

## Analysmetoder - efterlevnad av subventionsbegränsningar

Analysmetoder - efterlevnad av subventionsbegränsningar .....	1
Inledning .....	1
Allmänna metodfrågor .....	2
Pregabalin (lyrica) .....	3
Sitagliptin & liraglutid (Januvia & Victoza) .....	6
Insulin glargin & detemir (Lantus & Levemir).....	9
Rosuvastatin & ezetimib (Crestor & Ezetrol) .....	11
Bupropion & agomelatin (Voxra & Valdoxan) .....	13
Oxikodon /Naloxon (Targiniq).....	16
Tapentadol (Palexia Depot).....	19
Treprostinil (Remodulin) .....	22
Mirabegron (Betmiga).....	24

### Inledning

Nedan redovisas hur TLV beställer och analyserar data för uppföljningen av hur subventionsbegränsade läkemedel förskrivs. En sammanställning av resultaten av analysen finns tillgängligt på [www.tlv.se/efterlevnad](http://www.tlv.se/efterlevnad).

De produkter som ingår i analysen (förutom mirabegron) valdes ut i ett samarbetsprojekt mellan TLV och landstingen under 2012 (diarienummer 1282/2012). Berörda företag har för dessa produkter getts möjlighet att komma med synpunkter på de metoder som tagits fram.

Metodbeskrivningen för enskilda produkter är uppdelad enligt följande:

#### TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 22520 [Fleminggatan 7], 104 22 Stockholm

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, [registrator@tlv.se](mailto:registrator@tlv.se), [www.tlv.se](http://www.tlv.se)

Org. nr 202100-5364



- Bakgrunden till subventionsbegränsningen.
- Vilken försäljning produkten och eventuella andra relevanta läkemedel hade under ett år (maj 2014 – april 2015). Information om användning inom sluten- och öppenvård - rekvisition kan används för att utvärdera tillförlitlighet av data.
- Beställning till Läkemedelsregistret – beskriver de definitioner som görs för uttaget.
- Definition av förskrivning inom begränsning.
- Beskrivning av svagheter i analys.

## Allmänna metodfrågor

### 1. Tidsrymd för tidigare och efterföljande expeditioner.

I flera av de frågor till läkemedelsregistret som beskrivs nedan refereras till *tidigare behandlingar*. Ett specialfall blir de expeditioner som sker samma dag som den nyinsättning av produkt som studeras. I frågorna nedan har vi antagit att expeditioner samma dag inte räknas som tidigare behandling.

### 2. Utseende på rådatafil

Den fil som erhålls från Läkemedelsregistret innehåller aggregerade data där det är omöjligt att identifiera enskilda patienter eller förskrivare. Filer för enskilda produktgrupper kan erhållas vid förfrågan och har följande struktur:

ATC	Period	Län	Månads prevalens	Månads incidens	ATC-koder	12 mån innan	36 mån innan
N03AX16	januari 2010	Värmland	112	12	Ingen ATC	43	32
N03AX16	januari 2010	Värmland	112	12	N03AB	0	1

### 3. Analys av aggregerade data

Analys av rådatafil görs med hjälp av programvaran R (<http://www.r-project.org/>).

Kontakta TLV för att få tillgång till de script som använts.



## Pregabalin (lyrica)

### Bakgrund:

Subventionsbegränsningen för Lyrica är: "Lyrica subventioneras: vid epilepsi; vid neuropatisk smärta endast till de patienter som inte nått behandlingsmålet med vare sig ett tricykliskt antidepressivt läkemedel eller gabapentin, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl; och vid generaliserat ångestsyndrom endast till de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. Beslutet började gälla 2012-04-01.

Användningen av Lyrica i Sverige har tidigare studerats av en projektgrupp i samband med en NEPI-kurs: [http://nepi.net/res/dokument/rapport\\_Lyrica\\_110922.pdf](http://nepi.net/res/dokument/rapport_Lyrica_110922.pdf). I den analysen granskades bland annat andelen individer som fått antidepressiva eller antiepileptika 12 månader innan nyinsättning av Lyrica. Andelen var 43 procent 2010.

### Försäljning:

SEK inkl moms maj 2014 tom april 2015				
ATC		Förskrivning	Slutenvård	Öppenvård - rekvisition
N03AX16	AUP	278 811 773	7 937 139	1 737 188
- pregabalin	Förmån	241 805 756	0	0

### Beställning lämemedelsregistret:

#### 1. Produkt

Produkt	Produktnamn	ATC-kod
1	LYRICA	N03AX16

Produkt kan identifieras via sjuställig ATC då det inte finns andra produkter med samma ATC. Produkt anges inte som nummer i tabell utan som ATC-kod

#### 2. Tidigare behandlingar

ATC	Förklaring
N03AA	Barbitursyraderivat
N03AB	Hydantoinnderivat
N03AC	Oxazolindionderivat
N03AD	Pyrrolidindionderivat
N03AE	Bensodiazepinderivat
N03AF	Karboxamidderivat
N03AG	Fettsyraderivat
N03AX09	Lamotrigin
N03AX10	Felbamat
N03AX11	Topiramat
N03AX12	Gabapentin
N03AX14	Levetiracetam
N03AX15	Zonisamid
N03AX17	Stiripentol



N03AX18	Lakosamid
N03AX21	Retigabin
N06AA04	Klomipramin
N06AA09	Amitriptylin
N06AA10	Nortriptylin
N06AA21	Maprotilin
N06AB	SSRI
N06AF	MAO-hämmare, ickeselektiva
N06AG	MAO-hämmare, selektiva
N06AX03	Mianserin
N06AX11	Mirtazapin
N06AX12	Bupropion
N06AX16	Venlafaxin
N06AX18	Reboxetin
N06AX21	Duloxetin
N06AX22	Agomelatin

Produkter/produktgrupper kan identifieras på angiven ATC nivå. I vissa fall finns flera produkter med olika indikationer under samma ATC-kod (duloxetin, escitalopram) men den huvudsakliga försäljningen för dessa antas vara vid indikationen depression/generaliserat ångestsyndrom.

