

## Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

# Teglutik (riluzol)

### Utvärderad indikation

Teglutik är indicerat för att förlänga livet eller tiden till dess att mekanisk ventilation blir nödvändig hos patienter med amyotrofisk lateralskleros (ALS).

### Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Teglutik
Aktiv substans	riluzol
ATC-kod	No7XX02
Beredningsform	Oral suspension
Företag	Campus Pharma AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2023-03-14
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Amyotrofisk lateralskleros (ALS)
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Ingen behandling
Antal patienter i Sverige	917 patienter hämtade ut minst en förpackning riluzol under 2021 enligt Socialstyrelsens läkemedelsregister
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	2 miljoner kronor (AUP) senaste 12 månaderna (ATC-kod No7XX02)

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Teglutik	5 mg/ml	300 ml	980,00	1 045,85

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Katharina Schellhaus (medicinsk utredare), Ines Masinovic (hälsoekonom) och Åsa Levin (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.

Klinisk expert: Christer Nilsson, docent och överläkare inom neurologi vid Skånes universitetssjukhus. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 2817/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
www.tlv.se

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

## TLV:s bedömning och sammanfattning

### Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

#### **Begränsningstext**

Subventioneras endast för behandling av patienter med sväljsvårigheter för vilka tablettbehandling med riluzol inte är lämplig.

#### **Villkorstext**

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

- Amyotrofisk lateralskleros (ALS) är en gemensam beteckning för en grupp motorneuronsjukdomar som kännetecknas av att de nervceller som styr skelettmuskulaturen dör. Det leder till att den viljestyrda muskulaturen i kroppen gradvis försvagas över tid. Gemensamt för de olika formerna är ett fortskridande förlopp.
- Symtomen och sjukdomsförloppet kan variera eftersom sjukdomen finns i flera former. De flesta ALS-patienter förlorar så småningom förmågan att svälja. Då kan näring och läkemedel tillföras genom en magsond. Median överlevnadstid är två till fyra år men cirka tio procent lever längre än tio år.
- Det finns ingen botande behandling i dagsläget. Riluzol i tablettform har använts som bromsmedicin i Sverige sedan 1996 som behandling vid ALS. Verkningsmekanismen är oklar.
- Den aktiva substansen i Teglutik är riluzol och läkemedlet är indicerat för att förlänga livet eller tiden till dess att mekanisk ventilation blir nödvändig hos patienter med ALS.
- Teglutik är en oral, viskös suspension som underlättar sväljande för patienter med sväljsvårigheter jämfört med tabletter.
- TLV bedömer, i likhet med företaget, att ingen behandling är relevant jämförelsealternativ till Teglutik. Detta eftersom den enda neuroprotektiva behandlingen som finns inom förmånerna för ALS patienter idag är riluzol tabletter och ansökan gäller begränsad subvention för patienter med sväljsvårigheter som inte kan behandlas med riluzol tabletter.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för ALS är mycket hög på gruppnivå. Detta eftersom ALS är en obotlig, fortskridande, allvarlig, kronisk sjukdom som innebär en kraftig försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd.
- Riluzol oral suspension har visats vara bioekvivalent med riluzol tabletter avseende total exponering. Riluzol tabletter har i en randomiserad prospektiv klinisk studie visats förlänga överlevnad jämfört med placebo vid behandling av patienter med ALS. TLV bedömer därför i enlighet med företaget att Teglutik har bättre effekt än ingen behandling avseende överlevnad, men det råder stor osäkerhet kring den genomsnittliga överlevnadslängden som erhålls vid riluzolbehandling.
- Ansökt pris för en flaska 300 ml Teglutik är 1 045,85 kronor AUP. Detta motsvarar en läkemedelskostnad per patient och år på cirka 25 450 kronor baserat på rekommenderad dosering.
- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en beräkning av läkemedelskostnader och effekter (kvalitetsjusterade levnadsår) för Teglutik jämfört med ingen behandling under en tidshorisont på 99 dagar. Företaget antar att skillnader i kostnader och effekter mellan behandlingsarmarna enbart uppkommer under den tid som behandling med riluzol antas förlänga överlevnaden för patienter med ALS jämfört med ingen behandling (99 dagar) samt att överlevnadsvinsten resulterar i en förlängd tid i det sista stadiet av ALS.
- I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 51 000 kronor, med en QALY-vinst på 0,14.

- TLV bedömer att företagets val av tidshorisont inte speglar det verkliga sjukdomsförloppet av ALS och inte tar hänsyn till samtliga kostnader förknippade med riluzolbehandling. TLV uppskattar den genomsnittliga behandlingstiden med Teglutik till ett år och fyra månader. Denna uppskattning är något osäker därför att den beror på ett flertal parametrar; genomsnittlig överlevnad, tid till diagnos, tid till sväljsvårigheter samt överlevnadsvinst. TLV konstaterar även att företagets antagande om att Teglutik förlänger överlevnaden för patienter med ALS i stadie 4 är konservativt och bedömer att antagandet är rimligt utifrån redovisat underlag i ärendet.
- I TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2) anges att samtliga relevanta kostnader i samhället förknippade med behandling och sjukdom bör identifieras, kvantifieras och värderas. TLV bedömer därför att vårdkostnader vid förlängd överlevnad ska ingå i ett grundscenario.
- I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 963 000 kronor, med en QALY-vinst på 0,12.
- TLV har identifierat att den största osäkerheten föreligger i antagandet om i vilket stadie av ALS som överlevnadsvinsten uppkommer i. Detta antagande är av betydelse för både vilken livskvalitet som antas och vilka vårdkostnader som appliceras i TLV:s analys. Osäkerheterna förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara medelhöga.
- TLV bedömer att Teglutik är aktuellt för behandling av patienter som inte kan behandlas med riluzol i tablettform. Företaget ansöker om en förmånsbegränsning till behandling av patienter med sväljsvårigheter för vilka tablettbehandling med riluzol inte är lämplig. Mot bakgrund av detta har TLV inte utvärderat kostnaden för behandling med Teglutik i förhållande till riluzol i tablettform. TLV bedömer därför att subventionen av Teglutik ska begränsas till patienter med sväljsvårigheter för vilka tablettbehandling med riluzol inte är lämplig.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning. Subventioneras endast för behandling av patienter med sväljsvårigheter för vilka tablettbehandling med riluzol inte är lämplig.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag</b> .....	<b>1</b>
1.1	Amyotrofisk lateralskleros (ALS).....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi</b> .....	<b>8</b>
2.1	Effektmått .....	8
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	11
<b>3</b>	<b>Resultat</b> .....	<b>14</b>
3.1	Företagets grundscenario.....	14
3.2	TLV:s grundscenario .....	15
3.3	Budgetpåverkan.....	16
3.4	Samlad bedömning av resultaten .....	17
<b>4</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder</b> .....	<b>18</b>
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	18
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	18
<b>5</b>	<b>Regler och praxis</b> .....	<b>19</b>
5.1	Den etiska plattformen .....	19
5.2	Författningstext m.m. ....	19
<b>6</b>	<b>Sammanvägning</b> .....	<b>19</b>
<b>7</b>	<b>Referenser</b> .....	<b>22</b>
	<b>Bilagor</b> .....	<b>24</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	24

# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 Amyotrofisk lateralskleros (ALS)

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsen [1].

ALS är en gemensam beteckning för en grupp motorneuronsjukdomar som kännetecknas av att de nervceller som styr skelettmuskulaturen dör. Ryggmärgens yttre del ersätts av bindväv, och de muskler som inte längre får impulser från nervsystemet förtvinar.

ALS finns i flera olika former. Gemensamt för de olika formerna är ett fortskridande förlopp där det motoriska nervsystemet bryts ner. Det leder till att den viljestyrda muskulaturen i kroppen gradvis försvagas över månader till år. Så småningom försvagas även andningsmuskulaturen. Ögonmusklerna påverkas däremot sällan och hjärtmuskulaturen påverkas inte alls.

Symtomen på ALS kan komma i alla åldrar, men de flesta insjuknar mellan 45 och 75 års ålder. Symtomen och sjukdomsförloppet kan variera eftersom sjukdomen finns i flera former. Median överlevnadstid är två till fyra år men cirka tio procent lever längre än tio år [2].

De första symtomen kan komma plötsligt, men börjar ofta som en lokal muskelsvaghet. Därefter sprider sig svagheten till andra viljestyrda muskler. Hos majoriteten börjar sjukdomen med svaghet och/eller muskelförtvinning i ena handen eller armen respektive i ena benet eller höften. Hos knappt en tredjedel börjar sjukdomen med muskelsvaghet i ansiktet, munnen eller halsen. Svagheten visar sig bland annat genom talsvårigheter (dysartri) eller sväljsvårigheter (dysfagi). Efter en tid som kan variera från månader till ett par år har de flesta utvecklat en sjukdomsbild som liknar den vid klassisk ALS, det vill säga nedbrytning sker samtidigt i övre och nedre motorneuronet, vilket leder till en kombination av svaghet i extremiteter, andningsmuskler, samt huvudets och halsens muskler.

Vanliga symtom vid ALS är även kognitiva symtom såsom språkstörning eller affektlabilitet.

