfattarna, som avhåller sig från detaljstyrning.

- Patientorganisationerna är synliga och anges känna ett starkt engagemang för läkemedelsfrågorna. Däremot finns inte tecken på att de haft ett direkt inflytande på beslutsprocesserna.

## Diskussion

### Om metoden

Utvärderingen har organiserats och genomförts som en retrospektiv förklarande fallstudie med ambitionen att, genom systematisk kartläggning och analys besvara frågan om varför och hur användningen av nya läkemedel skiljer sig mellan svenska sjukvårdsregioner. Som ett led i detta har fallbeskrivningar utarbetats baserade på aktörsintervjuer och dokumentation. I urvalet av informanter har vi medvetet sökt aktörer med lång forskrivningserfarenhet och god insyn i klinikernas arbete med de aktuella preparaten. Samma urvalsprincip har styrts urvalet av informanter på regional ledningsnivå, där aktörer med god insyn i betydelsefulla styr- och kontrollåtgärder söktes. Urvalet har således varit riktat i den meningen att informanter med förväntad stor insikt i frågorna medvetet har sökts.

Den retrospektiva fallstudien är en studieform där man i efterhand rekonstruerar händelseförlopp. I linje med detta har vår studie utgått från känd forskrivningsutveckling och strävat efter att identifiera och förklara såväl historiska som aktuella omständigheter som påverkat denna utveckling. En vanlig felkälla som riskerar att snedvrider retrospektiva intervjustudier är så kallad *recall bias* (minnesbias). *Recall bias* innebär att studiens informanter av olika skäl förbisett eller helt enkelt inte kommit ihåg de centrala händelser som utforskas. Genom intervjuer med flera representanter på kompletterande nivåer i de aktuella regionerna har vi till viss del kompenserat för denna felkälla. Därtill har vår användning av dokumentdata som speglar bland annat läkemedelsanvändning och kostnad bidragit till att stärka resultatens tillförlitlighet.

Vid intervjuer av det aktuella slaget uppkommer ofta situationer där tilltänkta informanter inte kan eller vill delta i undersökningen. Oavsett skäl till "bortfallet" innebär detta alltid en osäkerhet i undersökningen – om informanter som avböjer att medverka, på olika sätt avviker från dem som deltar, finns risken att det studerade fenomenet får en ofullständig eller skev beskrivning. Överlag har färre aktörsintervjuer än planerat kunna genomföras inom ramen för den här studien, och i några fall har tilltänkta informanter avböjt medverkan med hänvisning till att läkemedelsföretag finns med bland SNS-studiens finansiärer. För merparten av bortfallen är orsaken okänd för oss, då inbjudan till intervju aldrig besvarats. Detta bör emellertid beaktas när resultaten tolkas.

Vidare har våra möjligheter att tillgå dokumentation som speglar läkemedelsanvändning och strukturer för införande och användning varierat mellan sjukvårdsregionerna. Tillgänglig dokumentation har därför i huvudsak använts som komplement till genomförda aktörsintervjuer.

Urvalet av de tre regionerna för fallstudierna gjordes utifrån hög respektive låg förskrivning, identifierad i läkemedlens försäljningsstatistik. Nätverket för läkemedelsepidemiologi (NEPI) har påpekat att användningen av definierade dygnsdoser som mått i statistiken leder till tolkningsvårigheter. Försäljningsstatistiken anger därutöver expedierade, inte förskrivna doser.

TNF-alfahämmare kan antingen rekvireras till vårdenhet eller receptförskrivas beroende på produkt, lokala beslut om upphandling, distribution och fakturering. Vi har inte kartlagt skillnader mellan de aktuella regionerna på dessa punkter. Försäljningsstatistiken sårredovisar inte användningen av TNF-alfahämmare enligt indikation (diagnosgrupp). Även om diagnosgruppen RA dominerar kan det finnas systematiska skillnader för övriga indikationer som vi inte kunnat fånga i denna studie. Det bör ytterligare påpekas att antalet privata reumatologspecialister är högre i Stockholm än Västra Götaland, vilket är av betydelse för det lokala förskrivningsmönstret. Den frågan återkommer vi till i vår diskussion.

Trastuzumab förskrivs inte på recept utan rekvireras till vårdenhet. För läkemedlet gäller dock samma reservation som gjorts ovan vad gäller regionala skillnader i upphandlings-, distributions- och faktureringsförfarande.

Dessa osäkerhetsfaktorer gällande urval av regioner och jämförbarhet mellan dem innebär självklart att generalisering av de förklaringsmodeller som redovisas nedan måste göras med försiktighet.

## Tolkning

De empiriska mönster vi identifierat i de fyra fallbeskrivningarna och som återges ovan avser vi tolka genom att infoga dem i vår övergripande referensram – modellen för strategisk förändringsledning, skapad av Pettigrew & Whipp (1991). Vi skiljer på förändringens innehåll (*content*), genomförandeprocess, inre och yttre omgivning (*context*) och relaterar dem till utfall (*outcome*) – graden av läkemedelsanvändning. Vår analys är inte kvantitativ – vi skiljer enbart mellan hög och låg användning.

