

**Notat 13.12.2017**

**Ordning for hurtig metodevurdering av  
legemidler for særskilt små  
pasientgrupper med svært alvorlig  
tilstand**

Gyldig fra 01.01.2018

# Innledning

Dette notatet beskriver en ordning for hurtig metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Ordningen trer i kraft 01.01.2018. Den er basert på føringer fra legemiddelforskriften kap. 14 (fra 1.1.2018), forarbeidene til forskriftens kap. 14 , herunder høringsnotat [1] og Meld. St. 34 (2015-2016)[2], Prioriteringsmeldingen. Føringerne er angitt under. I høringsnotatet til legemiddelforskriften beskrev Helse- og omsorgsdepartementet kortfattet en konkretisering av ordningen<sup>1</sup>. Dette notatet utdyper denne konkretiseringen. For informasjon om innsending av dokumentasjon, se Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtige metodevurderinger[3].

## Prioriteringsmeldingen

At en sykdom er sjelden er ikke i seg selv et prioriteringskriterium, og det er derfor ikke grunnlag for å prioritere behandling av pasienter med sjeldne sykdommer [2] . Prioriteringsmeldingen fremhever at det ikke er sjeldenhet som sådan, men forhold som typisk er assosiert med en del tilstander svært få pasienter har, som kan være relevante å ta hensyn til i metodevurderinger og tilhørende beslutninger. Prioriteringsmeldingen peker på to slike forhold ved vurdering av legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand:

- *Det kan aksepteres et lavere krav til dokumentasjon.*  
Det kan være forhold knyttet til behandling av små pasientgrupper med alvorlig tilstand som gjør at det kan være relevant å stille andre krav til dokumentasjon av nytte enn for andre tiltak. Pasientgruppen kan ofte være for liten til at tradisjonelle kontrollerte studier av effekt kan gjennomføres.
- *Det kan aksepteres en høyere ressursbruk for enkelte tiltak sammenliknet med andre tiltak.*  
Industrien kan ha svakere insentiver til å utvikle legemidler fordi det bl.a. er få pasienter å dele utviklingskostnaden på. Ressursbruken må likevel stå i et akseptabelt forhold til nytten.

Det er to sentrale forutsetninger som må ligge til grunn hvis det skal kunne aksepteres lavere krav til dokumentasjon og høyere ressursbruk. Prioriteringsmeldingen skriver følgende:

«For det første innebærer et lavere krav til dokumentasjon av nytte for disse tiltakene, at det må stilles høyere krav til monitorering for å dokumentere nytten av behandlingen. Ved finansiering av metoder gjennom en slik ordning vil det måtte stilles krav om prosedyrer for bl.a. videre dokumentasjon om effekt og risiko av bruk. (...)

For det andre avhenger legitimiteten i en slik ordning av at ordningen avgrenses til det som faktisk kan sies å være særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. En for vid avgrensning av denne gruppen vil undergrave målene om likeverdig og rettferdig prioritering. Denne avgrensningen må videre vurderes adskilt fra definisjonene av sjeldne tilstander, jf.

---

<sup>1</sup> Deler av høringsnotatet var basert på en tverretattlig utredning.

På oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet ledet Statens Legemiddelverk høsten 2016 en arbeidsgruppe med representanter fra Folkehelseinstituttet, Helsedirektoratet og de fire regionale helseforetakene. Arbeidsgruppen utredet konkretisering og operasjonalisering av prinsippene for prioritering, og særlig forslagene knyttet til en ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand, i henhold til Prioriteringsmeldingen.

boks 8.1 [Definisjon av sjeldne tilstander, forekomst på mindre enn én per 10 000 [2, 4]]. Disse er laget for andre formål.»

### **Legemiddelforskriften**

I legemiddelforskriften §14-5 annet og tredje ledd står:

«Forhåndsgodkjent refusjon kan bare innvilges dersom ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

Et legemiddel som ikke tilfredsstillter kravet etter annet ledd kan likevel i særskilte tilfeller innvilges forhåndsgodkjent refusjon dersom legemidlet er rettet inn mot særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand der forventet nytte av legemidlet er stor. Ressursbruken må likevel stå i et akseptabelt forhold til nytten.»

### **Metodevurderinger**

Det er krav om at alle nye legemidler skal metodevurderes før beslutning fattes om legemidlene kan tas i bruk med offentlig finansiering. Dette gjelder også legemidler til *særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand*. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtige metodevurderinger [3] gjelder også for innsendelse av dokumentasjon for disse legemidlene. Det er ingen særskilte retningslinjer for metodevurdering av legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom.

