

SÖKANDE

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135, 6 tr
167 51 Bromma

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan om att Colpermin, hårda enterokapslar, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

Tillotts Pharma AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs enligt följande tabell.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Colpermin®	Enterokapsel, hård	187 mg	100 st	533290	255,00

UTREDNING I ÄRENDET

”Irritable bowel syndrome” (IBS) är en funktionell mag-tarmsjukdom som kännetecknas av obehag och smärta i buken i kombination med avföringsrubbingar. IBS har buksmärta som huvudsymtom och skiljer sig på detta sätt från vanlig funktionell förstoppning och diarré. Symtomen går ofta i skov och är i perioder mer uttalade, medan de i andra perioder kan vara lindriga eller helt frånvarande.

Colpermin är ett växtbaserat läkemedel som innehåller pepparmyntsolja och är avsett för symtomlindring vid lindriga krampstillstånd i magtarmkanalen, flatulens (gasanspänning med efterföljande gasavgång) och buksmärta, i synnerhet hos patienter med IBS. Colpermins verkningsmekanism är inte känd i detalj. Flera studier tyder på att pepparmyntsolja som ges intraluminalt (i magsäck eller kolon) eller oralt (genom munnen) har en spasmolytisk (kramplösande) effekt på glatt muskulatur i mag-tarmkanalen.

Colpermin är avsett för vuxna och barn från åtta års ålder. Den rekommenderade dosen för vuxna är en till två kapslar tre gånger dagligen tills symtomen gått över, vilket enligt produktresumén normalt sker inom en till två veckor. Under perioder med mer ihållande symtom kan behandlingen med Colpermin fortsättas i högst tre månader per behandlingsomgång.

Colpermin anses tillhöra läkemedelsgruppen spasmolytika. Inom läkemedelsgruppen spasmolytika finns Papaverin APL (Apotek Produktion & Laboratorier AB) som lagerberedning inom läkemedelsförmånerna och används vid behov för behandling av IBS-relaterad buksmärta.

Det saknas nationella riktlinjer för behandling av IBS i Sverige. TLV har identifierat 14 olika regionala behandlingsrekommendationer för buksmärta vid IBS. Dessa varierar till viss del avseende vilka läkemedel som rekommenderas. Bland de rekommenderade läkemedlen ingår spasmolytika (såsom papaverin och Colpermin), antidepressiva läkemedel (såsom amitriptylin och selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI) samt paracetamol och Iberogast. Vid behandling av IBS är målsättningen att hjälpa patienter hantera och lindra symtomen.

Enligt behandlingsrekommendationer för IBS från region Stockholm samt Västra Götalandsregionen utgör patientinformation, livstilsåtgärder och kostbehandling det första steget vid behandling av IBS. Vid fortsatta besvär kan symtomlindrande farmakologisk behandling vara aktuellt. Valet av läkemedel skiljer sig åt beroende på vilket symtom som är dominerande hos patienten: buksmärta, förstoppning, diarré eller gaser. Region Stockholms vårdprogram för IBS anger att Colpermin kan användas ”under besvärliga perioder” och att antidepressiva läkemedel som exempelvis amitriptylin kan ges vid ”mer uttalade symtom”. I

2409/2023

rekommendationerna från region Västerbotten, Dalarna, Gävleborg och Kronoberg framgår att amitriptylin kan ges i andra eller tredje hand, efter papaverin, Colpermin, Iberogast eller paracetamol.

Enligt en av TLV:s anlitate experter är Colpermin det läkemedel som erbjuds i första hand till patienter med skovvisa besvär av buksmärta. Denna expert uppger vidare att tröskeln för att skriva ut amitriptylin är högre än för Colpermin, varvid det inte skrivs ut på första försöket till patienter med IBS som har skovvisa besvär med buksmärta, utan erbjuds till patienter som har mer konstanta buksmärtor. Vidare uppger experten att Colpermin och papaverin fortsatt är på samma steg i behandlingstrappan för IBS. TLV:s andra expert uppger att amitriptylin erbjuds i första hand om skoven är någorlunda frekventa. Denna expert uppger vidare att papaverin är det läkemedel som erbjuds i första hand om patienten önskar vidbehovsbehandling medan amitriptylin används kontinuerligt och uppnår sin effekt först efter några veckors behandling.

