

Til: Sekretariatet for Nye metoder

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Fra: Norsk Forening for Angelman Syndrom (NFAS)

Dato: 13/04-2026

Ref: Konseptforslag til vurdering av saker med svært begrenset dokumentasjonsgrunnlag i systemet for Nye metoder

Innspill til konseptforslag for vurdering av legemidler med svært begrenset dokumentasjonsgrunnlag i systemet for Nye metoder.

1. Sammendrag

Norsk Forening for Angelman Syndrom støtter hovedretningen i konseptforslaget og anser det som et viktig og nødvendig grep for å bedre pasienters tilgang til nye behandlinger ved sjeldne sykdommer. Samtidig mener vi at forslaget må styrkes for å sikre at det blir en prosess som vil gi reelt tilgang. Vår bekymring er at en ny prosess ikke endrer det faktum at datagrunnlagene fortsatt vil være begrenset og at dette fører til at personer med sjeldne diagnoser ikke får reell og bedre tilgang til nye effektive medisiner.

Våre viktigste innspill

1. Vi støtter Alternativ 1 (fleksibel momentliste) for nyttevurdering, med et tilleggsmoment for endret utviklingsbane.
2. Nyttevurderingen bør hensynta at de reelle kostnadene ved livslange tilstander i stor grad faller utenfor spesialisthelsetjenestens budsjett, og at sykdomsmodifiserende behandling kan redusere disse vesentlig.
3. Sjeldenhetsvurderingen bør kunne differensiere mellom genetiske undergrupper når behandlingsrespons varierer, slik at de sjeldneste undergruppene ikke ekskluderes av evidenskrav tilpasset de største.
4. Den tverrfaglige gruppen må inkludere kompetanse innen pediatrik neurologi, genetikk og sjeldne sykdommer, i tillegg til brukerrepresentasjon.
5. Konseptforslaget bør utformes med bevissthet om det internasjonale regulatoriske momentumet, inkludert EUs farmapakke og kommende felles kliniske vurderinger.
6. Beslutningsgrunnlag må gjøres tilgjengelig slik det er mulig å forstå om et avslag skyldes manglende dokumentasjon, høyt prisnivå eller begge deler.

7. For behandlinger til barn med neurologiske utviklingsforstyrrelser må midlertidige beslutninger, krav til videre datainnhenting og klart definerte tidspunkter for revurdering være en integrert del av verktøykassen og beskrives tydelig. Dette er avgjørende fordi forsinkelse i tilgang kan medføre irreversible tapte utviklingsmuligheter

2. Om Angelman syndrom og konseptforslagets relevans

Vi bruker tilstanden Angelman syndrom (AS) til å illustrere utfordringene i konseptforslaget. AS har monogenetisk årsak med sterkt farmakologisk rasjonale, det er svært begrenset dokumentasjonsgrunnlag grunnet lavinsidens, og det finnes aktiv terapeutisk pipeline med flere behandlingsmodaliteter i klinisk utvikling. AS er en sjelden neurogenetisk tilstand forårsaket av tap av funksjon i det maternelle UBE3A-genet på kromosom 15. Tilstanden rammer anslagsvis 1 av 12 000 til 24 000 fødsler [1], noe som tilsvarer 3 til 5 nye tilfeller per år i Norge. NFAS har i dag 91 registrerte medlemmer med diagnosen. I 2014 oppga Frambu på sine nettsider at de kjente til 114 personer med diagnosen, men det finnes per i dag ingen oversikt eller register over alle med diagnosen.

Syndromet medfører alvorlig intellektuell funksjonsnedsettelse, fravær eller svært begrenset talefunksjon, motoriske vansker, epilepsi og søvnforstyrrelser. Mennesker med Angelman syndrom har behov for livslang omsorg og oppfølging. I konseptforslagets kategorisering tilhører AS kategori 4 for alvorlighet (over 30 tapte gode leveår) og kategori 4 for sjeldenhet (under 10 nye pasienter per år).

De samme kjennetegnene ved AS når det gjelder tilgang til medisiner gjelder for en rekke beslektede tilstander, blant annet Rett syndrom, Dravet syndrom, CDKL5-mangel og Phelan-McDermid syndrom. Samlet representerer disse tilstandene anslagsvis 500 til 800 pasienter i Norge som kan komme til å møte Nye metoder-systemet i løpet av de neste årene.

