

Katarzyna Kolasa, Ewa Borek

## PATIENT REGISTRIES AS A NEW QUALITY MEASUREMENT AND METHOD OF THE ASSESSMENT OF THE TREATMENT EFFECTIVENESS

### REJESTRY PACJENTÓW JAKO NOWA JAKOŚĆ I METODA BADANIA EFEKTYWNOŚCI LECZENIA

Collegium Medicum Bydgoszcz, Fundacja MY Pacjenci

#### ABSTRACT

Randomized controlled trials (RCTs) are still regarded as golden standard for the assessment of efficacy and safety of pharmaceutical products. Nevertheless, there is a growing interest into the *real world data* (RWD) as decision makers more and more often require data on the effectiveness of new treatment and other real life consequences of its implementation into the clinical pathways. In Poland, a number of challenges hinder the full utilization of RWD in the pricing & reimbursement (P&R) processes. Among them, there are legal rules regarding data privacy and undeveloped system of electronic medical records. It is therefore encouraging to investigate the examples of jurisdictions that have already started the utilization of RWD in their decision making processes. In this article the examples of Sweden, Great Britain and Holland are studied. The learnings can hopefully provide some valuable insights that will help the Polish decision makers to meet their challenges on the way to the successful RWD's implementation in P&R processes.

**Key words:** *patient registries, real world data, treatment effectiveness, Polish healthcare system*

#### STRESZCZENIE

Randomizowane badania kliniczne są złotym standardem pozyskiwania informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych. Nie udzielają jednak odpowiedzi na wszystkie pytania dotyczące konsekwencji wprowadzenia danej terapii do praktyki klinicznej. Stąd rosnąca rola *real world data* (RWD), które odnoszą się do efektywności technologii medycznej i dotyczą rzeczywistych zdrowotnych, jak i ekonomicznych, skutków stosowania danego leku w określonej populacji chorych. Rejestry medyczne stanowią najbardziej popularne źródło RWD. Na świecie wykorzystuje się je do celów sprawozdawczości, oceny jakości i efektywności funkcjonowania opieki zdrowotnej oraz analizy bezpieczeństwa i efektywności leczenia. Doświadczenia zagraniczne wskazują, że system opieki zdrowotnej może być lepiej zorganizowany i tańszy, jeśli w zarządzaniu nim wykorzystuje się wiedzę dostępną dzięki medycznym bazom danych. W Polsce główną barierą w ich wykorzystaniu jest restrykcyjne prawo ochrony danych osobowych, brak rozwiniętego i powszechnego systemu Elektronicznej Dokumentacji Medycznej (EDM) oraz Systemu Informacji Medycznej (SIM). Należy oczekiwać, iż postępujące zmiany legislacyjne oraz zainteresowanie różnych środowisk działających w sektorze ochrony zdrowia przyczynią się do większego wykorzystania rejestrów. Zanim jednak, rola medycznych baz danych zostanie poprawnie zdefiniowana w polskim systemie ochrony zdrowia warto prześledzić przykłady krajów rozwiniętych, które mają już doświadczenie w wykorzystaniu rejestrów w procesach decyzyjnych dotyczących leczenia chorych.

**Słowa kluczowe:** *rejestry pacjentów, dane rzeczywiste, efektywność leczenia, polski system ochrony zdrowia*

#### INTRODUCTION

More and more often health economics experts discuss and address the need for collecting data concerning effects of medications in real-world clinical practice. It is because any evidence on the effective-

#### WSTĘP

W gronie ekspertów zajmujących się ekonomią zdrowia coraz częściej dyskutuje się o potrzebie gromadzenia danych na temat działania leku w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej. Dzieje się tak

ness and safety of medications is no longer considered by policymakers as sufficient when making decisions concerning refunds. The acquisition of the information on expected real changes, which occur in connection with the introduction of a new medical technology to clinical practice (real world data, RWD) becomes necessary (1). RWD allows for assessing real health and economic effects of the application of a medication for a particular patient population.

A point of departure for any considerations regarding the role of RWD in pricing & reimbursement decision making is the understanding of limitations and barriers related to a potential external validity of clinical trial results. For the purpose of obtaining a unbiased value a therapeutic effect, pharmaceutical manufacturers collect data concerning the efficacy and safety of a given medical technology in accordance with strict testing protocols. There are two types of consequences thereof. Firstly, the ideal conditions of the observation of treatment effects blurs to a considerable extent the impact of the number of external factors that impact the real life utilization of a given health technology. Secondly, for the sake of the best possible internal reliability of measurements, subjects are recruited by the predefined inclusion criteria free from any comorbidities, which could distort the observation of a given therapeutic effect. Thus, there are certain limitations which hinder transferability of clinical data to other settings.

As a result, phase three clinical trials allow for measuring the efficacy and safety of a medication but the evaluation of its effectiveness remains difficult. The latter concept is the subject of discussions with policymakers seeking optimal pricing & reimbursement decisions. The effectiveness answers the question how the product works in real-life settings (2). It answers the question about health outcomes in a general pool of patients and as such extends further further than the profile adopted according to the regime of clinical trials. Effectiveness also means the evaluation of the effects beyond timeframes adopted in a phase three trial. At this point, a difference needs to be underlined between surrogates (e.g. blood pressure, cholesterol levels) and actual end-points of a given health state (e.g. mortality). For ethical and organisational reasons, phase three clinical trials are conducted within limited timeframes, therefore an answer to the question, how a given medication impacts the course of a disease in a long-term perspective, is incomplete. It is especially the case with chronic disorders, which require continuous treatment.

In addition to the clinical aspect related to the examination of the effectiveness of a new pharmacotherapy, the RWD provides the answer how new medical technologies affect the existing treatment patterns, the

gdyż dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu medycznego przestały być postrzegane przez decydentów za wystarczające w podejmowaniu decyzji refundacyjnych. Konieczne staje się pozyskanie informacji o spodziewanych rzeczywistych zmianach zachodzących w związku z wprowadzeniem nowej technologii medycznej do praktyki klinicznej (ang. real world data, RWD) (1). RWD pozwalają na ocenę rzeczywistych zdrowotnych, jak i ekonomicznych, skutków stosowania danego leku dla określonej populacji chorych.

