

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Colpermin (pepparmyntsolja)

Utvärderad indikation

Växtbaserat läkemedel avsett för symtomlindring vid lindriga kramptillstånd i magtarmkanalen, flatulens och buksmärta, i synnerhet hos patienter med colon irritabile, IBS (irritable bowel syndrome).

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Avslag**

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Colpermin, hårda enterokapslar, ATC-kod: A03AX15
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Patienter med lindriga krampstillstånd i magtarmkanalen, flatulens och buksmärta, i synnerhet patienter med IBS (irritable bowel syndrome).
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget uppskattar att omkring [-----] patienter skulle vara aktuella för behandling med Colpermin och uppskattar en fullskalig försäljning på [-----] kronor (AIP) per år.
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2024-01-30

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Colpermin	187 mg	Blister, 100 kapslar	255,00	305,90

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Kimia Maleki och Anh Thu Nguyen Hoang (medicinska utredare), Anna Eriksson (hälsoekonom) och Per Claesson (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Pontus Karling docent/överläkare, Umeå universitet/Norrlands universitetssjukhus och Greger Lindberg docent/överläkare, Karolinska Institutet/Karolinska Universitetssjukhuset. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens 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 vid behandling av med buksmärta hos patienter med IBS. Detta eftersom det saknas kliniskt relevanta och kostnadseffektiva behandlingsalternativ för den aktuella patientpopulationen.
Relativ effekt och säkerhet	Metaanalysen av Inghrosso et al. (2022) 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 därför är hög.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med två hälsoekonomiska analyser i form av kostnadsjämförelser där Colpermin i första hand jämförs mot amitriptylin och i andra hand Papaverin APL. Mot bakgrund av att TLV bedömer att ingen behandling är relevant jämförelsealternativ kom företaget in med en kostnadsjämförelse mot ingen behandling där Colpermin jämförs mot ett vårdbesök samt hänvisar till en nederländsk studie där kostnadseffektiviteten för Colpermin har studerats.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV bedömer att företaget inte har visat att kostnaden för Colpermin är rimlig. Detta eftersom företaget inte har kommit in med stöd för påståendet att behandling med Colpermin leder till uteblivet vårdbesök. Företaget har inte heller kommit in med en hälsoekonomisk modell där Colpermin jämförs mot ingen behandling. Således saknas det förutsättningar för TLV att landa i ett grundscenario.
Sammanvägd bedömning	TLV anser att det saknas förutsättningar för att bedöma om det ansökta priset för Colpermin är rimligt. TLV bedömer därför att företaget inte har visat att förutsättningarna för att beviljas förmån är uppfyllda. Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Colpermin inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Förslag till beslut är därför att ansökan ska avslås.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Irritable bowel syndrome (irritabel tarm)	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	1
3	Läkemedlet.....	1
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism	2
3.3	Dosering/administrering.....	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	4
6.1	Kliniska studier	4
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	6
7	Hälsoekonomi	7
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	7
7.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	8
7.2.1	Dosering	8
7.2.2	Kostnader för läkemedlet	8
7.3	Samlad bedömning av resultaten	9
8	Regler och praxis	10
8.1	Den etiska plattformen	10
8.2	Författningstext m.m.	10
9	Referenser.....	11
	Bilagor	13
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	13

1 Företagets ansökan

Företaget ansöker om generell subvention för Colpermin.

Företaget har tidigare ansökt om subvention för Colpermin vid två tillfällen (dnr 3106/2018 och dnr 1209/2020). TLV bedömde i ärende 3106/2018 att förutsättningarna i 15 § förmånslagen inte var uppfyllda för att Colpermin ska ingå i läkemedelsförmånerna till ansökt pris. Beslut om avslag fattades av nämnden för läkemedelsförmåner den 13 maj 2019. Även i ärende dnr 1209/2020 bedömde TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen inte var uppfyllda och företaget drog tillbaka sin ansökan.

2 Irritable bowel syndrome (irritabel tarm)

Irritable bowel syndrome (IBS) eller irritabel tarm är en funktionell mag-tarmsjukdom som kännetecknas av obehag och smärta i buken i kombination med avföringsrubbningsar. Det är vanligt att individer med IBS upplever att det är bråttom att gå på toaletten samt att tarmtömningen känns ofullständig. Symtomen går ofta i skov och är i perioder mer uttalade, medan de i andra perioder kan vara lindriga eller helt frånvarande. Andra symtom på IBS kan vara trötthet, sömnrubbningsar, huvudvärk, ryggvärk eller hjärtklappning. Det är även vanligt med samsjuklighet kopplat till exempelvis ångest, depression, migrän, fibromyalgi och kronisk bäckensmärta [1].