3. Behandlinger under utvikling og tidsfaktor

For første gang i historien er det sykdomsmodifiserende behandlinger under utvikling for Angelman syndrom. Tabellen nedenfor viser status per mars 2026, verifisert mot ClinicalTrials.gov.

Legemiddel	Sponsor	Fase	Deltakere	Genotyper	Status
GTX-102 (ASPIRE)	Ultragenyx	3	129	Delesjon	Ferdig rekruttert, topline-data forventet H2 2026
GTX-102 (AURORA)	Ultragenyx	2	60	Alle genotyper	Rekrutterer
ION582 (REVEAL)	Ionis Pharmaceuticals	3	158	Delesjon og mutasjon	Rekrutterer

OHB-724/rugonersen	Oak Hill Bio	3 planlagt	-	-	Basert på TANGELO fase 1-data
MX-220 (ASCEND-AS)	MavriX Bio	1/2	12	Delesjon, UPD og ICD	Rekrutterer

Både ION582 og GTX-102 har FDA Breakthrough Therapy-designasjon og EMA PRIME-designasjon. En eller flere av disse behandlingene kan nå Nye metoder-systemet innen 2027 til 2028. Konseptforslaget som nå er på høring, vil sannsynligvis være det rammeverket som brukes til å vurdere noen av disse.

Studiene utvides gradvis til å inkludere flere genotyper, noe som reflekterer den vitenskapelige utviklingen. AURORA-studien inkluderer nå alle kjente genotyper, og REVEAL inkluderer både delesjon og mutasjon. Dette understreker at behandlingslandskapet utvikler seg raskt, og at vurderingsverktøyet må ha fleksibilitet til å håndtere denne dynamikken.

Det bør derfor fremgå tydelig at behandlinger med umodent dokumentasjonsgrunnlag kan få en midlertidig vurdering med forpliktende og rask revurdering når mer modne data foreligger. For Angelman syndrom forventes betydelig ny dokumentasjon innen kort tid, og vurderingssystemet må være rigget for å håndtere dette uten unødvendig forsinkelse.

4. Innspill til nyttevurderingen

4.1 Støtte til Alternativ 1 med tilleggsmoment for endret utviklingsbane

Vi støtter arbeidsgruppens anbefaling om Alternativ 1, den fleksible momentlisten. Erfaringen fra nevrologiske utviklingsforstyrrelser bekrefter at forhåndsdefinerte kriterier per kategori vil være for rigide for tilstander der klinisk kontekst og mekanistisk forståelse er avgjørende for å tolke begrensede data.

Konseptforslaget erkjenner at enkelte sjeldne tilstander mangler dokumentasjonsgrunnlag som passer inn i tradisjonelle metodevurderinger. Kategorisering av nytte må gjøres med varsomhet. Vurderingene er ofte bygget på små studier, surrogate endepunkter, natural history studier og biologisk plausibilitet. Prosessen må godt ivareta situasjoner der det er begrenset data fordi for disse pasientene er det avgjørende at usikkerheten ikke fører til forsinket tilgang, som kun er belastning for pasientene. Konseptforslaget må beskrive hvordan det er tenkt at risiko ved begrenset dokumentasjon kan deles mellom myndigheter, produsent og pasient. Dette kan for eksempel gjøres gjennom midlertidige beslutninger, resultatbaserte avtaler (som for eksempel managed access agreements (MMA)), og planlagt revurdering.

Det er nødvendig at det stilles krav om at begrunnelsen for plassering i nyttekategori beskrives tydelig slik at det er etterprøvbart.

Vi anbefaler videre at momentlisten suppleres med et eksplisitt moment for endret utviklingsbane. Konseptforslaget vurderer varighet av effekt som en relativt statisk størrelse. For

nevrologiske utviklingsforstyrrelser hos barn er den primære kliniske nytten imidlertid endring av utviklingsbane. Et barn som oppnår ferdigheter det ellers aldri ville utviklet, har et fundamentalt annerledes livsforløp.

Et konkret eksempel: Når et barn med AS går fra ingen kommunikasjon til bruk av kommunikasjons hjelpemidler, eller fra manglende gangfunksjon til selvstendig gange, oppnår det ferdigheter med kaskadeeffekter for all videre utvikling, selvstendighet og livskvalitet. Effekten er ikke bare varig. Den akkumuleres over et livsforløp.