I Sverige får 220–250 personer diagnosen ALS varje år, och det finns uppskattningsvis 750–850 personer som har sjukdomen. Dubbelt så många män som kvinnor insjuknar upp till 65-årsåldern, men efter 70 års ålder finns ingen tydlig skillnad mellan könen.

## 1.2 Läkemedlet

Teglutik är en oral suspension som innehåller den aktiva substansen riluzol. Läkemedlet godkändes i juli 2021 i en decentraliserad procedur (referensland Italien). Enligt TLV:s klinisk expert underlättar den tjockare konsistens av Teglutik sväljningen.

### 1.2.1 Indikation

Teglutik är indicerat för att förlänga livet eller tiden till dess att mekanisk ventilation blir nödvändig hos patienter med amyotrofisk lateralskleros (ALS) [3].

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Även om patogenesen för ALS inte är fullständigt klarlagd, har glutamat (den primära excitatoriska neurotransmittorn i centrala nervsystemet) föreslagits vara av betydelse för celldöd under sjukdomsförloppet. Riluzol förmodas verka genom att hämma processer involverande glutamat. Verkningsmekanismen är oklar [3].

### 1.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dygnsdosen till vuxna och äldre är 100 mg riluzol (50 mg var 12:e timme). Ingen ytterligare behandlingsvinst kan förväntas med högre dygnsdoser. Det rekommenderas att 10 ml suspension tas två gånger per dag (10 ml motsvarar 50 mg riluzol).

Suspensionen administreras oralt. Alternativt är den också lämplig för administrering via enteral sond. Suspensionen administreras med en graderad doseringsspruta [3].

## 1.3 Behandling och svårighetsgrad

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsen [1].

Det finns ännu ingen behandling som botar ALS. Insatserna inriktas därför på att lindra symtomen och kompensera för funktionsnedsättningarna som sjukdomen leder till. På de flesta större sjukhus finns så kallade ALS-team som samarbetar för att ge bästa möjliga vård och stöd till personer med ALS och deras närstående.

Riluzol i form av tabletter har använts i Sverige sedan 1996. Det är en bromsmedicin som kan göra att sjukdomen utvecklas långsammare (se avsnitt 1.4).

Patienter med ALS behöver regelbunden behandling hos en fysioterapeut som undersöker och följer upp muskelstyrkan, andningsfunktionen, gångförmågan och balansen. Kroppsvikten bör kontrolleras regelbundet eftersom det finns ett tydligt samband mellan viktning och snabbt sjukdomsförlopp. Svaga muskler i tunga och läppar kan göra att det blir svårt att tala. En logoped kan ge råd om talteknik, tekniska hjälpmedel och alternativa sätt att kommunicera.

Många patienter med ALS (cirka 80 procent) förlorar så småningom förmågan att svälja. Då kan näring och läkemedel tillföras genom en PEG (perkutan endoskopisk gastrostomi), som är en operativt åstadkommen direktförbindelse till magsäcken via bukväggen. Näringstillförsel genom PEG kan också vara ett komplement för patienter som har kvar förmågan att äta via munnen, men inte får i sig tillräckligt med energi och näringsämnen. Enligt TLV:s anlitade expert har patienter med sväljsvårigheter det lättare att inta tjockflytande lösningar än fast föda och tunna lösningar.

Andfåddhets känslan som många har kan ibland behandlas med morfin i små doser. Läkemedlet kan också verka ångestdämpande. Andfåddheten beror sällan på syrebrist utan på att koldioxidhalten i kroppen stiger. Därför ska syrgasbehandling bara ges om syrebrist är påvisad. Ett sätt att sänka koldioxidhalten i kroppen är att andas i en ventilator med andningsmask. Ventilatorn kan användas i hemmet några timmar åt gången eller dygnet runt om det behövs. I sällsynta fall behövs respiratorbehandling via ett rör insatt i halsen (trakeostomi). Behandlingen kan förlänga livet med flera år, även om den inte förhindrar att sjukdomen fortskrider.

Affektlabilitet (plötsliga känslomässiga svängningar med tvångsmässig gråt eller skratt som inte går att kontrollera) kan ofta behandlas med antidepressiva läkemedel. Andra symtomlindrande behandlingar riktar sig mot bland annat salivöverskott.

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att "ingen behandling" utgör relevant jämförelsealternativ då ansökan avser en begränsad subvention av Teglutik, för patienter med ALS och sväljsvårigheter som inte längre kan behandlas med riluzol tabletter vilka utgör den enda neuroprotektiva behandlingen. Företaget anger att dessa patienter behöver krossa eller finfördela fasta läkemedelsformuleringar för att kunna fortsätta med läkemedelsbehandlingen. Att krossa eller finfördela tabletter i mat kan enligt företaget förändra de farmakokinetiska egenskaperna och den effektiva dosen.



## TLV:s diskussion

Enligt TLV:s kliniska expert är det inte lämpligt att krossa riluzol tabletter, bland annat på grund av doseringsnoggrannhet. Majoriteten av patienterna som är aktuella för behandling med Teglutik har en perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) och får läkemedlet administrerat via detta. Riluzol tabletter är dock filmdragerade tabletter som kan, om man krossar dessa och tillför de i en magsond, adsorbera till plastytor, klumpa samman och orsaka ocklusion<sup>1</sup>. Detta kan också leda till att patienter avstår från behandling. Vidare anger TLV:s kliniska expert att patienter utan PEG sannolikt kan riskera att aspirera läkemedelsrester. Att krossa filmdragerade tabletter som inte har utvecklats för detta ändamål ska enligt TLV:s kliniska expert betraktas som en sista utväg.

Det framgår inte av produktresumén huruvida riluzol tabletter får krossas eller inte. Det är därför svårt för TLV att ta ställning till lämpligheten av krossade riluzol tabletter som ett jämförelsealternativ till Teglutik.

TLV:s utredning gäller de patienter där behandling med riluzol tabletter inte är lämplig, vilket framgår av föreslagen begränsningstext. TLV utgår från att sjukvårdspersonal bäst kan avgöra vilka patienter som inte är lämpliga för behandling med tabletter. TLV anser därför, i enlighet med företaget, att relevant jämförelsealternativ till Teglutik är ingen behandling.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, i likhet med företaget, att ingen behandling är relevant jämförelsealternativ till Teglutik. Detta eftersom den enda neuroprotektiva behandlingen som finns inom förmånerna för ALS patienter idag är riluzol tabletter och ansökan gäller begränsad subvention för patienter med sväljsvårigheter som inte kan behandlas med riluzol tabletter.

### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Teglutik är avsett för behandling av ALS patienter med sväljsvårigheter. Sväljsvårigheter kan uppstå i ett tidigt skede i sjukdomsförloppet men är vanligare i senare sjukdomsstadier.

**TLV:s bedömning:** ALS är en obotlig, fortskridande, allvarlig, kronisk sjukdom som innebär en kraftig försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd. TLV bedömer därför svårighetsgraden som mycket hög.

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

Marknadsgodkännandet för Teglutik baseras på bioekvivalens mot riluzol tabletter med motiveringen att riluzol har varit i väletablerat medicinskt bruk under lång tid (i Sverige sedan 1996 [1]). AIFA (godkännande myndighet i referensland Italien) ansåg en litteraturoversikt som lämplig för godkännandet [4]. Företaget har inte kommit in med egna studier för utvärdering av effekten av behandling med Teglutik men hänvisar till en doseringsstudie som ledde till godkännande av riluzol tabletter samt att riluzol oral suspension (Teglutik) och riluzol tabletter (Rilutek) visar bioekvivalens enligt produktresumén. I Tabell 1 redovisas den doseringsstudien och den studien som visar bioekvivalens mellan den orala suspensionen (Teglutik) och riluzol tabletter (Rilutek).