Romkriterierna (Rom IV) är de vanligast förekommande diagnoskriterierna för IBS internationellt. Dessa uppdaterades i maj 2016 [2] och definierar IBS på följande sätt:

Återkommande episoder med buksmärta/bukobehag, minst en dag per vecka de senaste tre månaderna som är associerad med minst två av följande kriterier:

- Smärtan är relaterad till tarmtömning
- Smärtan är associerad med ändrad avföringsfrekvens
- Smärtan är associerad med ändrad avföringskonsistens

Kriterierna ska ha varit uppfyllda under de tre senaste månaderna och symtomen ska ha börjat minst sex månader före diagnostillfället [2].

Det är mycket svårt att uppskatta prevalensen av IBS eftersom epidemiologiska studier visar varierande resultat till följd av att kriterierna för IBS har ändrats över tid. I Sverige har prevalensen av IBS enligt Rom IV-kriterierna skattats till fyra respektive elva procent av två olika källor [3, 4]. IBS debuterar vanligen mellan 10-40 års ålder och är generellt sett vanligare hos yngre personer och särskilt hos kvinnor [5].

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

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

3 Läkemedlet

Colpermin är ett växtbaserat läkemedel som innehåller pepparmyntsolja [6]. Växtbaserade läkemedel är läkemedel där den verksamma beståndsdelens utslutande utgörs av växtbaserade material eller växtbaserade beredningar. Läkemedlet är en enterokapselbehandling med fördröjd frisättning som börjar i nedre delen av tunntarmen [6]. Colpermins förpackning med 30 kapslar finns tillgänglig utan recept [7], medan denna ansökan gäller förpackningen 100 kapslar.

Läkemedlet godkändes av Läkemedelsverket i november 2017 i en decentraliserad procedur (referensland Tyskland) [8].

3.1 Indikation

Colpermin är ett växtbaserat läkemedel avsett för symtomlindring vid lindriga kramptillstånd i magtarmkanalen, flatulens¹ och buksmärta, i synnerhet hos patienter med colon irritabile, IBS (irritable bowel syndrome).

3.2 Verkningsmekanism

Colpermins verkningsmekanism är inte känd i detalj. Flera studier på friska försökspersoner eller patienter tyder på att pepparmyntsolja som ges intraluminalt (i magsäck eller kolon) eller oralt har en spasmolytisk (kramplösande) effekt på glatt muskulatur i mag-tarmkanalen.

3.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos för vuxna och äldre är 1-2 kapslar (motsvarande 0,2-0,4 ml pepparmyntsolja) tre gånger dagligen. För ungdomar mellan 12 och 17 år är den rekommenderade dosen 1 kapsel (motsvarande 0,2 ml pepparmyntsolja) tre gånger dagligen. För barn mellan 8 och 11 år är den rekommenderade dosen 1 kapsel (motsvarande 0,2 ml pepparmyntsolja) två gånger dagligen.

Colpermin hårda enterokapslar ska tas till symtomen går över, vilket normalt sker inom en till två veckor. Under perioder med mer ihållande symtom kan behandlingen med Colpermin hårda enterokapslar fortsättas i högst tre månader per behandlingsomgång.

Colpermin hårda enterokapslar ska sväljas hela med vätska minst 30 minuter före eller efter en måltid. Enterokapslarna får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

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) pepparmyntsolja, antidepressiva läkemedel (såsom amitriptylin och SSRI) samt paracetamol och Iberogast [9-22]. Vid behandling av IBS är målsättningen att hjälpa patienter hantera och lindra symtomen.

Enligt behandlingsrekommendationer för IBS från region Stockholms vårdprogram samt Västra Götalandsregionen utgör patientinformation, livsstilsåtgärder och kostbehandling det första steget vid behandling av IBS [9, 10]. 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 [9]. Region Stockholms vårdprogram för IBS anger att Colpermin kan användas "under besvärliga perioder" och att antidepressiva som exempelvis amitriptylin kan ges vid "mer uttalade symtom" [9]. Region Stockholm har även Kloka listan som innehåller läkemedelsrekommendationer och i den framgår att amitriptylin kan erbjudas för behandling av buksmärta, främst vid IBS som domineras av diarré [23]. Enligt region Stockholms vårdprogram för IBS erbjuds psykologisk behandling i form av kognitiv beteendeterapi eller hypnoterapi till patienter som har otillräckligt behandlingsvar på livsstilsåtgärder och farmakologisk behandling [9].

