

17.02.2026

A 20x20 grid of dots on a black background. The dots are arranged in a pattern that roughly forms the shape of a handwritten digit '4'. The dots are colored in various shades of gray, with some being white and others being dark gray, creating a noisy or pixelated effect. The grid is composed of 20 rows and 20 columns of dots.

Innholdsfortegnelse

1. Sammendrag.....	2
2. Bakgrunn og formål	2
2.1 Innledning	2
2.2 Dagens prosess for metodevurdering i Nye metoder	3
2.3 Metodevurdering av legemidler med svært begrenset dokumentasjonsgrunnlag	3
2.4 Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand	4
2.5 Formål	5
3. Konseptforslag	5
3.1 Semi-kvantitativ vurdering av nytte, alvorlighet og sjeldenhet	5
3.1.1 Vurdering av alvorlighet.....	6
3.1.2 Vurdering av nytte	7
3.1.3 Vurdering av sjeldenhet.....	11
3.2 Hvilke saker kan inngå?	12
3.3 Forslag til prosess	12
3.3.1 Anmodning og bestilling	12
3.3.2 Rapporter fra DMP	12
3.3.3 Tverrfaglig saksforberedelse	13
3.4 Forslag til prismatrise	13
4. Vurdering av konseptforslaget	14
5. Videre arbeid.....	15
Referanser	16
Vedlegg 1: Eksempler på kategorisering av nytte.....	0
Vedlegg 2: Sammensetning av NT-rådet i Sverige og Medicinrådet i Danmark	3

1. Sammendrag

Formål

Presentere et konseptforslag til hvordan legemidler med svært begrenset dokumentasjonsgrunnlag kan håndteres i Nye metoder. Dette vil i de fleste tilfeller gjelde legemidler til sjeldne sykdommer eller sjeldne subpopulasjoner. Målet er hensiktsmessig ressursbruk i Nye metoder, systematisk bruk og tverrfaglig forankring av skjønnsmessige vurderinger, samt økt forutsigbarhet for leverandørene om prosess, vurderingsgrunnlag og rammer for prisnivå i saker med svært begrenset dokumentasjonsgrunnlag.

Hovedutfordring

Stadig flere legemidler får markedsføringstillatelse i EU/EØS med et begrenset dokumentasjonsgrunnlag, og i noen tilfeller er dokumentasjonen ikke tilstrekkelig for en helseøkonomisk analyse. Dette gjør det ressurskrevende og utfordrende å vurdere prioriteringskriteriene.

Forslag

- Et semi-kvantitativt verktøy for skjønnsmessig vurdering av henholdsvis nytte, alvorlighet og sjeldenhet (antall pasienter) i fire kategorier.
- Prioriteringskriteriet ressursbruk kobles til kategoriseringen via en prismatrise som indikerer et akseptabelt maksimalt prisnivå til bruk i prisforhandling og beslutning.
- En tverrfaglig gruppe gjør den skjønnsmessige kategoriseringen av nytte, alvorlighet og pasientantall.
- En kort rapport fra Direktoratet for Medisinske Produkter (DMP), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, vil danne grunnlag for den skjønnsmessige vurderingen.
- Vurderingsverktøyet foreslås brukt for legemidler med svært begrenset dokumentasjonsgrunnlag der det ikke er mulig eller hensiktsmessig å gjøre en helseøkonomisk analyse.

2. Bakgrunn og formål

2.1 Innledning

Stortingsmeldingen "Helse for alle" som utkom på vårparten 2025 understreker regjeringens mål om å oppnå størst mulig helsegevinst i befolkningen innenfor helsetjenestens økonomiske og juridiske rammer, samtidig som man ivaretar en særlig forpliktelse overfor mennesker med de mest alvorlige tilstandene og de største behovene. Meldingen fremhever at prioritering i helsetjenesten må ta hensyn til de tre kriteriene nytte, ressurs og alvorlighet, og at disse skal brukes mest mulig likt på tvers av pasient- og brukergrupper, tilstander, diagnoser og ulike metoder for diagnostikk og behandling.

I enkelte situasjoner er det ikke realistisk å forvente omfattende klinisk dokumentasjon for en ny metode på det tidspunktet det er behov for å ta en beslutning om en eventuell innføring i helsetjenesten. Et eksempel på en slik situasjon er ved sjeldne sykdommer der pasientgrunnlaget for rekruttering til kliniske studier er begrenset, samtidig som behovet for behandling kan være stort. I slike tilfeller har Direktoratet for Medisinske Produkter (DMP) erfart at vurdering av prioriteringskriteriene er utfordrende. Tradisjonelle kostnadseffektivitetsanalyser er vesentlig mer ressurskrevende enn der det finnes gode kliniske studier, og resulterer i analyser med svært høy usikkerhet. Dette har ført til utfordringer i prisforhandlinger og beslutningsprosesser. Et behov for alternative tilnærminger for denne typen saker har vært etterlyst for å styrke systemet for Nye metoder.

For å møte disse utfordringene er det utarbeidet et konseptforslag for vurdering av legemidler i tilfeller der dokumentasjonsgrunnlaget er svært begrenset. Forslaget omfatter kun metoder der det ikke er rimelig å forvente bedre kvalitet på dokumentasjonen på beslutningstidspunktet. Dette premisset er ment å begrense antallet metoder som omfattes av forslaget, ettersom gjeldende rammeverk for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten anses som dekkende for langt de fleste beslutninger.

Forslaget er utarbeidet av en arbeidsgruppe ledet av DMP, med deltagere fra sekretariatet i Nye metoder og Sykehusinnkjøp HF. Forslaget er utarbeidet i tråd med nevnte stortingsmelding og lener seg særlig på uttalelsen fra meldingen om at "For små pasientgrupper med sjeldne og alvorlige tilstander kan lavere dokumentasjonskrav og høyere ressursbruk aksepteres." (Meld. St. 21, 2024–2025, kap. 4). Samtidig er dette forsøkt balansert mot det overordnede målet om mest mulig helse til befolkningen innenfor den ressursrammen som er satt for helsetjenesten.

Innspillsnotatet beskriver dagens prosess og utfordringer ved metodevurdering av legemidler med svært begrenset dokumentasjonsgrunnlag og forslag til et konsept for å håndtere slike legemidler i Nye metoder. Avslutningsvis beskrives hvilket arbeid som gjenstår før et slikt konsept kan tas i bruk.

2.2 Dagens prosess for metodevurdering i Nye metoder

Metodevurderinger utgjør en sentral del av beslutningsgrunnlaget ved spørsmål om offentlig finansiering av metoder i spesialisthelsetjenesten. En metodevurdering er en systematisk oppsummering og analyse av den tilgjengelige dokumentasjonen om en metode, med formål om å belyse de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet i tråd med gjeldende Prioriteringsmelding. Dette innebærer en vurdering av effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet, samt usikkerhet og budsjettvirkninger. Metoden som er til vurdering sammenlignes med dagens standardbehandling, og forskjellene blir enten beskrevet kvantitativt, gjennom en helseøkonomisk analyse, eller kvalitativt (1).

I helseøkonomiske analyser måles nytten ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter ved aktuell bruk sammenlignet med relevant behandlingspraksis, tallfestet som kvalitetsjusterte leveår (Quality-Adjusted Life Years, QALYs). Et kvalitetsjustert leveår tilsvarer et leveår med full helse. Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten omsatt til en kroneverdi (NOK), og sammenliknes med relevant behandlingspraksis. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes (absolutt prognosetap), og tallfestes som kvalitetsjusterte leveår (2).

Kostnad per vunnet QALY (den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen, forkortet IKER) vurderes opp mot myndighetenes betalingsvilje, som avhenger av tilstandens alvorlighet.

2.3 Metodevurdering av legemidler med svært begrenset dokumentasjonsgrunnlag

Godkjenning av legemidler i EU/EØS skjer sentralt gjennom Europakommisjonen etter vurdering fra Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). I godkjenningsprosessen vurderer EMA legemiddelets absolutte nytte i forhold til risiko, basert på data fra internasjonale studier. Dette innebærer at det ikke nødvendigvis stilles krav til dokumentert mereeffekt sammenlignet med dagens standardbehandling, samt at en eventuell komparator benyttet i studiene ikke alltid er relevant for norske forhold. Dataene

som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen er derfor ikke nødvendigvis tilstrekkelig for den inkrementelle nyttevurderingen i en metodevurdering relevant for norsk klinisk praksis. Videre får stadig flere legemidler markedsføringstillatelse i EU/EØS med et begrenset dokumentasjonsgrunnlag. Dette skjer særlig i situasjoner der det foreligger et stort udekket medisinsk behov, og hvor rask tilgang til nye behandlingsalternativer anses som prioritert. For å møte dette behovet benyttes ordninger der markedsføringstillatelsen gis som betinget godkjenning¹ eller godkjenning på særskilt grunnlag². I slike tilfeller tas legemidler i bruk før fullstendig effekt- og sikkerhetsdokumentasjon foreligger. Ved betinget markedsføringstillatelse, er produsenten forpliktet til å levere mer data etter godkjenning.