Nyinsättning:

Individ expedieras produkt och har inte expedierats den 36 månader bakåt i tiden

Tid för analys av tidigare behandlingar:

12 månader eller 36 månader

Uppdelning tidsrymd:

Månad

Uppdelning geografi:

Landsting där individen är folkbokförd vid tillfället för nyinsättning.

Studiestart:

April 2009

Fråga 1:

Hur många individer nyinsattes på produkten under en specifik tidsrymd? Vilka tidigare behandlingar (se tabell tidigare behandling) hade de expedierats?

Fråga 2:

Hur många individer totalt expedierades produkten under samma tidsrymd?



### **Definition av förskrivning inom begränsning**

Inom begränsning:

Nyinsättning av pregabalin som tidigare [grundanalys: 36 månader, kortare tid: 12 månader] föregåtts av expedition av följande läkemedel:

1. Alla antiepileptika (N03) utom gabapentin
2. TCA (amitriptylin (N06AA09) eller nortriptylin (N06AA10) eller klomipramin (N06AA04) eller maprotilin (N06AA21)) och gabapentin (N03AX12).
3. SSRI (N06AB) eller SNRI (N06AX16 eller N06AX21).

### **Beskrivning av svagheter i analys**

Begränsningstexten anger att användning även är inom begränsning då förstahandsalternativen inte kan användas på grund av medicinska skäl. Det leder till svårigheter att definiera vilket som är en rimlig målnivå för följsamheten till Lyricas subventionsbegränsning. De landsting med högst andel kan vara en första utgångspunkt för vad som är en uppnåbar målnivå.

Det berörda företaget har också lyft fram att definitionen av SNRI kan utvidgas till att även inkludera bland annat mianserin, mirtazapin och bupropion vilka också har effekt på noradrenalinsystemet.

## Sitagliptin & liraglutid (Januvia & Victoza)

### Bakgrund:

Läkemedlen sitagliptin, vildagliptin, liraglutid och exenatid har en subventionsbegränsning som lyder: "Läkemedlet ingår i läkemedelsförmånerna endast för patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga". Besluten började gälla 2010-03-01 eller senare i de fall läkemedlen fått subvention senare. Begränsningen är i linje med de nationella riktlinjer för diabetesvården som publicerades av Socialstyrelsen vid ungefär samma tidpunkt som begränsningarna beslutades.

Det har tidigare studerats om de nya diabetesläkemedlen sätts in efter metformin och SU-preparat (<http://nepi.net/100901-NEPI-rapport-diabetesmedel.htm>). Följsamheten till gällande behandlingsriktlinjer tycks i den studien vara över 90 procent vid nyinsättningar (andel som provat metformin eller SU innan insättning av sitagliptin, vildagliptin eller exenatid). De nya diabetesläkemedlen utgör samtidigt en växande läkemedelsgrupp och det är intressant att studera hur behandlingstrenden utvecklas. Det är också intressant att mer i detalj undersöka insättningsordning samt om kombinations- eller monoterapi sker med de nya läkemedlen.

### Beställning läkemedelsregistret:

#### 1. Produkt

Produkt	Produktnamn	Substans	ATC-kod
1	Januvia	Sitagliptin	A10BH01
2	Galvus	Vildagliptin	A10BH02
3	Onglyza	Saxagliptin	A10BH03
4	Trajenta	Linagliptin	A10BH05
5	BYETTA/Bydureon	Exenatid	A10BX04
6	Victoza	Liraglutid	A10BX07
7	Lyxumia	Lixisenatid	A10BX10
8	Janumet	Metformin och sitagliptin	A10BD07
9	Eucreas	Metformin och vildagliptin	A10BD08
10	Komboglyze	Metformin och saxagliptin	A10BD10

Produkt kan identifieras via sjuställig ATC då det inte finns andra produkter med samma ATC. Produkt anges inte som nummer i tabell utan som ATC-kod.

#### 2. Tidigare behandlingar

ATC	Förklaring
A10A	Insuliner och analoger
A10BA02	Metformin
A10BB	Sulfonureider
A10BD05	Metformin och pioglitazon
A10BD06	Glimepirid och pioglitazon
A10BF01	Akarbos



A10BG03	Pioglitazon
A10BX02	Repaglinid
A10BX03	Nateglinid
A08AB01	Orlistat
A10BH01	Sitagliptin
A10BH02	Vildagliptin
A10BH03	Saxagliptin
A10BH05	Linagliptin
A10BX04	Exenatid
A10BX07	Liraglutid
A10BX10	Lixisenatid
A10BD07	Metformin och sitagliptin
A10BD08	Metformin och vildagliptin
A10BD10	Metformin och saxagliptin

Produkter/produktgrupper kan identifieras på angiven ATC nivå. Mörkade fält används inte i denna körning men kan komma att bli aktuella vid senare beställningar.