I rekommendationerna från region Västerbotten, Dalarna, Gävleborg och Kronoberg framgår att amitriptylin kan ges i andra eller tredje hand, efter Papaverin, Colpermin, Iberogast eller paracetamol [13, 15, 17, 20]. I behandlingsrekommendationerna från region Norrbotten, Västmanland och Örebro är amitriptylin det enda läkemedlet mot buksmärta som anges [18, 21, 22]. Region Örebro anger att amitriptylin kan användas vid dominerande smärtproblematik [22]. Behandlingsrekommendationerna från Gotland, Gävleborg, Norrbotten och Skåne anger att amitriptylin är relevant vid samtidig diarréproblematik [14, 15, 18, 19].

¹ flatulens = gasanspanning med efterföljande gasavgång

TLV har anlitat två kliniska experter för att utreda hur patienter med IBS med skovvisa besvär av buksmärta behandlas i svensk klinisk praxis. En av TLV:s experter uppger att Colpermin är det läkemedel som i dag erbjuds i första hand till patienter med skovvisa besvär av buksmärta. Denna expert uppger vidare att tröskeln för att skriva ut amitriptylin är högre, varvid det inte skrivs ut på första försöket, utan erbjuds till patienter som har mer konstanta buksmärter. TLV:s andra expert uppger att amitriptylin är det läkemedel som erbjuds i första hand till patienter med skovvisa besvär, förutsatt att 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.

5 Jämförelsealternativ

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 företagens experter att flera regionala behandlingsriktlinjer anger att amitriptylin är en möjlig behandling efter att enbart rådgivning har misslyckats.

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

TLV:s diskussion

TLV konstaterar, med stöd av regionala behandlingsrekommendationer, att amitriptylin används utanför indikation (off label) för patienter med IBS med buksmärta.

I behandlingsrekommendationerna från region Dalarna, Gävleborg, Kronoberg och Västerbotten framgår att amitriptylin bör erbjudas i andra eller tredje hand, efter att andra läkemedel, inklusive spasmolytika som Colpermin, har prövats [13, 15, 17, 20].

Enligt en av TLV:s experter är tröskeln för att skriva ut amitriptylin högre, varvid det inte skrivs ut på första försöket, utan erbjuds till patienter som har mer konstanta buksmärter. TLV:s andra expert anger 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.

Baserat på de regionala behandlingsrekommendationerna för IBS som TLV tillfört ärendet, samt utlåtanden från TLV:s anlitate experter, anser TLV att det saknas tillräckligt stöd för att amitriptylin är det läkemedel som erbjuds i första hand för den patientgrupp som Colpermin är aktuellt för. Detta eftersom amitriptylin ges i förebyggande syfte till patienter med konstanta besvär eller till patienter med frekventa skov medan Colpermin ges vid behov. TLV anser därmed att amitriptylin inte kan utgöra relevant jämförelsealternativ.

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 [24, 25]. Papaverin finns sedan januari 2023 tillgängligt som extemporeläkemedel och sedan september 2023 som lagerberedning inom läkemedelsförmanerna (dnr 2694/2023). Enligt en av TLV:s anlitate experter befinner sig Colpermin och Papaverin fortsatt på samma steg i behandlingstrappan för IBS.

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet. Av 13 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2017:29) om licensläkemedel, extemporeläkemedel, lagerberedningar och tillfällig subvention framgår att extemporeläkemedel ingår i läkemedelsförmånerna utan att villkoren i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (läkemedelsförmånslagen) är uppfyllda. Vidare anger 15 § HSLF-FS att en lagerberedning som används för ett icke bagatellartat tillstånd och vars ansökta pris är samma eller lägre än för motsvarande extemporeläkemedel inom läkemedelsförmånerna ska ingå i läkemedelsförmånerna. TLV konstaterar därmed att kostnadseffektiviteten för Papaverin APL inte har bedömts enligt 15 § läkemedelsförmånslagen.