I enkelte tilfeller er dokumentasjonsgrunnlaget ikke tilstrekkelig til at det kan gjøres en helseøkonomisk analyse og etableres en IKER. Eksempler på slike tilfeller kan være:

- Legemidler der Europakommisjonen har utstedt en betinget markedsføringstillatelse eller en markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag.
- Legemidler utviklet til pasienter med sjeldne eller svært sjeldne sykdommer, der pasientantallet er begrenset³.
- Legemidler som utvikles i forbindelse med en folkehelsekrise (f.eks. pandemi).
- Legemidler der det ikke er etisk forsvarlig å gjennomføre en randomisert studie.
- Legemidler godkjent basert på ikke-validerte surrogatendepunkter, og der oppfølgingstiden i studien ikke tillater vurdering av relativ effekt på etablerte endepunkter.
- Legemidler der det ikke foreligger tilstrekkelig robuste data for relativ effekt mot relevant komparator for norske forhold, for eksempel fordi de internasjonale studiene mangler komparator eller er gjort mot feil komparator, og det ikke er mulig å gjøre en indirekte sammenligning av god nok kvalitet.

Per i dag baserer slike metodevurderinger seg i all hovedsak på en kvalitativ heller enn en kvantitativ vurdering av prioriteringskriteriene. Det legges gjerne ned betydelige ressurser og tid på slike saker, uten at beslutningsusikkerheten nødvendigvis reduseres. Det er stor usikkerhet knyttet til forventet nytte, og prisene på legemidlene er ofte høye. Begrenset dokumentasjonsgrunnlag leder til komplekse og tidkrevende metodevurderinger med høy usikkerhet, noen ganger lange prisforhandlinger og risiko for inkonsistens mellom saker. For leverandørene er det krevende å argumentere internt i selskapet for hvilken pris som er nødvendig for godkjenning i det norske markedet når vurderingen ikke er basert på kostnad per QALY-analyser. Mange aktører har etterlyst nye prosesser som kan bidra til en mer hensiktsmessig håndtering av slike saker i Nye metoder-systemet.

2.4 Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

Stortingsmeldingen «Helse for alle – Rettferdig prioritering i vår felles helsetjeneste» Meld. St. 21 (2024-2025) anerkjenner at for særlig sjeldne tilstander er det vanskeligere å oppfylle dokumentasjonskravet når det gjelder kvantifisering av nytte, enn ved vanligere tilstander, samt at små pasientgrupper kan være mindre interessante enn store i et kommersielt perspektiv. Det aksepteres derfor høyere ressursbruk og lavere dokumentasjonskrav ved vurdering av tiltak rettet mot særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand (2).

Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand:

1. *Særskilt liten pasientgruppe:*

- a. *Mindre enn cirka én pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel*

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>

² <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/exceptional-circumstances>

³ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview>

- b. Mindre enn cirka 50 pasienter i Norge per legemiddel*
- 2. Svært alvorlig tilstand: Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår.*
 - 3. Stor forventet nytte av legemiddel: Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum cirka to vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.*

En gruppe ledet av Legemiddelverket (nå Direktoratet for medisinske produkter, DMP), har utarbeidet et notat som beskriver ordningen (3).

I tilleggskdokument etter Stortingets behandling av Prop. 146S (2024-2025) (TOD2025-7) har regjeringen gitt de regionale helseforetakene i oppdrag å evaluere om ordningen for vurdering av metoder til særskilt små pasientgrupper fungerer etter hensikten og praktiseres i tråd med de vedtatte føringene fra Stortinget (4). Følgelig er ikke ordningen vurdert i denne rapporten, men foreslår at det tas stilling til om denne ordningen også skal ses på i et eventuelt videre arbeid med dette konseptforslaget, se kapittel 0.

2.5 Formål

Presentere et konseptforslag til hvordan legemidler med svært begrenset dokumentasjonsgrunnlag kan håndteres i Nye metoder. Dette vil i de fleste tilfeller gjelde legemidler til sjeldne sykdommer eller sjeldne subpopulasjoner.

Formål med konseptforslaget:

- hensiktsmessig ressursbruk i Nye metoder for håndtering av saker med svært begrenset dokumentasjonsgrunnlag
- systematisk bruk og tverrfaglig forankring av skjønnsmessige vurderinger når dokumentasjonsgrunnlaget er svært begrenset
- økt forutsigbarhet for leverandørene om prosess, vurderingsgrunnlag og rammer for prisnivå i slike saker.

Konseptet legger til grunn at vurderingene skal utføres i tråd med gjeldende prioriteringsprinsipper og at forslaget ikke skal være i konflikt med øvrige oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet som er gitt aktørene i Nye metoder, gjeldende lovverk og spesialisthelsetjenestens sørge-for-ansvar.

3. Konseptforslag

Forslaget innebærer et semi-kvantitativt verktøy for skjønnsmessig vurdering av nytte, alvorlighet og pasientantall for saker med svært begrenset dokumentasjon. Konseptforslaget kan berøre eller overlappe med deler av virkeområdet for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom.

3.1 Semi-kvantitativ vurdering av nytte, alvorlighet og sjeldenhet

Utgangspunktet for det foreslåtte vurderingsverktøyet er at usikkerheten i dokumentasjonsgrunnlaget er av en slik størrelse at en troverdig IKER ikke kan etableres. I Meld. St. 21 (2024-2025) heter det at «*Stor usikkerhet skal, alt annet, likt, gi lavere prioritet*». Samtidig understreker Meldingen at «*Ved vurdering av tiltak rettet mot små pasientgrupper med alvorlig tilstand hvor det er vanskelig å gjennomføre kontrollerte studier av effekt, kan et lavere krav til dokumentasjon aksepteres*». Det er viktig å understreke at dette er gjeldene også for det foreslåtte vurderingsverktøyet. Meldingen beskriver videre at «*Metodevurdering av tiltak understøttes med skjønnsmessige vurderinger i en totalvurdering av tiltaket. I vurdering av tiltak på gruppenivå er dette særlig knyttet til usikkerhet ved*

dokumentasjon»(2). Det foreslåtte vurderingsverktøyet kan bidra til en mer systematisk bruk og operasjonalisering av skjønnsmessige vurderinger i denne sammenhengen.

Konseptet legger til grunn at de to prioriteringskriteriene **nytte** og **alvorlighet** skal inngå i vurderingen, men foreslår også å legge til kriteriet **sjeldenhet**, definert som det totale antallet pasienter som er aktuelle for behandling med det aktuelle legemiddelet i Norge.

Innspillsnotatet beskriver hvordan nytte, alvorlighet og sjeldenhet (antall pasienter) kan vurderes skjønnsmessig i kategorier (Tabell 1).

Tabell 1 Forslag til skjønnsmessig vurdering av alvorlighet, nytte og sjeldenhet (pasientantall).

	Kategori 1	Kategori 2	Kategori 3	Kategori 4
Alvorlighet (tapte gode leveår)	0-10	11-20	21-30	>30
Nytte ¹	1 (lavest)	2	3	4 (høyest)
Sjeldenhet/pasientantall per år (hele bruksområdet for legemiddelet)	>50	30-50	10-29	<10

¹Nytte skal kontekstualiseres i forhold dagens behandlingsalternativer, og kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget må også hensyntas. Det er ikke proporsjonalitet mellom kategoriene, dvs. at kategori 4 ikke betyr fire ganger mer nytte enn kategori 1.

Generelt er det utfordrende å sette grenser og klare kategorier. Forslaget innebærer 4 kategorier med forholdsvis vide intervaller. Det er blitt vurdert som lite hensiktsmessig med mer finmaskede kategorier ettersom data er begrenset i disse sakene og det dermed ville bli vanskelig å plassere i mer nøyaktige kategorier.