I den tidigare utredningen av Colpermin (dnr 3106/2018) bedömde TLV att Egazil och Papaverin var relevanta jämförelsealternativ till Colpermin. Sedan 2018 har både Egazil och Papaverin avregistrerats och utträtt ur läkemedelsförmånerna. Papaverin finns sedan januari 2023 tillgängligt som extemporeläkemedel och sedan september 2023 som lagerberedning inom läkemedelsförmånerna (dnr 2694/2023) till ett pris som är cirka 14,5 gånger högre än det tidigare fastställda priset, innan läkemedlet avregistrerades.

Företaget har i sin ansökan uppgett att lågdosbehandling med amitriptylin är relevant jämförelsealternativ till Colpermin. Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ utifrån att tillgång till spasmolytika (kramplösande läkemedel) saknas och att amitriptylin är det läkemedel som ges på nästa steg i behandlingstrappan. Vidare uppger företaget med stöd av utlåtande av deras experter att amitriptylin är en möjlig behandling efter att enbart rådgivning har misslyckats.

Företaget har under handlägningsprocessen även uppgett att Papaverin APL i form av lagerberedning kan utgöra ett relevant jämförelsealternativ till Colpermin. Detta eftersom papaverin kommer på samma steg i behandlingstrappan som Colpermin samt är det enda andra tillgängliga läkemedlet inom gruppen spasmolytika i Sverige idag.

Företaget har lämnat in en metaanalys till stöd för den kliniska effekten av Colpermin gentemot placebo. Enligt företaget visar metaanalysen att pepparmyntsolja leder till en signifikant minskning av globala IBS-symtom och buksmärta hos patienter med IBS. Företaget har även kommit in med en indirekt jämförelse i form av en nätverksmetaanalys där effekten av pepparmyntsolja jämförs med effekten av tricykliska antidepressiva läkemedel, inklusive amitriptylin. Företaget antar, med stöd av nätverksmetaanalysen, att den kliniska effekten är jämförbar mellan Colpermin och amitriptylin.

Ansökt pris för Colpermin är 305,90 kronor (AUP) för en förpackning om 100 tabletter i styrka 187 mg. Läkemedelskostnaden per patient och skov varierar mellan 64,24 kronor (tre kapslar per dag i sju dagar) till 1 651,86 kronor (sex kapslar per dag i tre månader), beroende på dosering och behandlingstid enligt Colpermins produktresumé.

Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaden för behandling med Colpermin (183,54 kronor per patient och år) jämförs med behandlingens kostnad (läkemedelskostnaden samt kostnader för tandläkarbesök) för amitriptylin. Företaget antar att 20 dagars behandling med Colpermin per patient och år (två

2409/2023

kurer om 10 dagar) ska jämföras med kontinuerlig lågdosbehandling med amitriptylin. Enligt företaget är behandling med Colpermin kostnadsbesparande jämfört med behandling med amitriptylin. Företaget har även kommit in med en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaden för Colpermin jämförs med läkemedelskostnaden för Papaverin APL. Enligt företaget är behandling med Colpermin kostnadsbesparande jämfört med behandling med Papaverin APL.

Företaget har, efter att TLV kommunicerat att "ingen behandling" preliminärt utgör relevant jämförelsealternativ till Colpermin, kommit in med en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaden för behandling med Colpermin (91,77 kronor per patient och skov) jämförs med ett vårdbesök hos dietistmottagning på 2 472 kronor. Företaget antar att "ingen behandling" motsvarar rådgivande vårdbesök, vilket utgör det första steget i behandlingstrappan. Företaget antar att när en patient upplever ett skov, söker de vård där kostnaden för ett samtal på dietistmottagningen är 2 472 kronor. Enligt företaget är behandling med Colpermin kostnadsbesparande i jämförelse med ingen behandling till en kostnad som är 2 380,23 kronor lägre, för en jämförbar till något bättre effekt än ingen behandling.

Företaget hänvisar även till en nederländsk studie där kostnadseffektiviteten för Colpermin studerats jämfört med placebo. Resultatet från den nederländska studien visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) skattas till cirka 113 200 kronor. Företaget framför att det är oklart hur väl patientpopulationen speglar den svenska IBS-populationen som kommer att bli aktuell för behandling med Colpermin.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. Kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. Det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen – att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader

2409/2023

och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

Svårighetsgrad

TLV har inte bedömt tillståndets svårighetsgrad eftersom det saknas förutsättningar för att landa i ett grundscenario baserat på befintligt underlag.