<sup>1</sup> Experten hänvisar även till rekommendationen från Region Uppsala som säger att filmdragerade tabletter bör om möjligt undvikas vid enteral administrering, eftersom bitar av filmdrageringen, när den blir blöt, kan klumpa samman och orsaka ocklusion (<https://regionuppsala.se/samverkanswebben/for-varldgivare/kunskapsstod/lakemedel/sarskilda-patientgrupper/enteral-lakemedelsadministrering/>)

Tabell 1. Sammanfattning av relevanta studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis (1996) Lacomblez m.fl., <i>The Lancet</i>	Randomiserad, dubbelblind, multicenter, olika riluzol doser (50, 100 och 200 mg/dag)	Placebo	959 patienter med kliniskt sannolik eller definitiv ALS (sjukdomslängd inte längre än 5 år), 18–75 år	Efter 18 månader, 56,8 % av patienter som behandlades med riluzol levande utan trakeostomi, med placebo behandlade 50,4 % levande utan trakeostomi
CRO-PK-11-251 (Farmakokinetisk jämförelse mellan oral suspension och tabletter)	Öppen, randomiserad, single center, enkel dos överkorsningsstudie	Rilutek (riluzol tabletter)	30 friska volontärer	Oral suspension och tabletter visar bioekivalens gällande omfattning av riluzolabsorption; den orala suspensionen visar dock högre och tidigare $C_{max}$ än tabletter

$C_{max}$  = den högsta uppmätta koncentrationen i blod efter intag

## Metod

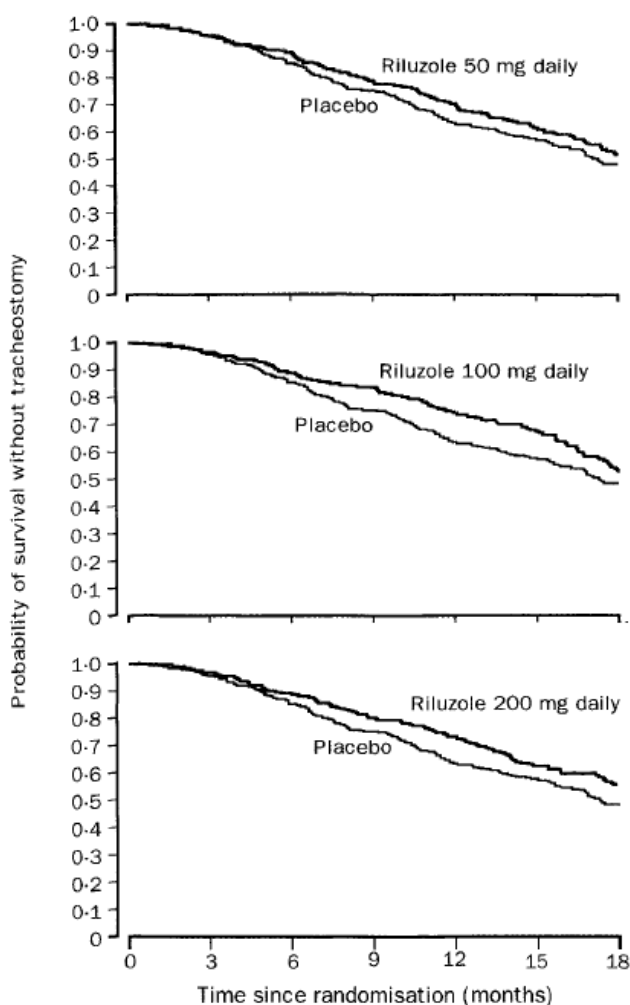
Studien från Lacomblez m.fl. [5] var en randomiserad, dubbelblind, multicenter-studie med syfte att utvärdera effekten av behandling av ALS-patienter med varierande doser riluzol tabletter. Studiedeltagare delades upp i fem lika stora grupper (236–244 deltagare per grupp) som fick placebo alternativt 50 mg, 100 mg respektive 200 mg riluzol dagligen. Inklusionskriterier var att ALS sjukdomslängden inte översteg fem år, att deltagare var mellan 18 och 75 år gamla och hade minst 60 procent vital kapacitet kvar. Omkring 30 procent av studiedeltagarna var patienter vars initiala symtom vid insjuknande var bulbära, vid studiens början hade dock även en del patienter vars initiala symtom var spinala utvecklat bulbära symtom. Tabletterna togs två gånger om dagen, på morgonen och kvällen. Primärt effektmått i studien var överlevnad utan trakeostomi under den dubbelblindade studietiden. Sekundära effektmått var muskelstyrka, funktionell status, andningsfunktion, poäng på globala klinisk intrycksskala och patientens subjektiva bedömningar av fascikulationer (ofrivilliga, kortvariga småryckningar i muskulatur), kramper, stelhet och trötthet. Studiedeltagarna genomgick regelbundna prover och mätningar för dessa symtom och funktioner. Studiedeltagarna följdes upp i 548 dagar. De deltagare som var vid liv vid studiens slut censurerades efter detta. Några deltagare inkluderades sent i studieförloppet och blev därför censurerade efter mindre än 18 månaders uppföljningstid.

Studien CRO-PK-11-251 var en singelcenter, enkel dos, öppen, randomiserad överkorsningsstudie med syfte att jämföra riluzol tabletter (Rilutek 50 mg) och riluzol oral suspension (Teglutik 5 mg/ml) angående farmakokinetiken. I studien deltog 15 friska kvinnor och 15 friska män. Riluzolkoncentrationen efter intag i blodet mättes med vätskekromatografi tandemmasspektrometridetektion.

## Resultat

I studien från Lacomblez m.fl. [5] behandlades 242 ALS-patienter med placebo och 236 med 100 mg riluzol tabletter dagligen. Studiedeltagarna följdes mellan december 1992 och december 1994 i median 548 dagar (minst 442 dagar – max 548 dagar). I varje behandlingsgrupp fanns en deltagare som följdes i mindre än 12 månader, dessa inkluderades därför inte i resultaten.

Efter 12 månader minskade risk för död eller trakeostomi signifikant i behandlingsarmen, som fått 100 mg riluzol dagligen, jämfört med placeboarmen. Efter 18 månader visades en nästan signifikant effekt som efter justering för prognostiska faktorer blev signifikant enligt COX modellen. I justering bemöttes bland annat att patienter med bäst sjukdomsprognos inkluderas sent i studien och följdes därför inte upp under 18 månader i motsats till patienter med sämre sjukdomsprognos.



At risk							
Placebo	242	230	204	180	151	127	41
Riluzole 50 mg	237	226	210	184	164	133	47
Riluzole 100 mg	236	225	207	195	173	142	51
Riluzole 200 mg	244	233	215	193	176	133	57
Death or tracheostomy/censored							
Placebo	0	12	37/1	61/1	90/1	103/12	120/81
Riluzole 50 mg	0	10/1	26/1	50/3	70/3	90/14	106/84
Riluzole 100 mg	0	10/1	28/1	40/1	62/1	76/18	102/83
Riluzole 200 mg	0	11	28/1	50/1	67/1	91/20	103/84

Figur 1: Kaplan-Meier plots of tracheostomy-free survival by treatment group (Lacomblez et al).

Efter 18 månader var 122 (50,4 %) av patienterna som behandlades med placebo vid liv jämfört med 134 (56,8 %) av patienterna som behandlades med 100 mg riluzol dagligen (ojusterad risk 0,79,  $p=0,086$ ; justerad risk 0,65,  $p=0,002$ /efter 12 månader: ojusterad risk 0,66,  $p=0,019$ ; justerad risk 0,57  $p=0,001$ ). Detta motsvarar en riskminskning på cirka 35 procent för död eller trakeostomi efter 18 månader. Median-överlevnad förlängdes därmed från 13,5 månader (placebo) till 16,5 månader (100 mg/dag riluzol) enligt EMA [6]. Ytterligare fanns lika stora grupper som behandlades med 50 mg respektive 200 mg riluzol dagligen. Signifikant omvänd dos-respons vid risk för död visades för samtliga grupper. Bäst benefit-to-risk förhållande fanns dock för 100 mg riluzol dagligen. Överlevnadskurvor i form av Kaplan-Meier redovisas i Figur 1. I motsats till en preliminär studie [7] visade doseringsstudien ingen signifikant effekt på funktionell förbättring.

Studie CRO-PK-11-251 visar att den orala suspensionen och riluzol tabletter är bioekvivalenta avseende total exponering ( $AUC_{0-t}$  och  $AUC_{0-\infty}$ ), dock uppnåddes  $C_{max}$  (den högst uppmätta koncentrationen i blod efter intag) tidigare med den orala suspensionen. Ytterligare var  $C_{max}$  runt 20 procent högre. Logistisk regression baserade på dosintervallstudien [5] och antagande att  $C_{max}$  och biverkningar står i direkt förhållande med varandra visade att effekten på biverkningar verkar försumbar.

Det finns inga studier som jämför riluzol oral suspension mot placebobehandling. Den godkännande myndigheten i referenslandet Italien (AIFA) [4] bedömde dock att doseringsstudien som ledde till godkännande av riluzol tabletter kan användas för att bedöma den kliniska effekten av Teglutik. Detta eftersom riluzol oral suspension och riluzol tabletter är bioekvivalenta avseende total exponering och eftersom riluzol är en välkänd substans som har varit i väletablerat medicinskt bruk under lång tid.

### **Biverkningar**

I kliniska studier, utförda på ALS-patienter, som behandlats med riluzol, var de vanligast rapporterade biverkningarna asteni (kraftlöshet), illamående och abnorma leverfunktionsvärden. Ytterligare biverkningar som är vanlig vid riluzolbehandling är huvudvärk, yrsel, oral parestesi, somnolens, takykardi, diarré, (buk-)smärtor och kräkningar [3].

Enligt produktresumén kan det finnas en något ökad risk för biverkningar med den orala suspensionen jämfört med riluzol tabletter [3].

### **TLV:s diskussion**

Företaget har i sin ansökan inte kommit in med egna kliniska studier som utvärderar den kliniska effekten av Teglutik men utgår från att riluzol oral suspension och riluzol tabletter är bioekvivalenta med hänvisning till Teglutiks produktresumé [3]. Därutöver utgår företaget från att behandling med 100 mg riluzol dagligen ökar överlevnaden med 38 procent under en uppföljningstid på 18 månader med hänsyn till en randomiserad placebokontrollerad doseringsstudie [5]. Denna överlevnadsvinst motsvarar 99 dagar enligt en post hoc analys [8]. I doseringsstudien anges dock att överlevnaden ökar med 35 procent.