Papaverin ingick tidigare i läkemedelsförmånerna till ett pris på 91,70 kronor för en förpackning innehållande 100 tabletter. I tidigare ärende för Colpermin (dnr 3106/2018) bedömde TLV att Papaverin kan vara relevant jämförelsealternativ. Sedan dess har Papaverin avregistrerats men ingår sedan september 2023 i läkemedelsförmånerna som lagerberedning till ett pris på 1 333,49 kronor. Mot bakgrund av att priset på Papaverin idag är cirka 14,5 gånger högre än tidigare saknar TLV stöd för att anta 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 2017:1) om ekonomiska utvärderingar, vara ”ingen behandling”.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att ”ingen behandling” utgör relevant jämförelsealternativ till Colpermin för vidbehovsbehandling av buksmärta vid IBS. Detta eftersom det saknas kliniskt relevanta och kostnadseffektiva behandlingsalternativ till Colpermin.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Colpermins effekt och säkerhetsdokumentation (som ligger till grund för godkännandet) bygger på en bibliografisk översikt där flera studier ingår. Dessa studier visar att Colpermin har en effekt på buksmärta och kramper vid IBS. Företaget har kommit in med en metaanalys från 2022 där effekten av pepparmyntsolja utvärderas gentemot placebo [26]. Därtill hänvisar företaget till en äldre metaanalys [27] samt två randomiserade kontrollerade studier [28, 29], till stöd för Colpermins kliniska effekt.

Inghrosso et al., 2022 [26]

Metod

Metaanalysen inkluderade randomiserade kontrollerade kliniska studier från 2007 fram till 2 april 2022 som identifierades genom litteratursökning. Övriga inklusionskriterier var att studiepopulationen bestod av vuxna patienter, att IBS-diagnosen baserades på erkända diagnoskriterier eller på en läkares bedömning, att pepparmyntsolja jämfördes mot placebo, att behandlingstiden var minst fyra veckor samt att läkemedlets effekt på globala IBS-symtom eller buksmärta bedömdes binärt (förbättrade symtom/inte förbättrade symtom). De primära utfallsmåtten i metaanalysen var andelen patienter med utebliven effekt på behandling avseende antingen globala IBS-symtom eller buksmärta, samt en kombination av dessa båda utfall. Sekundära effektmått inkluderade antalet patienter som upplevde biverkningar samt antalet patienter som upplevde symtom på gastroesofagal reflux. Data poolades med hjälp av en randomiserad effektmodell och effekten av pepparmyntsolja gentemot placebo presenterades som relativ risk för utebliven förändring i globala IBS-symtom eller buksmärta. ”Cochrane risk of

bias"-verkytet användes för att bedöma risk för bias och x_2 -testet och I^2 -statistik användes för att bedöma heterogeniteten.

Resultat

Studien inkluderade tio studier, varav fyra av studierna hade tillförts från en tidigare metaanalys gjord av författarna. Behandlingstiden i studierna varierade och var mellan fyra och tolv veckor lång. Totalt ingick 1030 patienter, varav 525 hade randomiserats till behandling med pepparmyntsolja och 505 fick placebo. I fyra av studierna var en förbättring av buksmärt utfallsmåttet och i sju av studierna var en förbättring av globala IBS-symtom utfallsmåttet. Av de patienter som behandlades med pepparmyntsolja, upplevde 54,3 procent ingen förbättring av antingen globala IBS-symtom eller buksmärt. Motsvarande andel i placebogrupperna var 72,3 procent (relativ risk (RR) = 0,65; 95 % konfidensintervall (KI): 0,47–0,88; "Number needed to treat" (NNT) = 4; 95 % KI 3–11). För att studera effekten av pepparmyntsolja på förbättringen av buksmärt, inkluderades imputerade data från ytterligare tre studier, så att det totala antalet studier var sju, med totalt 748 patienter. Av de patienter som behandlades med pepparmyntsolja, upplevde 47,3 procent ingen förbättring av buksmärtan, jämfört med 59,7 procent hos de som fick placebo (RR = 0,76; 95 % KI: 0,62–0,93; NNT = 7; 95 % KI 4–24). Endast tre av de totalt tio inkluderade studierna bedömdes ha låg risk för bias. Dessa studier inkluderade totalt 351 patienter där utfallsmåttet var buksmärt. Även när analysen begränsades till endast dessa tre studier visade pepparmyntsolja bättre effekt jämfört med placebo (RR = 0,76; 95 % KI: 0,61–0,99; NNT = 7; 95 % KI 4–155). Författarna anger att effektestimaten i studien är osäkra, delvis på grund av att de två senast publicerade studierna visade på utebliven effekt av pepparmyntsolja jämfört med placebo.