Nyinsättning:

Individ expedieras produkt och har inte expedierats den 36 månader bakåt i tiden

Tid för analys av tidigare behandlingar:

24 eller 36 månader

Uppdelning tidsrymd:

Månad

Uppdelning geografi:

Landsting där individen är folkbokförd vid tillfället för nyinsättning.

Studiestart:

Januari 2009

Fråga 1:

Hur många individer nyinsattes på produkterna i tabell ovan (produkt) under en specifik tidsrymd. Vilka tidigare behandlingar (se tabell tidigare behandling) hade de expedierats?

Fråga 2:

Hur många individer totalt expedierades produkten under samma tidsrymd?

**Definition av förskrivning inom begränsning**

Inom begränsning:

Alla med tidigare behandling [grundanalys: 36 månader, kortare tid: 24 månader] med insulin (A10A), metformin (A10BA02, A10BD05) eller sulfonureider (A10BB), [samt även tidigare behandling med annat begränsat alternativ enligt tabell *produkt* ovan, innan

[Skriv text]



nyinsättning i fråga 1, det innebär således att om man satts in på t.ex. Januvia två år tidigare så bedöms förskrivning av t.ex. Victoza vid ett senare tillfälle vara inom begränsning även om det bara föregicks av Januvia, bakgrunden till detta är att vi inte i analysen vet hur förskrivningen såg ut innan den "ursprungliga Januviainsättningen"].

**Beskrivning av svagheter i analys**

Begränsningen inkluderar patienter där användning av förstahandsalternativen inte anses lämplig. Det blir därför svårt att identifiera en tydlig målnivå.





## Insulin glargin & detemir (Lantus & Levemir)

### Bakgrund:

De långverkande insulinanalogerna Lantus och Levemir har en subventionsbegränsning som lyder: "Läkemedlet ingår i läkemedelsförmånerna vid behandling av typ 2-diabetes endast för patienter där annan insulinbehandling inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier". Läkemedlen är även godkända för behandling av diabetes typ 1. Besluten började gälla 2010-03-01.

Det har tidigare studerats om långverkande insulinanaloger sätts in efter annan insulinbehandling (<http://nepi.net/100901-NEPI-rapport-diabetesmedel.htm>). Följsamheten till begränsningen tycks i den studien vara cirka 70 procent vid nyinsättningar. Vid analysen utförd av NEPI används ålder >45 år som markör för diabetes typ 2, i andra studier har tidigare behandling med perorala diabetesläkemedel används som markör.

### Försäljning:

SEK inkl moms maj 2014 tom april 2015

ATC		Förskrivning	Slutenvård	Öppenvård - rekvisition
<b>A10AE04</b>	<b>AUP</b>	232 000 581	2 484 301	107 846
- insulin, glargin	<b>Förmån</b>	230 802 660	0	0
<b>A10AE05</b>	<b>AUP</b>	78 728 329	638 941	25 644
- insulin, detemir	<b>Förmån</b>	78 621 287	0	0

### Beställning läkemedelsregistret:

#### 1. Produkt

Produkt	Produktnamn	Substans	ATC-kod
1	Lantus	Insulin glargin	A10AE04
2	Levemir	Insulin detemir	A10AE05
3	Tresiba	Insulin degludek	A10AE06

Produkt kan identifieras via juställig ATC då det inte finns andra produkter med samma ATC. Produkt anges inte som nummer i tabell utan som ATC-kod

#### 2. Tidigare behandlingar

ATC	Förklaring
A10AA	Insuliner och analoger
A10AB	Insuliner och analoger för injektion, snabbverkande
A10AC	Insuliner och analoger för injektion, medellångverkande
A10AD	Insuliner och analoger för injektion, medellångverkande med snabb insättande verkan
A10B	Blodglukossänkande medel, exkl. insuliner
A10AE04	Insulin glargin
A10AE05	Insulin detemir
A10AE06	Insulin degludek

Produkter/produktgrupper kan identifieras på angiven ATC nivå.



Nyinsättning:

Individ expedieras produkt och har inte expedierats den 36 månader bakåt i tiden

Tid för analys av tidigare behandlingar:

24 eller 36 månader

Uppdelning tidsrymd:

Månad

Uppdelning geografi:

Landsting där individen är folkbokförd vid tillfället för nyinsättning.

Studiestart:

januari 2009

Fråga 1:

Hur många individer nyinsattes på produkterna i tabell ovan (produkt) under en specifik tidsrymd. Vilka tidigare behandlingar enligt ovan (tabell tidigare behandling) hade de expedierats?

Fråga 2:

Hur många individer totalt expedierades produkten under samma tidsrymd?

**Definition av förskrivning inom begränsning**

Inom begränsning:

Användning vid typ I diabetes. Definition av insättningar vid typ I diabetes: patient har inte expedierats blodglukossänkande medel, exkl. insuliner (A10B) tidigare [36 månader]. Vid typ II diabetes: De individer med tidigare behandling [grundanalys: 36 månader, kortare tid: 24 månader] med medellångverkande insulin (A10AC el. A10AD) samt även tidigare behandling med långverkande insulin (A10AE) [se resonemang för Januvia/Victoza ovan].