Vi har sökt förklaringar till de observerade skillnaderna i införande och användning av de två läkemedelsgrupperna genom att studera utvecklingen över tid inom de aktuella områdena. Introduktionen av de nya läkemedlen har förändrat behandlingspraxis, och användningen har successivt ökat på områdena (och även i landet i stort), samtidigt som omgivningsfaktorerna förändrats. För den observerade förändringen i läkemedelsanvändning över tid noterar vi följande:

### *Innehåll*

Förändringens innehåll (användningen av nya läkemedel) påverkas huvudsakligen av *den vetenskapliga evidensen*, d.v.s. de resultat som redovisas i kliniska prövningar. I motsats till Rogers teori om innovationsdiffusion tydliggör klinikchefer och kliniker sin hållning med tydlig hänvisning till uppfattad evidens, inte till ”subjektiva uppfattningar” som egen erfarenhet eller till aktörsintressen, som t.ex. kunde ta sig uttryck i att man uppträder som patientföreträdare (*patient advocate*). Däremot skiljer sig syn och tolkning av evidens mellan klinikföreträdarna. En strikt och kritisk hållning till evidensen (”inte tillräckligt övertygande”) paras med ett resonemang om behovet av prioritering och rättvisa mellan patientgrupper. Hos kliniker som själva medverkat i framställandet av evidens genom att leda eller delta i kliniska

prövningar finner man inte samma breda perspektiv. *Content* präglas med andra ord tydligt av evidens, men också försök till balans mellan evidens och etos.

### *Process*

De förskrivande klinikerna är självklart den viktigaste aktörsgruppen vad gäller förändringsprocessen. Påfallande är dock att *processen* i allt väsentligt är *inomprofessionell*. Läkemedelsanvändningen bestäms av den lokala kliniska praxis som utvecklats. Vi kan notera inslag av starkt kliniskt ledarskap både inom hög- och lågförskrivande områden. Det finns också en tydlig kollegial samverkan och en bred samsyn bland förskrivarna trots skillnader i hur samverkan är organiserad. Medverkan i kliniska prövningar påverkar praxis starkt – på de områden där prövningar genomförts har ett tidigt införande skett och läkemedelsanvändningen växer snabbare än på andra områden.

### *Kontext*

Den inre kontexten kan beskrivas som det *kollegiala nätverket*. Nätverken skiljer sig åt både vad gäller antalet ”noder” (förskrivande specialister) och tydligheten i relationerna mellan kollegerna. Vi ser nätverk med få specialister med stor sammanhållning, nätverk med tydligare hierarkisk styrning av en stark klinikchef och nätverk med många aktörer och en mer diffus struktur. Vi ser ”täta” och ”kontrollerade” nätverk i områden med låg användning, medan områden med ”lösare” former av kollegial samverkan uppvisar hög läkemedelsanvändning. Självklart bör påpekas att ett antal andra orsaksfaktorer relaterar till hög respektive låg användning. Karakteristiskt för de kliniska nätverken är att de kan agera påfallande autonomt.

Den yttre kontexten utgör *arenan för den styrning* huvudmän riktar mot verksamhetsenheter och därigenom de kollegiala nätverken. Den uppdelning Levin et al. (2010) gjorde i sin analys av samtliga landsting – i ekonomi- respektive kunskapsstyrning – är användbar också för vår analys. Ekonomistyrningen är relevant att diskutera enbart på regional (landstings-) nivå, medan kunskapsstyrning sker på både regional och nationell nivå.

Vad gäller ekonomistyrning kan den operationaliseras (som hos Levin et al. 2010) i centralt eller decentraliserat kostnadsansvar. För de aktuella läkemedelsgrupperna handlar det om huruvida läkemedelsbudgeten hanteras centralt i landstinget (regionen), på sjukhusnivå eller kliniknivå. I Stockholm har ansvaret varit centralt, i Skåne har det legat på förvaltningsnivå och i Västra Götaland på kliniknivå. En motsvarande tydlig ”gradient” vad gäller läkemedelsanvändning kan dock inte konstateras, även om Stockholm är högförskrivande vad gäller trastuzumab och Västra Götaland uppvisar låg användning av TNF-alfahämmare. Sett till alla områden är det rimligare att beskriva aktörernas roll med begreppet *kostnadsmedvetenhet* snarare än kostnadsansvar. Den politiskt-administrativa ledningen känner förtroende för klinikföreträdarna och *graden av styrning är låg*.

Vad gäller kunskapsstyrning uppvisar områdena skillnader. Den är väl organiserad med medicinska sektorsråd och ett övergripande program- och prioriteringsråd i Västra Götaland och specialitetssakkunniga och ett medicinskt råd i Stockholms läns landsting. Båda regionerna har etablerade enheter för medicinsk teknologivärdering. Motsvarande organisation har haft ett otydligare ansvar i Region Skåne och senare omorganiserades verksamheten. Dock är det uppenbart att på alla fyra (läkemedels)områden har samsynen om behandlingsriktlinjer vuxit fram i det kliniska nätverket snarare än genom påverkan av de regionala enheterna. De nationella riktlinjerna för båda läkemedelsgrupperna har lanserats påfallande sent och de kan sägas i huvudsak kodifiera redan rådande behandlingsprinciper. En slutsats är att den *formali-*

*serade kunskapsstyrningen haft svagare påverkan än den lokala praxis som uppstått genom en direkt tolkning av rådande evidens och i samspel med kliniska prövningar inom den egna regionen.*