TLV anser att företagets antagande avseende att behandling med riluzol leder till tre månaders förlängd överlevnad med hänvisning till doseringsstudien är rimligt. Enligt EMA:s bedömning uppgår den observerade överlevnadsvinsten till tre månader [9], dock uppgår överlevnadsvinsten enligt en metaanalys där den doseringsstudien analyserades tillsammans med en preliminär studie till 2,3 månader [10]. En svaghet i doseringsstudien är kort uppföljningstid. Vidare hade studiedeltagarna i doseringsstudien en genomsnittlig sjukdomslängd på 1,8 år vid början av studien (placebo 1,8 år (SD 1,4), 100 mg/dag 1,7 år (SD 1,2)). I verkliga förhållanden är det rimligt att anta att patienter påbörjar behandling tidigare, det vill säga så snart patienter har blivit diagnostiserade. En nyare metaanalys av publikationer som rapporterat medianöverlevnad hos ALS-patienter indikerar att överlevnadsvinsten kan uppgå till ett år och sju månader [11]. Därtill visar en klinisk studie att riluzol inte har någon signifikant effekt om behandlingen påbörjas i avancerade sjukdomsstadier (deltagare i denna studie var minst 75 år gamla eller hade haft ALS i mer än fem år eller hade avancerad ALS med kvarvarande vitalkapacitet under 60 % eller inte bedömbart) [12]. Eftersom riluzol verkar neuroprotektivt kan effekten antas vara störst när behandlingen påbörjas innan nervcellerna är irreparabelt förstörda. En större neuroprotektiv effekt förväntas därmed från riluzol i verkliga förhållanden än vad den kliniska studien visar.

**TLV:s bedömning:** Riluzol oral suspension har visats vara bioekvivalent med riluzol tabletter avseende total exponering. Riluzol tabletter har i en randomiserad, prospektiv klinisk studie visats förlänga överlevnaden med cirka tre månader jämfört med placebobehandling av patienter med ALS. TLV bedömer därför att Teglutik har bättre effekt än ingen behandling avseende överlevnad.

Stor osäkerhet råder angående hur länge överlevnaden förlängs med riluzolbehandling. Den doseringsstudie som visar på en tre månaders överlevnadsvinst är gammal (publicerades 1996). En nyare metaanalys av publikationer som rapporterat medianöverlevnad hos ALS-patienter indikerar att överlevnadsvinsten kan uppgå till ett år och sju månader. Baserat på denna evidens förlänger riluzolbehandling överlevnaden med åtminstone tre månader.

## 2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en beräkning av läkemedelskostnader och effekter (kvalitetsjusterade levnadsår) för Teglutik jämfört med ingen behandling under en tidshorisont på 99 dagar. Företaget antar att skillnader i kostnader och effekter mellan behandlingsarmarna enbart uppkommer under den tid som behandling med riluzol antas förlänga överlevnaden för patienter med ALS jämfört med ingen behandling (99 dagar) samt att förlängd överlevnad till följd av behandling med riluzol enbart uppkommer i sista stadiet av ALS (stadie 4 enligt King's clinical staging system).

Företagets ansökan avser en begränsad subvention för patienter med ALS och sväljsvårigheter som inte längre kan behandlas med riluzol tabletter. Den analyserade patientpopulationen är ALS-patienter med sväljsvårigheter utan mekanisk ventilation. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 51 000 kronor.

Ansökt pris för Teglutik är 1045,85 kronor (AUP) för en flaska om 300 ml (5 mg/ml). Den rekommenderade dygnsdosen till vuxna och äldre är 10 ml suspension två gånger per dag (10 ml motsvarar 50 mg riluzol). Detta motsvarar en läkemedelskostnad per patient och dag på 69,72 kronor (AUP) eller cirka 25 450 kronor per patient och år baserat på rekommenderad dosering.

För att klassificera progressionen av ALS använder företaget King's clinical staging system [1, 13]. Denna indelning särskiljer patienter med behov av perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) från patienter med behov av PEG och mekanisk ventilation (icke-invasiv och invasiv ventilation). Se Tabell 2 för beskrivning av de olika stadierna.

Tabell 2. ALS stadier fördelade enligt King's clinical staging system, hämtad från ICER evidence report ALS [14].

Stadie	Beskrivning
1	Functional involvement of one central nervous system (CNS) region (bulbar, arm, or leg)
2	Functional involvement of two CNS regions
3	Functional involvement of three CNS regions
4a	Functional involvement of at least one CNS region and the need for a feeding tube
4b	Functional involvement of at least one CNS region and the need for noninvasive ventilation (NIV)

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska beräkning inte speglar det verkliga sjukdomsförloppet av ALS och inte tar hänsyn till samtliga kostnader förknippade med riluzolbehandling. TLV konstaterar att patienter kommer att behandlas med Teglutik (riluzol) under en längre period än den tid som behandlingen förlänger överlevnaden, vilket innebär en högre läkemedelskostnad än den som uppskattas i företagets grundscenario.

### 2.1 Effektmått

#### 2.1.1 Klinisk effekt

Företaget antar i sin hälsoekonomiska beräkning att patienter som behandlas med Teglutik får en överlevnadsvinst på 99 dagar. Som stöd för detta hänvisar företaget till en post hoc analys av Fang m.fl. (2018) [8] där tid i olika stadier, enligt King's clinical staging system, analyserades för riluzol jämfört med placebo för patienter med ALS. Författarna kommer fram till att endast tid i King's stadie 4 skiljde sig åt mellan riluzol och placebo-behandlade patienter (490 jämfört med 391 dagar) och inte tid i tidigare stadier. Således är det, enligt företaget, tid i sista stadiet av ALS som överlevnadsvinsten (99 dagar) av riluzol jämfört med placebo återfinns.

#### TLV:s diskussion

TLV finner det osäkert huruvida överlevnadsvinsten enbart uppkommer i ALS stadie 4 (enligt King's clinical staging system). Detta är ett konservativt antagande till företagets nackdel ef-

tersom vårdkostnaden i detta stadiet är hög och livskvaliteten relativt låg i jämförelse med tidigare stadier. Det är inte heller klarlagt om överlevnadsvinsten, givet att den enbart uppkommer i stadiet 4, främst uppkommer i stadiet 4a eller 4b. TLV konstaterar dock att patienter i stadiet 4b inte är indicerade för behandling med Teglutik.

TLV noterar att post hoc analysen av Fang m.fl. (2018) är baserad på kliniska doseringsstudien där deltagare påbörjade behandling med riluzol senare i sjukdomsförloppet än vad som förmodligen kommer att ske i svensk klinisk verklighet (se tidigare diskussion under avsnitt 1.4.1 Kliniska studier). I metaanalys av Andrews m.fl. (2020) diskuteras dessutom att flera registerstudier har visat att överlevnadsvinsten även kan uppkomma i tidigare stadier [11]. TLV anser därför att företagets antagande är konservativt och utgår även från detta i TLV:s grundscenariot.

I tidigare avsnitt om klinisk effekt, se 1.4 Klinisk effekt och säkerhet, har TLV bedömt att Teglutik förlänger överlevnaden med cirka tre månader jämfört med ingen behandling.

**TLV:s bedömning:** TLV konstaterar att företagets antagande om att Teglutik förlänger överlevnaden för patienter med ALS i stadiet 4 (enligt King's clinical staging system) är konservativt och bedömer att antagandet är rimligt utifrån redovisat underlag i ärendet.

### 2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget antar att livskvalitetsvinsten enbart uppstår i det stadiet som behandlingsarmarna skiljer sig åt avseende överlevnad, det vill säga i stadiet 4. I detta stadiet upplever patienten funktionell påverkan på minst ett område i det centrala nervsystemet (armar, ben eller bulbära symptom) samt har behov av sondmatning, vilket påverkar patientens upplevda livskvalitet.

Företaget hänvisar till tre studier [15-17] där livskvalitet studerats hos ALS patienter uppdelat på stadier enligt King's clinical staging system. I sitt grundscenariot applicerar företaget livskvalitetsvikter hämtade från Moore m.fl. (2019). I studien inkluderades 595 ALS-patienter (varav 162 ingick i King's stadiet 4) via 22 regionala center i Storbritannien. Studien är en tvärsnittsstudie genomförd via postenkät. Patienterna fick bland annat besvara frågor om sin hälsorelaterade livskvalitet med hjälp av EQ-5D-5L formulär. Initiala sjukdomssymtom bedömdes av en läkare som hade erfarenhet av vardera patients sjukdomsbild. 159 patienter (26,7 %) hade bulbära symptom (mun och svalg) vid baslinje, 404 patienter (69,9 %) hade spinala symptom (armar och ben) och 11 patienter (2,5 %) hade respiratoriska symptom.

Tabell 3. Applicerade livskvalitetsvikter i företagets grundscenariot, Moore m.fl. (2019) [17].