**Beskrivning av svagheter i analys**

Företaget som marknadsför Lantus har i en kommentar på underlaget lyft att TLV i samband med genomgången av läkemedel vid diabetes bedömde att "till patienter som behöver hjälp med sin injicering så framstår de långverkande insulinanalogerna som kostnadseffektiva". Vilket också av företaget anges motsvara liknande resonemang i Socialstyrelsen nationella riktlinjer för diabetesvården. En uppskattning av storleken på denna grupp har inte redovisats. Om gruppen är stor påverkar detta en bedömning av vad som är att betrakta som en rimlig målnivå för användningen av Lantus inom subventionsbegränsningen.



## Rosuvastatin & ezetimib (Crestor & Ezetrol)

### Bakgrund:

I samband med TLVs omprövningar av läkemedel vid höga blodfetter fick läkemedlen Crestor, Lipitor och Ezetrol begränsningar av subventionen till andrahandsanvändning efter simvastatin. Därefter har patentet för Lipitor (atorvastatin) löpt ut och Lipitors begränsning har tagits bort. Begränsningen för Crestor lyder: "subventioneras vid nyinsättning bara om generiskt simvastatin har provats och patienten inte har nått behandlingsmålet". Begränsningen för Ezetrol lyder: "subventioneras om generiskt simvastatin har provats och patienten inte har uppnått behandlingsmålet, eller om det konstateras att patienten inte tål statiner." Besluten började gälla 2009-06-01.

Det har tidigare studerats hur ofta Crestor och Ezetrol sätts in efter simvastatin (<http://nepi.net/res/dokument/NEPI-rapport-blodfettsaenkande-behandling-och-TLV-20100601.pdf>). Följsamheten till begränsningen tycks i den studien vara cirka 70 procent för Crestor och närmare 80 procent för Ezetrol vid nyinsättningar.

### Försäljning:

SEK inkl moms maj 2014 tom april 2015

ATC		Förskrivning	Slutenvård	Öppenvård - rekvisition
<b>C10AA07</b>	<b>AUP</b>	125 910 037	553 630	74 136
- rosuvastatin	<b>Förmån</b>	90 761 804	0	0
<b>C10AX09</b>	<b>AUP</b>	93 058 569	387 921	18 679
- ezetimib	<b>Förmån</b>	69 425 326	0	0

### Beställning läkemedelsregistret:

#### 2. Produkt

Produkt	Produktnamn	Substans	ATC-kod
1	Crestor	Rosuvastatin	C10AA07
2	Ezetrol	Ezetimib	C10AX09

Produkt kan identifieras via sjuställig ATC då det inte finns andra produkter med samma ATC. Produkt anges inte som nummer i tabell utan som ATC-kod

#### 2. Tidigare behandlingar

ATC	Substans
C10AA01	Simvastatin
C10AA03	Pravastatin
C10AA04	Fluvastatin
C10AA05	Atorvastatin
C10AA07	Rosuvastatin
C10AX09	Ezetimib

Produkter/produktgrupper kan identifieras på angiven ATC nivå.



Nyinsättning:

Individ expedieras produkt och har inte expedierats den 36 månader bakåt i tiden

Tid för analys av tidigare behandlingar:

24 eller 36 månader

Uppdelning tidsrymd:

Månad

Uppdelning geografi:

Landsting där individen är folkbokförd vid tillfället för nyinsättning.

Studiestart:

Januari 2009

Fråga 1:

Hur många individer nyinsattes på produkterna i tabell ovan (produkt) under en specifik tidsrymd. Vilka tidigare behandlingar enligt ovan (tabell tidigare behandling) hade de expedierats?

Fråga 2:

Hur många individer totalt expedierades produkten under samma tidsrymd?

**Definition av förskrivning inom begränsning**

Inom begränsning:

Patienter som tidigare behandlats [grundanalys: 36 månader, kortare tid: 24 månader] med statin (C10AA01 -03, 04, 05 el. -07) eller ezetimib (C10AX09) [bredare definition än begränsning - atorvastatin och pravastatin tillhandahålls nu som generika, för rosuvastatin och ezetimib - se resonemang för Januvia/Victoza ovan].

**Beskrivning av svagheter i analys**

Analysmetoden eller begränsningstexten leder inte till några stora problem att bedöma vilket som är ett rimligt mål för andelen patienter som bör få läkemedlen inom begränsningen enligt analysen.



## Bupropion & agomelatin (Voxra & Valdoxan)

### Bakgrund:

TLV har fattat positiva subventionsbeslut för läkemedlen Voxra och Valdoxan. De har ett högre pris än andra alternativ och ingår i läkemedelsförmånerna "endast som ett andrahandsmedel för patienter som på grund av biverkningar inte tolererat och därmed inte nått behandlingsmålet med SSRI eller annat läkemedel mot depression."

Subventionsbeslut fattades för Voxra och Valdoxan 2008-06-28 respektive 2010-10-28.

Cymbalta är ett annat antidepressivt läkemedel med begränsad subvention. Följsamheten till Cymbaltas begränsning har analyserats i samband med en omprövning av läkemedlet (dnr 187/2012). Efter omprövningen kompliceras vidare analyser av att läkemedlet även används vid neuropatisk smärta, där ingen begränsning längre föreligger.