Den skjønnsmessige kategoriseringen av alvorlighet, nytte og pasientantall skal gjøres av en tverrfaglig gruppe, se kapittel 3.3.3. En kort rapport fra DMP, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, vil danne grunnlag for vurderingen, se kapittel 3.3.2.

Konseptforslaget innebærer at det siste prioriteringskriteriet – ressursbruk – kobles til kategoriseringen via en prismatrise som indikerer et akseptabelt maksimalt prisnivå til bruk i prisforhandling og beslutning, se kapittel 3.4.

3.1.1 Vurdering av alvorlighet

I metodevurderinger med helseøkonomisk analyse kvantifiseres alvorlighet ved hvor mange kvalitetsjusterte leveår (QALY) pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes (absolutt prognosetap, APT) (2). For eksempel vil en sykdom som forkorter levetiden med flere år, og samtidig medfører lavere livskvalitet, kunne gi et svært høyt prognosetap. En kronisk tilstand uten redusert levetid, men med vedvarende nedsatt funksjon eller smerte, kan også gi et betydelig prognosetap, selv om levetiden er normal. Pasientgruppens alder vil også ha betydning for det absolutte prognosetapet; jo tidligere i livet sykdommen oppstår, desto høyere blir prognosetapet. En kvantifisering av absolutt prognosetap vil ikke foreligge for saker som inngår i det foreslått vurderingsverktøyet, med mindre dette er beregnet for aktuell pasientgruppe i en tidligere metodevurdering. Rapportene fra DMP vil beskrive prognosetapet kvalitativt. For den tverrfaglige gruppen, vil det i tillegg være relevant å se hen til alvorlighetsberegninger for tilstander med et lignende symptom-bilde og forventet levetid for å kategorisere alvorlighet i aktuelle saker.

3.1.2 Vurdering av nytte

Utgangspunktet for konseptet er saker der en troverdig kvantifisering av nytte ikke er mulig. Nyttens må derfor vurderes skjønnsmessig og kvalitativt. Slike vurderinger vil være krevende, uansett metode, nettopp fordi dokumentasjonen er mangelfull i disse sakene. Likevel er det mulig å identifisere flere momenter som bør inngå i en slik vurdering. For å vurdere nytten for det enkelte legemiddel kan ikke hvert moment vurderes separat, men må inngå i en totalvurdering. Videre bør enkelte momenter veie tyngre enn andre. Effektstørrelse og kvalitet på dokumentasjonsgrunnlaget bør vektlegges mest. Dette fordi effektstørrelse og kvalitet på dokumentasjonen er svært sentrale deler av en metodevurdering innenfor dagens rammeverk, og vektlegging av dette vil bidra til likebehandling av saker som omfattes av konseptet og saker som behandles i dagens system. Av samme grunn er det viktig at nytten kontekstualiseres i forhold til dagens behandling.

I innspillsnotatet presenteres to ulike alternative støtteverktøy for den skjønnsmessige vurderingen av nytte. De to alternativene presenteres under, og mulige fordeler og ulemper drøftes.

Alternativ 1. Liste med vurderingsmomenter

En tverrfaglig gruppe (se kap 3.3.3) vurderer ulike momenter på bakgrunn av fremstilling av DMP, og begrunner valg av nyttekategori basert på kvalitativ vurdering av følgende momenter.

Momenter	Beskrivelse (fra laveste til høyeste kategori)
Kvalitet på evidens	Metodologiske styrker og svakheter ved de(n) pivotale studien(e). Troverdighet til behandlingseffekt og funn (gjelder både effekt og sikkerhet). (ingen kontrollarm – ekstern kontrollarm – randomisert kontrollert studie)
Effekt	Størrelse og presisjon: Hvor stor er den observerte effekten og hvor pålitelig er estimatet (spredningsintervall)? (lite overbevisende – overbevisende) Endepunkt: Hva er den kliniske relevansen av endepunktet? Betydning for livskvalitet og/eller overlevelse? Klinisk endepunkt versus biomarkør eller endepunkt med en klar mekanistisk kobling til klinisk resultatmål. Biomarkør kan gjenspeile farmakologisk aktivitet, men ikke nødvendigvis reflektere et klinisk relevant resultat. Tid til hendelse-data kan ikke vurderes i ukontrollert studie. Hvilke individuelle komponenter driver observert effekt på et sammensatt endepunkt? (ikke-validert surrogatendepunkt – hardt endepunkt) Formål med behandlingen: Hva er behandlingen rettet mot? (symptomlindrende – sykdomsmodifiserende – kurasjon) Varighet av effekt: Når inntreffer effekten og hvor lenge varer den? Må vurderes i kontekst av målpopulasjonen og formålet med behandlingen.

Overførbarhet	Er målpopulasjonen (f.eks. alder, behandlingslinje, ECOG status, komorbiditet) representert i studiepopulasjonen, eller mangler deler av den angitte målpopulasjon? Er effekten drevet av en subpopulasjon som ikke er representativ for målpopulasjonen? <i>(lite overførbar til målpopulasjon – overførbar til målpopulasjon)</i>
Sykdommens naturalforløp	Foreligger tilleggsinformasjon som hjelper med tolkningen av dataene og gir kontekst? <i>(ukjent, heterogent – kjent, homogen)</i>
Farmakologisk rasjonale	Hvor sterkt er det farmakologiske rasjonale? Sterk farmakologisk rasjonale, for eksempel monogenetisk sykdom behandlet ved erstatning av det defekte genet eller genproduktet gjennom genterapi eller enzymerstatningsterapi. <i>(ukjent rasjonale – kjent virkningsmekanisme)</i>
Sikkerhetsprofil	Er behandlingen mindre eller mer toksisk eller har en annen toksisitet enn dagens behandlinger? Må vurderes i kontekst av målpopulasjonen.
Administrasjon	Hva er administrasjonsform og -frekvens og behandlingens lengde i forhold til dagens behandling? Må vurderes i kontekst av målpopulasjonen.

Alternativ 2: Vurderingsmomenter per nyttekategori

En tverrfaglig gruppe (se kap 3.3.3) vurderer og begrunner valg av nivå på nyttekategorier etter forhåndsdefinerte kriterier på bakgrunn av fremstilling av DMP.

Kategori 1	
Kvalitet på evidens	- Store problemer med intern validitet med sannsynlig påvirkning på validiteten av resultatene (post-hoc protokollendringer, funksjonell ublinding, informativ sensurering mm) - Inkonsistente resultater på tvers av effektendepunkter som ikke kan forklares - Studiedesign tillater ingen kontekstualisering av effektresultatene mot dagens standardbehandling (ukontrollert studie, ingen mulighet for indirekte sammenligning, svært begrenset pasientantall)
Effekt - Størrelse og presisjon - Endepunkt - Formål med behandlingen - Varighet	- Svært liten og ikke klinisk relevant absolutt effektstørrelse - Ingen overbevisende dokumentasjon for mereffekt i forhold til dagens behandling - Svært lav presisjon - Eksplorativt surrogatendepunkt - Endepunkt ikke klinisk relevant - Formål indikerer begrenset nytte (symptomlindrende behandling av ikke kronisk tilstand) - Kortvarig forventet behandlingseffekt - Varighet av behandlingseffekten ikke dokumentert (svært umodne data)
Overførbarhet	- Studien er i svært liten grad representativ for norsk klinisk praksis (populasjon, dosering eller setting) - Effektstørrelsen er drevet av en liten subpopulasjon
Sykdommens naturalforløp	- Heterogent naturalforløp i kombinasjon med ukontrollert pivotal studie
Farmakologisk rasjonale	- Manglende farmakologisk rasjonale
Sikkerhetsprofil	- Alvorlig toksisitet som kan være skadelig / dokumentasjon indikerer kraftig økt toksisitet sammenlignet med dagens behandling