Biverkningar

Vanliga biverkningar enligt produktresumén är halsbränna, illamående, kräkning, ändtarmsbesvär, muntorrhet och huvudvärk. Mindre vanliga är överkänslighetsreaktioner, dimsyn, magblödning och klåda.

I metaanalysen av Ingrosso et al. (2022) rapporterades biverkningar i sju av tio studier. Totalt uppgav 17,1 procent av studiedeltagarna någon biverkning vid behandling med pepparmyntsolja, jämfört med 12,1 procent av studiedeltagarna som fick placebo (RR: 1,57; 95 % KI: 1,04–2,37). De flesta av biverkningarna som rapporterades var milda. Vanligast var biverkningarna gastroesofagal reflux, dyspepsi och flatulens.

TLV:s diskussion

Metaanalysen av Ingrosso et al. (2022) antyder att pepparmyntsolja leder till en signifikant minskning av globala IBS-symtom och buksmärt hos patienter med IBS. TLV konstaterar att kvaliteten av evidensen i studien är låg. Samtliga tio studier som ingick i metaanalysen var små och inkluderade endast mellan 35 och 125 patienter. Endast tre av tio studier hade låg risk för bias. Dessa tre studier var alla negativa avseende effekten av pepparmyntsolja jämfört med placebo. Tillsammans visade de dock en signifikant effekt av pepparmyntsolja jämfört med placebo. I metaanalysen identifierades måttlig till hög heterogenitet mellan studierna. Även en starkt signifikant "funnel plot"-assymetri detekterades, vilket antyder att publikationsbias kan föreligga. Effektestimaten i studien var generellt osäkra och hade breda konfidensintervall. Vidare var behandlingstiden i de ingående studierna fyra till tolv veckor, vilket kan jämföras med att behandlingen, enligt Colpermins produktresumé, bör avslutas efter att symtomen gått över och normalt inom en till två veckor.

TLV:s bedömning: Metaanalysen av Ingrosso et al. (2022) visar att behandling med pepparmyntsolja ger en signifikant minskning av globala IBS-symtom och minskning av buksmärt hos patienter med IBS jämfört med placebo. TLV konstaterar att kvaliteten av evidensen i studien är låg och att osäkerheten avseende effekten av pepparmyntsolja därför är hög.

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

Företaget har kommit in med en indirekt jämförelse i form av en nätverksmetaanalys där effekten av pepparmyntsolja jämförs med effekten av tricykliska antidepressiva läkemedel, inklusive amitriptylin. TLV bedömer att amitriptylin inte utgör relevant jämförelsealternativ till Colpermin. Eftersom den relativa effekten gentemot amitriptylin därmed inte har betydelse för beslutet gör TLV ingen bedömning av denna.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

TLV har informerat företaget om att myndigheten bedömer att ”ingen behandling” utgör relevant jämförelsealternativ till Colpermin. Företaget vidhåller, såsom framgår av företagets ansökan, att amitriptylin är relevant jämförelsealternativ och har därför kommit in med en kostnadsjämförelse mot amitriptylin. Under handlägningsprocessens gång har företaget också föreslagit att Papaverin APL kan utgöra ett relevant jämförelsealternativ och kommit in med en kostnadsjämförelse mot Papaverin APL. Dessutom har företaget kommit in med en kostnadsjämförelse där Colpermin jämförs mot ”ingen behandling” och hänvisar till en nederländsk studie om kostnadseffektiviteten för Colpermin.

Företagets kostnadsjämförelse mot amitriptylin

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. Detta mot bakgrund av att företaget antar jämförbar effekt mellan Colpermin och amitriptylin. Företaget antar 20 dagars behandling med Colpermin per patient och år (två kurer om 10 dagar) som jämförs med kontinuerlig lågdosbehandling med amitriptylin. Läkemedelskostnaden för amitriptylin motsvarar 257,46 kronor respektive 675,27 kronor baserat på en dosering om 10 mg eller 50 mg per patient och dag. Till detta adderar företaget vårdinsatser till följd av biverkningar i form av tandläkarbesök om 935 kronor. Enligt företaget är behandling med Colpermin kostnadsbesparande jämfört med behandling med amitriptylin.