Vi foreslår følgende tilleggsmoment: I hvilken grad behandlingen kan forventes å endre pasientens langsiktige utviklings- og funksjonsforløp, ut over den umiddelbare symptomeffekten.

4.2 Pårørendeperspektiv og omsorgsbyrde

For tilstander som AS er omsorgsbyrden livslang og omfattende. Internasjonale studier viser at arbeidsrelaterte konsekvenser for pårørende (inkludert tapt arbeidsproduktivitet, redusert arbeidstid og yrkesfravall) utgjør den største enkeltkostnaden, anslagsvis 53 prosent av husholdningens totale økonomiske byrde i en amerikansk studie [4]. Forbedringer i pasientens funksjonsnivå har direkte konsekvenser for pårørendes livskvalitet, arbeidsdeltagelse og helse.

Prioriteringsmeldingen åpner for at samfunnskonsekvenser kan hensyntas der det er relevant. Vi anbefaler at omsorgsbyrde og pårørendeeffekter inkluderes som et eksplisitt vurderingsmoment, særlig for tilstander med livslangt pleie- og tilsynsbehov.

5. Kostnadsperspektiv: risikoen for å undervurdere den reelle sykdomsbyrden

5.1 Helsetjenesteperspektivet fanger kun en brøkdel av totalkostnadene

Norges metodevurderinger benytter et utvidet helsetjenesteperspektiv. En ekspertgruppe nedsatt under prioriteringsmeldingen har anbefalt sekundæranalyser med et bredere samfunnsperspektiv der det er relevant, men dette er foreløpig ikke standard praksis. For livslange tilstander med høy omsorgsbyrde innebærer dette et systematisk problem. En australsk studie av livstidskostnader ved intellektuell funksjonsnedsettelse fant at 89 prosent av de totale kostnadene er samfunnskostnader, mens kun 11 prosent er helsekostnader [5]. Norske helseregnskapsdata viser et tilsvarende mønster. Ifølge SSBs helseregnskap utgjorde utgifter til sykehjem og hjemmesykepleie 131 milliarder kroner i 2022, nesten fem ganger mer enn utgiftene til medisiner på 28 milliarder [14]. Den største kostnadsbyrden ligger utenfor legemiddelbudsjettet, og det er disse kostnadene en sykdomsmodifiserende behandling kan redusere.

5.2 Internasjonal evidens for økonomisk byrde ved Angelman syndrom

Det finnes foreløpig ingen norsk studie av de samfunnsøkonomiske kostnadene ved Angelman syndrom. Vi refererer derfor til internasjonale studier og oppgir kildeland eksplisitt. Fraværet av norske data er i seg selv et argument for bedre systematisk datainnhenting.

I USA viste en studie publisert i 2025 en gjennomsnittlig årlig økonomisk byrde på 79 837 dollar per husstand, der arbeidsrelaterte konsekvenser (tapt produktivitet, redusert arbeidstid og yrkesfravall) utgjorde 53 prosent av kostnadene [4]. I Polen fant en tilsvarende studie fra 2025 en årlig byrde på 69 511 dollar i direkte utgifter per husstand [6]. Mønsteret er konsistent på tvers av land og helsesystemer: den største kostnadsposten er ikke medisinsk behandling, men tapt produktivitet, omsorg og tilpasset bolig.

5.3 Norsk kontekst

I Norge kvalifiserer personer med AS typisk for ordningen for særlig ressurskrevende helse- og omsorgstjenester, med et innslagspunkt på 1 921 000 kroner per år i 2026 (1 692 000 kroner i 2025). For å sette dette i perspektiv: gjennomsnittlig kommunal utgift til helse- og omsorgstjenester er 37 333 kroner per innbygger [14]. En person med AS som utløser denne ordningen representerer en kommunal kostnad over femti ganger gjennomsnittet. Kommunene bærer i hovedsak kostnadene gjennom omsorg og bolig, og pårørende gjennom redusert arbeidsdeltagelse. Disse kostnadene faller utenfor spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som er rammen for konseptforslaget. Dette skaper en risiko: systemet vurderer legemiddelkostnaden isolert og fanger ikke opp de langt større omsorgs- og samfunnskostnadene behandlingen potensielt kan redusere.