Relevant jämförelsealternativ

TLV bedömer att "ingen behandling" utgör relevant jämförelsealternativ till Colpermin. TLV baserar sin bedömning på de regionala behandlingsrekommendationerna för IBS som TLV tillfört ärendet, samt utlåtanden från TLV:s anlitade experter. TLV konstaterar att amitriptylin inte är godkänt för behandling av IBS, utan förskrivs till dessa patienter "off-label". Utredningen i ärendet ger inte stöd för att amitriptylin är det läkemedel som erbjuds i första hand för den patientgrupp som Colpermin är aktuell för. Detta eftersom amitriptylin ges till patienter med IBS som har någorlunda frekventa eller konstanta besvär med buksmärta medan Colpermin ges vid behov.

Baserat på regionala behandlingsrekommendationer och utlåtande från en av TLV:s kliniska experter konstaterar TLV att lagerberedningen Papaverin APL utgör ett kliniskt relevant behandlingsalternativ till Colpermin. TLV konstaterar att kostnaden för Papaverin APL i förhållande till den nytta det ger inte har bedömts enligt 15 § förmånslagen. Mot bakgrund av att det nuvarande priset för lagerberedningen Papaverin APL är cirka 14,5 gånger högre än priset för Papaverin innan det avregistrerades och utträdde ur läkemedelsförmånerna saknar TLV stöd för att anta att Papaverin APL är kostnadseffektivt. Papaverin APL kan således inte utgöra relevant jämförelsealternativ till Colpermin.

När det saknas behandlingsalternativ som är kliniskt relevanta och kostnadseffektiva kan jämförelsealternativet, enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar, vara "ingen behandling". Eftersom TLV inte kan jämföra Colpermin med vare sig amitriptylin eller Papaverin APL blir följden att endast ingen behandling återstår och därmed utgör relevant jämförelsealternativ till Colpermin. Jämförelsen mot "ingen behandling" avser en hypotetisk jämförelse.

Klinisk effekt

Metaanalysen till stöd för Colpermins kliniska effekt visar att behandling med pepparmyntsolja ger en signifikant minskning av globala IBS-symtom och minskning av buksmärta hos patienter med IBS jämfört med placebo. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att den kliniska effekten av pepparmyntsolja är bättre jämfört med placebo. TLV konstaterar att kvaliteten av evidensen i studien är låg och att osäkerheten avseende effekten av pepparmyntsolja på minskning av buksmärta hos patienter med IBS därför är hög.

Eftersom TLV bedömer att "ingen behandling" utgör relevant jämförelsealternativ till Colpermin har TLV endast utrett den relativa effekten mellan dessa två alternativ.

Hälsoekonomisk analys mot "ingen behandling"

TLV bedömer att företaget inte har visat att kostnaden för Colpermin är rimlig.

2409/2023

TLV konstaterar, likt företaget, att det är oklart om patientpopulationen i den nederländska studien speglar den svenska patientpopulationen med IBS som är avsedda för behandling med Colpermin. Eftersom företagens hälsoekonomiska analys inte har bearbetats till en svensk kontext och TLV inte har möjlighet att justera antaganden i den hälsoekonomiska analysen saknas det förutsättningar för TLV att ta ställning till om kostnaden för Colpermin är rimlig i relation till den nytta som behandlingen ger. Vad gäller företagens kostnadsjämförelse mot "ingen behandling" konstaterar TLV att företaget inte har kommit in med stöd för påståendet att behandling med Colpermin leder till uteblivet vårdbesök. TLV anser därmed att företaget inte har visat att behandling med Colpermin är kostnadsbesparande jämfört med ingen behandling.

Samlad bedömning

Sammantaget bedömer TLV att företaget inte har visat att kostnaderna för användning av Colpermin är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), docenten Gerd Lärvars, överläkaren Inge Eriksson, överläkaren Margareta Berglund Rödén, läkemedelschefen Maria Landgren, universitetslektorn Martin Henriksson och professorn Sofia Kälvevemark Sporrang. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Kimia Maleki. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Anna Eriksson, medicinska utredaren Anh Thu Nguyen Hoang och juristen Per Claesson deltagit.

Staffan Bengtsson

Kimia Maleki

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.