Tabell 1: Resultat av företagets kostnadsjämförelse mellan Colpermin och amitriptylin, SEK (AUP)

Produkt	Pris per förpackning	Styrka	Förp. stl.	Dosering	Antal per dag	Kostnad per dag	Kostnad per år***	Behandlingskostnad per år***
Colpermin (pepparmyntsolja)	305,90 kr	187 mg	100 kapslar	En kapsel tre gånger dagligen	3	9,18 kr	183,54 kr*	183,54 kr
amitriptylin	70,49 kr**	10 mg	100 tabletter	10 – 50 mg dagligen	1	0,7049 kr	257,46 kr	1192,46****
	92,44 kr**	25 mg			2	1,8488 kr	675,27 kr	1610,27****

*Kostnad per kur (10 dagar) motsvarar 91,77 kronor. Företaget antar två kurer per patient och år. **Baserat på PV maj-juni-juli 2023. ***Baserat på 365,25 dagar ****Behandlingskostnaden för amitriptylin (läkemedelskostnaden samt kostnader för tandläkarbesök)

Företagets kostnadsjämförelse mot Papaverin APL

Företaget har även kommit in med en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaden för behandling med Colpermin (13,77 kronor per patient och dag) jämförs med läkemedelskostnaden för Papaverin APL (lagerberedning) motsvarande 80 kronor per patient och dag. Företaget antar, enligt produktresumén, en medeldos av rekommenderat doseringsintervall som utgångspunkt för sina beräkningar. Företaget anser att Papaverin APL är ett relevant jämförelsealternativ till Colpermin. Enligt företaget är behandling med Colpermin kostnadsbesparande i jämförelse med Papaverin APL.

Företagets kostnadsjämförelse mot ”ingen behandling”

Företaget har, efter att TLV bedömt att ”ingen behandling” utgör relevant jämförelsealternativ, 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 som är 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. Det innebär att kostnaden är 2 380,23 kronor lägre för en jämförbar till något bättre effekt än ingen behandling.

Nederländsk kostnadsnyttoanalys [30]

Företaget hänvisar även till en nederländsk studie där kostnadseffektiviteten för Colpermin har studerats och där behandling med Colpermin innebär en ökad kostnad på 40,00 EUR (452 kronor) och en QALY-vinst på 0,004 i jämförelse med ingen behandling. Detta resulterade i en kostnad per vunnet QALY på 10 000 EUR (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.

7.2 Kostnader och resursutnyttjande

7.2.1 Dosering

Rekommenderad dos för vuxna och äldre är 1–2 kapslar (motsvarande 0,2–0,4 ml pepparmyntsolja) tre gånger dagligen. För ungdomar mellan 12 och 17 år är den rekommenderade dosen en kapsel (motsvarande 0,2 ml pepparmyntsolja) tre gånger dagligen. För barn mellan åtta och 11 år är den rekommenderade dosen en kapsel (motsvarande 0,2 ml pepparmyntsolja) två gånger dagligen.

Colpermin hårda enterokapslar ska tas till symtomen går över, vilket normalt sker inom en till två veckor. Under perioder med mer ihållande symtom kan behandlingen med Colpermin hårda enterokapslar fortsättas i högst tre månader per behandlingsomgång.

TLV:s diskussion

En av TLV:s anlitate kliniska experter uppskattar en patient i medeltal har cirka sex skov per år, men att variationen är väldigt stor (från 1-30). Vidare anger samma expert att de flesta patienter kan avsluta behandling med Colpermin efter tio dagar.

7.2.2 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Colpermin är 305,90 kronor (AUP) för en förpackning om 100 tabletter i styrkan 187 mg. Läkemedelskostnaden per patient och skov varierar mellan 64,24 kronor (tre kapsel sju dagar) till 1 651,86 kronor (sex kapslar tre månader) beroende på dosering och behandlingstid. Dessa kostnader presenteras i tabell 2.

Tabell 2: Läkemedelskostnad per patient och kur för Colpermin, AUP (SEK)

Produkt	Pris per förpackning	Styrka	Förp.stl.	Rekommenderad dosering enligt SPC	Kostnad per patient och dag	Kostnad per patient och 7–14 dagar	Kostnad per patient och 3 mån
Colpermin (pepparmyntsolja)	305,90 kr	187 mg	100 kapslar	1 kapsel tre gånger dagligen	9,18 kr	64,24–128,48 kr	825,93 kr
				2 kapslar tre gånger dagligen	18,35 kr	128,48 – 256,96 kr	1 651,86 kr

TLV:s diskussion

Mot bakgrund av att TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Colpermin är ingen behandling tar TLV inte ställning till huruvida de antaganden som företaget gör i sina kostnadsjämförelser, där Colpermin jämförs mot amitriptylin och Papaverin APL, är rimliga.