Administrasjon	- Mer invasiv administrasjonsform / økt administrasjonsbyrde sammenlignet med dagens standardbehandling
Kategori 2	
Kvalitet på evidens	- Problemer med intern validitet som kan påvirke validiteten av resultatene (post-hoc protokollendringer, funksjonell ublinding, informativ sensurering mm). - Konsistente resultater på tvers av de viktigste effektendepunktene - Studiedesign tillater en viss kontekstualisering av resultatene mot dagens standardbehandling (ukontrollert studie med indirekte sammenligning av lav kvalitet)
Effekt - Størrelse og presisjon - Endepunkt - Formål med behandlingen - Varighet	- Dokumentasjon støtter rasjonale for mereffekt i forhold til dagens behandling - Lav presisjon - Ikke validert, men klinisk relevant surrogatendepunkt - Formål indikerer lav til moderat nytte (symptomlindrende behandling av langvarig tilstand) - Relativt kort forventet behandlingseffekt - Begrenset dokumentasjon av varighet av behandlingseffekten (umodne data)
Overførbarhet	- Studien er til en viss grad representativ for norsk klinisk praksis (populasjon, dosering, eller setting)
Sykdommens naturalforløp	- Relativt homogent naturalforløp, men noe heterogenitet
Farmakologisk rasjonale	- Svakt farmakologisk rasjonale
Sikkerhetsprofil	- Dokumentasjon indikerer kraftig økt toksisitet sammenlignet med dagens behandling
Administrasjon	- Noe mer invasiv administrasjonsform / økt administrasjonsbyrde sammenlignet med dagens standardbehandling
Kategori 3	
Kvalitet på evidens	- Visse problemer med intern validitet, men har trolig ikke hatt stor påvirkning på validiteten av resultatene (post-hoc protokollendringer, funksjonell ublinding, informativ sensurering mm). - Konsistente resultater på tvers av alle effektendepunkter - Studiedesign tillater en viss kontekstualisering av resultatene mot dagens standardbehandling (ukontrollert studie med indirekte sammenligning av moderat kvalitet eller tilstand med homogent naturalforløp)
Effekt - Størrelse og presisjon - Endepunkt - Formål med behandlingen - Varighet	- Dokumentasjon indikerer sannsynlig mereffekt i forhold til dagens behandling - Moderat presisjon - Surrogatendepunkt validert på pasientnivå - Formål indikerer moderat til høy nytte (viktig symptomlindrende behandling av kronisk tilstand, sykdomsmodifiserende behandling) - Moderat forventet varighet av behandlingseffekt - Dokumentert varighet av behandlingseffekten (relativt modne data)
Overførbarhet	- Studien er i stor grad representativ for norsk klinisk praksis (populasjon, dosering, eller setting)
Sykdommens naturalforløp	- Svært homogent naturalforløp
Farmakologisk rasjonale	- Sterkt farmakologisk rasjonale
Sikkerhetsprofil	- Dokumentasjon indikerer tilsvarende toksisitet som dagens behandling
Administrasjon	- Administrasjonsform og byrde er tilsvarende dagens standardbehandling

Kategori 4	
Kvalitet på evidens	- Ingen problemer av betydning med intern validitet - Konsistent effekt på tvers av alle effektendepunkter og studier (dersom flere enn en studie) - Studiedesign tillater kontekstualisering av resultatene mot dagens standardbehandling (ukontrollert studie med indirekte sammenligning av adekvat kvalitet eller tilstand med homogent naturalforløp og tilstrekkelig pasientantall og oppfølgingstid)
Effekt - Størrelse og presisjon - Endepunkt - Formål med behandlingen - Varighet	- Dokumentasjon indikerer sannsynlig betydelig mereffekt i forhold til dagens behandling - God presisjon - Surrogatendepunkt validert på pasientnivå og studienivå eller klinisk relevant primærendepunkt (forlengelse av total overlevelse) - Formål indikerer høy nytte (sykdomsmodifiserende eller kurativ behandling) - Lang forventet eller dokumentert varighet av behandlingseffekt
Overførbarhet	- Studien er representativ for norsk klinisk praksis (populasjon, dosering, eller setting)
Sykdommens naturalforløp	- Svært homogent naturalforløp
Farmakologisk rasjonale	- Svært sterkt farmakologisk rasjonale (genterapi av monogenetisk sykdom)
Sikkerhetsprofil	- Dokumentasjon indikerer tilsvarende eller mindre toksisitet enn dagens behandling
Administrasjon	- Administrasjonsform og -byrde er tilsvarende eller mindre invasiv enn dagens standardbehandling.

Under arbeidet med innspillsnotatet ble begge verktøyene utforsket. Det viste seg svært utfordrende å benytte Alternativ 2 på konkrete saker, pga manglende fleksibilitet i de skjønsmessige vurderingene. I Vedlegg 1 presenteres to eksempler på tenkte legemidler som er vurdert til å tilhøre henholdsvis kategori 1 og kategori 4 når det gjelder nytte. I vår gjennomgang var det utfordrende å vise representative type-eksempler i kategori 2 og 3.

Alternativ 1 med en mer fleksibel liste med relevante vurderingsmomenter anses som mest egnet. Momentene, og kombinasjonen av disse, må vektles og vurderes helhetlig i hver enkelt sak. Et moment som er en viktig svakhet i en sak, kan være underordnet i en annen sak. Eksempelvis vil en enarmet studie i de fleste tilfeller være en viktig svakhet når nytten av et legemiddel skal vurderes. Det kan likevel være tilfeller der et nytt legemiddel viser overbevisende effekt på klinisk relevante endepunkter (for eksempel overlevelse) i en enarmet studie, og hvor sykdommens naturalforløp er så godt kartlagt og homogent at studieresultatene kan settes inn i en meningsfull kontekst. Det er nettopp slike nyanser som er viktige for den samlede nyttevurderingen, og som kan bli vanskeligere å ivareta dersom hver kategori beskrives med faste momenter (Alternativ 2). En fleksibel liste reflekterer disse sakenes variasjon bedre enn faste kategorier, som kan gi inntrykk av mer forutsigbare mønstre enn det i realiteten er. Siden blant annet type behandling, diagnose, utfallsmål, dokumentasjon og medisinsk behov kan være svært forskjellig mellom disse sakene, er det nødvendig med en totalvurdering tilpasset hver enkelt sak. Av den grunn er det utfordrende å fastsette vurderingsmomenter for hver kategori i Alternativ 2, og det er usikkert om de oppsatte momentene vil være tilstrekkelige og dekkende i praksis.

En liste med vurderingsmomenter uten faste kategorier kan være krevende å anvende i praksis, og forutsetter at den tverrfaglige gruppen som skal foreta den skjønsmessige vurderingen har tilstrekkelig erfaring med slike vurderinger. Alternativ 2 kan framstå som enklere å bruke, og som mer

transparent og forutsigbart. Det er imidlertid en bekymring at denne tilnærmingen kan begrense handlingsrommet for de som skal gjøre den skjønnsmessige vurderingen, ved at muligheten til å kombinere ulike momenter i en helhetlig vurdering reduseres. Dette kan føre til skjevheter i enkeltsaker, for eksempel dersom et moment som egentlig ikke bør tillegges vekt likevel får betydning fordi det inngår i en bestemt kategori. Ved alternativ 2 kan det også oppstå en forventning i offentligheten om plassering av et legemiddel i en gitt kategori, selv om en helhetlig vurdering skulle tilsi noe annet.

Begge alternativene legger til rette for at den tverrfaglige gruppen kan oppsummere de momentene som er vektlagt i den skjønnsmessige vurderingen av nytte på en transparent måte.

For både alternativ 1 og alternativ 2 bør vurderingsmomentene revideres etter hvert som det høstes erfaring med nyttevurderinger i konkrete saker.

3.1.3 Vurdering av sjeldenhet

Sjeldenhet er ikke et prioriteringskriterium. Det er imidlertid noen argumenter som taler for at betalingsvilligheten kan økes ved sjeldne sykdommer, og at antall pasienter derfor er relevant å inkludere i verktøyet.

Det har vært løftet, særlig fra leverandørene, et behov for at det bør være en større betalingsvillighet for legemidler der potensielt salgsvolum er lite, slik som kan være tilfelle for legemidler til behandling av sjeldne sykdommer. Et av argumentene for dette er at det krever større inntjening per pasient for å dekke inn forsknings-, utviklings- og produksjonskostnader for slike legemidler (5). Økt betalingsvillighet kan slik sett være et virkemiddel for Norge til å støtte opp om det felleseuropeiske initiativet for å fremme utvikling av legemidler til små pasientgrupper på overordnet nivå (6, 7). I dag aksepteres en høyere ressursbruk for legemidler som oppfyller kriteriene for ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand, se kapittel 2.4.

Verdier som menneskeverd, likebehandling og solidaritet med personer som rammes av alvorlig sykdom står sterkt i det norske samfunnet. Dette verdigrunnlaget kan underbygge legitimiteten til å prioritere økt bruk av samfunnets ressurser på pasienter med sjeldne sykdommer – særlig når det er snakk om kombinasjonen alvorlig og sjelden tilstand.