King's stadiet	Livskvalitetsvikt (medelvärde)
1	0,76
2	0,60
3	0,53
4	0,50

I en av företagets känslighetsanalyser appliceras även livskvalitetsvikter hämtade från Jones m.fl. (2014) [16], se Tabell 4. Livskvalitetsdata hämtades från en multicenter, dubbelblindad, randomiserad, klinisk studie där effekten av litiumkarbonat på ALS-patienter studerades. Patienterna fick utvärdera sin hälsorelaterade livskvalitet vid varje besök med hjälp av bland annat EQ-5D-3L och ALS Functional Rating Scale Scale-Revised (ALSFRS-R). Studien är av longitudinell karaktär där 214 patienter deltog (24 livskvalitetsmätningar fanns för stadiet 4a respektive 48 för stadiet 4b). Kliniskt stadiet (enligt King's clinical staging system) samlades inte in prospektivt som en del av studien. I stället används en algoritm baserat på svaren i ALSFRS-R för att uppskatta kliniskt stadiet [16]. Företaget anger att metoden med 92 procents tillförlitlighet korrekter tilldelar relevant King's stadiet baserat på en jämförande studie av 120 patienter med både faktiska och beräknade kliniska stadier.



Tabell 4. Applicerade livskvalitetsvikter i företagets känslighetsanalys, Jones m.fl. (2014)

King's stadie	Livskvalitetsvikt (medelvärde)
1	0,65
2	0,53
3	0,41
4	0,27

### TLV:s diskussion

TLV konstaterar att en högre livskvalitetsvikt i stadie 4 är till företagets fördel eftersom det resulterar i en lägre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

Det framgår inte vilken tariff som har använts i respektive studie för att omvandla EQ-5D-svaren till index-värden. Ingen av referensartiklarna redovisar data på en nivå som medger en konvertering till annan tariff.

I studierna Jones m.fl. (2014) och Moore m.fl. (2019) grupperas stadie 4a och 4b till ett stadie. Dock redovisas i Jones m.fl. (2014) antalet livskvalitetsmätningar enskilt för stadie 4a och 4b som uppgår till 24 respektive 48 mätningar. Företaget har även kommit in med extramaterialet till en artikel av Thakore m.fl [15] där självrapporterade livskvalitetsskattningar för ALS-patienter genomförts med EQ-5D-3L och ALSFRS-R. I materialet redovisas livskvalitetsvikten för stadie 4a och 4b separat. Datat innehåller 1 868 mätvärden in för 678 patienter mellan år 2010 och 2015 (71 mätningar för stadie 4a respektive 374 för stadie 4b). Även i denna studie har man med hjälp av en publicerad algoritm [13] översatt ALSFRS-R svar till King's stadier. Livskvalitet i stadie 4a uppgår till 0,587 respektive 0,512 i stadie 4b. Den sammanslagna livskvaliteten för stadie 4 uppgår till 0,526.

Författarna i Jones m.fl. (2014) anger att man observerat en "golv-effekt" i de rapporterade EQ-5D svaren. Detta har även observerats i tidigare studier [18, 19] och innebär att majoriteten av ALS-patienterna ligger i de nedre gränserna (måttliga till svåra besvär) i klassificeringssystemet EQ-5D-3L. Detta kan indikera att EQ-5D-3L inte är tillräckligt känsligt för att fånga upp samtliga hälsorelaterade aspekter av sjukdomen, särskilt i de senare stadierna av ALS. I Moore m.fl. (2019) diskuteras att skillnaden mellan deras rapporterade livskvalitetsvikter och de vikter som rapporterats i Jones m.fl. (2014) kan bero på att EQ-5D-5L korrigerar för "golv-effekten".

TLV anser att den tillgängliga evidensen talar för att livskvalitetsvikten i Jones m.fl. (2014) är underskattad. Det är möjligt att det beror på golv-effekten som observerats vid tillämpning av EQ-5D-3L.

TLV har inte kännedom om hur stor andel av svenska ALS-patienter som uppnår stadie 4a respektive 4b. Enligt TLV:s kliniska expert är det mycket ovanligt (cirka 4–5 %) att patienter behandlas med invasiv ventilation (intubation eller trakeostomi). TLV tolkar dock indelningen av King's clinical staging system som att stadie 4b även kan innefatta NIV, icke-invasiv ventilation, (en mask nattetid och ibland delar av dagen som levererar ett luftflöde med övertryck som hjälper patienten att andas lättare). Enligt indikationen för Teglutik ska inte patienter med mekanisk ventilation (som innebär invasiv och icke-invasiv [20]) behandlas med Teglutik. Dock kan livskvalitetsvinsten ändå uppkomma i stadie 4b. Således anser TLV att det är korrekt att tillämpa en livskvalitetsvikt representativ för hela stadie 4 i analysen.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets antagande om en livskvalitet på 0,50 för ALS-patienter i stadie 4 är rimligt.

TLV konstaterar att den livskvalitet som antas för patienter i stadie 4 är av stor betydelse för resultatet.



## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för en flaska 300 ml Teglutik är 980 kronor AIP, motsvarande 1 045,85 kronor AUP. Rekommenderad dosering är 10 ml suspension två gånger per dag (10 ml motsvarar 50 mg riluzol) och tas kontinuerligt. Läkemedelskostnaden per patient och år uppgår till cirka 25 449 kronor (AUP).

Företaget antar att läkemedelskostnader uppstår under en behandlingstid på 99 dagar, vilket motsvarar den tid som behandling med riluzol antas förlänga överlevnaden för patienter med ALS jämfört med ingen behandling. Företaget diskonterar inte kostnaderna i sitt grundscenari.

### 2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget har inte inkluderat vårdkostnader i sitt grundscenari men inkluderar dessa i känslighetsanalyser. Företaget anför att det är oetiskt att inkludera vårdkostnader i analysen med resonemanget att detta resulterar i en betydligt högre kostnad per vunnet QALY, där läkemedelskostnaden för Teglutik endast utgör mellan 7–16 procent av den totala kostnaden. Vidare anger företaget att en sjukdom som ALS medför höga sjukvårdskostnader, särskilt i slutskedet av sjukdomen.

De vårdkostnader som appliceras i företagets känslighetsanalyser är hämtade från en svensk studie om resursförbrukning för ALS [21]. Studien redovisar resursförbrukning vid olika tidpunkter (T1-T7) från baslinje. Resultaten är inte specifikt knutna till sjukdomsstadier i enlighet med King's clinical staging system, men baserat på Moore m.fl. (2019) [17] har patienter i stadie 4 ett ALSFRS-R på 24,42 och i Thakore m.fl. (2020)[15] ett ALSFRS-R på 21,8. I Kirkegaard m.fl. (2021)[21] benämns patienter med ett ALSFRS-R på mindre än 24 vara i ett allvarligt sjukdomsstadie. Därav antar företaget att tidpunkterna från T5 och framåt motsvarar patienter i stadie 4 (ALSFRS-R  $\leq$  23). Tabell 5 ger en översikt av hur kostnaden för ALS i stadie 4 beräknats baserat på resursförbrukningen som anges i Kirkegaard m.fl. (2021).

Tabell 5. Vårdkostnader och resursutnyttjande baserade på Kirkegaard m.fl. 2021 [21].

Tidpunkt	Resurs	Antal besök per år	Enhetskostnad (SEK)	Kostnad/år (SEK)	Källa enhetskostnad
T5-T7 (12 månader)	Sjukhusinläggning (dagar)	14,1	8 811 kr	124 298 kr	Omvårdnadsdag. Neurologi, Södra Sjukvårdsregionens prislista 2022 [22]
	Öppenvårds-kontakter	162,3	1 849 kr	150 077 kr*	Läkarbesök, primärvård. Region Stockholm & Region Gotland. Utomlänprislista år 2022, prislista övrig öppen vård [23]
			822 kr	66 719 kr*	Besök sjuksköterska, primärvård. Region Stockholm & Region Gotland. Utomlänprislista år 2022, prislista övrig öppen vård [23]
<b>Total kostnad</b>				<b>341 094 kr/patient/år</b>	

\* Antagande om 50% av primärvårdsbesök till läkare och 50% till sjuksköterska.

Företaget inkluderar även en känslighetsanalys där vårdkostnader hämtade från Moore m.fl. (2018) appliceras [17]. Vårdkostnaden för tre månader i stadie 4 uppgår till 3 311 GBP, motsvarande 154 872 SEK per år (2021 års värde). Studien är en kostnads- och livskvalitetsundersökning som genomfördes via postenkät i Storbritannien. Företaget framför att fördelen med

denna studie är att både kostnads- och livskvalitetsdata redovisas för samma patienter (160 patienter) i stadiet 4a.

Företaget refererar till ytterligare en systematisk litteraturoversikt från 2021 [24], där en dansk studie ingick. Kostnaden för ALS i Danmark baserad på ett heltäckande nationellt register uppgick till 18 918 EUR per patient och år (cirka 230 135 SEK i 2021 års värde) [25]. Den danska studien redovisade dock inte kostnader fördelade per sjukdomsstadier.