### Försäljning:

SEK inkl moms maj 2014 tom april 2015

ATC		Förskrivning	Slutenvård	Öppenvård - rekvisition
<b>N06AX12</b>	<b>AUP</b>	77 627 861	849 699	218 743
- bupropion	<b>Förmån</b>	56 287 763	0	0
<b>N06AX22</b>	<b>AUP</b>	22 884 783	337 739	55 988
- agomelatin	<b>Förmån</b>	18 306 446	0	0

### Beställning läkemedelsregistret

#### 1. Produkt

Produkt	Produktnamn	Substans	ATC-kod	kommentar
1	Voxra	Bupropion	N06AX12	Ej produktnamn som börjar på "Zyb" eller "Bupropion Pa"
2	Valdoxan	Agomelatine	N06AX22	

Valdoxan kan identifieras via sjuställig ATC då det inte finns andra produkter med samma ATC. Bupropion ingår som aktiv substans förutom i Voxra också i rökavvänjningsmedlet Zyban och Voxra (samt paralleller) angavs tidigare på varunummernivå. Voxran kan identifieras via sjuställig ATC om man samtidigt kan filtrera bort produkterna med namn Zyban och Bupropion Paranova. Detta kompliceras dock av avregistreringar och varunummerbyten.

#### 2. Tidigare behandlingar

ATC	Förklaring
N06AA04	Klomipramin
N06AA09	Amitriptylin
N06AA10	Nortriptylin
N06AA21	Maprotilin
N06AB	SSRI
N06AF	MAO-hämmare, ickeselektiva
N06AG	MAO-hämmare, selektiva



N06AX03	Mianserin
N06AX11	Mirtazapin
N06AX12	Bupropion
N06AX16	Venlafaxin
N06AX18	Reboxetin
N06AX21	Duloxetin
N06AX22	Agomelatin

Produkter/produktgrupper kan identifieras på angiven ATC nivå.

Nyinsättning:

Individ expedieras produkt och har inte expedierats den 36 månader bakåt i tiden

Tid för analys av tidigare behandlingar:

24 eller 36 månader

Uppdelning tidsrymd:

Månad

Uppdelning geografi:

Landsting där individen är folkbokförd vid tillfället för nyinsättning.

Studiestart:

Januari 2009

Fråga 1:

Hur många individer nyinsattes på produkterna i tabell ovan (produkt) under en specifik tidsrymd. Vilka tidigare behandlingar enligt ovan (tabell tidigare behandling) hade de expedierats?

Fråga 2:

Hur många individer totalt expedierades produkten under samma tidsrymd?

**Definition av förskrivning inom begränsning**

Inom begränsning:

Patienter som tidigare behandlats [grundanalys: 36 månader, kortare tid: 24 månader] med annat antidepressivt läkemedel enligt tabell tidigare behandling, dock ej amitriptylin [men inklusive Voxra och Valdoxan – se resonemang Januvia/Victoza].

**Beskrivning av svagheter i analys**

Analysmetoden eller begränsningstexten leder inte till några stora problem att bedöma analysresultatet. I vissa fall är det möjligt att SSRI har inletts inom slutenvården och sedan bytts till andrahandsalternativ innan utskrivning. Denna felkälla analyserades närmare i samband med en omprövning av det antidepressiva läkemedlet Cymbalta (187/2012). Det fel som kan uppkomma av att information om läkemedelsanvändning i slutenvården saknas bedömdes då som begränsad.

[Skriv text]



Företaget har framhållit att en annan felkälla vid analys av bupropion kan vara att bupropion sätts in som kombination till SSRI direkt.



## Oxikodon /Naloxon (Targiniq)

### Bakgrund:

TLV fattade positivt subventionsbeslut (2010-10-05 för läkemedlet) för Targiniq. Läkemedlets subvention är begränsad till "patienter som redan behandlas med oxikodon och trots pågående laxativ behandling har besvärande förstoppning."

### Försäljning:

SEK inkl moms maj 2014 tom april 2015

ATC		Egenvård	Förskrivning	Slutenvård	Öppenvård - rekvisition
A06AA - mjukgörare	AUP	915 360	1 553 027	367 834	11 875
	Förmån	0	946 690	0	0
A06AB - tarmirriterande medel	AUP	35 378 150	18 310 283	1 249 546	119 267
	Förmån	0	8 575 544	0	0
A06AC - bulkbildande	AUP	29 700 895	47 261 373	191 921	33 763
	Förmån	0	25 078 979	0	0
A06AD - osmotiskt aktiva	AUP	36 183 439	145 208 237	7 613 740	237 459
	Förmån	0	76 520 936	0	0
A06AG - klymsma	AUP	41 712 295	28 058 625	7 197 228	974 137
	Förmån	0	20 865 860	0	0
A06AH - perifera opioidreceptorantagon	AUP	0	558 462	1 202 155	332
	Förmån	0	542 249	0	0
A06AX - övriga medel	AUP	1 072 324	6 986 630	230 673	5 835
	Förmån	0	4 950 536	0	0
N02AA01 - morfin	AUP	0	42 726 041	19 611 485	385 113
	Förmån	0	30 467 990	0	0
N02AA05 - oxikodon	AUP	0	126 379 317	14 489 991	560 043
	Förmån	0	92 137 617	0	0
N02AA55 - oxikodon, kombi	AUP	0	18 699 729	3 769 952	42 722
	Förmån	0	14 286 240	0	0

### Beställning läkemedelsregistret:

#### 1. Produkt

Produkt	Produktnamn	Substans	ATC-kod
1	Targiniq	Naloxon, Oxikodon	N02AA55

Produkten kan identifieras via sjuställig ATC då det inte finns andra produkter med samma ATC.

[Skriv text]





## 2. Tidigare behandlingar

ATC	Förklaring
N02AA01	Morfin
N02AA05	Oxikodon
A06AA	Mjukgörande medel
A06AB	Tarmirriterande medel
A06AC	Bulkmedel
A06AD	Osmotiskt aktiva medel
A06AG	Klyksma
A06AH	Perifera opioidreceptorantagonister
A06AX	Övriga medel

Produkter/produktgrupper kan identifieras på angiven ATC nivå.