Antall pasienter vil også påvirke de totale budsjettkonsekvensene for sykehusene ved å innføre et legemiddel. Hvis det er få pasienter, vil budsjettkonsekvensene være av mindre betydning, selv om det aksepteres en noe økt ressursbruk per pasient. Da vil også konsekvensene ved en innføring være mindre.

Samtidig er det viktig å være klar over at totalt sett er ikke sjeldne sykdommer ensbetydende med lite pasient antall totalt sett. Det er beregnet at det i Norge lever 30 000–100 000 personer med en av de 6 000–8 000 sjeldne diagnosene registrert i Orphanet (8).

Et estimat på insidens (nye tilfeller per år) og prevalens (totalt antall personer som lever med tilstanden), med en beregning av forventet antall pasienter ved den aktuelle indikasjonen, vil inngå i DMPs rapport. Dersom legemiddelet øker overlevelsen, vil prevalensen over tid øke selv om insidensen er uendret. Hvis legemiddelet er aktuelt å bruke ved andre indikasjoner, enten nå eller i nær framtid, vil dette også bli belyst i rapporten. Virkningsmekanismen til legemiddelet kan gi en pekepinn på om det vil være aktuelt å bruke ved flere indikasjoner (f.eks. interleukinhemmer), eller om det kun er rettet mot en spesifikk sykdom (f.eks. genterapi).

I verktøyet vil det være viktig å ta hensyn til det totale pasientantallet for samtlige bruksområder for det aktuelle legemiddelet, og ikke bare for den aktuelle indikasjonen som er til vurdering. Argumentet om at sjeldenhet kan begrunne økt prisnivå fordi det er få pasienter å dele utviklingskostnadene på, faller bort hvis det totale bruksområdet for legemiddelet omfatter mange pasienter.

3.2 Hvilke saker kan inngå?

Saker som kan være aktuelle for det foreslåtte vurderingsverktøyet, er legemidler rettet mot sjeldne sykdommer, samt enkelte andre, definert ved:

- Svært begrenset dokumentasjonsgrunnlag der det ikke er mulig eller hensiktsmessig å beregne en troverdig IKER ved tidspunkt for metodevurdering, herunder to typetilfeller:
 - Saker hvor det forventes å komme mer data. I slike tilfeller kan det være aktuelt med midlertidig innføring/beslutning, og endelig beslutning senere.
 - Saker hvor det ikke forventes å komme mer data, men hvor det må tas en endelig beslutning basert på den dokumentasjonen som foreligger.
- I tillegg skal det på det aktuelle tidspunktet ikke forventes at leverandøren kan levere bedre dokumentasjon, og det må være behov for en beslutning.

Konseptforslaget innebærer at dersom leverandør bør kunne framskaffe data som muliggjør en metodevurdering med helseøkonomisk analyse, skal dette gjøres. Dermed blir ikke legemiddelet aktuelt for vurdering etter dette konseptforslaget.

Omfanget av hvilke saker som kan inngå, er imidlertid et av punktene som det bør arbeides videre med. For eksempel om aktuelle saker skal avgrenses ytterligere, basert på sjeldenhet, om saker hvor det finnes et «prisanker» i form av allerede innførte legemidler er aktuelle, og eventuelt om ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom skal inkluderes (kapittel 2.4). Dette er diskutert nærmere i kapittel 0.

3.3 Forslag til prosess

3.3.1 Anmodning og bestilling

Saker som er aktuelle for det foreslåtte vurderingsverktøyet kan følge vanlig prosess for anmodning, egnethetsvurdering og bestilling.

Konseptet innebærer at den tverrfaglige gruppen (se kapittel 3.3.3) må få oppdrag om å gjøre den skjønnsmessige kategoriseringen av alvorlighet, nytte og pasientantall i saken. Videre må DMP få oppdrag om å utarbeide en kort rapport, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, og Sykehusinnkjøp HF må få oppdrag om å utarbeide et tilhørende prisnotat. Oppdragene bør som alle andre saker, komme fra Bestillerforum.

3.3.2 Rapporter fra DMP

Rapporter fra DMP i saker som løses innenfor rammene av det foreslåtte konseptet, vil ha et kortere format sammenlignet med ordinære metodevurderingsrapporter. Rapporten vil inneholde en beskrivelse av den dokumentasjonen som er tilgjengelig for legemiddelet, og kan i tillegg inneholde innspill fra medisinske fageksperter og brukere, samt vedlegg fra leverandør. Innholdet vil ta utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra leverandør. Rapporten skal være et utgangspunkt for den semi-kvantitative vurderingen av metoden i den tverrfaglige gruppen som forbereder saken for prisforhandling og beslutning.

I tilfeller hvor mer data er forventet og kan rapporten danne grunnlag for en midlertidig prisavtale og beslutning. Da er det viktig med en beskrivelse av kommende studier, viktige utfallsmål etc. som kan ligge til grunn for en helseøkonomisk analyse og endelig beslutning på et senere tidspunkt.

3.3.3 Tverrfaglig saksforberedelse

Forslaget innebærer at det etableres en tverrfaglig gruppe. Denne gruppen skal ha som oppgave å gjøre den semi-kvantitative vurderingen av nytte, alvorlighet og sjeldenhet (pasientantall) for legemiddelet, som beskrevet i kapittel 3.1. Gruppen skal også gi en kort begrunnelse for vurderingen.

Gruppen bør bestå av faste medlemmer fra ulike etater, klinikere/fagpersoner og representanter fra brukerorganisasjoner. Dette vil sikre bred forankring og redusere risikoen for skjevhet i vurderingene av sakene.

Medlemmene i den tverrfaglige gruppen oppnevnes av Beslutningsforum. Det kan være relevant å se hen til sammensetningen av Medicinrådet i Danmark og Rådet för nya terapier (NT-rådet) i Sverige når det gjelder gruppens sammensetning (Vedlegg 1).

Sykehusinnkjøp HF vil forhandle med leverandør ut ifra vurderingen og en prismatrise, se kapittel 3.4.

3.4 Forslag til prismatrise

Prismatrisen vil indikere et akseptabelt prisnivå til bruk i prisforhandling. Dersom det forventes å komme mer data, kan dette være en måte å finne et akseptabelt prisnivå for en midlertidig periode. Dersom det ikke forventes å komme mer data, vil prisnivået som indikeres av vurderingen vektlegges ved beslutning.

Prismatrisen må bygge på dagens prioriteringskriterier og tankegangen/konseptet for Magnussen-trappa (9). Matrisen tar utgangspunkt i kategoriseringen som er beskrevet i kapittel 3.1. Utfallet av kategoriseringen knyttes opp mot en veiledende årskostnad som et legemiddel kan koste per pasient basert på nytte, alvorlighet og sjeldenhet.

Det bør ikke være noen beslutningsautomatikk knyttet til matrisens veiledende kostnadsnivåer, men matrisen skal kunne tjene som et verktøy knyttet til den totalvurdering som gjøres av beslutningstagerne i hver enkelt sak.

Flere ulike matriser er vurdert, og strukturen som anbefales er vist i Tabell 2 under. I den foreslåtte prismatrisen kategoriseres en metode først basert på nytte. For hver nyttekategori defineres et utgangspunkt for pris (årskostnad) og det kan gis ekstra poeng knyttet til alvorlighet og sjeldenhet, som gir et tillegg i akseptabel årskostnad. Anbefalingen innebærer:

- Ved laveste nyttegrad gis det ingen tillegg i betalingsvilligheten knyttet til alvorlighet eller til sjeldenhet
- Det gis tillegg for alvorlighet, f.eks. et fast beløp multiplisert med 2 ved alvorlighetskategori 2 (11-20 tapte gode leveår), samme beløp multiplisert med 3 ved alvorlighetskategori 3 (21-30 tapte gode leveår), osv. Det gis ikke tillegg for alvorlighetskategori 1
- Det gis tillegg for sjeldenhet, f.eks. et fast beløp multiplisert med 2 ved sjeldenhetskategori 2 (30-50 pasienter pr år), samme beløp multiplisert med 3 ved sjeldenhetskategori 3 (10-29 pasienter pr år), osv. Det gis ikke tillegg for sjeldenhetskategori 1.