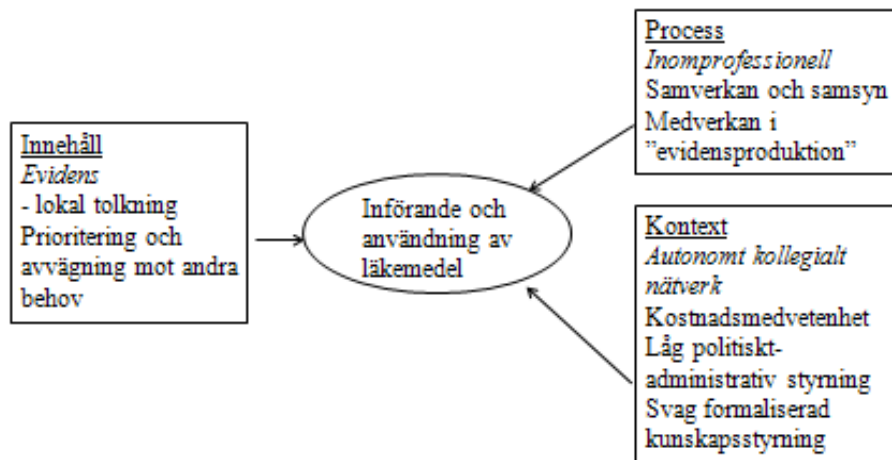
Ett nytt inslag – regionuppdragen – lanserades i Västra Götalandsregionen mot slutet av uppföljningsperioden. De är en kombination av riktlinjer och riktade resurssatsningar, som i fallet reumatiska sjukdomar tillkommit dels som ett resultat av de nationella riktlinjerna, dels en önskan bland beslutsfattarna att öka utbudet av biologiska läkemedel till den aktuella patientgruppen.

Att patientorganisationerna uppfattas vara starka framhålls allmänt i intervjuerna. Däremot finns inga indicier på att patientorganisationerna i realiteten påverkar beslut eller randvillkor för läkemedelsanvändningen.

*Slutsatsen blir att läkemedelsanvändningen bestäms av den lokala kliniska praxis som etableras inom nätverket av förskrivare, som i samförstånd gör mer eller mindre strikta tolkningar av rådande evidens. Hög kostnadsmedvetenhet innebär att pris beaktas vid läkemedelsval, men också att avvägningar görs mot andra patientgruppers behov. De huvudsakliga instrumenten för kunskapsstyrning snarare bekräftar än styr lokala behandlingsprinciper. Den politiskt-administrativa styrningen påverkar knappast hur praxis utformas, och patientorganisationerna förefaller inte heller utöva ett aktivt inflytande.*

Våra observationer skiljer sig inte radikalt från den analys vi hittar i den samlade litteraturen. Organisation och styrning (inklusive ekonomisk styrning) är ”möjliggörare” och ”begränsare” snarare än ”praxispåverkare” (Richards 2010). Vårdens tillgänglighet – ytterst bestämd av tillgången på specialister – är den viktigaste organisatoriska faktor som påverkar förskrivning och läkemedelsanvändning (Nolte et al. 2010). Läkemedlets pris och inte förskrivningsvolym bestämmer i huvudsak den samlade läkemedelskostnaden (Donohue et al. 2010). Hög kostnadsmedvetenhet hos budgetansvariga klinikchefer och förskrivare styr mot val av billigare behandlingsregimer om alternativ med samma säkerhet och effekter står till buds. Chauhan & Masons (2008) analys av läkemedelsspridning och -användning i specialistvården är den enskilda studie som har störst relevans för våra bedömningar. Författarna lyfter – som vi – fram det professionella nätverkets betydelse, och att de specialister som deltar i läkemedelsprövningar är viktiga opinionsledare. Den vetenskapliga evidensen är den enskilt viktigaste faktor som påverkar introduktion och användning. Chauhan & Mason (2008) understryker betydelsen av en kontinuerlig uppföljning av läkemedlets effekter och biverkningar.

Med en anpassning av Chauhan & Masons modell blir vår sammanfattning följande (Figur 5):



Införande och användning av läkemedel som strategisk förändringsprocess

Figur 5. Syntes

Flera studier visar på en risk att variationerna i läkemedelsanvändning överskattas. Om individ- och omgivningsfaktorer beaktas blir "restvariationen", den som kan förklaras enbart som en följd av skillnader i lokal praxis, liten (Zhang et al. 2010a, 2010b, Morgan et al. 2010). Mer betydelsefullt blir då att bedöma om en faktisk avvikelse är "god" eller "dålig" (Wennberg 2002). I det förstnämnda fallet är variationen ett uttryck för att en noggrann bedömning av behov och en avvägning mellan risk och nytta gjorts. Om tecken på "över-" eller "underbehandling" finns är variationen "dålig" och innebär misshushållning med resurser eller att faktiska behov inte tillgodoses adekvat.

Vår studie avslöjar inte i detalj hur det lokala arbetet med införande av de nya läkemedlen skett och om aktiva insatser gjorts för att skapa stor samstämmighet i kliniska beslut och likartade förskrivningsmönster. Att eliminera "dålig" variation bör dock ses som en given uppgift för kliniska ledare (med både kvalitets- och resursansvar) och för de lokala kliniska nätverken. Litteraturen ger god vägledning om hur ett sådant ständigt förbättringsarbete kan bedrivas med framgång. Evidensbaserade kliniska riktlinjer och lokalt anpassade vårdprogram är "konventionella" redskap (Kennedy et al. 2010). Den lokala anpassningen är en förutsättning för att nationella riktlinjer skall komma att implementeras och leda till följsamhet. Kliniska forskare bör engageras i framtagandet av riktlinjer och också i implementeringsarbetet. Om de får stöd av förändringsledare och det sker i samverkan med den berörda personalen sker en mobilisering som ökar sannolikheten för hållbara förbättringar (Gagliardi 2012, Clarke et al. 2010).

Beslutsstöd och påminnelser i kombination med kontinuerlig uppföljning har visats vara de effektivaste sätten att åstadkomma förändringar i vårdpraxis, särskilt om det sker med användning av IT-verktyg som underlättar patientarbetet (Pearce-Smith 2011). Exempel finns på att kvalitetsregistren i Sverige kan utvecklas mot ett sådant användningsområde och med den funktionaliteten. Dessutom kan det ytterligare stärka den tillit mellan sjukvårdens finansiärer

och uppdragsgivare samt utförare som vi kunnat notera i denna studie och som påtalas av Jönsson et al. (2008). Med ökande tillit kan det upplevda behovet av styrning minska och ansvaret i stället överlåtas till professionsföreträdarna. Deras uppgift är att bedriva ett kontinuerligt förbättringsarbete, som också tar sikte på att utnyttja innovationer och främja ett införande av dem. Det vore också i linje med våra tidigare observationer beträffande det fruktbara med en professionsledd förändring (Øvretveit et al. 2012).