Punktem wyjścia do rozważań nad rolą RWD w decyzjach refundacyjnych jest wyjaśnienie ograniczeń wynikających z możliwości wykorzystania wyników badań klinicznych. Dla uzyskania pozbawionego wszelkich potencjalnych zniekształceń obrazu efektu terapeutycznego, producenci leków gromadzą dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej według ściśle określonych protokołów badawczych. Ma to dwójakiego rodzaju konsekwencje. Po pierwsze, stworzenie idealnych warunków obserwacji działania leku istotnie ogranicza wpływ określonych czynników zewnętrznych. Tym samym nie pozwala zaobserwować jak działa lek w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Po drugie mając na uwadze zapewnienie jak najwyższej wiarygodności dokonywanych pomiarów, rekrutuje się pacjentów spełniających określone kryteria włączenia, pozbawionych tych chorób współtowarzyszących, które mogłyby zniekształcać obserwację danego efektu terapeutycznego. Tym samym nie pozwala się oceniać działania danego leku u pacjentów, którzy mają inny profil ryzyka niż ten obserwowany w badaniach klinicznych.

W efekcie takich ograniczeń, badania kliniczne trzeciej fazy pozwalają dokonać pomiaru skuteczności i bezpieczeństwa leku jednocześnie nie dając możliwości oceny jego efektywności. Właśnie to ostatnie pojęcie jest istotne dla decydentów poszukujących optymalnej alokacji zasobów w ochronie zdrowia. Efektywność oznacza bowiem działanie danej farmakoterapii w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej (2). Odnosi się do badania efektów zdrowotnych osiąganych w populacji chorych w w danym kraju, włączając tym samym tych, których profil chorobowy jest odmienny od tego przyjętego zgodnie z reżimem badań klinicznych. Efektywność to także ocena działania leku poza ramami czasowymi przyjętymi w badaniu trzeciej fazy. W tym miejscu należy podkreślić różnicę pomiędzy surogatami (np. ciśnienie krwi, poziom cholesterolu) a faktycznymi punktami końcowymi danej jednostki chorobowej (np. śmiertelność). Z uwagi na względy etyczne i organizacyjne, badania kliniczne trzeciej fazy są przeprowadzone w ograniczonych ramach czasowych, co nie pozwala w pełni odpowiedzieć na pytanie w jaki sposób dany lek wpływa na przebieg choroby w długim terminie. Dzieje się tak szczególnie w przypadku schorzeń przewlekłych, wymagających stałego leczenia.

Poza aspektem klinicznym związanym z badaniem efektywności nowej farmakoterapii, rola RWD to rów-

use of healthcare services, and related costs. The limitation of funds in the healthcare sector necessitates difficult choices as regards the rationalization of access to health benefits and services.

Two basic types of RWD sources can be distinguished: retrospective and prospective. The first group includes registries and patient records, the second group includes prospective studies. Registries are created on the basis of data collected in the course of a regular clinical practice with no change made to the scope of provided health benefits and services and their frequency (3). They usually contain results of laboratory tests and medical services as well as other medical services dedicated to a specified patient group. The main advantage of registries is the provision of the complete information concerning a real-world day-to-day clinical practice. Unlike registries, patient files are historical records gathered in an electronic or paper form (claims-databases). As registries are generated on the basis of the regular observation of a patient's health condition, files, on the other hand, usually serve the purpose of recording certain medical incidents for reporting and payer settlement purposes. The main advantage of using this type of RWD is its availability and relative low acquisition cost. Owing to the fact that it usually covers a considerable patient population, it allows for drawing conclusions at a satisfactory statistical significance level. The primary challenge is to define the quality of information to be collected, which is a difficult task at the beginning of a trial, and any potential gaps in the data (4).

As opposed to retrospective sources, a prospective study consists in collecting data according to protocols defined in advance from the top down. Such study is also called a pragmatic, practical, naturalistic or, last but not least, four phase trial. It addresses the given research questions defined in advance from the top down. The collection of RWD in a prospective study poses additional questions concerning the choice of a proper comparator, research questionnaires or endpoints, etc. Unlike registries, a prospective study requires not only considerable funds but also time for the recruitment of subjects and the implementation of research. There are two types of RWD acquired through a prospective study: cross-sectional data and longitudinal data (5). In the first example, it is possible to test concurrently the popularity of the occurrence of several parameters specific for a given disease entity, while in the second case, it is usually an analysis of the disease history from the point of view of the evaluation of the impact of pathogenic factors on incidence and mortality. While cross-sectional studies evaluate interdependence between parameters, longitudinal studies investigate a cause-and-effect relationship. In this publication, we focus on medical registries, which can

niez odpowiedź na pytanie jak nowe technologie medyczne wpływają na zmiany dotychczasowych schematów leczenia oraz wykorzystania świadczeń zdrowotnych i kosztów z nimi związanych. Ograniczoność środków finansowych w sektorze ochrony zdrowia powoduje konieczność dokonywania trudnych wyborów dotyczących racjonalizacji dostępu do świadczeń zdrowotnych.

Można wyróżnić dwa podstawowe typy źródeł RWD: retrospektywne i prospektywne. W pierwszej grupie są rejestry i kartoteki pacjentów, w drugiej badania prospektywne. Rejestry (ang. *registries*) tworzone są w oparciu o dane gromadzone w trakcie standardowej praktyki klinicznej bez zmiany zakresu realizowanych świadczeń zdrowotnych i ich regularności (3). Zazwyczaj obejmują wyniki badań laboratoryjnych i świadczeń lekarskich oraz inne usługi medyczne dedykowane dla określonej grupy pacjentów. Główną zaletą rejestrów jest dostarczenie pełnej informacji na temat codziennej praktyki klinicznej. W odróżnieniu od rejestrów, kartoteki pacjenta są danymi historycznymi gromadzonymi w wersji elektronicznej lub papierowej (ang. *claims databases*). Podczas gdy rejestry powstają na podstawie systematycznej obserwacji stanu zdrowia pacjenta, kartoteki służą najczęściej rejestracji pewnych zdarzeń medycznych dla celów sprawozdawczości i rozliczeń z płatnikiem. Główną korzyścią wykorzystania tego typu RWD jest ich dostępność oraz stosunkowo niski koszt pozyskania. Z uwagi na fakt, iż obejmują najczęściej znaczną populację chorych pozwalają na wyciągania wniosków z zadawalającą istotnością statystyczną. Podstawowym wyzwaniem jest trudna do określenia na początku badania jakość zbieranych informacji i potencjalne braki danych (4).