Selv om Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) kan akseptere et lavere krav til dokumentasjon *bør innsendelse* av dokumentasjon likevel i størst mulig grad følge anbefalingene i våre retningslinjer. Vi anbefaler formøter med Legemiddelverket før utarbeidelse av dokumentasjon for å avklare hva slags dokumentasjon det er mulig og hensiktsmessig å framskaffe i de enkelte sakene. Det kan også være hensiktsmessig for firma som søker markedsføringstillatelse for legemidler til små pasientpopulasjoner å gjennomføre EMA-EU-netHTA Parallell Consultation.

Prinsippene for prioritering som er beskrevet i Prioriteringsmeldingen og som Stortinget har sluttet seg til i Innst. 57 S (2016-2017) ligger til grunn for legemiddelforskriften kap. 14[1]. De samme prinsippene skal også gjelde for innføring av legemidler i spesialisthelsetjenesten, jf. høringsnotat til endringer i legemiddel- og blåreseptforskriften [1].

Tiltak i helsetjenesten skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier – nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre. Det skal beregnes en kostnad/effekt brøk som viser ressursbruk i forhold til nytte. Dette gjøres i en helseøkonomisk analyse, som regel ved bruk av en helseøkonomisk modell. Kostnad/effekt brøken skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden eller sykdommen. Jo mer alvorlig en tilstand er, jo høyere kostnad/effekt brøk kan aksepteres.

I en metodevurdering kan det også gjøres enkelte skjønsmessige vurderinger i en totalvurdering av tiltaket. Dette er særlig knyttet til vurderinger av kvaliteten og usikkerheten ved dokumentasjonen, samt til de totale budsjettkonsekvensene.

Statens legemiddelverk 01.01.2018.

# Innholdsfortegnelse

INNLEDNING	2
INNHALDSFORTEGNELSE	4
1 VEILEDENDE KRITERIER – HVILKE LEGEMIDLER OMFATTES AV ORDNINGEN?	5
1.1 Særskilt liten pasientgruppe	6
1.2 Svært alvorlig tilstand	7
1.3 Stor forventet nytte	7
2 SAKSGANG OG PROSESS	8
3 LAVERE KRAV TIL DOKUMENTASJON	8
4 MONITORERING	9
5 INVOLVERING AV BRUKERREPRESENTANTER OG KLINIKERE	9
REFERANSER	10

# 1 Veiledende kriterier – hvilke legemidler omfattes av ordningen?

I legemiddelforskriften §14-5 annet og tredje ledd står:

«Forhåndsgodkjent refusjon kan bare innvilges dersom ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

Et legemiddel som ikke tilfredsstiller kravet etter annet ledd kan likevel i særskilte tilfeller innvilges forhåndsgodkjent refusjon dersom legemidlet er rettet inn mot særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand der forventet nytte av legemidlet er stor. Ressursbruken må likevel stå i et akseptabelt forhold til nytten.»

## Veiledende kriterier for kvalifisering til ordningen

I høringsnotat til legemiddelforskriften §14-5 er det beskrevet et sett med veiledende kriterier for å definere hvilke legemidler som er omfattet av ordningen:

«Etter departementets vurdering er det ikke hensiktsmessig å oppstille absolutte vilkår for å vurdere om kravene til "særskilt små pasientgrupper", "svært alvorlig tilstand" og "stor forventet nytte", jf. forslaget til § 14-5 tredje ledd, er oppfylt. Det bør imidlertid gis veiledende kriterier for bestemmelsen.»

Legemiddelverket må i metodevurderingen vurdere om legemiddelet kvalifiserer til ordningen etter disse veiledende kriteriene, og i tillegg vurdere legemiddelet opp mot de tre overordnede prioriteringskriteriene: nytte, ressursbruk og alvorlighet. Dersom legemiddelet kvalifiserer til ordningen etter de veiledende kriteriene, kan det aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og en høyere ressursbruk enn det som normalt anslås å være rimelig, jf. Prioriteringsmeldingen [2] og legemiddelforskriften §14-5 tredje ledd. Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige og The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i England har tilsvarende kriterier for vurdering og beslutning om offentlig finansiering av legemidler til små pasientgrupper med alvorlig tilstand [5, 6].