## Referenser

- Appleby J, Raleigh V, Frosini F, Bevan G, Gao H & Lyscom T. (2011). *Variations in health care. The good, the bad and the inexplicable*. The King's Fund.
- Board N & Watson DE (2010). "Using what we gather – harnessing information for improved care", *Medical Journal of Australia*, 193(8), s. 93.
- Braun V & Clarke V (2006). "Using thematic analysis in psychology", *Qualitative Research in Psychology*, 3(2), 77–101. doi:10.1191/1478088706qp063oa
- Chauhan D & Mason A. (2008). "Factors affecting the uptake of new medicines in secondary care – a literature review", *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, vol. 33, no. 4, s. 339–348.
- Clarke AL, Shearer W, McMillan AJ & Ireland PD (2010). "Investigating apparent variation in quality of care: the critical role of clinician engagement", *Medical Journal of Australia*, 193(8):111.
- Donohue JM, Morden NE, Gellad WF, Bynum JP, Zhou W, Hanlon JT et al. (2012). "Sources of regional variation in Medicare Part D drug spending", *New England Journal of Medicine*, 366(6), s. 530–538.
- Dougherty D & Conway PH. (2008). "The '3T's' road map to transform US health care", *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 299(19), s. 2319–2321.
- Ellen N, Newbould J & Conklin A (2010). "International variation in the usage of medicines: A review of the literature", Santa Monica, Calif.: RAND Corporation, TR-830-DH. Hämtad 6 februari 2013 från: [http://www.rand.org/pubs/technical\\_reports/TR830](http://www.rand.org/pubs/technical_reports/TR830)
- Fixsen DL, Naoom SF, Blase KA, Friedman RM, & Wallace F. (2005). *Implementation research: a synthesis of the literature*. Tampa, FL: University of South Florida, Louis de la Parte Florida Mental Health Institute, The National Implementation Research Network.
- Gagliardi AR (2012). " 'More bang for the buck': exploring optimal approaches for guideline implementation through interviews with international developers", *BMC health services research*, 12(1), s. 1–10.
- Greenhalgh T, Robert G, Macfarlane F, Bate P & Kyriakidou O (2004). "Diffusion of innovations in service organizations: systematic review and recommendations", *Milbank Quarterly*, 82(4), s. 581–629.
- IMS Health (2010). *Ojämlig hälso- och sjukvård – en rapport om regionala skillnader i läkemedelsbehandling i Sverige 2009*. Stockholm: IMS Health Sweden AB.
- Jönsson B, Kobelt G & Smolen J (2008). "The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: uptake of new therapies", *The European Journal of Health Economics*, 8, s. 61–86.



- Kennedy PJ, Leathley CM & Hughes CF (2010). "Clinical practice variation", *Medical Journal of Australia*, 193(8), s. 97.
- Levin L-Å, Andersson D, Anell A, Heintz E, Hoffman M, Schmidt A et al. (2011). "Styrformer för effektiv läkemedelsanvändning", *CMT Report*.
- McNeil V, Cruickshank M & Duguid M (2010). "Safer use of antimicrobials in hospitals: the value of antimicrobial usage data", *Medical Journal of Australia*, 193(8), s.114.
- Morgan SG, Cunningham CM & Hanley GE (2010). *Individual and contextual determinants of regional variation in prescription drug use: an analysis of administrative data from British Columbia*. *PLoS One*; 5:(12):e15883.
- Neovius M, Sundström A, & Simard JF et al. (2011). "Small-area variations in sales of TNF inhibitors in Sweden between 2000 and 2009", *Scand J Rheumatol*; 40, s. 8–15.
- NEPI – Nätverket för läkemedelsepidemiologi. (2010). "Sjukvården är ojämlig" – kommentar till LIF-seminarium 2010-10-28. Hämtad 27 februari 2013 från: <http://www.nepi.net/101028-Kommentar-till-LIF-rapport-om-ojaemlig-laekemedelsanvaendning.htm>
- Niezen MG, Bal R & De Bont A (2012). "Reconfiguring Policy and Clinical Practice: How Databases Have Transformed the Regulation of Pharmaceutical Care?", *Science, Technology & Human Values*.
- Nolte E, Newbould J & Conklin A (2010). "International variation in the usage of medicines", *RAND Health Quarterly*, 1(1), s. 4.
- Pettigrew AM & Whipp R (1991). *Managing Change for Competitive Success*. Oxford: Blackwell.
- Richards M (2010). *Extent and causes of international variations in drug usage. A report for the Secretary of State for Health by Professor Sir Mike Richards CBE*. London: Central Office of Information.
- Rogers EM (1995). *Diffusion of innovations*. Simon and Schuster.
- Stetler CB, Ritchie J, Rycroft-Malone J, Schultz A & Charns M (2007). "Improving quality of care through routine, successful implementation of evidence-based practice at the bedside: an organizational case study protocol using the Pettigrew and Whipp model of strategic change", *Implementation Science*, 2:3.
- Sturm H, Austvoll-Dahlgren A, Aaserud M, Oxman A, Ramsay C, Vernby A et al. (2007). *Pharmaceutical policies: effects of financial incentives for prescribers*. Cochrane Database Systematic Review.
- Wennberg JE. (2002). "Unwarranted variations in healthcare delivery: implications for academic medical centres", *BMJ*, 325(7370), s. 961–964.
- Wilkning U, Jönsson B, Wilking N & Bergh J (2010). "Trastuzumab use in breast cancer patients in the six Health Care Regions in Sweden", *Acta Oncol*, 49(6), s. 844–850.