5.4 Kumulativ progresjon og tidlig intervensjon

For nevrologiske utviklingsforstyrrelser er sykdomsbyrden ikke statisk. Den akkumuleres over livsforløpet, og kostnadene eskalerer vesentlig ved overgang til voksenalder og heldøgns bolig og tilsyn. Sykdomsmodifiserende behandling som endrer utviklingsbane, kan redusere livstidskostnader betydelig.

5.5 Forslag

Vi anbefaler at nyttevurderingen for livslange tilstander eksplisitt tar hensyn til redusert omsorgsbyrde og bredere tverrsektorielle konsekvenser, herunder effekter på kommunale tjenester, praktisk tilrettelegging og pårørendes arbeidsdeltakelse. Når et fullstendig samfunnsperspektiv ikke inngår i primæranalysen, bør slike forhold som minimum belyses systematisk i beslutningsgrunnlaget.

6. Sjeldenhet og genotype-spesifikke behov

6.1 Angelman syndrom som genetisk heterogen tilstand

Vi støtter at sjeldenhet inkluderes som en dimensjon i vurderingsverktøyet. AS med 3 til 5 nye tilfeller per år tilhører kategori 4.

AS er likevel ikke én homogen tilstand. Det finnes minst fire genetisk distinkte undergrupper med ulik alvorlighetsgrad og ulike medisinske behov: delesjon (65 til 75 prosent), UBE3A-

mutasjon (anslagsvis 11 prosent), paternal uniparental disomi (3 til 7 prosent) og imprintingsenterfeil (anslagsvis 3 prosent) [1]. Alvorlighetsprofilen varierer mellom disse, og EEG-biomarkøren viser kvantitativt forskjellige profiler avhengig av genotype [8].

6.2 Evidensmodenhet varierer mellom undergrupper

Studier utvides gradvis til flere genotyper. Samtidig vil evidensgrunnlaget på beslutningstidspunktet nesten uunngåelig variere: fase 3-data for de vanligste undergruppene, fase 2-data for andre, og i noen tilfeller kun mekanistisk rasjonale for de sjeldneste.

Konseptforslaget må kunne håndtere denne ulikheten. Dersom vurderingskriteriene er tilpasset den vanligste undergruppen, risikerer de sjeldneste undergruppene aldri å nå opp til evidenskravene, simpelthen fordi pasientgrunnlaget gjør store studier umulige. Prinsippet bør være at systemet sikrer likeverdig tilgang uavhengig av genotype.

6.3 Internasjonal presedens

Det finnes godt etablert internasjonal presedens for genotype-differensiert evaluering. Ved cystisk fibrose godkjente FDA ivacaftor opprinnelig for G551D-mutasjonen, som utgjør kun 4 prosent av pasientene. FDA utvidet senere godkjenningen til 97 mutasjoner basert på in vitro therotyping-data, ikke kliniske studier i hver undergruppe [9]. Ved Duchenne muskeldystrofi har FDA godkjent fire eksonhopping-legemidler for tre forskjellige eksoner (45, 51 og 53), hver med egen orphan-designasjon. Ved spinal muskelatrofi er behandlingsvalg eksplisitt stratifisert etter SMN2-kopitall.

6.4 Forslag

Vi anbefaler at pasientantall kan vurderes per genotype når behandlingsrespons varierer mellom genetiske undergrupper. Videre bør konseptforslaget anerkjenne at evidenskrav må tilpasses undergruppestørrelse. Et system som fungerer for de minste undergruppene vil automatisk fungere for de større.

7. Innspill til alvorlighetsvurderingen

Kategoriseringen i konseptforslaget (0 til 10, 11 til 20, 21 til 30 og over 30 tapte gode leveår) er hensiktsmessig. For medfødte nevrologiske utviklingsforstyrrelser er tilstanden klart i kategori 4.

For medfødte tilstander er det absolutte prognosetapet særlig høyt: funksjonsnedsettelsen er til stede fra fødselen av og akkumuleres gjennom hele livsforløpet. I kombinasjon med at tidlig behandling ofte gir størst effekt, krever dette raske beslutningsprosesser. For denne typen tilstander er derfor ikke tidsbruk i prosessen et nøytralt administrativt forhold, men en del av den reelle helsemessige konsekvensen. Konseptforslaget bør reflektere dette gjennom korte saksforløp, tydelig adgang til midlertidige beslutninger og forhåndsdefinerte tidspunkter for revurdering når nye data foreligger.