W przeciwieństwie do źródeł retrospektywnych, badania prospektywne polegają na gromadzeniu danych według odgórnie określonych protokołów. Są inaczej nazywane również badaniami pragmatycznymi, praktycznymi, naturalistycznymi czy wreszcie badaniami IV fazy. Ich główną zaletą jest możliwość uzyskania odpowiedzi na odgórnie sprecyzowane pytania badawcze. Gromadzenie RWD w badaniu prospektywnym stawia dodatkowe wyzwania dotyczące wyboru właściwego komparatora, kwestionariuszy badawczych czy też punktów końcowych itp. W odróżnieniu do rejestrów, badania prospektywne wymagają nie tylko zaangażowania znacznych środków finansowych, ale również czasu na rekrutację pacjentów i realizację badania. Występują dwa typy RWD pozyskiwanych drogą badań prospektywnych. Są to dane o charakterze przekrojowym (ang. *cross-sectional*) i longitudinalnym (ang. *longitudinal data*) (5). W pierwszym przypadku możliwe jest jednoczesne badanie rozpowszechnienia występowania kilku parametrów swoistych dla danej jednostki chorobowej, w drugim jest to najczęściej analiza historii choroby pod kątem oceny wpływu czynników chorobotwórczych na zachorowalność czy też śmiertelność. Podczas gdy badania przekrojowe oce-

be considered as the most popular source of RWD. Progressive legislative changes and the interest demonstrated by the pharmaceutical community as well as other medical professions may foster the intensification of their use in Poland. The objective is to present experience gained by developed countries, which utilize data obtained from medical registries, and define the present situation and future opportunities regarding their use in decision making processes within the healthcare sector in our country.

## PATIENT REGISTRIES

In total, three underlying research areas, for which the maintenance of medical registries may be beneficial, can be distinguished: reporting needs, quality assurance and assessment of real life effectiveness of new innovative treatments. As far as the first one is concerned, the epidemical objectives are being fulfilled by providing scientific evidence concerning incidence, prevalence of diseases. An example of this includes rare disease registries, the popularity of which was initiated by the European Commission. In 2011, EPIRARE project was announced (*European Platform for Rare Disease Registries*). Its purpose was to adapt the European Council's recommendation (2009/872/CE) concerning the necessary development of registers and databases for epidemiological purposes (6). According to estimates as of January 2016, almost 690 rare disease registries have been established to date. Apart from the fulfilment of epidemiological objectives, the reporting area also covers the maintenance of registries for health benefits and pricing & reimbursement discussions. Given this, the major objective is to report the use of healthcare resources by healthcare providers. A database established by Dutch insurance companies such as, among others, Achmea (Agid) may serve as an example in this regard as it contains information concerning health benefits and services provided to 1.2 million insured persons (7). Databases established in Sweden are also worth mentioning in this regard. These are registries maintained by the National Health Institution (Socialstyrelsen) (8). In this respect, legal provisions introduced in 1998 apply, which require healthcare providers to register medical incidents and define responsibilities of institutions accountable for the maintenance of a registry (9). In general, there are eight central databases of this kind in Sweden. They include the registry of births and deaths, the registry of organ donors, the oncological registry, the pharmaceutical registry, the hospital treatment registry, the registry of municipal benefits for elderly persons and one for dental services.

niąją zależności między parametrami, badania longitudinalne poszukują związków przyczynowo skutkowych. W niniejszej publikacji skoncentrowaliśmy uwagę na rejestrach medycznych, które można uznać za najbardziej popularne źródło RWD. Postępujące zmiany legislacyjne oraz zainteresowanie środowiska farmaceutycznego i innych zawodów medycznych może przyczynić się do większego ich wykorzystania w Polsce. Celem jest przedstawienie doświadczeń krajów rozwiniętych, które wykorzystują dane pochodzące z rejestrów medycznych oraz określenie stanu aktualnego oraz przyszłych możliwości ich wykorzystania w procesach podejmowania decyzji w sektorze ochrony zdrowia w naszym kraju.

## REJESTRY PACJENTÓW

Można wyróżnić trzy główne obszary badawcze, którym służą rejestry medyczne. W pierwszym przypadku jest to sprawozdawczość. Wówczas realizuje się cele epidemiologiczne, dostarczając dowodów naukowych w zakresie zachorowalności i zapadalności. Przykładem w tym względzie mogą być rejestry chorób rzadkich, których rozpowszechnienie zostało zapoczątkowane z inicjatywy Komisji Europejskiej. W 2011 r. powołano projekt EPIRARE (*European Platform for Rare Disease Registries*). Jego celem była adaptacja rekomendacji Rady Europejskiej (2009/872/CE), dotyczącej konieczności gromadzenia danych epidemiologicznych w oparciu o bazy danych (6). Według dostępnych szacunków na styczeń 2016 roku, powstało do tej pory aż 690 rejestrów chorób rzadkich. Poza realizacją celów epidemiologicznych, w obszarze sprawozdawczości uwzględnia się prowadzenie rejestrów na potrzeby refundacji świadczeń zdrowotnych. Wówczas głównym celem jest raportowanie wykorzystania zasobów medycznych przez świadczeniodawców usług medycznych. Przykładem może być baza danych tworzona przez firmy ubezpieczeniowe w Holandii, takie jak na przykład Achmea (Agid), która zawiera informacje na temat realizowanych świadczeń zdrowotnych na rzecz 1,2 miliona ubezpieczonych (7). Równie godne uwagi w tym względzie są bazy danych powstałe w Szwecji. Są to rejestry prowadzone przez Narodowy Instytut Zdrowia (szw. Socialstyrelsen) (8). Stosuje się w tym zakresie przepisy prawne wprowadzone w 1998 roku, które nakazują świadczeniodawcom rejestrację zdarzeń medycznych i regulują pracę organów odpowiedzialnych za prowadzenie rejestru (9). W sumie funkcjonuje osiem centralnych baz danych. Jest to rejestr urodzeń i zgonów, dawców organów, onkologiczny, farmaceutyczny, lecznictwa szpitalnego, rejestr świadczeń gminnych prowadzonych dla seniorów oraz usług stomatologicznych.

Drugim obszarem badawczym, w którym wykorzystuje się rejestry, jest ocena stopnia realizacji potrzeb

With respect to the second research area, the intention is to assess the fulfillment of healthcare needs and the assurance of the highest health care standard. Examples of such endeavours include qualitative databases maintained in Sweden. The first one was established in 1975 and concerned knee arthroplasty. Based on the 2014 records, there are over one hundred such registries in Sweden. Although the majority of them only contains data concerning treatment history within hospital and specialist services, certain bridges are very often built for analytical purposes between different databases, such as, for instance, those concerning the consumption of pharmaceutical products (10).

The third research reason for the establishment of registries relates to the need of real life effectiveness data concerning new medical technologies. These are usually innovative therapies, which have been introduced to the market conditional upon the delivery of evidence as to their safety and effectiveness, as for instance, in the case of Tysabri medication (11).