### Nyinsättning:

Individ expedieras produkt och har inte expedierats den 36 månader bakåt i tiden

### Tid för analys av tidigare behandlingar:

6 eller 12 månader

### Uppdelning tidsrymd:

Månad

### Uppdelning geografi:

Landsting där individen är folkbokförd vid tillfället för nyinsättning.

### Studiestart:

Januari 2011

### Fråga 1:

Hur många individer nyinsattes på produkterna i tabell ovan (produkt) under en specifik tidsrymd. Vilka tidigare behandlingar enligt ovan (tabell tidigare behandling) hade de expedierats?

### Fråga 2:

Hur många individer totalt expedierades produkten under samma tidsrymd?

## **Definition av förskrivning inom begränsning**

Inom begränsning:

[Skriv text]



Patienter som tidigare [grundanalys: 12 månader, kortare tid: 6 månader] behandlats med (oxikodon eller morfin) och laxantia (dock ej bulkmedel<sup>1</sup>) enligt tabell tidigare behandling ovan.

### Beskrivning av svagheter i analys

En bedömning av analysresultatet försvåras framförallt av två faktorer: initial behandling inom slutenvård samt användning av laxantia via egenvård.

#### *Slutenvård*

Det är möjligt att en andel av de patienter som expedieras Targiniq har behandlats med oxikodon eller morfin inom slutenvården och fått förstoppning trots laxativ behandling. Om dessa sedan förskrivs Targiniq kommer denna användning av registreras som utanför subventionsbegränsningen. Det finns en stor användning av både oxikodon och morfin inom slutenvården (se försäljning ovan). Det har också angivits av Targiniq förskrivs som korttidsbehandling efter kirurgi.

#### *Egenvård*

Det är möjligt att vissa av de patienter som behandlas med oxikodon upplever förstoppning och då använder laxantia från egenvårdsköp på apotek. Förskrivare som får den informationen kan välja att sätta in Targiniq. Den användningen är inom begränsningen men kommer i analysen att framstå som utanför begränsningen.

Trots dessa svagheter i analysen väljer TLV att publicera en jämförelse av hur förskrivning inom subventionsbegränsningen varierar mellan enskilda landsting. Detta eftersom det finns en negativ korrelation mellan antalet patienter (per tusen innevånare) som sätts in på behandling och hur stor andel av dessa som uppfyller subventionskriterierna enligt analysen. Det vill säga, ökad användning tycks vara korrelerad med att produkten används utanför subventionsbegränsningen. Samtidigt finns det inga tecken på att felkällor i analysen skulle samvariera med andelen insatta inom begränsningen. Andelen av försäljningen av laxantia som sker via egenvård tycks inte korrelera med andelen nyinsatta på Targiniq inom begränsningen.

Givet svagheterna i analysen är det samtidigt viktigt att notera att det inte är rimligt att förvänta sig en andel inom begränsningen som närmar sig de som observeras för till exempel diabetesläkemedlen. Med nuvarande analys är det sannolikt inte möjligt att uppnå detta även vid en hög efterlevnad av subventionsbegränsningen från förskrivaren. Företaget som marknadsför produkten har utöver argumenten som beskrivs ovan också framfört att den tidsrymd som tidigare behandling hämtas in för (12 månader) är för kort. Detta då flera patienter kan ha prövat oxikodon tidigare. TLV:s bedömning är dock att det resonemanget inte stöds av lydelsen av subventionsbegränsningen som gäller pågående behandling. Snarare kan en kortare tidsrymd vara mer korrekt.

---

<sup>1</sup> Bulkmedel i form av fiber är kontraindicerade vid obstruktiva tillstånd och obstipation orsakad av starka opiater



## Tapentadol (Palexia Depot)

### Bakgrund:

Läkemedlet Palexias subvention är begränsad till "patienter med svår långvarig smärta som provat, men inte tolererat, en stark opioid och avbrutit behandlingen.". Subventionsbeslut fattades 2011-06-10.

### Försäljning:

SEK inkl moms maj 2014 tom april 2015

ATC		Förskrivning	Slutenvård	Öppenvård - rekvisition
N02AA01	AUP	42 726 041	19 611 485	385 113
- morfin	Förmån	30 467 990	0	0
N02AA03	AUP	5 028 457	7 310 248	4 912
- hydromorfon	Förmån	4 787 469	0	0
N02AA05	AUP	126 379 317	14 489 991	560 043
- oxikodon	Förmån	92 137 617	0	0
N02AA51	AUP		33 440	
- morfin, kombinationer	Förmån		0	
N02AA55	AUP	18 699 729	3 769 952	42 722
- oxikodon, kombinationer	Förmån	14 286 240	0	0
N02AA59	AUP	106 742 807	886 705	459 890
- kodein, kombinationer exkl...	Förmån	55 951 398	0	0
N02AAÖÖ	AUP	161 127	69 011	878
- naturliga opiumalkaloider...	Förmån	153 497	0	0
N02AB01	AUP	6 415 973	6 406 305	189 433
- ketobemidon	Förmån	5 226 880	0	0
N02AB02	AUP	236 325	526 741	20 871
- petidin	Förmån	161 001	0	0
N02AB03	AUP	39 512 733	9 255 964	163 787
- fentanyl	Förmån	33 615 281	0	0
N02AE01	AUP	125 778 816	3 055 071	524 970
- buprenorfin	Förmån	101 997 761	0	0
N02AG01	AUP	9 932 181	1 760 020	48 152
- morfin och spasmolytika	Förmån	6 168 623	0	0
N02AG02	AUP	1 354 590	42 398	7 074
- ketobemidon och spasmolytika	Förmån	437 132	0	0
N02AX06	AUP	10 262 183	298 996	4 078
- tapentadol	Förmån	9 033 220	0	0

### Beställning läkemedelsregistret:

#### 1. Produkt

Produkt	Produktnamn	Substans	ATC-kod
1	Palexia Depot	Tapentadol	N02AX06

Produkten kan identifieras via sjuställig ATC då det inte finns andra produkter med samma ATC.