Yin RK (2009). *Case Study Research: Design and Methods*. Fjärde upplagan. Sage Publications: London.

Zhang Y, Baicker K & Newhouse JP (2010a). "Geographic variation in Medicare drug spending", *New England Journal of Medicine*, 363(5), s. 405–409.

Zhang Y, Baicker K & Newhouse JP (2010b). "Geographic variation in the quality of prescribing", *New England Journal of Medicine*, 363(21), s. 1985–1988.

Øvretveit J, Andreen-Sachs M, Carlsson J, Gustafsson H, Hansson J, Keller C et al. (2012). "Implementing organisation and management innovations in Swedish healthcare: Lessons from a comparison of 12 cases", *Journal of health organization and management*, 26(2), s. 237–257.

## Intervjupersoner

Carlsson Maj, läkemedelsenheten och terapigruppen för biologiska läkemedel, feb 2013.

Ekman Hans, f.d. läkemedelschef, chefscontroller, Västra Götalandsregionen, feb 2013.

Ernestam Sofia, överläkare, specialistsakkunnig reumatologi SLL, feb 2013.

Feltelius Nils, ordf. Svensk Reumatologisk Förening, sakkunnig, Läkemedelsverket, jan 2013.

Färnö Märten, professor onkologi, Lunds Universitet, dec 2012.

Geborek Pierre, docent, reumatolog, avd. för reumatologi, Lunds universitet, jan 2013.

Hallin Bo, enhetschef, Kunskapsbaserad vård inom Område kunskapsstyrning, Västra Götalandsregionen, feb 2013.

Henriksson Roger, professor experimentell onkologi, Umeå universitet, f.d. klinikchef, Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset, chef för Regionalt cancercentrum, Stockholms läns landsting, feb 2013.

Lindblad Staffan, professor, reumatolog, registerhållare, Svensk Reumatologis Kvalitetsregister, Karolinska Institutet, dec 2012.

Lindkvist Elisabet, klinikchef, reumatologkliniken, Skånes universitetssjukhus, feb 2013.

Loman Nicklas, bitr. överläkare onkologi, Skånes universitetssjukhus, jan 2013.

Lönnroth Peter, bitr. hälso- och sjukvårdsdirektör, Västra Götalandsregionen, feb 2013.

Mörck Boel, verksamhetschef, reumatologen Sahlgrenska sjukhuset, dec 2012 och feb 2013.

Petersson Ingemar, professor, enhetschef för Epi-Centrum, FoU-centrum Region Skåne, jan 2013.

Rose Carsten, f.d. klinikchef, Onkologikliniken, Skånes universitetssjukhus, feb 2013

Thyberg Magnus, chef, Läkemedelsenheten Stockholms läns landsting, feb 2013.

Wilking Nils, docent, onkolog, klinikchef, Onkologikliniken, Skånes universitetssjukhus, dec 2012.

Wilking Ulla, med dr, onkolog, Karolinska Institutet, dec 2012 och feb 2013.

# Arkivmaterial

## *Gemensamma dokument TNF*

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. (2011). *TLV:s svar på fråga från 4-länsgruppen angående TNF-alfa-hämmare*. Hämtad den 15 februari 2013 från:

<http://www.tlv.se/press/ovriga-nyheter/tlvs-svar-pa-fraga-fran-4-lansgruppen-angaende-tnf-alfa-hammare/>

Socialstyrelsen (2012). *Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar*. Hämtad 28 januari 2013 från: <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerforrorelseorganenssjukdomar>

Svensk Reumatologisk Förening (2012). *Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit*. Hämtad den 21 februari 2013 från: <http://www.svenskreumatologi.se/riktlinjer>

Socialstyrelsen (2009). *Mot en effektivare kunskapsstyrning*. Hämtad den 15 februari 2013 från: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2009/2009-10-124>

## *Dokument Västra Götalandsregionen*

Västra Götalandsregionen. *Ordnat införande av nya läkemedel, metoder och nationella riktlinjer: Uppföljningsrapport* (2011).

Sektorsrådet Reumatologi (2011). *Verksamhetsberättelse 2011*. Hämtad den 28 januari 2013 från: <http://www.vgregion.se/sv/Vastra-Gotalandsregionen/startside/Vard-och-halsa/Sa-styrs-varden/Halso--och-sjukvardsavdelningen/Enheter-och-medarbetare/Strategisk-utvecklingsenhet/Medicinska-sektorsrad/Verksamhetsberattelse-2008/>

Västra Götalandsregionen Regionkansliet. (2013). *Regionuppdrag för rörelseorganens sjukdomar*. Hämtad den 20 februari 2013 från: <http://www.vgregion.se/sv/Vastra-Gotalandsregionen/startside/Politik/Namnder-och-styrelser/Regionstyrelsen/Regionstyrelsens-beslut/Regionstyrelsens-beslut-den-22-januari/>

HTA-centrum. (2009). *2009:20 TNF-hämmare vid tidig RA*. Hämtad den 28 januari 2013 från: <http://www.sahlgrenska.se/sv/SU/Forskning/HTA-centrum/Hogerkolumn-undersidor/Publicerade-rapporter/>

## *Dokument Skåne*

Region Skåne. (2012). *Region Skånes analys av öppna jämförelser 2011*. Hämtat den 21 februari 2013 från:

<http://www.skane.se/Upload/Webbplatser/varogaranti/Dokument/Kunskapsstyrning/Rapport%20%C3%96J%20Region%20Sk%C3%A5ne%20final%20120531.pdf>

Regionalt medicinskt råd. (2011). *Minnesanteckningar för Regionala Medicinska Rådets möte den 20 sept i Hässleholm*. Hämtad den 5 februari 2013 från:  
<http://www.skane.se/sv/Webbplatser/Sodraregionvarldsnamnden/Samverkan/RMR/Rorelseorganen/>

Södra sjukvårdsnämnden. (2012). *Uppdrag kunskapsgrupper*. Hämtad den 20 februari 2013 från: <http://www.skane.se/srvn>

Södra sjukvårdsnämnden.(2012). *Skrivelse till RMR 16 okt 2012*. Hämtad den 20 februari 2013 från: <http://www.skane.se/srvn>

Läkemedelsrådet i Skåne.(2012). *Läkemedelsriktlinjer*. Hämtad den 20 februari 2013 från:  
[http://www.skane.se/sv/Webbplatser/Lakemedelsradet/Rekommendationer\\_riktlinjer/Lakemedelsriktlinjer/](http://www.skane.se/sv/Webbplatser/Lakemedelsradet/Rekommendationer_riktlinjer/Lakemedelsriktlinjer/)

#### *Gemensamma dokument trastuzumab*

Socialstyrelsen (2007) *Nationella riktlinjer för bröst-, kolorektal- och prostatacancer. Beslutsstöd för prioriteringar*. Hämtad 26 februari 2013 från:  
[http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/8947/2007-102-9\\_200710291.pdf](http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/8947/2007-102-9_200710291.pdf)

Svenska Bröstcancergruppen (2012) *Nationella riktlinjer för behandling av bröstcancer. (version 3.0)* Hämtad 26 februari 2013 från:  
[http://www.swebcg.se/Files/Docs/Nationella\\_riktlinjer120904.pdf](http://www.swebcg.se/Files/Docs/Nationella_riktlinjer120904.pdf)

#### *Dokument för trastuzumab Stockholmsregionen*

Billgren A-M, Wilking N, Ringborg U, 2006. *Fokusrapport - Kostnader för bröstcancerbehandlingskedjans olika steg på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna år 2001 – inför framtida krav på prioriteringar och kostnadseffektivitet*. Stockholms läns landsting, 2006.

Stockholms läns landstingsfullmäktiges beslut 10 oktober 2006 enligt Landstingsstyrelsens förslag till beslut 2006:92, LS 0410-1906. Hämtad 26 februari 2013 från:  
<http://www.sll.se/sll/templates/minutespage.aspx?id=23954> och  
<http://www.sll.se/Handlingar/Landstingsfullm%C3%A4ktige/2006/06-10-10/06-092.pdf>

Onkologiskt centrum Stockholm-Gotland (2011). *Vårdprogram Bröstcancer – Diagnostik, behandling och uppföljning i Stockholm-Gotlandregionen. Version 2*. Hämtad 26 februari från:

<http://www.karolinska.se/upload/Onkologiskt%20centrum/RegionalVardprogram/Br%C3%B6stcancerUppdat2011.pdf>

#### *Dokument för trastuzumab Södra regionen*

Läkemedelsvärlden 24 augusti 2005 ”Cancervården gynnas inte, tvärtom”. Hämtad 26 februari 2013 från: <http://www.lakemedelsvarlden.se/nyheter/cancerv%C3%A5rden-gynnas-inte-%C2%96-snarare-tv%C3%A4rtom-4296>

Skånes Universitetssjukhus 2004 ”Dyra mediciner till oklar nytta” Nyhetsbrev 3-2004.

Skånes Universitetssjukhus, Medicinska fakulteten vid Lunds universitet, Labmedicin Skåne och Psykiatri Skåne, 10 februari 2011 ”Utvärderar skenande nota för läkemedel” Nyhetsbrev för massmedia. Nummer 1, årgång 1.

# Bilaga 1: Intervjufrågor Trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer

## Guide för intervjuer med klinikrepresentanter

Inom SNS forskningsprogram kring värdet av nya läkemedel har MMC vid KI i uppdrag att genomföra en studie av regionala skillnader i användningen av läkemedel, och vår studie syftar till att förklara regionala skillnader i förskrivning och användning av två läkemedelsgrupper; TNF-hämmare vid reumatoid artrit och trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer. Vi vill nu gärna intervjua dig kring hur användningen av trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer har utvecklats i din region under de senaste åren med särskilt fokus på regionala och lokala omständigheter som kan förklara läkemedelsanvändningen.

1. Resultat (Wilking et al. publicerad i Acta Oncologica, 2010; IMS Health Rapport, 2010) visar att er region i lägre/högre utsträckning förskriver läkemedel trastuzumab – stämmer det med din bild?
  - Vad beror resultaten på? (frågan följs upp i senare delar av intervjun)
  - Finns det andra uppgifter som ger en annorlunda bild av förskrivningen av trastuzumab?
  - Vilka andra omständigheter kan förklara regionens förskrivning av trastuzumab?