There are many advantages, which drive the popularity of medical databases. Irrespectively of a selected research area, for which a particular registry has been established, each of them is an unreplaceable source of data supporting decision making processes within healthcare. For example, in Great Britain, *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) has been operating since 1987. This is a database, which collects the information on the use of the general practitioner's services /primary healthcare services/ and covers almost 5 million patients (12). 1500 scientific articles have been published so far as a result of many analyses of the CPRD data (13). The data allowed for developing oncological diseases treatment guidelines by the *National Institute of Clinical Excellence* (NICE), i.e. the British Agency for Health Technologies Assessment, hypertension treatment guidelines for persons suffering from diabetes, and provided information on the safety of MMR vaccines and pertussis vaccines (13). Similar benefits were pursued in Sweden. As a result of the combined efforts to collect information concerning drug consumption and epidemiological data in the field of breast cancer treatment, it was possible to detect the insufficient use of available therapeutic options. Given such finding, a new clinical recommendation was developed with the purpose to ensure optimal use of pharmacotherapy (14). Another success was a considerable reduction of postoperative complications among patients, who underwent cataract surgery. This was possible following an in-depth analysis of the cause-and-effect relationship observed on a study sample of over one million disease incidents gathered in the cataract registry (15). Another Swedish well-known example was the registry of patients with acute coronary syndrome. It again allowed the

zdrowotnych oraz dbałość o zapewnienie jak najwyższej jakości opieki zdrowotnej. Przykładem działalności rejestrowej w tym względzie mogą być jakościowe bazy danych prowadzone w Szwecji. Pierwsza z nich powstała już w 1975 roku i dotyczyła artroplastyki kolana. Według danych z 2014 roku, w Szwecji funkcjonuje ponad sto takich rejestrów. Chociaż większość z nich ogranicza się do danych dotyczących historii leczenia z zakresu świadczeń szpitalnych oraz specjalistycznych, na potrzeby analiz bardzo często buduje się połączenia pomiędzy różnymi bazami danych, jak na przykład tymi dotyczącymi konsumpcji produktów farmaceutycznych (10).

W trzecim przypadku chodzi o gromadzenie danych na temat leczenia nowymi technologiami medycznymi. Są to najczęściej innowacyjne terapie, które zostały dopuszczone do rynku warunkowo pod rygorem dostarczenia dowodów na ich bezpieczeństwo i efektywność jak na przykład ten stworzony dla leku Tysabri (11).

Jest wiele korzyści sprzyjających popularyzacji medycznych baz danych. Niezależnie od wybranego obszaru badawczego, dla którego dany rejestr został powołany, każdy z nich jest niezastąpionym źródłem informacji, wspierających procesy decyzyjne w ochronie zdrowia. Przykładowo w Wielkiej Brytanii od 1987 roku funkcjonuje *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD). Jest to baza danych gromadząca informacje o korzystaniu z podstawowej opieki zdrowotnej i dotyczy prawie 5 milionów pacjentów (12). Dotychczas opublikowano 1500 artykułów naukowych, które są owocem analiz danych pochodzących z CPRD (13). Przyczyniły się do powstania wytycznych leczenia chorób nowotworowych, tworzonych przez *National Institute of Clinical Excellence* (NICE), tj. Brytyjską Agencję Oceny Technologii Medycznych, procedur leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę, zapewnienie danych o bezpieczeństwie szczepionek MMR i przeciw krztuścowi (13). Podobny wymiar korzyści z funkcjonowania rejestrów chorób można odnotować w Szwecji. W wyniku powiązania danych dotyczących konsumpcji leków z danymi epidemiologicznymi na temat leczenia nowotworu piersi zaobserwowano niewystarczające wykorzystanie dostępnych opcji terapeutycznych. W efekcie przeprowadzonych analiz przygotowano dodatkowe zalecenia kliniczne mające na celu poprawę zastosowania farmakoterapii (14). Innym sukcesem była znacząca redukcja powikłań pooperacyjnych u pacjentów poddanych zabiegowemu leczeniu zaćmy. Było to możliwe dzięki wnikliwej analizie związków przyczynowo-skutkowych zaobserwowanych na próbie ponad miliona przypadków chorobowych, zgromadzonych w rejestrze zaćmy (15). Kolejnym znanym przykładem ze Szwecji jest rola rejestru ostrych zespołów wieńcowych w poprawie dostępności leczenia. Uznaje się, iż jego istnienie w istotny sposób przyczyniło się do poprawy jakości opieki kardiologicznej oraz zmniejszenia zróżnicowania

optimization of available treatment. It was recognized that its operation improved considerably cardiological care standards and reduced geographical differences within treatment schemes and regimen. Following the analysis of disease incidents covering over 15 years, it was established that in Sweden, mortality measured 30 days after an attack was lower on average by 30% as compared to mortality observed in Great Britain (16). Also the initiative co-developed by the network of Dutch hospitals demonstrates that the operation of a registry is beneficial. The initiative consists in maintaining a common database of patients who suffer from rheumatoid arthritis and other four rheumatoid diseases. Their joint efforts allowed for preparing an array of valuable publications of clinical and epidemiological nature, by analyzing, including but not limited to, factors, which contribute to the improvement of the safety and effectiveness of existing treatment methods (17).

The review of available examples from selected West European countries showed that there were at least three critical success determinants as regards the use of registries in real-world clinical practice. Firstly, the success hinges on cooperation between all the stakeholders. As the Swedish example shows, the idea of creating qualitative registries was supported unanimously by clinical experts, central and local authorities as well as pharmaceutical companies. An evidence of cooperation between all the stakeholders is a public agreement, which regulates rights and obligations of each of the parties (18). The purpose of cooperation of all the stakeholders is not only to implement the concept of the establishment of a registry but also seek effects of synergy by combining information obtained from different databases. An example of this includes the British CPRD registry, referred to above, which, although constrained to data concerning the general practitioner's services/primary healthcare services/ is, for analytical purposes, combined with databases concerning hospital treatment, registries specific for disease entities or mortality statistics.