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 företaget inte har kommit med en hälsoekonomisk modell där Colpermin jämförs mot ingen behandling saknas det förutsättningar för TLV att landa i ett grundscenario.

Vad gäller företagets kostnadsjämförelse mot ingen behandling anser 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".

<p>TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget inte har visat att kostnaden för Colpermin är rimlig.</p>
--

7.3 Samlad bedömning av resultaten

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

8 Regler och praxis

8.1 Den etiska plattformen

I förarbetena 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 och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

8.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

9 Referenser

- [1] Socialstyrelsen, "Irritabel tarm (IBS)," 2010 (2023-09-26). [Online]. Available: <https://roi.socialstyrelsen.se/fmb/irritabel-tarm-ibs/103>.
- [2] Rome Foundation. Rome IV Criteria, 2016 (2023-10-06). [Online]. Available: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>.
- [3] N. T. Tornkvist *et al.*, "Prevalence and impact of disorders of Gut-Brain interaction in Sweden," (in eng), *Neurogastroenterol Motil*, vol. 35, no. 6, p. e14578, Jun 2023, doi: 10.1111/nmo.14578.
- [4] L. A. E. Lagerlöf, M. Simrén och H. Törnblom, "ABC om IBS - irritabel tarm," *Läkartidningen*, vol. 115, 2018. .
- [5] R. L. o. A. Ford, "Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systemic review and meta-analysis,," *American Journal of gastroenterology*, vol. 107,, pp. 991-1000, 2012.
- [6] K. Somerville, C. Richmond, and B. GD., "Delayed release peppermint oil capsules (Colpermin) for the spastic colon syndrome: a pharmacokinetic study,," *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 18, pp. 638-640, 1984.
- [7] Läkemedelsverket, "Läkemedelsfakta, Colpermin," (2023-11-09). [Online]. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/sok-lakemedelsfakta/lakemedel/20110316000015/colpermin-enterokapsel-hard>.
- [8] Läkemedelsverket. "Växtbaserade läkemedel, traditionella växtbaserade läkemedel och naturläkemedel." Läkemedelsverket. (accessed 24 05 2019).
- [9] Region Stockholm. Vårdprogram IBS, 2023 (2023-09-26). [Online]. Available: <https://viss.nu/kunskapsstod/vardprogram/ibs>.
- [10] Region Västra Götaland. Regional medicinsk riktlinje - läkemedel, IBS - Irritable Bowel Syndrome., 2023 (2023-09-26). [Online]. Available: https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/sofia/ssn_11800-2140136717-444/native/IBS%20Irritable%20Bowel%20Syndrome.pdf.
- [11] Region Kalmar. Rekommenderade läkemedel i Kalmar län 2023 - Mage-tarm, 2023 (2023-10-19). [Online]. Available: <https://vardgivare.regionkalmar.se/globalassets/vard-och-behandling/lakemedel/rekommenderade-lakemedel/rekommenderade-lakemedel.pdf>.
- [12] Region Uppsala. Rekommenderade läkemedel för vuxna - Mage-tarm vuxen, Irritabel tarm (IBS), 2023 (2023-09-26). [Online]. Available: <https://regionuppsala.se/samverkanswebben/for-vardgivare/kunskapsstod/lakemedel/rekommenderade-lakemedel/rekommenderade-lakemedel-for-vuxna/mage-tarm/>.
- [13] Region Dalarna. Terapirekommendationer mag- och tarmsjukdomar - Irritable bowel syndrome (IBS), 2022 (2023-09-26). [Online]. Available: <https://www.regiondalarna.se/plus/vard/lakemedel/lakemedelsbehandling-och-rekommendationer/terapirekommendationer-a-o/mag--och-tarmsjukdomar/ibs---irritable-bowel-syndrome-colon-irritable/>.
- [14] Region Gotland. Rekommenderade läkemedel Gotland 2022-2023 - Mage och tarm, 2022 (2023-09-26). [Online]. Available: <https://www.gotland.se/rek-listan>.
- [15] Region Gävleborg. Läkemedel 2023-2024, 2023 (2023-09-26). [Online]. Available: https://lakemedel-gavleborg.infosynk.se/category/rek_lm/fb5CRezCHQw5eE4zgDV6.
- [16] Region Halland. Terapirekommendationer Halland 2022/2023 - Irritable bowel syndrome (IBS), 2023 (2023-09-26). [Online]. Available: <https://terapirek.regionhalland.se/terapirekommendationer/nytt-kapitel-13-magetarm/irritable-bowel-syndrome-ibs/>.
- [17] Region Kronoberg. Rekommenderade läkemedel. Rekommendation vuxna - Mage och tarm, 2023 (2023-09-26). [Online]. Available:

- <https://www.regionkronoberg.se/vardgivare/vardriktlinjer/lakemedel/rekommenderade-lakemedel/rekommendation-vuxna/mage-tarm/#tab-44655>.
- [18] Region Norrbotten. Rekommenderade läkemedel, Mage/tarm, IBS, Irritable Bowel Syndrome, 2022 (2023-09-21). [Online]. Available: <https://www.nllplus.se/For-wardgivare-inom-halso--och-sjukvard/Lakemedel/Lakemedelskommitten/Rekommenderade-lakemedel/Matsmaltning/IBS-Irritable-Bowl-Syndrome/Behandling/>.
- [19] Region Skåne. Skånelistans rekommenderade läkemedel och bakgrundsmaterial - Irritable bowel syndrome (IBS), 2023 (2023-09-26). [Online]. Available: <https://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/lakemedel/skanelistan-med-bakgrundsmaterial/mag--och-tarmsjukdomar/irritable-bowel-syndrome-ibs/>.
- [20] Region Västerbotten. Terapirekommendationer - Mage-tarm, Irritable Bowel Syndrome (IBS). 2023 (2023-09-26). [Online]. Available: <https://www.regionvasterbotten.se/for-wardgivare/behandlingsstod-och-wardriktlinjer/lakemedel/behandlingsrekommendationer/terapirekommendationer/mage-tarm/irritable-bowel-syndrome-ibs>.
- [21] Region Västmanland. Basläkemedel 2023, 2023 (2023-09-26). [Online]. Available: https://regionvastmanland.se/globalassets/wardgivare-och-samarbetspartners/behandlingsstod/lakemedel/publikationer/rv_baslakemedelslistan_2023_webb.pdf.
- [22] Region Örebro län. Rekommenderade läkemedel 2022-2023, 2022 (2023-09-26).
- [23] Region Stockholm. Kloka listan IBS (Irritable bowel syndrome), 2023 (2023-09-26). [Online]. Available: <https://klokalistan.se/terapiomrade/matsmaltningsorgan/ibs-irritable-bowel-syndrome.html>.
- [24] Läkemedelsverket, "Läkemedelsfakta Papaverin Meda 40 mg tablett," 2021 (2023-11-17). [Online]. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/sok-lakemedelsfakta/lakemedel?id=19870612000013>.
- [25] Läkemedelsverket, "Avregistrering av Egazil 0,2 mg tablett," 2022 (2023-11-17). [Online]. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/avregistrering-av-egazil-02-mg-tablett>.
- [26] M. R. Ingrosso *et al.*, "Systematic review and meta-analysis: efficacy of peppermint oil in irritable bowel syndrome," (in eng), *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 56, no. 6, pp. 932-941, Sep 2022, doi: 10.1111/apt.17179.
- [27] R. Khanna, J. K. MacDonald, and B. G. Levesque, "Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis," (in eng), *J Clin Gastroenterol*, vol. 48, no. 6, pp. 505-12, Jul 2014, doi: 10.1097/MCG.ob013e3182a88357.
- [28] B. D. Cash, M. S. Epstein, and S. M. Shah, "A Novel Delivery System of Peppermint Oil Is an Effective Therapy for Irritable Bowel Syndrome Symptoms," (in eng), *Dig Dis Sci*, vol. 61, no. 2, pp. 560-71, Feb 2016, doi: 10.1007/s10620-015-3858-7.
- [29] Z. Weerts *et al.*, "Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome," (in eng), *Gastroenterology*, vol. 158, no. 1, pp. 123-136, Jan 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.026.
- [30] Z. Weerts *et al.*, "A trial-based economic evaluation of peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome," (in eng), *United European Gastroenterol J*, vol. 9, no. 9, pp. 997-1006, Nov 2021, doi: 10.1002/ueg2.12134.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § 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.