8. Innspill til prismatrisen

Prismatrisen mangler konkrete verdier. Vi ønsker å løfte to prinsipper.

1: For engangsbehandlinger som genterapi og for sykdomsmodifiserende behandlinger som endrer utviklingsbane, må akseptabel pris vurderes i lys av akkumulert nytte over livsforløpet. En ren årskostnadsvurdering kan systematisk undervurdere verdien av behandlinger som har effekt over mange tiår.

2: For behandlinger der effektens varighet er usikker, som for eksempel antisense-oligonukleotider og genterapier, bør prismatrisen legge til rette for resultatbaserte prisavtaler. Konseptforslagets skille mellom midlertidig og endelig beslutning er hensiktsmessig for dette formålet.

9. Internasjonalt regulatorisk momentum

9.1 FDA

I februar 2026 publiserte FDA utkast til veiledning for et nytt rammeverk, "Plausible Mechanism Framework", for utvikling av individualiserte terapier for ultra-sjeldne sykdommer [10].

Rammeverket retter seg mot blant annet antisense-oligonukleotider og genterapier, og åpner for godkjenning basert på én adekvat og velkontrollert studie med bekreftende evidens (for eksempel fra naturhistorisk kontroll) der tradisjonelle randomiserte kontrollerte studier ikke er gjennomførbare. Samme måned argumenterte FDA-ledelsen i en NEJM-artikkel for å gjøre én pivotal studie med bekreftende evidens til ny standard for godkjenning av nye legemidler [11].

FDA har også etablert RDEP-programmet (Rare Disease Endpoint Advancement Pilot) for endepunktutvikling ved ultra-sjeldne sykdommer med færre enn 1000 pasienter.

9.2 EU og EMA

EU-institusjonene nådde 11. desember 2025 en politisk avtale om den nye farmapakken [12]. Avtalen innebærer blant annet 9 års markedseksklusivitet for orphan-legemidler (ned fra 10), og 11 år for såkalte breakthrough orphans der det ikke finnes eksisterende behandling. Angelman syndrom kvalifiserer for denne forlengede perioden. EMA-vurderingstiden reduseres til 180 dager. Formell vedtakelse i Europaparlamentet og Rådet ventes i løpet av 2026.

Fra 13. januar 2028 vil felles kliniske vurderinger (JCA) under EUs HTA-forordning (health technology assessment) bli obligatoriske for orphan-legemidler. Norges konseptforslag bør være kompatibelt med dette rammeverket fra start, for å unngå dobbeltarbeid og forsinkelser.

9.3 Implikasjon for konseptforslaget

Internasjonalt går utviklingen entydig mot lavere evidenskrav og raskere prosesser for sjeldne sykdommer. Norge bør ikke bygge et vurderingsverktøy som i praksis stiller strengere krav enn de regulatoriske myndighetene som godkjenner legemidlene.

10. Sammensetning av den tverrfaglige gruppen

Konseptforslaget refererer til sammensetningen av Sveriges NT-råd og Danmarks Medicinråd. Begge har begrenset representasjon fra pediatrik neurologi og sjeldne genetiske sykdommer.

For et konsept som eksplisitt retter seg mot legemidler for sjeldne sykdommer må gruppen inkludere tre ting: kompetanse i pediatrik neurologi og sjeldne genetiske sykdommer, erfaring med vurdering av genbaserte terapier, og brukerrepresentasjon fra organisasjoner for sjeldne diagnoser.

Vi anbefaler at relevante brukerorganisasjoner, sammen med for eksempel NSSD og FRAMBU, involveres i oppnevningprosessen. Den svenske modellen, der NT-rådet har inkludert en dedikert rådgiver fra Riksförbundet för sällsynta sjukdomar, bør vurderes for den norske gruppen.