Secondly, a very important success factor is a pragmatic approach to personal data protection. For example, both Great Britain and Sweden limit any formalities in this regard to the mandatory notification of the patient of the registration of his/her data. No formal consent is required, although every patient can raise his/her objection to the use of his/her medical data for registration needs (9,19). In this context, it is worth mentioning that despite of voluntary participation in Swedish qualitative registries, almost 60% of such registries report completeness at 80% (10). On the other hand, in the case of the above-mentioned CPRD, the median of the patient's activity in a database is longer than 9 years (20).

geograficznego w zakresie schematów leczenia. Analiza historii chorobowych zgromadzonych na przestrzeni ponad 15 lat wykazała, że w Szwecji śmiertelność mierzona w 30 dni po zawale jest przeciętnie niższa o 30% od tej obserwowanej w Wielkiej Brytanii (16). O korzyściach z funkcjonowania rejestru przekonuje również inicjatywa współtworzona przez sieć holenderskich szpitali, polegająca na prowadzeniu wspólnej bazy danych pacjentów, cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów oraz czterech innych chorób reumatologicznych. Dzięki ich wspólnym wysiłkom przygotowano szereg wartościowych publikacji o charakterze klinicznym i epidemiologicznym, analizując między innymi czynniki przyczyniające się do poprawy bezpieczeństwa i efektywności dotychczas stosowanych metod leczenia (17). Przegląd przypadków z wybranych krajów Europy Zachodniej pokazuje, iż są przynajmniej trzy krytyczne determinanty sukcesu wykorzystania rejestrów w praktyce klinicznej. Po pierwsze jest to współpraca wszystkich grup interesu ze sobą. Jak pokazuje przykład szwedzki idea tworzenia rejestrów jakościowych została wsparta jednomyślnie przez środowiska ekspertów klinicznych, władze centralne i samorządowe oraz firmy farmaceutyczne. Dowodem współpracy pomiędzy wszystkimi interesariuszami jest publicznie dostępna umowa, regulująca prawa i obowiązki każdej ze stron (18). Współpraca wszystkich interesariuszy ma nie tylko na celu zrealizowanie idei tworzenia rejestru, ale również poszukiwanie efektów synergii poprzez łączenie informacji pochodzących z różnych baz danych. Przykładem może tu być wspomniany rejestr CPRD z Wielkiej Brytanii, który chociaż ogranicza się do gromadzenia danych odnośnie podstawowej opieki zdrowotnej, to do celów analiz wykorzystuje się powiązania z bazami danych na temat hospitalizacji, rejestrami specyficznymi dla jednostek chorobowych czy też statystyk umieralności.

Drugim bardzo istotnym czynnikiem sukcesu jest pragmatyczne podejście do ochrony danych osobowych. Przykładowo zarówno w Wielkiej Brytanii, jak i Szwecji, formalności w tym względzie ograniczają się do obowiązkowego udzielenia informacji pacjentowi o rejestracji jego danych. Niewymagana jest żadna formalna zgoda, chociaż każdy ma prawo zgłosić sprzeciw wobec wykorzystaniu swoich danych medycznych na potrzeby rejestru (9,19). W tym kontekście warto wspomnieć, że pomimo dobrowolności udziału w szwedzkich rejestrach jakościowych, aż w 60% z nich odnotowuje się kompletność na poziomie 80% (10). Z kolei we wspomnianym CPRD, mediana aktywności pacjenta w bazie danych wynosi powyżej 9 lat (20).

Posługując się ponownie dostępnymi przykładami, tym razem w poszukiwaniu danych na temat kosztów prowadzenia rejestrów, warto wspomnieć przykłado-

Thirdly, the maintenance costs of registries have to be ensured a priori. The example in case could be CPRD registry. It was funded by the National Health Service (NHS) and other organizations, which are supervised by the English Department of Health (13). Swedish qualitative registries are funded in 100% by public funds, however 70% of them come from central sources and 30% from provincial funds (21). According to estimates, the annual maintenance of existing Swedish qualitative registries costs on average SEK 320 million (about PLN 146 million) (21). According to calculations provided by Oxford University scientists, the annual administrative maintenance of a registry given British conditions, is expected to cost on average GBP 30,000 (about PLN 160,000) (22).

#### PATIENT REGISTRIES IN POLAND

The establishment and maintenance of medical registries in Poland is regulated in the Healthcare Information System Act of 28 April 2011 (23). The primary objective is to monitor the citizens' health condition and requirements for healthcare benefits and services. The secondary objective is to evaluate the effectiveness of healthcare programs being implemented and the safety, effectiveness as well as quality of diagnostic tests and medical procedures.

So far, the major premise for creating medical registries in Poland has been reporting needs. The largest set of data concerning the use of resources and clinical diagnoses is possessed by the National Health Fund (NFZ), which keeps Disease Treatment Register (RLC). It contains information and data reported by healthcare providers for financial settlement needs. NFZ, based on the request for public information, makes the information accessible to academic and non-government entities. Presently, this is the largest complete and central medical database in Poland, although some objections are raised as to the quality of reported data. The payer also runs the Therapeutic Programs Monitoring system (SMPT) available (24). This is an IT tool to input information concerning the treatment of patients, who are eligible for treatment under such Therapeutic Programs. In Poland, dozens of healthcare programs are also conducted, where patients can use innovative therapies. The most popular SMPT registries concern biological therapies for rheumatoid diseases.

Another resource of knowledge managed by the payer is the Prevention Monitoring Information System (SIMP), which gathers data from the entities conducting national cancer prevention programs (24). It concerns breast cancer, cervical cancer and colorectal cancer. The National Health Fund makes its data resources available through Diagnosis-Related Groups (DRG) statistics platform, which is a complex qualitative analysis of DRG system (25). In addition to

wo, iż rejestr CPRD jest finansowany przez Narodową Służbę Zdrowia (*National Health Service, NHS*) i organizacje działające pod kontrolą Angielskiego Ministerstwa Zdrowia (13). Szwedzkie rejestry jakościowe są w 100% finansowane ze środków publicznych, przy czym 70% z nich pochodzi ze źródeł centralnych, a 30% z z funduszy wojewódzkich (21). Szacunki podają, iż roczne utrzymanie istniejących już szwedzkich rejestrów jakościowych wynosi średnio 320 mln koron szwedzkich (ok. 146 mln PLN) (21). Według wyliczeń badaczy z Uniwersytetu w Oxfordzie roczne administracyjne utrzymanie rejestru w warunkach brytyjskich kosztować będzie przeciętnie £30,000 (ok. 160 tys PLN) (22).

#### REJESTRY PACJENTÓW W POLSCE

Tworzenie i prowadzenie rejestrów medycznych w Polsce reguluje ustawa z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (23). Pierwszorzędnym celem jest monitorowanie stanu zdrowia obywateli oraz zapotrzebowania na świadczenia opieki zdrowotnej. Drugorzędnym jest, ocena efektywności realizowanych programów zdrowotnych oraz oceny bezpieczeństwa, skuteczności i jakości badań diagnostycznych oraz procedur medycznych.