[Skriv text]



## 2. Tidigare behandlingar

ATC	Förklaring
N02AA01	Morfin
N02AA03	Hydromorfon
N02AA05	Oxikodon
N02AA55	Oxykodon, kombinationer
N02AB01	Ketobemidon
N02AB02	Petidin
N02AB03	Fentanyl
N02AE01	Buprenorfin
N02AG02	Ketobemidon och spasmolytika

Produkter/produktgrupper kan identifieras på angiven ATC nivå.

### Nyinsättning:

Individ expedieras produkt och har inte expedierats den 36 månader bakåt i tiden

### Tid för analys av tidigare behandlingar:

6 eller 12 månader

### Uppdelning tidsrymd:

Månad

### Uppdelning geografi:

Landsting där individen är folkbokförd vid tillfället för nyinsättning.

### Studiestart:

Augusti 2011

### Fråga 1:

Hur många individer nyinsattes på produkterna i tabell ovan (produkt) under en specifik tidsrymd. Vilka tidigare behandlingar enligt ovan (tabell tidigare behandling) hade de expedierats?

### Fråga 2:

Hur många individer totalt expedierades produkten under samma tidsrymd?

## **Definition av förskrivning inom begränsning**

Inom begränsning:

Patienter som tidigare [grundanalys: 12 månader, kortare tid: 6 månader] behandlats med starka opioider [enligt lista tidigare behandlingar, men ej kodein (N02AA59)].

## **Beskrivning av svagheter i analys**

En bedömning av analysresultatet försvåras framförallt av att patienter kan ha provat en opioid i samband med slutenvård och fått biverkningar av denna. Om läkaren därefter förskriver Palexia Depot kommer insättningen att registreras som utanför begränsningen i

[Skriv text]



analysen medan den egentligen inte är det. Den variation mellan landstingen som observeras kan delvis bero på skillnader i hur läkemedlen används inom slutenvården. Palexia Depot samt det stora antalet läkemedel som är förstahandsalternativ i analysen är dock framförallt öppenvårdsläkemedel och det är TLVs bedömning att variationen i större utsträckning avspeglar vart i behandlingstrappan Palexia Depot används i de olika landstingen.

Företaget som marknadsför produkten har framhållit att den tidsperiod inom vilken tidigare behandlingar analyseras är för kort för att reflektera sjukdomsförloppet vid kronisk smärta. Man anser snarare att en så lång tidsperiod som möjligt bör användas. TLV gör dock bedömningen att det av lydelsen i begränsningstexten framgår att Palexia depot förväntas sättas in direkt efter att patienten avbrutit behandling med en stark opioid.



## Treprostinil (Remodulin)

### Bakgrund:

TLV fattade positivt subventionsbeslut för läkemedlet Remodulin (2006-10-06) vars godkända indikation är "behandling av idiopatisk eller familjär pulmonell hypertension (PAH)". Läkemedlens subvention är begränsad till "endast vid behandling av patienter som tidigare behandlats med Revatio (sildenafil), Tracleer (bosentan) och Ventavis (iloprost) men där dessa läkemedel inte haft önskad effekt."

### Försäljning:

SEK inkl moms maj 2014 tom april 2015

ATC		Förskrivning	Slutenvård	Öppenvård - rekvisition
<b>B01AC21</b>	<b>AUP</b>	44 688 810	2 983 534	0
- treprostinil	<b>Förmån</b>	44 655 376	0	0
<b>B01AC11</b>	<b>AUP</b>	4 445 367	2 969 757	0
- iloprost	<b>Förmån</b>	4 435 770	0	0
<b>C02KX01</b>	<b>AUP</b>	90 289 833	1 698 586	0
- bosentan	<b>Förmån</b>	89 834 014	0	0
<b>C02KX02</b>	<b>AUP</b>	25 894 180	442 764	0
- ambrisentan	<b>Förmån</b>	25 767 856	0	0
<b>G04BE03</b>	<b>AUP</b>	153 247 495	1 758 356	139 699
- sildenafil	<b>Förmån</b>	26 975 335	0	0
<b>G04BE08</b>	<b>AUP</b>	143 160 463	74 989	175 068
- tadalafil	<b>Förmån</b>	4 960 440	0	0

### Beställning läkemedelsregistret:

#### 1. Produkt

Produkt	Produktnamn	Substans	ATC-kod
1	Remodulin	Treprostinil	B01AC21

Produkten kan identifieras via sjuställig ATC då det inte finns andra produkter med samma ATC.