I litteraturen pekar man på en rad omständigheter som kan förklara skillnader i läkemedelföreskrivning, och vi vill gärna att du värderar hur relevanta dessa är för din region:

2. Om vi börjar med att se till det aktuella läkemedlet som sådant: hur påverkas läkemedelsförskrivningen av:
  - Tillgänglig evidens kring säkerhet och bieffekter?
  - Tillgänglig evidens kring kliniska resultat och läkemedlets verksamma substans(er)?
  - Tillgänglig evidens kring kostnadseffektivitet i förhållande till a) jämförbara farmaceutiska behandlingar, b) reduktion i hälso- och sjukvårdskostnader (t.ex. läkarbesök, tillträde till sjukhus), eller sjukfrånvaro och andra kostnader för samhället?
  - Huruvida HER2-test utförs eller ej och huruvida det finns någon åldersgräns för testning?
  - Tillgången till tillförlitlig HER2-testning?
  - Tillgång till trastuzumab?
  - Kostnader och insatser för kontroll och/eller anpassning av dos?
  - Kostnader förknippade med administrering och efterföljning?
3. Strukturella och sociala påverkansfaktorer: hur påverkas läkemedelsförskrivningen av:
  - Lokala/regionala läkemedelskommittéer?
  - Lokala/regionala modifieringar av de nationella riktlinjerna
  - Tolkas riktlinjerna olika för metatatisk och adjuvant behandling?
  - Lokala läkemedelsföretag eller andra opinionsbildare?
  - Förskrivande läkargrupp?
  - Rådande kultur inom regionen (inställning mot nya behandlingar, sjukhus som bedriver undervisning och forskning, läkare eller enheter involverade i forskning eller läkemedelstester, eller involverade i testerna av de aktuella läkemedlen)
  - Medial uppmärksamhet?
4. Ekonomi: hur påverkas läkemedelsförskrivningen av:
  - Rådande ekonomiskt läge i regionen?
  - Ekonomiska konsekvenser för förskrivande enheter? (vems budget som belastas: enhetens, sjukhusets eller landstingets)
5. IT och resultatåterkoppling: hur påverkas läkemedelsförskrivningen av:
  - Vilken typ av information har förskrivande läkare tillgänglig i förskrivningssituationen - i mötet med patienten - information om läkemedlet, aktuella riktlinjer etc.?
  - Vilken typ av återkoppling får förskrivande läkare och på vilken nivå sker återkopplingen? (landsting/region, sjukhus, avdelning, enskild läkare)
6. Patientfaktorer: hur påverkas läkemedelsförskrivningen av:
  - Krav och önskemål från patienter?
  - Patientföreningar?

- Befolkningsammansättningen i regionen? (Med avseende på ålder, ursprung, socioekonomi, utbildningsnivå etc.)
- 7. Avslutningsvis vill jag be dig värdera de omständigheter vi berört under intervjun – vilka två enskilda omständigheter underlättar respektive försvårar läkemedelsförskrivningen i störst utsträckning?
- 8. Finns det några personer du tycker att vi bör kontakta och intervjua kring förskrivning av trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer inom regionen?

### **Guide för intervjuer med regionrepresentanter**

Inom SNS forskningsprogram kring värdet av nya läkemedel har MMC i uppdrag att genom fallstudier av fyra regioner förklara skillnader i förskrivning och användning av två läkemedelsgrupper; TNF-hämmare vid reumatoid artrit och trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer. Användningen av trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer studeras i södra sjukvårdsregionen och Stockholms sjukvårdsregion<sup>1</sup>. Under januari 2013 har intervjuer genomförts med förskrivande klinikrepresentanter. Den här intervjun syftar till att komplettera tidigare intervjuer genom att identifiera betydelsefulla styr- och kontrollåtgärder som vidtagits på regionövergripande nivå sedan preparatet introducerades 2000. Intervjufrågorna kretsar därför kring hur du ser att förskrivningen har utvecklats i regionen sedan introduktionen och uppmärksammar de regionövergripande omständigheter som kan förklara användningen.

2000 \_\_\_\_\_ I dag

#### *Preparatets introduktion i regionen*

Trastuzumab introducerades i Sverige 2000 – när började regionen förskriva preparatet?

Vad kännetecknade introduktionen preparatet i regionen – revolutionerande eller stegvist införande?

Vilka (aktörer, grupper) var särskilt delaktiga i introduktionen?

Vilka åtgärder följde med introduktionen och vad syftade dessa åtgärder till?

Vad i omgivningen hjälpte eller försvårade introduktionen?

Hur hanterades dessa omständigheter?

Vilka resultat observerades?

#### *Vilken nästa betydelsefull händelse vill du uppmärksamma oss på?*

Vad kännetecknar den händelsen?

Vilka (aktörer, grupper) var särskilt delaktiga?

Vilka åtgärder följde och vad syftade dessa åtgärder till?

Hur genomfördes åtgärderna? (särskild metod, specifika projekt)

Vad i omgivningen hjälpte eller försvårade?

Hur hanterades dessa omständigheter?

Vilka resultat observerades?

<sup>1</sup> Urvalet har baserats på Wilking et al. (2010) och IMS Health Rapport (2010).



## Bilaga 2: Intervjufrågor TNF-hämmare vid reumatoid artrit

### Guide för intervjuer med klinikrepresentanter

Inom SNS forskningsprogram kring värdet av nya läkemedel har MMC vid KI i uppdrag att genomföra en studie av regionala skillnader i användningen av läkemedel, och vår studie syftar till att förklara regionala skillnader i förskrivning och användning av två läkemedelsgrupper; TNF-hämmare vid reumatoid artrit och trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer. Vi vill nu gärna intervjua dig kring hur användningen av TNF-hämmare vid reumatoid artrit har utvecklats i din region under de senaste åren med särskilt fokus på regionala och lokala omständigheter som kan förklara läkemedelsanvändningen.

1. Resultat (Neovius et al. publicerad i Scandinavian Journal of Rheumatology 2010; IMS Health Rapport, 2010) visar att er region i lägre/högre utsträckning än andra förskriver TNF-hämmare vid reumatoid artrit:
  - Vad anser du att dessa resultat beror på? (frågan följs upp i senare delar av intervjun)
  - Finns det andra uppgifter som ger en annorlunda bild av förskrivningen av TNF-hämmare vid reumatoid artrit inom regionen?
  - Vilka andra omständigheter kan förklara regionens förskrivning av TNF-hämmare vid reumatoid artrit?