Dotychczas główną z przesłanką tworzenia rejestrów medycznych w Polsce był cel sprawozdawczości. Największym zbiorem danych na temat zużycia zasobów i rozpoznań klinicznych dysponuje Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), prowadzący Rejestr Leczenie Chorób (RLC). Są to informacje przekazywane przez świadczeniodawców dla celów rozliczeń finansowych. NFZ na wniosek o udostępnienie danych publicznych umożliwia korzystanie z nich podmiotom akademickim i pozarządowym. Jest to obecnie największa kompletna i centralna baza informacji medycznych w Polsce, choć pojawiają się zarzuty dotyczące jakości sprawozdawanych danych. Płatnik udostępnia również system Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) (24). Jest to narzędzie informatyczne służące do wprowadzania informacji na temat leczenia pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia w ramach owych Programów Terapeutycznych. W Polsce jest ponadto prowadzonych kilkadziesiąt programów zdrowotnych, które stanowią dla pacjentów możliwość stosowania innowacyjnych terapii. Najbardziej znane rejestry SMPT dotyczą terapii biologicznych chorób reumatycznych..

Kolejnym zasobem wiedzy zarządzanym przez płatnika jest System Informatyczny Monitorowania Profilaktyki (SIMP), gromadzący dane od realizatorów narodowych programów profilaktyki nowotworowej (24). Dotyczą profilaktyki raka piersi, raka szyjki macicy i raka jelita grubego. Narodowy Fundusz Zdrowia udostępnia swoje zasoby danych pod postacią platformy Statystyka

the payer's registration-based resources for reporting needs, there are about 70 different medical databases in Poland used for the evaluation of the quality and effectiveness of the functioning of the healthcare system. The most popular are: the national cancer registry, the national cardio surgery registry, the Polish acute coronary syndrome registry, the assisted reproduction registry, the salivary gland malignant neoplasms registry and the Polish congenital malformations registry (26). These registries are kept by scientific institutions or associations. They are usually active and are not subject to any incorporation to or data exchange with other knowledge bases, and usually form a separate, difficult-to-access repository of knowledge. They are often separate of a public source of funding, their integration with a medical information system is difficult given a strict personal data protection policy and a low cooperative potential on the part of institutions, which manage knowledge bases in Poland. In Poland, data from medical registries are not used for the purpose of evaluating the extent, to which health needs are fulfilled and assuring the highest healthcare standard, although the question of the necessary development of registries in this direction is more and more often raised and addressed (27). It is worth underlying that so that the potential of Polish medical registries could be used in full, it is necessary to implement electronic medical documentation system and build P1 Platform to service such documentation. So far these requirements have not been met and the implementation thereof is postponed.

## DISCUSSION

A growing role of RWD in decision making processes within healthcare is unavoidable. The impossible satisfaction of all healthcare needs intensifies policymakers' efforts seeking an optimum resource allocation. Although clinical trials provide knowledge on the efficacy and safety of a therapy, only partial conclusions regarding health and economic consequences of the introduction of new treatment into clinical practice can be drawn. This is through no fault of the phase three trials. The search for the answer to the question; how a given medical technology works (internal validity) limits the possibility of generalizing obtained results to the whole patient population (external validity) (28). Therefore, the knowledge obtained as a result of randomized clinical trials must further be supplemented with the knowledge obtained within prospective studies, registries or analyses of patient files. RWD collection is by no means effortless. The challenges include first and utmost errors and confounders as regards the interpretation of observation results. Any objective

JGP, która jest kompleksową analizą ilościową rozliczeniowego systemu Jednorodnych Grup Pacjentów (25). Oprócz zasobów rejestrowych płatnika realizujących cel sprawozdawczości, w Polsce istnieje około 70 różnych medycznych baz danych służących ocenie jakości i efektywności funkcjonowania opieki zdrowotnej. Wśród najbardziej znanych można wyróżnić: krajowy rejestr nowotworów, krajowy rejestr operacji kardiochirurgicznych, ogólnopolski rejestr ostrych zespołów wieńcowych, rejestr medycznie wspomaganey prokreacji, rejestr nowotworów złośliwych dużych gruczołów ślinowych i polski rejestr wrodzonych wad rozwojowych (26). Te rejestry są prowadzone przez instytucje lub towarzystwa naukowe. Mają z reguły charakter aktywny i nie podlegają włączeniu i wymianie danych z innymi bazami wiedzy, tworząc często odrębne, trudno dostępne repozytoria wiedzy. Są to rejestry często odrębne od publicznego źródła finansowania, ich integracja z systemem informacji medycznej jest trudna z powodu restrykcyjnej polityki ochrony danych osobowych oraz niskiego potencjału współpracy instytucji zarządzających bazami wiedzy w Polsce. Dane z rejestrów medycznych nie są w Polsce wykorzystywane do celów oceny stopnia realizacji potrzeb zdrowotnych oraz dbałość o zapewnienie jak najwyższej jakości opieki zdrowotnej, choć pojawiają się głosy wskazujące na konieczność rozwoju rejestrów w tym kierunku (27). Warto podkreślić, iż aby w pełni wykorzystać potencjał rejestrów medycznych w Polsce, konieczne jest wdrożenie elektronicznej dokumentacji medycznej oraz utworzenie obsługującej ją Platformy P1. Dotychczas warunki te nie zostały spełnione a termin ich realizacji przesuwają się w czasie.

## DYSKUSJA

Wzrost roli RWD w procesach podejmowania decyzji w ochronie zdrowia jest nieunikniony. Niemożność zaspokojenia wszystkich potrzeb zdrowotnych zwiększa starania decydentów o poszukiwanie optymalnej alokacji zasobów. Choć badania kliniczne dostarczają wiedzy na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii, tylko w ograniczony sposób pozwalają wnioskować co do konsekwencji zdrowotnych i ekonomicznych jej wprowadzenia do praktyki klinicznej. Nie jest to bynajmniej wina organizatorów badań trzeciej fazy. Poszukiwanie odpowiedzi na pytanie, jak działa dana technologia medyczna (wewnętrzna walidacja, ang. *internal validity*) ogranicza możliwość generalizowania otrzymanych wyników do całej populacji chorych (zewnętrzna walidacja, ang. *external validity*) (28). Dlatego tak ważne jest uzupełnienie wiedzy płynącej z randomizowanych badań klinicznych o te dostarczane w ramach badań prospektywnych, rejestrów czy analiz kartotek pacjenta. Gromadzenie RWD nie jest bynajmniej pozbawione wyzwań. Wśród nich



evaluation of a technology applied in real-world clinical practice may be difficult due to the unpredictability of patients' behaviors or healthcare professionals' attitudes. The heterogeneity of a treated population in real life settings is still important. The patients' recruitment for clinical trials limited only to those with a specified disease profile introduces some risks. A sample selection bias may occur, for example, when seeking interdependence between air pollution and the occurrence of respiratory diseases the recruitment of patients is limited only to those patients, who reside in polluted areas. Another challenge related to the examination of interdependencies between different phenomena may be confounding. An example of this is the examination of a relationship between the subject's income and health condition. If the aspect of different access to health benefits and services dependent on a financial condition is overlooked, then the examination of the relationship between these two variables may be confounding.