Tabell 2 Forslag til prismatrise

Nytte	Prisnivå (årskostnad)	Alvorlighet (kat 1)	Alvorlighet (kat 2-4)	Sjeldenhet (kat 1)	Sjeldenhet (kat 2-4)	Maksimal årskostnad NOK^
1	A00 000 NOK	0	0	0	0	
2	B00 000 NOK	0	X0 000 * (kA)	0	Y0 000* (kS)	
3	C00 000 NOK	0	X0 000 * (kA)	0	Y0 000* (kS)	
4	D00 000 NOK	0	X0 000 * (kA)	0	Y0 000* (kS)	

kA: Alvorlighetskategori, kS: Sjeldenhetskategori (pasientantall)

Det bør arbeides grundigere med de konkrete verdiene som skal settes inn i matrisen, særlig for å forankre den til tidligere beslutninger som anses å kunne være direkte relevante for det foreslåtte vurderingsverktøyet. Det vil være opp til beslutningstakerne å gjøre en endelig vurdering av verdiene i matrisen. Prismatrisen (med verdier) bør være unntatt offentlighet.

4. Vurdering av konseptforslaget

Metodevurderinger i Nye metoder skal som hovedregel basere seg på kvantitative vurderinger, i form av helseøkonomiske analyser (kostnad per QALY-analyser), i tråd med føringer fra Stortinget. Det er viktig at det foreslåtte vurderingsverktøyet ikke anvendes i saker hvor det er rimelig å forvente at leverandøren burde kunne fremskaffe bedre data og levere en helseøkonomisk analyse. Verktøyet må derfor utformes og benyttes på en slik måte at leverandørene har insentiv til å gjennomføre gode og relevante kliniske studier og levere helseøkonomiske analyser der det er mulig.

Mulige fordeler ved konseptforslaget:

- Verktøyet kan bidra til en mer systematisk bruk og operasjonalisering av skjønnsmessige vurderinger, og med tilhørende prismatrise til mer konsistente beslutninger.
- Vurdering i en tverrfaglig gruppe vil gi en bredere forankring av skjønnsmessige vurderinger, og kan bidra til mer konsistente vurderinger.
- Rapportene fra DMP kan kortes ned, og frigjøre ressurser til annen saksutredning.
- Vurderingsverktøyet vil bidra til økt forutsigbarhet for leverandørene om prosess, vurderingsgrunnlag og rammer for prisnivå i saker uten IKER.
- Kommunikasjon til beslutningstakerne kan forenkles.

Mulige utfordringer og begrensninger:

- Det foreslåtte vurderingsverktøyet vil ikke redusere usikkerhet om relativ effekt og bivirkninger på beslutningstidspunktet, da dette kun kan oppnås gjennom et bedre datagrunnlag.
- De skjønnsmessige kategoriseringene kan bli krevende, dette gjelder særlig for nytte, nettopp fordi dokumentasjonen er mangelfull i disse sakene.
- Vurderingen kan gi inntrykk av større grad av nøyaktighet enn det dokumentasjonen gir grunnlag for.
- Vurderingsverktøyet kan bidra til at leverandørene får mindre insentiv til å fremskaffe gode data og levere helseøkonomiske analyser da det finnes en mulighet for innføring på et svakere dokumentasjonsgrunnlag
- Økt betalingsvillighet for legemidler med usikker nyttegevinst til mindre pasientgrupper, kan føre til at andre offentlig finansierte initiativer med tilsvarende eller større nytte blir fortrengt.

5. Videre arbeid

Hvis det blir besluttet å gå videre med konseptforslaget, er det noen punkter det må arbeides videre med:

- **Definere hvilke saker som er aktuelle for vurderingsverktøyet (omfanget)**

I hvilket omfang det foreslåtte verktøyet eventuelt skal tas i bruk – enten bredt eller mer avgrenset. Dette vil i stor grad avhenge av hvordan det er ønskelig å utforme prismatrisen.

Det kan være aktuelt å vurder følgende

- Skal konseptet kun omfatte sjeldne sykdommer, for eksempel ved at det settes et «inngangskriterium» basert på antall pasienter som legemiddelet er aktuelt for?
- Skal legemidler der det eksistere et «prisanker» i form av tidligere metodevurderinger og prisforhandlinger utelates eller inkluderes i ordningen?
- Skal konseptet utvikles til også å omfatte dagens ordning for metoder til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand?

- **Fastsette en prismatrise**

Det må arbeides videre med hvilken betydning hver av kategoriene nytte, alvorlighet og sjeldenhet skal ha for betalingsvilligheten, og prisnivået i matrisen.

Utgangspunktet er at prioriteringskriteriene skal ligge til grunn for hva som er akseptabelt maksimalt prisnivå.

- **Planlegge implementering**

Nødvendige strukturer og verktøy for saksbehandlingen av slike saker må etableres, for eksempel arbeidsprosesser og tilhørende dokumenter. Herunder må det også vurderes hvilke opplysninger som kan være offentlige, og hvilke som må unntas offentlighet.

Referanser

1. Nye metoder. Metodevurderinger 2024 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/om-systemet/metodevurderinger/>].
2. Helse for alle – Rettferdig prioritering i vår felles helsetjeneste, Meld. St. 21 (2024-2025). (2024-2025).
3. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand 2017 [updated 14.12.2023. Available from: <https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-medisinske-produkter/metodevurdering-av-legemidler/innsending-av-dokumentasjon/hvordan-sikre-tilgang-til-legemidler-for-serskilt-sma-pasientgrupper-med-svert-alvorlig-tilstand>].
4. Helse- og omsorgsdepartementet. Oppdragsdokument 2025 - Tilleggsdokument etter Stortingets behandling av Prop. 146 S (2024-2025) 2025 [Available from: <https://www.helse-nord.no/49efbf/contentassets/f121fc79e3e6485b8c44b8f7de1e2cff/oppdragsdokument-2025---tilleggsdokument-etter-stortingets-behandling-av-prop.-146.pdf>].
5. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Stärkt tillgång till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd – till långsiktigt hållbara läkemedelskostnader: Rapport från regeringsuppdrag 2023.
6. European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No. 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 2000. Contract No.: 06.10.2025.
7. Technopolis Group; Thyra de Jongh; Janna van Belle; Anneloes de Ruiter; Tatjana Guznajeva; Veerle Bastiaanssen; Emma Pottinger; Paul Simmonds; Ecorys; Wim Spit; Anastasia Yagafarova; Lars Meindert. Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation: Final report. European Commission; 2019.
8. Finnes, T. Tidsskrift for den norske Legeforening. Sjelden, men ikke ubetydelig [Available from: <https://tidsskriftet.no/2025/08/invitert-kommentar/sjelden-men-ikke-ubetydelig>].
9. Helse- og omsorgsdepartementet. På ramme alvor: alvorlighet og prioritering. Rapport fra arbeidsgruppe nedsatt av Helse- og omsorgsdepartementet.; 2015.

Vedlegg 1: Eksempler på kategorisering av nytte

Tenkt eksempel på legemiddel i nyttekategori 1 (lavest):

Onkologiprodukt godkjent basert på en ukontrollert fase II studie i totalt 90 pasienter med biomarkørpositiv kreft i sen behandlingslinje. Primærendepunktet var total responsrate (ORR). Sekundære endepunkter inkluderte responsvarighet (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøver og total overlevelse (OS). Inklusjonskriteriene selekterte pasienter med god funksjonsstatus (ECOG 0-1) og god organfunksjon. Forventet overlevelse ved inklusjon i studien skulle av utprøver vurderes til >3 måneder.