### **TLV:s diskussion**

TLV konstaterar att behandlingens längden för Teglutik kommer att bero på ALS-patienters generella överlevnad från diagnos till död, överlevnadsvinsten till följd av behandling med Teglutik samt vid vilken tidpunkt i sjukdomsförloppet som patienten får så svåra sväljsvårigheter att denne måste övergå från riluzol tabletter till Teglutik.

Patienter med ALS är en heterogen patientpopulation. Symtomen och sjukdomsförloppet kan variera eftersom sjukdomen finns i flera former. Median-överlevnadstid från symptomdebut är 2–4 år men cirka tio procent lever längre än 10 år [2]. Baserat på denna information antar TLV att genomsnittlig överlevnad är tre år för patienter med ALS, men anser att detta är en osäker parameter.

TLV:s kliniska expert anger, baserat på data från Svenska neuroregister, att antal dagar från symptomdebut till ALS-diagnos i Sverige uppgår till i genomsnitt 330 dagar.

Vidare anger TLV:s kliniska expert att det är svårt att avgöra vid vilken tidpunkt i sjukdomsförloppet som patienter kommer att behöva övergå till behandling med oral suspension i stället för tabletter. Detta eftersom tid till diagnos, tid till sväljsvårigheter och tid till död varierar mycket mellan patienter. TLV:s kliniska expert uppskattar ändå att patienter kommer att behandlas i genomsnitt i ett år med tabletter innan de övergår till oral suspension. Experten framför att det kan finnas patienter som kan ha behov av Teglutik redan från diagnos på grund av att deras symptom startar med tal- och sväljsvårigheter samt att vissa patienter aldrig kommer behandlas med Teglutik på grund av snabbt sjukdomsförlopp eller att de vill avstå från behandling.

Enligt Socialstyrelsen [1] börjar sjukdomen med muskelsvaghet i ansiktet, munnen eller halsen hos knappt en tredjedel av patienterna. Svagheten visar sig bland annat genom talsvårigheter eller sväljsvårigheter. Cirka 80 procent av patienterna förlorar så småningom förmågan att svälja. TLV anser därför att expertens uppskattning om att patienter kommer att behandlas med tabletter under i genomsnitt ett år innan de övergår till oral suspension är rimlig.

Med ovan antaganden uppskattar TLV att den genomsnittliga behandlingens längden med Teglutik kommer att uppgå till cirka ett år och fyra månader<sup>2</sup>, varav tre månader utgör överlevnadsvinsten till följd av behandling med Teglutik.

Företaget anför att läkemedel som förlänger livet för ALS-patienter kommer resultera i en hög kostnad per vunnet QALY oavsett hur låg kostnaden för läkemedlet är. Detta är enligt företaget etiskt problematiskt, särskilt då livskvaliteten fortfarande är relativt hög i jämförelse med andra svåra tillstånd.

TLV anser att det råder stor osäkerhet hur stor vårdkostnaden för ALS-patienter i stadiet 4 är. Ju högre vårdkostnader som antas i den hälsoekonomiska analysen, desto högre kostnad per vunnet QALY genereras. Vårdkostnaderna ökar desto längre överlevnad som antas. Det är inte

---

<sup>2</sup> Med antagande om att genomsnittlig överlevnad från symptomdebut är tre år, tid till diagnos till år cirka 11 månader, den genomsnittliga patienten behandlas i ett år med riluzol tabletter innan denne övergår till oral suspension (Teglutik) samt att överlevnadsvinsten med Teglutik uppgår till tre månader.

heller klarlagt om överlevnadsvinsten, givet att den enbart uppkommer i stadie 4, främst uppkommer i stadie 4a eller 4b. Eftersom stadie 4b innebär att patienter har mekanisk ventilation kan det innebära högre vårdkostnader i form av kostnader för kirurgiska ingrepp så som trakeostomi. TLV:s expert anger dock att det enbart är cirka 4–5 procent av patienterna som genomgår en trakeostomi.

**TLV:s bedömning:** TLV anser att företaget har underskattat behandlingens längden för Teglutik och således läkemedelskostnaden i sin hälsoekonomiska beräkning. TLV uppskattar den genomsnittliga behandlingstiden med Teglutik till ett år och fyra månader. Denna uppskattning är något osäker eftersom den beror på flertal parametrar; genomsnittlig överlevnad, tid till diagnos, tid till sväljsvårigheter som gör att patienten inte längre kan behandlas med riluzol tabletter samt överlevnadsvinst till följd av behandling med Teglutik. TLV illustrerar osäkerheterna i känslighetsanalyser.

I TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2) anges att samtliga relevanta kostnader i samhället förknippade med behandling och sjukdom bör identifieras, kvantifieras och värderas. TLV bedömer därför att vårdkostnader vid förlängd överlevnad ska ingå i ett grundscenariot.

TLV applicerar vårdkostnaden baserad på resursförbrukningen vid ALS stadie 4 enligt Kirkegaard m.fl. (2021) i grundscenariot eftersom denna studie representerar svenska ALS-patienters sjukvårdsanvändning (både inom slutenvård och öppenvård) baserat på tid efter diagnos. TLV anser dock att vårdkostnaden är en osäker parameter och varierar denna i känslighetsanalyser.

## 3 Resultat

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där kostnader och effekter (QALYs) utvärderas för Teglutik i jämförelse med ingen behandling under en tidshorisont på 99 dagar. Den analyserade patientpopulationen är ALS-patienter med sväljsvårigheter utan mekanisk ventilation. I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 51 000 kronor. Företagets känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY som högst uppgår till cirka 733 000 kronor.

I TLV:s grundscenario jämförs Teglutik med ingen behandling under en tidshorisont på ett år och fyra månader. Denna tidshorisont antas motsvara den totala behandlingstiden med Teglutik. TLV skattar kostnaden per vunnet QALY till cirka 960 000 kronor. TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY varierar mellan cirka 817 000 kronor och 1,8 miljoner kronor.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 3.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.2.3.

### 3.1 Företagets grundscenario

#### 3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

De viktigaste antaganden i företagets grundscenario är följande:

- Tidshorisont och behandlingstid på 99 dagar, vilket antas motsvara tiden som Teglutik förlänger överlevnaden hos ALS patienter jämfört med ingen behandling.
- Behandling med Teglutik antas förlänga överlevnaden för ALS-patienter jämfört med ingen behandling men har ingen effekt på livskvaliteten.
- Överlevnadsvinsten antas uppkomma i ALS stadie 4 (sista stadiet av sjukdomen enligt King's clinical staging system).
- Livskvalitetsvikt i stadie 4 antas vara 0,50.
- Inga vårdkostnader inkluderas.

#### 3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario jämförs Teglutik mot ingen behandling under den tid som Teglutik antas förlänga överlevnaden för ALS-patienter (99 dagar). Behandling med Teglutik uppskattas resultera i en ökning på 0,27 levnadsår motsvarande 0,14 kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs), till en ökad kostnad om cirka 7000 kronor under en tidshorisont på 99 dagar. Därmed skattar företaget kostnaden per vunnet QALY för Teglutik i jämförelse mot ingen behandling till cirka 51 000 kronor.

Tabell 6. Resultat i företagets grundscenario, SEK.

	Teglutik	Ingen behandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	6 903 kr	0 kr	6 903 kr
Vårdkostnader	-	-	-
Kostnader, totalt	6 903 kr	0 kr	6 903 kr
Levnadsår (LY)	0,27	0,00	0,27
QALYs	0,14	0,00	0,14
Kostnad per vunnet levnadsår för Teglutik			25 449 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Teglutik</b>			<b>50 898 kr</b>

### 3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört två deterministiska känslighetsanalyser där en parameter i taget har justerats. I den första känslighetsanalysen appliceras livskvalitetsvikten i stadie 4 av ALS (enligt King's clinical staging system). I den andra känslighetsanalysen har vårdkostnaderna justerats. Enligt företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan 94 000 kronor och 733 000 kronor. Att inkludera vårdkostnader i analysen har störst påverkan på resultatet i företagets grundscenariot.

Tabell 7. Företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Livskvalitetsvikt i stadie 4	Jones m.fl. (2014)	6 903 kr	0,07	94 256 kr
Vårdkostnader (appliceras ej i grundscenariot)	Kierkegaard m.fl. (2021)	99 419 kr	0,14	733 086 kr
	Moore m.fl. (2019)	48 909 kr	0,14	360 641 kr

## 3.2 TLV:s grundscenariot

### 3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenariot

Det som skiljer TLV:s grundscenariot från företagets är följande:

- Tidshorisont och behandlingens längd i Teglutik-armen antas vara ett år och fyra månader.
- Vårdkostnader inkluderas och antas vara desamma i båda armarna givet att patienten är vid liv.
- Kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

### 3.2.2 Resultat i TLV:s grundscenariot

I TLV:s grundscenariot jämförs Teglutik mot ingen behandling. Behandling med Teglutik uppskattas resultera i en ökning på 0,24 levnadsår, motsvarande 0,12 kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs), till en ökad kostnad på cirka 117 000 kronor under en tidshorisont på ett år och fyra månader. Därmed skattas kostnaden per vunnet QALY för Teglutik i jämförelse mot ingen behandling till cirka 963 000 kronor, se Tabell 8.

Tabell 8. Resultat i TLV:s grundscenariot.