11. Registre og beredskap

Konseptforslaget forutsetter at data finnes. For sjeldne neurologiske utviklingsforstyrrelser er dette avhengig av pasientregistre. Det internasjonale registeret GASR (Global Angelman Syndrome Registry) har over 2000 registrerte familier fra rundt 100 land. Norske familier er underrepresentert. I Norge finnes også Sjeldenregisteret ved NSSD og OUS, som dekker flere sjeldne diagnoser. Handlingsplanen for kliniske studier 2026-2036 vektlegger økt deltakelse i studier, bedre utnyttelse av helseregistre og mer effektive prosesser for gjennomføring og godkjenning av kliniske studier. Dette er særlig viktig for å muliggjøre forskning og raskere tilgang til ny behandling for mennesker med sjeldne tilstander som Angelman syndrom.

Vi anbefaler at konseptforslaget eksplisitt kobler til behovet for pasientregistre som del av beredskapen for kommende behandlinger. Myndighetene bør oppmuntre til registrering som et ledd i å styrke datagrunnlaget for vurderinger etter dette konseptet.

12. Forholdet til ordningen for særskilt små pasientgrupper

Konseptforslaget overlapper delvis med den eksisterende ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Seks legemidler har vært vurdert under denne ordningen siden 2018. Vi anbefaler at de to ordningene harmoniseres tidlig, slik at det ikke oppstår usikkerhet om prosess.

Deloitte-evalueringen av ordningen for særskilt små pasientgrupper, bestilt av de regionale helseforetakene, forventes ferdigstilt i juni 2026. Denne bør informere videre utvikling av konseptforslaget.

Norsk tilgjengelighet for orphan drugs ligger ifølge EFPIA WAIT-indikatoren 2024 på 18 prosent av EMA-godkjente legemidler, lavest i Vest-Europa sammen med Irland [13]. Konseptforslaget er derfor ikke bare en forbedring, men en særlig nødvendighet.

13. Avslutning

Norge har muligheten til å bygge et av Europas beste systemer for vurdering av legemidler for sjeldne sykdommer. For å lykkes må konseptforslaget mener vi at det er nødvendig å sikre tre forhold:

1. Rask og forutsigbar vurdering og revurdering når dokumentasjonen modnes
2. En tydeligere vektlegging av utviklingsvindu, omsorgsbyrde og tverrsektorielle konsekvenser

3. Fullt transparens om hva som er grunnlaget for beslutningene

På denne måten kan konseptforslaget bli et reelt verktøy for rask og kontrollert tilgang til nye effektive medisiner også for de med sjeldne tilstander.

Vi stiller oss til disposisjon for videre dialog og kan bidra med klinisk og vitenskapelig perspektiv.

Med vennlig hilsen,

Thomas Haave Backe

Leder, Norsk Forening for Angelman Syndrom

Post@angelman.no

Telefon: 91726412

Referanser

[1] D'Agli AI, Mathews J, Williams CA. Angelman Syndrome. GeneReviews, oppdatert 1. mai 2025. NCBI Bookshelf NBK1144. Insidens 1:12 000 til 1:24 000. Genotypedistribusjon: delesjon 65-75 %, UBE3A-variant ca. 11 %, paternal UPD 3-7 %, imprintingsenterfeil ca. 3 %.

[2] Ostrowski LM et al. Delta power robustly predicts cognitive function in Angelman syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(7):1433-1445. PMID: 34047077. DOI: 10.1002/acn3.51385. R = 0,9374 (avrundet 0,94) i multivariat modell med delta-power, alder og genotype.

[3] Hipp JF et al. The UBE3A-ATS antisense oligonucleotide rugonersen in children with Angelman syndrome: a phase 1 trial. *Nature Medicine.* 2025;31(9):2936-2945. PMID: 40646322. DOI: 10.1038/s41591-025-03784-7. Doseavhengig delta-power-reduksjon opptil -6 dB ved høyeste kumulative dose (peak), vedvarende omkring -2,3 dB ved doseregime 120 mg hver 16. uke (trough).

[4] Jarvis J et al. The economic impact of caregiving for individuals with Angelman syndrome in the United States: results from a caregiver survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2025;20:82. PMID: 39985061. DOI: 10.1186/s13023-025-03551-4. Gjennomsnittlig årlig byrde 79 837 dollar per husstand (SD 55 505); arbeidsrelaterte konsekvenser inkludert tapt produktivitet, redusert arbeidstid og yrkesfravall utgjorde 53 % (42 697 dollar).