In Poland, the main barrier in using RWD is the absence of a developed and national Electronic Medical Documentation system (EDM) and Medical Information System (SIM). Existing records and registries are of a closed and fragmented nature, usually limited to one healthcare provider or managing entity. In the experts' opinion, the main hurdle in the development of electronic medical documentation is the high cost of investments in infrastructure and equipment as well as the development of healthcare professionals' competencies. Only few public registers are able to process, analyze and make public data available online and access to such databases is usually allowed on the basis of a request for public information. The introduction of historical data to digital bases is another challenge to healthcare providers. The development of EDM and SIM, which is to take place in 2017 is going to intensify the use of RWD. Another barrier is the Polish strict personal data protection provisions, where under it is easy to restrict access to medical data gathered by public institutions.

Foreign countries' experience indicate that it is possible to ensure better organization of the healthcare system once RWD are introduced into the decision making process. The available data indicate that while the healthcare costs can be sustained the standard and safety of treatment is to be ensured (29). In Poland, conditions must be developed to promote cooperation among key stakeholders, the utilization of already existing registries is to be ensured and training programs for healthcare professionals within digital literacy are needed as well. Presently, Poland is at the level of the digitization and integration of existing resources and has not entered yet the phase of analyzing the contents of available data.

najważniejsze to błędy i zakłócenia w odczycie wyników obserwacji. Obiektywna ocena działania technologii w praktyce klinicznej może być utrudniona z uwagi na częstość zmian zachowań pacjentów, czy też personelu medycznego. Nie bez znaczenia pozostaje heterogeniczność leczonej populacji i wynikające z tego ryzyko błędu doboru chorych do badania (ang. *sample selection bias*). Może to być związane z niezamierzoną selekcją pacjentów, ograniczoną tylko do tych charakteryzujących się określonym profilem chorobowym. Przykładowo błąd doboru próby do badania może nastąpić, gdy w poszukiwaniu zależności pomiędzy zanieczyszczeniem powietrza a występowaniem chorób układu oddechowego ogranicza się rekrutację pacjentów jedynie do tych, zamieszkujących skażone obszary. Innym wyzwaniem związanym z badaniem powiązań między różnymi zjawiskami mogą być zakłócenia obserwacji, prowadzące do wyciągania fałszywych lub niepełnych wniosków (ang. *confounding*). Dzieje się tak, gdy w analizie zostanie pominięty istotny czynnik determinujący powstanie danego zjawiska. Przykładem może być badanie zależności między dochodem jednostki a stanem zdrowia. Jeśli pominięty zostanie aspekt zróżnicowania dostępności do świadczeń zdrowotnych względem statusu majątkowego, badanie relacji pomiędzy tymi dwoma zmiennymi może być zakłócone.

W Polsce główną barierą w wykorzystaniu RWD jest brak rozwiniętego i powszechnego systemu Elektronicznej Dokumentacji Medycznej (EDM) oraz Systemu Informacji Medycznej (SIM). Istniejące kartoteki i rejestry mają charakter zamknięty i rozdrobniony, z reguły ograniczony do jednego świadczeniodawcy lub zarządzającego nimi podmiotu. W ocenie ekspertów główną barierą rozwoju elektronicznej dokumentacji medycznej jest wysoki koszt inwestycji koniecznych do poniesienia w infrastrukturę oraz sprzęt, a także rozwój kompetencji personelu medycznego. Nieliczne rejestry publiczne mają system przetwarzania, analizowania i udostępniania zakresów danych publicznych *on line*, z reguły dostęp do tych baz danych odbywa się na wniosek o udostępnienie informacji publicznej. Wyzwaniem dla świadczeniodawców jest również wprowadzenie do baz cyfrowych danych historycznych. Rozwój systemów EDM i SIM, który ma nastąpić w 2017 roku, będzie sprzyjał wykorzystaniu RWD w praktyce. Kolejną barierą jest w Polsce restrykcyjne prawodawstwo dotyczące ochrony danych osobowych, które często stanowi łatwe uzasadnienie dla ograniczania dostępu do gromadzonych przez instytucje publiczne danych medycznych.

Doświadczenia zagraniczne wskazują, że system opieki zdrowotnej może być lepiej zorganizowany i tańszy, jeśli w zarządzaniu nim wykorzystuje się wiedzę i publiczne bazy danych. Transparentność systemu

## CONCLUSIONS

Randomized clinical trials remain a gold standard of acquiring data concerning drug technologies, however they do not provide an answer to the question about performance of a given therapy in real life clinical settings. Therefore there is a need for RWD. Its role is by no means limited to the knowledge concerning treatment effectiveness. RWD is a broader concept, which describes the treatment patterns in real-world clinical practice and the utilization of financial and tangible resources existing in the healthcare sector as well. Although Poland has already started the introduction of health digitalization, the analysis of healthcare system challenges and opportunities with RWD collection has still to happen.

Received: 03.09.2016

Accepted for publication: 24.10.2016

Otrzymano: 3.09.2016 r.

Zaakceptowano do publikacji: 24.10.2016 r.

**Address for correspondence:**

Katarzyna Kolasa

ul. Paproci 12, 05-807 Podkowa Leśna

e-mail: kkolasa@wum.edu.pl

**Adres do korespondencji:**

Katarzyna Kolasa

ul. Paproci 12, 05-807 Podkowa Leśna

e-mail: kkolasa@wum.edu.pl

jest narzędziem mogącym obniżyć koszty w ochronie zdrowia nawet o 40%, a także poprawiającym jakość i bezpieczeństwo leczenia (29). W Polsce u progu informatyzacji ochrony zdrowia, jeśli równolegle rozwinęłaby się polityka współpracy różnych podmiotów na rzecz integracji, poprawy jakości i dostępu do gromadzonych przez nich danych, mogłoby to oznaczać istotny krok jakościowy w kierunku stworzenia nowoczesnych i funkcjonalnych rejestrów, dających dobrą podstawę do działalności naukowej, ale także optymalizacji zarządzania ochroną zdrowia. Wymaga to stworzenia warunków promujących współpracę na rzecz tworzenia rejestrów i baz danych, ujęcia istniejących rejestrów w planach informatyzacji sektora ochrony zdrowia oraz zainicjowania programu szkoleń personelu medycznego z zakresu *digital literacy*. Polska pozostaje obecnie na poziomie digitalizacji i integracji istniejących zasobów i nie rozpoczęła jeszcze etapu analizy zawartości posiadanych danych.