	Teglutik	Ingen behandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	34 034 kr	0 kr	34 034 kr
Vårdkostnader	457 000 kr	374 210 kr	82 790 kr
Kostnader, totalt	491 034 kr	374 210 kr	116 824 kr
Levnadsår (LY)	0,24	0,00	0,24
QALYs	0,14	0,00	0,12
Kostnad per vunnet levnadsår för Teglutik			481 313 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Teglutik</b>			<b>962 626 kr</b>

### 3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har utfört deterministiska känslighetsanalyser där en parameter i taget har justerats. Resultaten av känslighetsanalyserna presenteras i Tabell 9.

Enligt TLV:s känslighetsanalyser är resultaten mycket känsliga för justering av de livskvalitetsvikter som antas för patienter i stadie 4. En lägre livskvalitetsvikt resulterar i en högre kostnad per vunnet QALY.

Resultaten är även känsliga för förändringar i vårdkostnader. En lägre vårdkostnad leder till en lägre kostnad per vunnet QALY.

Känslighetsanalyserna visar även att behandlingens längd är en viktig parameter. En ökad behandlingens längd (givet oförändrad överlevnadsvinst) leder till en högre kostnad per vunnet QALY.

Tabell 9. TLV:s känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser (antagande i grundscenario)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Överlevnad (3 månader)	2 månader överlevnad	87 167 kr	0,08	1 077 379 kr
	6 månader överlevnad	205 795 kr	0,24	847 874 kr
Behandlingslängd (13 månader + 3 månader överlevnad)	10 månader +3 månader överlevnad	109 163 kr	0,12	899 502 kr
	19 månader +3 månader överlevnad	128 860 kr	0,12	1 061 808 kr
	19 månader +6 månader överlevnad	216 967 kr	0,24	898 266 kr
Läkemedelskostnad	20% minskning	110 017 kr	0,12	906 539 kr
	20% ökning	123 630 kr	0,12	1 018 714 kr
Vårdkostnader (341 094 kronor per år)	20% minskning	100 266 kr	0,12	826 189 kr
	20% ökning	133 382 kr	0,12	1 099 064 kr
Livskvalitet stadie 4 (0,50)	0,526	116 824 kr	0,13	915 044 kr
	0,270	116 824 kr	0,07	1 782 641 kr
Diskonteringsränta	3% kostnader, 0% effekter	116 824 kr	0,13	934 589 kr
	0% kostnader, 3% effekter	119 564 kr	0,12	985 210 kr

### 3.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att den största osäkerheten ligger i antagandet om i vilket stadie av ALS som överlevnadsvinsten uppkommer i. Företaget har anfört att överlevnadsvinsten enbart uppkommer i det sista stadiet av ALS. Detta antagande styr både livskvalitetsvinsten och vårdkostnaden i TLV:s grundscenario. I nuvarande analys utgår TLV från att överlevnadsvinsten enbart uppkommer i stadie 4, vilket är till företagets nackdel.

TLV:s känslighetsanalyser visar att resultaten är mycket känsliga för förändringar i livskvalitetsvikten i stadie 4. TLV bedömer dock att en livskvalitet på 0,27 inte utgör ett troligt scenario.

Sammantaget bedömer TLV att osäkerheterna i resultaten är medelhöga.

## 3.3 Budgetpåverkan

Företaget anger att det finns 750 till 800 ALS-patienter i Sverige och uppskattar att [-] patienter skulle vara aktuella för behandling med Teglutik. Baserat på rekommenderad dosering (10 ml två gånger dagligen) motsvarar detta en fullskalig försäljning på [-----] kronor (AIP) årligen.

### TLV:s diskussion

TLV:s expert anger att prevalensen för ALS i Sverige är ca 800–900 patienter och att majoriteten av patienterna kommer att ha behandling med Teglutik åtminstone under någon period av sjukdomen.

Med beaktande av att ALS börjar med muskelsvaghet i ansiktet, munnen eller halsen för omkring en tredjedel av patienterna samt att cirka 80 procent så småningom förlorar förmågan att svälja (se tidigare avsnitt 1.1 om sjukdomen) anser TLV att företaget har underskattat antalet patienter som skulle vara aktuella för behandling med Teglutik.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets fullskaliga försäljning som osäker och troligtvis underskattad. Behandling med Teglutik förväntas utgöra en ny marknad.

### 3.4 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 963 000 kronor för Teglutik i jämförelse med ingen behandling.

TLV har identifierat att den största osäkerheten föreligger i antagandet om i vilket stadie av ALS som överlevnadsvinsten uppkommer i. Företaget har anfört att överlevnadsvinsten enbart uppkommer i det sista stadiet av ALS. Detta antagande styr både livskvalitetsvinsten och vårdkostnaden i TLV:s grundscenario. I nuvarande analys utgår TLV från att överlevnadsvinsten enbart uppkommer i stadie 4, vilket är till företagets nackdel. Givet att överlevnadsvinsten skulle uppkomma i tidigare stadier skulle antalet vunna livskvalitetsjusterade levnadsår troligtvis öka samtidigt som vårdkostnaden troligtvis skulle minska. Detta skulle innebära att kostnaden per vunnet QALY skulle sjunka. TLV har accepterat en livskvalitetsvikt på 0,50 och en vårdkostnad på omkring 341 000 kronor per år för ALS-patienter i stadie 4.

Dock kvarstår osäkerheten i att ALS är en heterogen sjukdom. TLV:s grundscenario gäller under förutsättning att den genomsnittliga behandlingstiden med Teglutik uppgår till ett år och fyra månader, där tre månader utgör överlevnadsvinsten till följd av behandling med Teglutik jämfört med ingen behandling.

Osäkerheterna förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet QALY i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara medelhöga.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för Teglutik är rimlig i relation till nyttan för patienter med ALS och sväljsvårigheter för vilka tablettbehandling med riluzol inte är lämplig.

## 4 Subvention och prisnivåer i andra länder

---

### 4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV har inte identifierat någon rekommendation gällande användningen av Teglutik (riluzole) hos National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien eller Scottish Medicines Consortium (SMC).

### 4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl.a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

*Tabell 10. Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.*

<p>Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).</p> <p>Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).</p>
---



## 5 Regler och praxis

---

### 5.1 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 i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 5.2 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.

## 6 Sammanvägning

---

Amyotrofisk lateralskleros (ALS) är en gemensam beteckning för en grupp motorneuronsjukdomar som är i nuläget obotlig. Gemensamt för de olika formerna är ett fortskridande förlopp där det motoriska nervsystemet bryts ner. Det leder till att den viljestyrda muskulaturen i kroppen gradvis försvagas över månader till år. Symtomen och sjukdomsförloppet kan variera. Median-överlevnadstid är två till fyra år men cirka tio procent lever längre än tio år.

Majoriteten (ca. 80 %) av ALS-patienter förlorar så småningom förmågan att svälja. Då kan näring och läkemedel tillföras genom en magsond.

Den aktiva substansen i Teglutik är riluzol som är en bromsmedicin som kan göra att sjukdomen utvecklas långsammare. Verkningsmekanism är oklar. Riluzol i form av tabletter har använts i Sverige sedan 1996 som behandling vid ALS. Teglutik är en oral, viskös suspension som underlättar sväljande för patienter med sväljsvårigheter jämfört med tabletter.

Teglutik är indicerat för att förlänga livet eller tiden till dess att mekanisk ventilation blir nödvändig hos patienter med ALS.

TLV bedömer, i likhet med företaget, att ingen behandling är relevant jämförelsealternativ till Teglutik. Detta eftersom den enda neuroprotektiva behandlingen som finns inom förmånerna för ALS patienter idag är riluzol tabletter och ansökan gäller begränsad subvention för patienter med sväljsvårigheter som inte kan behandlas med riluzol tabletter.

TLV bedömer svårighetsgraden av ALS som mycket hög på gruppnivå. Detta eftersom ALS är en obotlig, fortskridande, allvarlig, kronisk sjukdom som innebär en kraftig försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd.

Riluzol oral suspension har visats vara bioekvivalent med riluzol tabletter avseende total exponering.

Företaget anger att behandling med 100 mg riluzol dagligen ökar överlevnaden med 38 procent under en uppföljningstid på 18 månader med hänsyn till en randomiserad placebokontrollerad doseringsstudie. Denna överlevnadsvinst motsvarar 99 dagar enligt en post hoc analys.

TLV bedömer att Teglutik har bättre effekt än ingen behandling avseende överlevnaden baserad på den kliniska doseringsstudien.

Stor osäkerhet råder avseende hur länge överlevnaden förlängs med riluzolbehandling. Den doseringsstudie som visar på en tre månaders överlevnadsvinst är gammal (publicerades 1996). En nyare metaanalys av publikationer som rapporterar medianöverlevnad hos ALS-patienter indikerar att överlevnadsvinsten kan uppgå till ett år och sju månader. Baserat på denna evidens förlänger riluzolbehandling överlevnaden med åtminstone tre månader.