[5] Schofield D et al. The Healthcare and Societal Costs of Familial Intellectual Disability. *Int J Environ Res Public Health.* 2024;21(3):299. PMID: 38541298. DOI: 10.3390/ijerph21030299. Samfunnskostnader 89,2 %, helsekostnader 10,8 %. Australia.

- [6] Walkowiak D et al. Measuring economic burden in families of individuals with Angelman Syndrome in Poland: a caregivers' survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2025. PMID: 41469742. PMC12829253. Årlig byrde 69 511 dollar per husstand. Polen.
- [7] Matesanz SE, Finkel RS. Real-world evidence on nusinersen treatment of persons with SMA: a focused review. *J Neuromuscul Dis.* 2025;13(2):190-206. PMID: 41137787. DOI: 10.1177/22143602251385045. Natural history: median overlevelse ca. 1 år for SMA type 1 (s. 2, ref. Finkel 2014). Presymptomatisk behandling: "nearly all of these individuals treated shortly after birth have thrived, with no mortality, few SMA-related hospitalizations for complications of disease" (s. 4). Lisens: CC BY-NC.
- [8] Frohlich J et al. Electrophysiological phenotype in Angelman syndrome differs between genotypes. *Biol Psychiatry.* 2019;85(9):752-759. PMID: 30826071. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.01.008.
- [9] Cystisk fibrose theratyping-presedens: FDA godkjente ivacaftor (Kalydeco) for G551D i 2012 (ca. 4 % av CF-pasienter), senere utvidet til 97 FDA-godkjente mutasjoner basert på in vitro theratyping-data (Vertex/Kalydeco prescribing information, 2024-2025).
- [10] FDA. Draft Guidance: Plausible Mechanism Framework for Individualized Therapies for Rare Genetic Diseases. Kunngjort 23. februar 2026; utkast utgitt februar 2026; kommentarfrist 27. april 2026. Gjelder spesifikt genredigeringsterapier og antisense-oligonukleotider for alvorlige, livstruende sjeldne sykdommer. Kilde: [fda.gov/news-events](https://www.fda.gov/news-events) og HHS pressemelding.
- [11] Prasad V, Makary MA. One Pivotal Trial, the New Default Option for FDA Approval — Ending the Two-Trial Dogma. *N Engl J Med.* 2026;394(8):815-817. PMID: 41707146. DOI: 10.1056/NEJMSb2517623. FDA-ledelsen (Prasad, direktør CBER; Makary, FDA-kommisjonær) argumenterer for at én pivotal studie med bekreftende evidens skal være ny standardordning for godkjenning av nye legemidler.
- [12] Europaparlamentet. Deal on comprehensive reform of EU pharmaceutical legislation. Pressemelding 11. desember 2025 (ref. 20251209IPR32110). Politisk avtale: 9 års baseline orphan-eksklusivitet, 11 år for breakthrough orphans uten eksisterende behandling, 180 dagers EMA-vurderingstid. Formell vedtakelse ventet i løpet av 2026.
- [13] EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2024, side 32 (Orphan rate of availability 2020-2023). Norsk orphan drug-tilgjengelighet: 18 % (12 produkter), rangert 29 av 36 land totalt; lavest i Vest-Europa sammen med Irland (også 18 %). Kilde: efpia.eu/media/oeganukm/efpia-patients-wait-indicator-2024-final-110425.pdf.
- [14] Statistisk sentralbyrå. Helseregnskap, tabell 10814 "Helseutgifter, etter type tjeneste (mill. kr) 1997-2022": HC.3 sykehjemstjenester og hjemmesykepleie 2022 = 131 341 mill. kr; HC.5.1.1-5.1.2 medisiner 2022 = 27 578 mill. kr. KOSTRA helse og omsorg, tabell 12209 "Utvalgte nøkkeltall for helse og omsorg (K) 2015-2025": gjennomsnittlig kommunal utgift 2024 = 37 333

kr per innbygger. Hentet 10. april 2026 fra ssb.no/statbank/table/10814 og ssb.no/statbank/table/12209. Innslagspunkt for særlig ressurskrevende helse- og omsorgstjenester: Helsedirektoratet Rundskriv IS-4/2026, 1 921 000 kr (2026) / 1 692 000 kr (2025).