I litteraturen identifieras en rad omständigheter som kan förklara skillnader i läkemedelsförskrivning, och i följande frågor vill vi gärna att du värderar hur relevanta dessa är för din region:

2. Om vi börjar med att se till det aktuella läkemedlet som sådant: hur påverkas förskrivningen av:
  - Tillgänglig evidens kring säkerhet och bieffekter?
  - Tillgänglig evidens kring kliniska resultat och läkemedlets verksamma substans(er)?
  - Tillgänglig evidens kring kostnadseffektivitet i förhållande till a) jämförbara farmaceutiska behandlingar, b) reducering i hälso- och sjukvårdskostnader (t.ex. läkarbesök, tillträde till sjukhus), eller sjukfrånvaro och andra kostnader för samhället?
  - Tillgång till det aktuella läkemedlet?
  - Kostnader och insatser för kontroll och/eller anpassning av dos?
  - Kostnader förknippade med administrering och uppföljning?
3. Strukturella och sociala påverkansfaktorer: hur påverkas förskrivningen av:
  - Lokala/regionala läkemedelskommittéer?
  - Lokala/regionala modifieringar av de nationella riktlinjerna?
  - Lokala läkemedelsföretag eller andra opinionsbildare?
  - Förskrivande läkargrupp?
  - Rådande kultur inom regionen (inställning mot nya behandlingar, sjukhus som bedriver undervisning och forskning, läkare eller enheter involverade i forskning eller läkemedelstest)
  - Medial uppmärksamhet?
4. Ekonomi: hur påverkas läkemedelsförskrivningen av:
  - Rådande ekonomiskt läge i regionen?
  - Ekonomiska konsekvenser för förskrivande enheter? (vems budget som belastas: enhetens, sjukhusets eller regionens)
5. IT och resultatåterkoppling: hur påverkas förskrivningen av:
  - Vilken typ av information som förskrivande läkare har tillgänglig i förskrivningssituationen - i mötet med patienten - information om läkemedlet, aktuella riktlinjer etc.?
  - Vilken typ av återkoppling förskrivande läkare får och på vilken nivå återkopplingen sker? (landsting/region, sjukhus, avdelning, enskild läkare)
6. Patientfaktorer: i vilken utsträckning förskrivningen påverkas av:
  - Krav och önskemål från patienter?
  - Patientföreningar?
7. Avslutningsvis vill jag be dig värdera de omständigheter vi berört under intervjun – vilka två enskilda omständigheter underlättar respektive försvårar läkemedelsförskrivningen i störst utsträckning?

8. Ytterligare personer att kontakta och intervjua kring förskrivning av TNF-hämmare vid reumatoid artrit inom regionen?

### **Guide för intervjuer med regionrepresentanter**

Inom SNS forskningsprogram kring värdet av nya läkemedel har MMC i uppdrag att genom fallstudier av fyra regioner förklara skillnader i förskrivning och användning av två läkemedelsgrupper; TNF-hämmare vid reumatoid artrit och trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer. Användningen av TNF-hämmare vid reumatoid artrit studeras i Västra Götalandsregionen och södra sjukvårdsregionen<sup>2</sup>. Under januari 2013 har intervjuer genomförts med förskrivande klinikrepresentanter. Den här intervjun syftar till att komplettera tidigare intervjuer genom att identifiera betydelsefulla styr- och kontrollåtgärder som vidtagits på regionövergripande nivå sedan preparatet introducerades 1999. Intervjufrågorna kretsar därför kring hur du ser att förskrivningen har utvecklats i regionen sedan introduktionen och uppmärksammar de regionövergripande omständigheter som kan förklara användningen.

1999 \_\_\_\_\_ I dag

#### *Preparatets introduktion i regionen*

TNF-hämmare introducerades i Sverige 1999 – när började regionen förskriva preparatet?

Vad kännetecknade introduktionen preparatet i regionen – revolutionerande eller stegvist införande?

Vilka (aktörer, grupper) var särskilt delaktiga i introduktionen?

Vilka åtgärder följde med introduktionen och vad syftade dessa åtgärder till?

Vad i (den rådande) omgivningen hjälpte eller försvårade introduktionen?

Hur hanterades dessa omständigheter?

Vilka resultat observerades?

#### *Vilken nästa betydelsefull händelse vill du uppmärksamma oss på?*

Vad kännetecknar den händelsen?

Vilka (aktörer, grupper) var särskilt delaktiga?

Vilka åtgärder följde och vad syftade dessa åtgärder till?

Hur genomfördes åtgärderna? (särskild metod, specifika projekt)

Vad i omgivningen hjälpte eller försvårade?

Hur hanterades dessa omständigheter?

Vilka resultat observerades?

---

<sup>2</sup> Urvalet har baserats på Neovius et al. (2010) och IMS Health Rapport (2010).

## Rapporter från SNS forskningsprogram *Värdet av nya läkemedel*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Nya läkemedel i tidig implementeringsfas – om förekomst av och kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet* av Hanna Gyllensten, Nordic school of public health NHV, Göteborg, och Katarina Steen Carlsson, IHE. September 2013 (prel.)

*Räkna med register och randomisera mera!* av Martin Neovius och Joakim Ramsberg, Karolinska Institutet. September 2013 (prel.)

*Egenansvar och finansiering av läkemedel – när är det rimligt att betala själv?* av Per Carlsson och Gustav Tinghög, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet. September 2013 (prel.)

*Slutrapport.* Oktober 2013 (prel.)