Ansökt pris för en flaska 300 ml Teglutik är 1 045,85 kronor AUP. Detta motsvarar en läkemedelskostnad per patient och år på cirka 25 450 kronor baserat på rekommenderad dosering.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en beräkning av läkemedelskostnader och effekter (kvalitetsjusterade levnadsår) för Teglutik jämfört med ingen behandling under en tidshorisont på 99 dagar. Företaget antar att skillnader i kostnader och effekter mellan behandlingsarmarna enbart uppkommer under den tid som behandling med riluzol antas förlänga överlevnaden för patienter med ALS jämfört med ingen behandling (99 dagar) samt att förlängd överlevnad till följd av behandling med riluzol enbart uppkommer i sista stadiet av ALS (stadie 4 enligt King's clinical staging system).

I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 51 000 kronor, med en QALY-vinst på 0,14.

TLV bedömer att företagets val av tidshorisont inte speglar det verkliga sjukdomsförloppet av ALS och inte tar hänsyn till samtliga kostnader förknippade med riluzolbehandling. TLV uppskattar den genomsnittliga behandlingstiden med Teglutik till ett år och fyra månader. Denna uppskattning är något osäker därför att den beror på ett flertal parametrar; genomsnittlig överlevnad, tid till diagnos, tid till sväljsvårigheter samt överlevnadsvinst. TLV konstaterar även att företagets antagande om att Teglutik förlänger överlevnaden för patienter med ALS i stadie 4 är konservativt och bedömer att antagandet är rimligt utifrån redovisat underlag i ärendet.

I TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2) anges att samtliga relevanta kostnader i samhället förknippade med behandling och sjukdom bör identifieras, kvantifieras och värderas. TLV bedömer därför att vårdkostnader vid förlängd överlevnad ska ingå i ett grundscenario.

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 963 000 kronor, med en QALY-vinst på 0,12.

TLV har identifierat att den största osäkerheten föreligger i antagandet om i vilket stadie av ALS som överlevnadsvinsten uppkommer i. Detta antagande är av betydelse för både vilken livskvalitet som antas och vilka vårdkostnader som appliceras i TLV:s analys. Osäkerheterna förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara medelhöga.

TLV bedömer att Teglutik är aktuellt för behandling av patienter som inte kan behandlas med riluzol i tablettform. Företaget ansöker om en förmånsbegränsning till behandling av patienter med sväljsvårigheter för vilka tablettbehandling med riluzol inte är lämplig. Mot bakgrund av detta har TLV inte utvärderat kostnaden för behandling med Teglutik i förhållande till riluzol i tablettform. TLV bedömer därför att subventionen av Teglutik ska begränsas till patienter med sväljsvårigheter för vilka tablettbehandling med riluzol inte är lämplig.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning. Subventioneras endast för behandling av patienter med sväljsvårigheter för vilka tablettbehandling med riluzol inte är lämplig.

## 7 Referenser

---

- [1] Socialstyrelsen. (2018, 2022-11-25) "Amyotrofisk lateralskleros." Available: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/amyotrofisk-lateralskleros/>
- [2] Internetmedicin. (2021, 2022-11-25) "Amyotrofisk lateralskleros (ALS), motorneuronsjukdom." Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/neurologi/amyotrofisk-lateralskleros-als-motorneuronsjukdom/>
- [3] Produktresumé Teglutik, 2022-02-11.
- [4] AIFA, "RMS Day 210 Final Assessment Report, Teglutik Riluzole," 2013.
- [5] L. Lacomblez, G. Bensimon, P. N. Leigh, P. Guillet, and V. Meininger, "Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II," *Lancet*, vol. 347, no. 9013, pp. 1425-31, May 25 1996, doi: 10.1016/S0140-6736(96)91680-3.
- [6] EMA, "EPAR Rilutek," 2022-11-22.
- [7] G. Bensimon, L. Lacomblez, and V. Meininger, "A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group," *N Engl J Med*, vol. 330, no. 9, pp. 585-91, Mar 3 1994, doi: 10.1056/NEJM199403033300901.
- [8] T. Fang, A. Al Khleifat, J.H. Meurgey, A. Jones, P.N. Leigh, G. Bensimon *et al.*, "Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study," *Lancet Neurol*, vol. 17, no. 5, pp. 416-422, May 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30054-1.
- [9] Produktresumé Rilutek, Datum för översyn: 9 november 2022.
- [10] R. G. Miller, J. D. Mitchell, and D. H. Moore, "Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND)," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2012, no. 3, p. CD001447, Mar 14 2012, doi: 10.1002/14651858.CD001447.pub3.
- [11] J. A. Andrews, C. E. Jackson, T. D. Heiman-Patterson, P. Bettica, B. R. Brooks, and E. P. Pioro, "Real-world evidence of riluzole effectiveness in treating amyotrophic lateral sclerosis," *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, vol. 21, no. 7-8, pp. 509-518, Nov 2020, doi: 10.1080/21678421.2020.1771734.
- [12] G. Bensimon, L. Lacomblez, J.C. Delumeau, R. Bejuit, P. Truffinet, V. Meininger *et al.*, "A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis," *J Neurol*, vol. 249, no. 5, pp. 609-15, May 2002, doi: 10.1007/s004150200071.
- [13] R. Balendra, A. Jones, N. Jivraj, C. Knights, C.M. Ellis, R. Burman *et al.*, "Estimating clinical stage of amyotrophic lateral sclerosis from the ALS Functional Rating Scale," *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, vol. 15, no. 3-4, pp. 279-84, Jun 2014, doi: 10.3109/21678421.2014.897357.
- [14] S. K. Makam AN, Nikitin D, Carlson JJ, Richardson M, Mohammed R, and P. S. McKenna A, Rind DM. , "AMX0035 and Oral Edaravone for ALS; Evidence Report.," *Institute for Clinical and Economic Review*, August 4, 2022.
- [15] N. J. Thakore, E. P. Pioro, B. L. Udeh, B. R. Lapin, and I. L. Katzan, "A Cost-Effectiveness Framework for Amyotrophic Lateral Sclerosis, Applied to Riluzole," *Value Health*, vol. 23, no. 12, pp. 1543-1551, Dec 2020, doi: 10.1016/j.jval.2020.06.012.
- [16] A. R. Jones, N. Jivraj, R. Balendra, C. Murphy, J. Kelly, M. Thornhill *et al.*, "Health utility decreases with increasing clinical stage in amyotrophic lateral sclerosis," *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, vol. 15, no. 3-4, pp. 285-91, Jun 2014, doi: 10.3109/21678421.2013.872149.
- [17] A. Moore, C. A. Young, and D. A. Hughes, "Health Utilities and Costs for Motor Neurone Disease," *Value Health*, vol. 22, no. 11, pp. 1257-1265, Nov 2019, doi: 10.1016/j.jval.2019.05.011.
- [18] G. M. Kiebert, C. Green, C. Murphy, J.D. Mitchell, M. O'Brien, A. Burell *et al.*, "Patients' health-related quality of life and utilities associated with different stages of

- amyotrophic lateral sclerosis," *J Neurol Sci*, vol. 191, no. 1-2, pp. 87-93, Oct 15 2001, doi: 10.1016/S0022-510X(01)00616-5.
- [19] Y. Winter, K. Schepelmann, A.E. Spottke, D. Claus, C. Grothe, R. Schroder *et al.*, "Health-related quality of life in ALS, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy," *J Neurol*, vol. 257, no. 9, pp. 1473-81, Sep 2010, doi: 10.1007/s00415-010-5549-9.
- [20] K. Walter, "Mechanical Ventilation," *JAMA*, vol. 326, no. 14, p. 1452, Oct 12 2021, doi: 10.1001/jama.2021.13084.
- [21] M. Kierkegaard, K. Gottberg, S. Johansson, S. Littorin, P. Sandstedt, C. Ytterberg *et al.*, "Healthcare Utilisation and Satisfaction with Care in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis - An Observational Study," *J Neuromuscul Dis*, vol. 8, no. 6, pp. 1079-1088, 2021, doi: 10.3233/JND-210687.
- [22] Södra Sjukvårdsregion. (2021, 2022-12-01) "Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2022." Available: <https://sodrasjukvardsregionen.se/download/regionala-priser-och-ersattningar-for-sodra-sjukvardsregionen-2022/?wpdmdl=24791&masterkey=61decc148fc78>
- [23] Region Stockholm - Region Gotland. (2022, 2022-12-01) "Utömlänsprislista". Available: <https://www.regionstockholm.se/globalassets/5.-politik/politiska-organ/samverkansnamnden-sthlm-gotland/2022/prislistor-2022/bilaga-5-utomregional-prislista-2022-ovrig-oppen-var-d-.pdf>
- [24] K. Achtert and L. Kerkemeyer, "The economic burden of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review," *Eur J Health Econ*, vol. 22, no. 8, pp. 1151-1166, Nov 2021, doi: 10.1007/s10198-021-01328-7.
- [25] P. Jennum, R. Ibsen, S. W. Pedersen, and J. Kjellberg, "Mortality, health, social and economic consequences of amyotrophic lateral sclerosis: a controlled national study," *J Neurol*, vol. 260, no. 3, pp. 785-93, Mar 2013, doi: 10.1007/s00415-012-6706-0.

## 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.