#### 2. Tidigare behandlingar

ATC	Förklaring	Kommentar
G04BE03	Sildenafil	Endast med förmån
G04BE08	Tadalafil	Endast med förmån
B01AC11	Iloprost	
C02KX01	Bosentan	
C02KX02	Ambrisentan	

Tidigare behandlingar kan identifieras på ATC nivå. Dock så ska ej Viagra och Cialis samt generiska alternativ till dessa ingå som tidigare behandling. Dessa förskrivs utan förmån, eventuellt kan man enbart inkludera sildenafil och tadalafil med förmån som tidigare behandling.



Nyinsättning:

Individ expedieras produkt och har inte expedierats den 36 månader bakåt i tiden

Tid för analys av tidigare behandlingar:

24 eller 36 månader

Uppdelning tidsrymd:

Månad

Uppdelning geografi:

Landsting där individen är folkbokförd vid tillfället för nyinsättning.

Studiestart:

Januari 2009

Fråga 1:

Hur många individer nyinsattes på produkterna i tabell ovan (produkt) under en specifik tidsrymd. Vilka tidigare behandlingar enligt ovan (tabell tidigare behandling) och som expedierats med förmån hade de expedierats?

Fråga 2:

Hur många individer totalt expedierades produkten under samma tidsrymd?

**Definition av förskrivning inom begränsning**

Inom begränsning:

Patienter som tidigare behandlats [grundanalys: 36 månader, kortare tid: 24 månader] med något av alternativen i tabell ovan (tidigare behandlingar). Detta är en inkluderande bedömning som beror på att data endast finns tillgänglig för expeditioner 3 år bak i tiden.

**Beskrivning av svagheter i analys**

Det totala antalet nyinsättningar under ett år är cirka 14 stycken. Resultatet blir därför mycket känsligt för eventuella slumpvariationer. Iloprost har också en stor användning inom slutenvården, vilket kan leda till att dess användning inte registreras i analysen. Med ett antagande att dessa variabler är jämnt fördelade över tid kan utvecklingen över tid vara intressant att följa för hur läkemedlets användning förändras.



## Mirabegron (Betmiga)

### Bakgrund:

TLV fattade ett positivt subventionsbeslut för läkemedlet Betmiga den 2013-05-22. Läkemedlet är ett alternativ till antikolinerga läkemedel vid trängningsinkontinens, men har en annan verkningsmekanism. Läkemedlets subvention är begränsad till "patienter som provat men inte tolererar antikolinergika".

Trängningsinkontinens förekommer främst från medelåldern och uppåt i ålder. De aktuella antikolinerga läkemedlen (ATC G04BD) anges som preparat som bör undvikas att användas hos personer som är 75 år eller äldre (Socialstyrelsen 2010)<sup>2</sup> men samtidigt har det i en systematisk översikt av litteraturen för behandling av urininkontinens hos äldre och sköra äldre fastställts att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om antikolinerga läkemedel mot överaktiv blåsa påverkar kognitiva funktioner (SBU-rapport 2013)<sup>3</sup>. En analys av efterlevnad av subventionsbegränsningen bör därför exkludera den patientgruppen.

### Beställning läkemedelsregistret:

#### 1. Produkt

Produkt	Produktnamn	Substans	ATC-kod
1	Betmiga	mirabegron	G04BD12

Produkt kan identifieras via sjuställig ATC då det inte finns andra produkter med samma ATC. Produkt anges inte som nummer i tabell utan som ATC-kod.

#### 2. Tidigare behandlingar

ATC	Förklaring
G04BD04	Oxybutynin
G04BD07	Tolterodin
G04BD08	Solifenacin
G04BD10	Darifenacin
G04BD11	Fesoterodin

Produkter/produktgrupper kan identifieras på angiven ATC nivå.

#### Nyinsättning

Individ expedieras produkt och har inte expedierats den 36 månader bakåt i tiden

<sup>2</sup> Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre 2010:

<http://www.socialstyrelsen.se/lists/artikelkatalog/attachments/18085/2010-6-29.pdf>

<sup>3</sup> Behandling av urininkontinens hos äldre och sköra äldre. En systematisk litteraturöversikt. SBU-rapport. Oktober 2013 (preliminär version webbpublicerad 2013-10-08).

[http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/SBU\\_Urininkontinens\\_2013\\_219\\_smf.pdf](http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/SBU_Urininkontinens_2013_219_smf.pdf)





Tid för analys av tidigare behandlingar

12 månader eller 36 månader

Uppdelning tidsrymd:

Månad

Uppdelning geografi:

Landsting där individen är folkbokförd vid tillfället för nyinsättning.

Uppdelning ålder:

Ålder vid den månad nyinsättning sker: över 74 år alternativt 74 år eller yngre .

Studiestart:

Juni 2013

Fråga 1:

Hur många individer uppdelat på ålder nyinsattes på produkten under en specifik tidsrymd?  
Vilka tidigare behandlingar (se tabell tidigare behandling) hade de expedierats?

Fråga 2:

Hur många individer totalt expedierades produkten under samma tidsrymd, det vill säga inom/utom förmån samt alla åldrar?

**Definition av förskrivning inom begränsning**

Inom begränsning:

Patienter som tidigare behandlats [grundanalys: 36 månader, kortare tid: 24 månader] med något av alternativen i tabell ovan (tidigare behandlingar). Patienter som är äldre än 74 år vid nyinsättning.

**Beskrivning av svagheter i analys**

Utformningen av begränsningstexten i kombination med rekommendationer om försiktighet vid användning av antikolinergika hos äldre leder till svårigheter att definiera vilken som är en rimlig målnivå för efterlevnaden till subventionsbegränsningen.

**TLV**