## WNIOSKI

Randomizowane badania kliniczne pozostaną złotym standardem pozyskiwania danych na temat technologii medycznych, jednak nie udzielają odpowiedzi na pytanie, jak działa dana terapia w praktyce klinicznej. Tłumaczenie dowodów naukowych, dotyczących skuteczności terapii na efektywność, wymaga wprowadzenia rozwiązań zapewniających gromadzenie RWD. Ich rola nie ogranicza się bynajmniej do wiedzy na temat efektywności leczenia. RWD jest szerszym pojęciem obejmującym pozyskiwanie informacji na temat schematów leczenia w praktyce klinicznej, czy też zużycia zasobów finansowych istniejących i materialnych w sektorze ochrony zdrowia. Polska pozostaje obecnie na poziomie digitalizacji i integracji zasobów i nie rozpoczęła jeszcze etapu ich analiz ani wykorzystania dla prowadzenia polityk o charakterze *Evidence Based Healthcare*.

## REFERENCES

- Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using Real-World Data for Coverage and Payment Decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force Report, Value Health. 2007 Sep-Oct;10(5):326-35.
- Nordon C, Karcher H, Groenwold RH, Ankarfeldt MZ, Pichler F, Chevrou-Severac H, Rossignol M, Abbe A, Abenheim L; GetReal consortium. The "Efficacy-Effectiveness Gap": Historical Background and Current Conceptualization. Value Health. 2016 Jan;19(1):75-81. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2938. Epub 2015 Nov 19.
- Mann C J. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies, Emerg Med J 2003;20:54-60
- Skovron ML. Databases or Registries? Points to Consider [https://www.amstat.org/meetings/fda-workshop/presentations/2006/Skovron%20FDA\\_Industry\\_statistics%20workshop%20092906.ppt](https://www.amstat.org/meetings/fda-workshop/presentations/2006/Skovron%20FDA_Industry_statistics%20workshop%20092906.ppt).
- Weerasekera D. R. Longitudinal Vs. Cross-sectional Analysis, <http://science.cmb.ac.lk/Departments/Statistics/statcircle/Publications/Articles/Longitudinal.pdf>.
- <http://www.epirare.eu/project2.html>
- [http://portal.juliuscentrum.nl/research/en\\_US/cohortsandprojects/cohortsprojects/agishealthdatabase.aspx](http://portal.juliuscentrum.nl/research/en_US/cohortsandprojects/cohortsprojects/agishealthdatabase.aspx)

8. Socialstyrelsen: Vem får göra vad i hälso och sjukvården och tandvården? <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19891/2015-6-57.pdf>
9. Prawo o rejestrach medycznych Lag (1998:543) om hälsodataregister [https://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/sfs\\_sfs-1998-543/](https://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/sfs_sfs-1998-543/)
10. L. Emilsson, B. Lindahl, M. Koster, M. Lambe & J. F. Ludvigsson Review of 103 Swedish Healthcare Quality Registries *J Intern Med.* 2015 Jan;277(1):94-136
11. Piehl F, Holmén C, Hillert J, Olsson T. Swedish natalizumab (Tysabri) multiple sclerosis surveillance study. *Neurol Sci.* 2011 Jan;31 Suppl 3:289-93.
12. [http://www.erskinpractice.scot.nhs.uk/website/S11486/files/GPRD\\_PatientLeaflet.pdf](http://www.erskinpractice.scot.nhs.uk/website/S11486/files/GPRD_PatientLeaflet.pdf)
13. <https://www.cprd.com/intro.asp>
14. Wigertz A, Ahlgren J, Holmqvist M, et al. Adherence and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in breast cancer patients: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 367–73
15. Behndig A, Montan P, Stenevi U, Kugelberg M, Lundström M. One million cataract surgeries: Swedish National Cataract Register 1992-2009. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Aug;37(8):1539-45.
16. Chung SC, Gedeberg R, Nicholas O, James S, Jepsen A, Wolfe C, Heuschmann P, Wallentin L, Deanfield J, Timmis A, Jernberg T, Hemingway H. *Lancet.* 2014 Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and the UK. *Apr* 12;383(9925):1305-12
17. Predictors for the 5year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumournecrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jun;52(6):1052-7. Epub 2013 Jan 30. van Dartel SA, Fransen J, Kievit W, Dutmer EA, Brus HL, Houtman NM, van de Laar MA, van Riel PL.
18. Överenskommelse mellan Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) och staten <http://www.kvalitetsregister.se/download/18.297166351446dc3b-40c231d/1395145219303/%C3%96verenskommelse+2012-2016.pdf>
19. [http://www.uea.ac.uk/documents/7582465/7700719/About+CPRD\\_FINAL+Sep+2014.pdf/8087c169-3767-4e3b-9211-ceb9283e0bf4](http://www.uea.ac.uk/documents/7582465/7700719/About+CPRD_FINAL+Sep+2014.pdf/8087c169-3767-4e3b-9211-ceb9283e0bf4)
20. Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K, Forbes H, Mathur R, et al. Data Resource Profile: Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Int J Epidemiol.* 2015 Jun;44(3):827-36
21. <http://www.kvalitetsregister.se>
22. John Newton and Sarah Garner Disease Registers in England, the Institute of Health Sciences University of Oxford 2002, [http://www.sepho.org.uk/download/Public/5445/1/disease\\_registers\\_in\\_england.pdf](http://www.sepho.org.uk/download/Public/5445/1/disease_registers_in_england.pdf)
23. Ustawa z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz. U. z 2016 r. poz. 1535 z późn. zm.).
24. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2010 r. w sprawie rodzajów i zakresu dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania (Dz.U. 2010 nr 252 poz. 1697 z późn. zm.).
25. Portal Statystyka JGP <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/>
26. Sejm. 2012. Bezprawne rejestry medyczne, w: *Medycyna Praktyczna*, <http://prawo.mp.pl/wiadomosci/show.html?id=66387>.
27. E. Borek i inni, REJESTR NOWOTWORÓW JAKO SKUTECZNE NARZĘDZIE PROFILAKTYKI ORAZ TERAPII ONKOLOGICZNEJ W POLSCE, Warszawa, listopad 2016, <http://mypacjenci.org/raporty.html>
28. C M Booth· I F Tannock: Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence *British Journal of Cancer* (2014) 110, 551–555. doi:10.1038/bjc.2013.725
29. The “big data” revolution in healthcare. Accelerating value and innovation. McKinsey 2013