Momenter	Vurdering
Kvalitet på evidens	En ukontrollert fase II-studie representerer lav kvalitet på evidens sammenlignet med randomiserte kontrollerte studier (RCT), som regnes som gullstandarden. Fraværet av en kontrollarm gjør det vanskelig å tilskrive effekten direkte til behandlingen, og risikoen for bias kan ikke elimineres. ORR måler antitumoral-aktivitet av behandlingen, og aksepteres av EMA som evidens for effekt. Dette er fordi ondartede svulster kun anekdotisk krymper spontant i den grad som kreves for en delvis respons. Alle andre mål på effekt (særlig tid-til-hendelse endepunkter) reflekterer i stor grad svulstens biologi, den iboende prognosen for sykdommen, samt pasientens allmenntilstand og komorbiditeter. Uten en samtidig kontrollgruppe er det vanskelig å vurdere påvirkningen av disse faktorene på den påståtte effektstørrelsen. Dermed er slike tid-til-hendelse endepunkter ikke tolkningsbare med hensyn til legemiddeleffekt i en enkeltarmstudie. PFS, OS, DOR, er således kun relevante for kontekstualisering og ikke som evidens for en effektstørrelse. I tillegg var det flere svakheter knyttet til studiegjennomførelsen, da dette i utgangspunktet var en fase II (ikke en pivotal) studie. Den statistiske analyseplanen var datert etter datakuttet for primæranalysen, og det ble gjort flere endringer underveis i studien. Blant annet ble primærendepunktet byttet fra blindet vurdering til utprøvervurdering. Dette bidrar til bias i en åpen studie. I tillegg ble den primære effektpopulasjonen ekspandert basert på fase I data der effekten av intervensjonen ble testet i flere biomarkørdefinerte populasjoner. Dette øker risikoen for type I feil, som ikke kan justeres for. Mangelen på forhåndsspesifikasjon, sammen med studiens åpne design, gir høy risiko for bias, og resultatene bør tolkes med forsiktighet.
Effekt størrelse og presisjon	Studien viste en ORR på 40 % (95 % KI: 30 %, 50 %). Median responsvarighet var 11 måneder (95 % KI: 6, 16), median PFS var 7 måneder (95 % KI: 5, 10) og median OS var 23 måneder (95 % KI 16, ikke estimerbar). Resultatene ble kontekstualisert mot en annen behandling basert på en relativt nylig gjennomført RCT. Denne RCTen inkluderte imidlertid pasienter uavhengig av biomarkørstatus, men var ellers gjennomført i samme målpopulasjon. Studien var pivotal for innføring av dagens standardbehandling. Det er ikke gjort noen forsøk på indirekte sammenligning. Resultater fra studien (dagens standardbehandling) viste ORR: 23 % (95 % KI: 20 %, 26 %), DOR: 8 måneder (95 % KI: 6-10), median PFS: 4,5 måneder (95 % KI: 4, 5) og median OS: 13 måneder (95 % KI: 11, 15). Effektstørrelsen vurderes som moderat. Selv om ORR på 40 % kan være klinisk relevant for en tungt behandlet pasientpopulasjon, er presisjonen begrenset grunnet det lille antallet pasienter. Kontekstualisering mot ekstern pasientpopulasjon er forbundet med svært stor usikkerhet, da denne baserer seg på en naiv sammenligning. Videre vanskeliggjøres sammenligningen av manglende biomarkørdata i kontekstualiseringspopulasjonen, samt begrensede data på biomarkørens prognostiske og prediktive betydning. Det nedre konfidensintervallet for ORR (30 %) var kun

	marginalt høyere enn det øvre konfidensintervallet i kontekstualiseringspopulasjonen (26 %). Resultatene er derfor ikke overbevisende, i den grad at det kompenserer for usikkerheten introdusert ved det ukontrollerte studiedesignet og problemene knyttet til studiens interne validitet.
Endepunkt	Studien brukte ORR som primært endepunkt, som er et surrogatendepunkt og ikke et hardt endepunkt som total overlevelse (OS). ORR er ikke et validert surrogatendepunkt i aktuell indikasjon, dvs. det finnes en korrelasjon mellom ORR og OS på pasientnivå, men den kvantitative sammenhengen mellom ORR og PFS/OS på studienivå er ikke robust bekreftet.
Formål med behandlingen	Behandlingen er ikke kurativ. Behandlingen var rettet mot pasienter med svært begrensede alternativer, og målet var å forbedre livskvalitet og (progresjonsfri) overlevelse.
Varighet av effekt	Varigheten av effekten i pasienter som responderte var igjen moderat, med overlappende konfidensintervaller mot kontekstualiseringspopulasjonen. I kontekst av målpopulasjonen, som har en svært dårlig prognose, kan det fortsatt representere en klinisk fordel, men som for ORR er resultatene ikke overbevisende i den grad at det kompenserer for usikkerheten introdusert ved det ukontrollerte studiedesignet og problemene knyttet til intern validitet.
Overførbarhet	Målpopulasjonen var yngre, hadde bedre funksjonsstatus og mindre komorbiditet enn det som forventes i norsk klinisk praksis. Det begrensede pasientantallet vanskeliggjør vurdering av effektstørrelse på tvers av relevante subpopulasjoner.
Sykdommens naturalforløp	Sykdommen har en kompleks patogenese, og et heterogent naturalforløp som avhenger både av pasient og sykdomskarakteristikk. Den prognostiske betydningen av aktuell biomarkør er ikke kjent. Dette gjør det svært vanskelig å tolke resultatene i en ukontrollert setting.
Farmakologisk rasjonale	Det farmakologiske rasjonale er relativt sterkt, da det retter seg mot en spesifikk biomarkør kjent for å være en onkogen driver i aktuell populasjon. Dette gir en mekanistisk kobling til den forventede kliniske effekten.
Sikkerhetsprofil	Sikkerhetsprofilen var utfordrende, med betydelige bivirkninger, som krevde hyppig monitorering og dosejustering. Sannsynligvis er det mer toksisitet forbundet med den aktuelle behandlingen enn med standardbehandlingen, men dette er vanskelig å vurdere i en ukontrollert setting. Behandlingen har også en annen toksisitetsprofil enn dagens standardbehandling. Dette kan være en fordel, da behandlingen i visse tilfeller kan representere et alternativ for pasienter som ikke tolererer standardbehandling.
Administrasjon	Samme administrasjonsform og frekvens som dagens standardbehandling.
Konklusjon	Produktet viser en moderat effekt på et ikke-validert surrogatendepunkt i en svært selektert populasjon. Det ukontrollerte studiedesignet, problemer knyttet til internvaliditet og manglende data på den prognostiske betydningen av biomarkøren tilfører betydelig usikkerhet. Kontekstualisering av resultatene baserer seg på en naiv sammenligning av en populasjon ikke selektert på biomarkør («all-comers»). I denne konteksten anses ikke de kliniske effektdataene være tilstrekkelig overbevisende for å kompensere for usikkerheten, og tillater ikke en konklusjon om sannsynlig mereffekt i forhold til dagens standardbehandling.

Tenkt eksempel på legemiddel i nyttekategori 4 (høyst)

Genterapi til behandling av en sjelden genetisk sykdom. Sykdommen gir enzyzmangel, og forårsaker tap av fysiske og kognitive ferdigheter og død i tidlig barnealder.

Momenter	Vurdering
Kvalitet på evidens	Hovedstudien er en ukontrollert fase I/II studie som inkluderte 9 barn. Ko-primært endepunkt var motorisk funksjon og enzymaktivitet. Overlevelse var et sekundært endepunkt. Resultatene er kontekstualisert mot en historisk kontroll med 15 ubehandlede pasienter med naturlig sykdomsutvikling. Det er ikke etisk forsvarlig å gjennomføre en randomisert, kontrollert studie. Nyten av legemiddelet avhenger av at det gis tidlig nok i sykdomsforløpet, og før symptomdebut. Få pasienter i studien og i historisk kontroll er forståelig siden sykdommen er sjelden. I Norge fødes det omtrent ett barn hvert 7-10 år med denne sykdommen. Sykdommen har et homogent naturalforløp. Dette gjør kontekstualisering av studieresultater mot en historisk kontroll mulig. Ved naturlig forløp debuterer symptomer i 1-2 årsalder. De fleste dør i 4-6 årsalder.
Effektstørrelse og presisjon	Resultatene er overbevisende for pasienter som ble behandlet med genterapi pre-symptomatisk. Grovmotorisk totalskår (skala 0 – 100 %) var 79,5 % etter 2 år og 82,6 % etter 3 år for pasientene behandlet med genterapi, sammenlignet med 8,4 % og 2,8 % for ubehandlede pasienter i historisk kontroll. Etter median oppfølgingstid 3 år (spredning 1 – 7,5 år) etter behandling med genterapien, var alle pasientene fortsatt i live.
Formål med behandlingen	Formålet med behandlingen er kurasjon. Nyfødtscreening og påfølgende presymptomatisk behandling med legemiddelet forventes å gi tilnærmet normal motorisk og kognitiv utvikling så lenge genterapien virker.
Varighet av effekt	Det er vist vedvarende effekt i det tidsrommet som er studert (inntil 7,5 år). Det er ikke kjent om genterapien har livslang effekt.
Overførbarhet	Målpopulasjonen er representert i studiepopulasjonen.
Endepunkt	Grovmotorisk funksjon og totaloverlevelse er klinisk relevante endepunkt ved denne sykdommen. Måling av enzymaktivitet bekrefter farmakologisk aktivitet av genterapien (proof of concept).
Sykdommens naturalforløp	Sykdommen har et homogent naturalforløp (se over).
Farmakologisk rasjonale	Sterkt farmakologisk rasjonale. Genterapien innebærer at pasientens egne stamceller er modifisert og inneholder en kopi av genet som kan lage det manglende enzymet. Etter genterapibehandling ble enzymnivåer innenfor det normale referanseområdet nådd innen 3 måneder, og forble stabile gjennom hele oppfølgingen.
Sikkerhetsprofil	Eneste rapporterte bivirkning knyttet til genterapien, er antistoffer mot enzymet. Dette ser imidlertid ikke ut til å påvirke effekten. Hematopoietisk stamcelleinnnsamling og myeloablative kondisjonering, som må gjøres før legemiddelet administreres, har sin egen risiko. Få pasienter og kort oppfølgingstid medfører risiko for at sjeldne og langtidsbivirkninger foreløpig ikke er fanget opp.
Administrasjon	Engangsbehandling. Gis som intravenøs infusjon. Før administrasjon gis myeloablative kondisjonering.
Konklusjon	Legemiddelet har vist overbevisende effekt på klinisk relevante endepunkter, herunder overlevelse. Studien inkluderer få pasienter og er ukontrollert, men bedre data kan ikke forventes ved denne sykdommen. Homogent naturalforløp muliggjør kontekstualisering av studieresultatene. Usikker effektvarighet av genterapien og svært få pasienter i Norge gjør at det ikke er hensiktsmessig å beregne IKER.

Vedlegg 2: Sammensetning av NT-rådet i Sverige og Medicinrådet i Danmark

NT-rådet

Rådet for nye terapier (NT-rådet) er en ekspertgruppe med representanter for Sveriges regioner. NT-rådet har mandat til å gi anbefalinger til landets regioner om bruk av visse nye legemidler, oftest til bruk på sykehus.

I NT-rådet finnes det et medlem fra hver helseregion. Medlemmet nomineres fra den respektive helseregionen og utpekes av den «*Nationella samverkansgruppen för läkemedel och medicinteknik*». I tillegg består NT-rådet av en leder, eksperter på helseøkonomi og medisinsk etikk, samt adjungerte medlemmer med særskilt kunnskap innen blant annet onkologi, pediatri, juss og kommunikasjon. Koordinatorene for «Livscyklifunktionen» og funksjonærene for «Marknad och förhandling» er også adjungerte, samt to rådgivere i pasientspørsmål.

Ordinære medlemmer

- Åsa Derolf, ordförande NT-rådet, överläkare hematologi, chef för Läkemedelsenheten i Region Stockholm
- Anders Bergström, leg apotekare, läkemedelschef Region Norrbotten, Norra sjukvårdsregionen
- Maria Palmetun Ekbäck, överläkare dermatovenerologi, ordf läkemedelskommittén och chef för Läkemedelscentrum Region Örebro län, Sjukvårdsregion Mellansverige
- Linda Staaf, leg apotekare, Södra sjukvårdsregionen
- Anna Lindhé, leg apotekare, ordf Västra götalandregionens beredningsgrupp läkemedel, Västra sjukvårdsregionen
- Mårten Lindström, överläkare kardiologi, ordf läkemedelskommittén Region Jönköpings län, Sydöstra sjukvårdsregionen
- Rickard Malmström, docent, överläkare i klinisk farmakologi, vice ordf läkemedelskommittén Stockholm; Sjukvårdsregion Stockholm-Gotland
- Gustaf Befrits, hälsoekonom, Region Stockholm
- Lars Sandman, professor i vårdetik vid Högskolan i Borås och Prioriteringscentrum, Linköpings universitet

Adjungerte medlemmer

- Kristina Aggefors, leg apotekare, Region Stockholm, koordinator NT-rådet och Livscyklifunktionen
- Oskar Ahlberg, rådgivare i patientfrågor, Riksförbundet för sällsynta sjukdomar
- Johanna Glad, leg apotekare, Region Skåne, koordinator Horizon scanning
- Lena Gustafsson, leg apotekare, Västra Götalandregionen, koordinator Marknadsfunktionen
- Marianne Aufrecht Gustafsson, jurist, Region Stockholm
- Susanne Dieroff Hay, rådgivare i patientfrågor, Bröstcancerförbundet
- Jan Liliemark, professor i farmakoterapi, medicinsk rådgivare
- Steffan Björk, kommunikatör, Sveriges Kommuner och Regioner
- Ricard Nergårdh, överläkare, barnendokrinolog, Region Stockholm
- Mikael Svensson, leg apotekare, Sveriges Kommuner och Regioner, koordinator förhandling
- Kenneth Villman, överläkare i onkologi, Region Örebro län, ordförande för Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel, NAC

Kilde: <https://samverkanlakemedel.se/organisation---ordnat-inforande/nt-radet> (besøkt 22. desember 2025)

Medicinrådet

Rådet utgjør den øverste ledelsen av Medicinrådet, og består av 18 medlemmer og fire observatører.

Rådet foretar den endelige vurderingen av nye legemidlers verdi og beslutter om legemiddelet skal anbefales som standardbehandling på landets sykehus. Rådet godkjenner dessuten Medicinrådets behandlingsveiledninger, som er utarbeidet av fagutvalg og sekretariat.

De fleste rådsmedlemmene er leger i ledende stillinger på sykehus på tvers av landet, men Rådet teller også to helseøkonomer, to kliniske farmakologer, to pasientrepresentanter og en sykehusapoteker.

Rådets ledere er utpekt av Danske Regioner. De resterende medlemmene er utpekt av regionene, Legevitenskapelige Selskaper (LVS), Danske Pasienter og av Rådet selv.

Medlemmer

- Birgitte Klindt Poulsen, Forperson, cheflæge ved Klinisk Farmakologisk Enhed, Aalborg Universitetshospital, Udpeget af Danske Regioner
- Jannick Brennum, Næstforperson, vicedirektør og centerdirektør for Center for Kræft og Organsygdomme, Rigshospitalet, Udpeget af Danske Regioner
- Jens Friis Bak, Lægefaglig direktør, Regionshospitalet Gødstrup, Udpeget af Region Midtjylland
- Peder Gunner Fabricius, Lægefaglig vicedirektør, Sjællands Universitetshospital, Udpeget af Region Sjælland
- Anne Lene Riis, Overlæge, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Horsens, Udpeget af Lægevidenskabelige Selskaber
- Christine Dinsen-Andersen, Farmaceut, chef specialist, Region Hovedstadens Apotek, Udpeget af Regionerne i fællesskab
- Lisbeth Høeg-Jensen, Kvalitets- og udviklingschef, Kræftens Bekæmpelse, Udpeget af Danske Patienter
- Morten Freil, Direktør, Danske Patienter, Udpeget af Danske Patienter
- Dorte Gyrd-Hansen, Professor, forskningsleder, Danish Centre for Health Economics (DaCHE), Syddansk Universitet, Udpeget af Rådet
- Jan Sørensen, Professor, leder af Healthcare Outcome Research Center, University of Medicine and Health Sciences, Dublin, Udpeget af Rådet
- Kirsten Wisborg, Lægefaglig vicedirektør, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, Udpeget af Region Hovedstaden
- Tonny Studsgaard Petersen, Overlæge og klinisk lektor, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, Udpeget af Regionerne i fællesskab
- Zandra Nymand Ennis, Overlæge, PhD, Odense Universitetshospital, Udpeget af Regionerne i fællesskab
- Ann-Brit Eg Hansen, Overlæge, Infektionsmedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital og klinisk lektor, Københavns Universitet, Udpeget af Lægevidenskabelige Selskaber (LVS)
- Anni Ravnsbæk Jensen, Cheflæge, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital, Udpeget af Lægevidenskabelige Selskaber
- Søren Hjortshøj, Lægefaglig direktør, Aalborg Universitetshospital, Udpeget af Region Nordjylland
- Maria Krüger, Speciallæge i almen medicin, Udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Peter Sørensen, Lægelig direktør, Sygehus Sønderjylland, Udpeget af Region Syd

Observatører

- Dorthe Bartels, Senior strategisk rådgiver og forhandler, Udpeget af Amgros

- Hanne Lomholt Larsen, Klinisk farmakolog, enhedschef for Regulatorisk og Klinisk Evaluering, Udpeget af Lægemiddelstyrelsen
- Kirstine Moll Harboe, Enhedschef for Beredskab og smitsomme sygdomme, Udpeget af Sundhedsstyrelsen
- Henrik Vestergaard, Interim koncernchef, Udpeget af Lægemiddelindustriforeningen

Kilde: <https://medicinraadet.dk/om-os/organisation/radet> (besøkt 22. desember 2025)