De tre veiledende kriteriene for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand er som følger, jf. høringsnotat til endringer i legemiddelforskriften og blåreseptforskriften mv. [1]:

1. Særskilt liten pasientgruppe:
  - a) *Mindre enn ca 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel (prevalens på verdensbasis).*
  - b) *Mindre enn ca 50 pasienter i Norge per legemiddel (steady state prevalens i Norge).*
2. *Svært alvorlig tilstand: Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum ca.30 tapte gode leveår<sup>2</sup>.*
3. *Stor forventet nytte av legemiddel: Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum ca. 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling<sup>2</sup>.*

---

<sup>2</sup> For å vurdere antall gode leveår bruker Legemiddelverket kvalitetsjusterte leveår (QALY), jf. Prioriteringsmeldingen.

Alle disse tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt for at et legemiddel skal kunne vurderes iht. legemiddelforskriften § 14-5 tredje ledd. Kriteriene er av veiledende karakter. Hvorvidt bestemmelsen kommer til anvendelse, må vurderes konkret etter en samlet vurdering i hvert enkelt tilfelle. I noen tilfeller kan det på et senere tidspunkt være aktuelt å revurdere hvorvidt de veiledende kriteriene er oppfylt, jf. kap. 4. Legemidler som ikke kvalifiserer til ordningen blir metodevurdert som legemidler utenfor ordningen. Legemiddelverket vil da i metodevurdering ikke anbefale at det skal aksepteres en høyere ressursbruk i forhold til nytten enn det som normalt aksepteres som rimelig.

## 1.1 Særskilt liten pasientgruppe

Pasientalliansen EURORDIS og EU definerer en sjelden sykdom som en tilstand med en forekomst på under fem per 10 000 innbyggere. I Norge regnes en diagnose som sjelden når færre enn 1 av 10 000 personer har diagnosen. Det betyr at det er færre enn ca 500 personer med diagnosen i hele landet[4]. I tidligere rundskriv til folketrygdloven §5-14 har Helsedirektoratet fulgt denne definisjonen[7]. NICE etablerte i 2004 begrepet *Ultra orphan drugs*. De foreslo dette begrepet å gjelde for legemidler til sykdommer som rammer færre enn 1 av 50 000, dvs. om lag 100 pasienter i Norge[8]. I dag bruker NICE begrepet *Highly specialised technology* om legemidler til små pasientgrupper[9].

Sjeldenhet er ikke et prioriteringskriterium i norsk helsetjeneste[2]. En ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand er *ikke* en ordning for legemidler til behandling av sjeldne diagnoser, jf. definisjonene over.

I Prioriteringsmeldingen begrunnes en aksept for høyere ressursbruk per gode leveår for *legemidler* til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlige tilstander med at det er lite insentiver for firmaer til å utvikle slike legemidler, da det er få pasienter å dele utviklingskostnadene på. I denne sammenhengen er det derfor relevant å vurdere antall pasienter, både nasjonalt og på verdensbasis, og dermed også den *andelen av det globale salgspotensialet* som norske pasienter vil utgjøre. Legemidler til små pasientgrupper har ofte studier med færre pasienter. Dette vil i de fleste tilfeller medføre lavere utviklingskostnader.

Det vil kunne være rimeligere for legemiddelfirma å få indikasjonsutvidelse enn å utvikle et nytt virkestoff. Mange legemidler har ikke sykdomsspesifikk virkningsmekanisme, men er eksempelvis rettet mot spesifikke mutasjoner eller immunresponser. Slike legemidler kan i mange tilfeller ha effekt ved flere ulike diagnoser. Det er derfor mest relevant å vurdere det totale antall pasienter *per legemiddel* på verdensbasis og i Norge, fremfor antall nye pasienter per år og per indikasjon.

Følgende veiledende kriterier gjelder for *særskilt liten pasientgruppe*:

- a) *Mindre enn ca 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel (prevalens på verdensbasis)*
- b) *Mindre enn ca 50 pasienter i Norge per legemiddel (steady state prevalens i Norge).*

Kriteriene a) og b) må ses i sammenheng når det skal vurderes om legemiddelet kvalifiserer til ordningen.

Det er flere forhold som bør tas hensyn til når en sammenligner antall pasienter aktuelle for behandling i Norge med antall aktuelle pasienter i andre land. Norge vil utgjøre en liten andel av det

globale markedet. Selv om det er få pasienter i Norge, er det ikke nødvendigvis få pasienter globalt. Sjeldne genetiske tilstander kan ha forskjellig forekomst i ulike land.

Storbritannia og Sverige har også krav til pasientgruppens størrelse for å kunne akseptere en høyere ressursbruk enn for andre legemidler[5, 6]. For at et nytt legemiddel skal inngå i programmet for Highly specialised technologies i Storbritannia benyttes tilsvarende vurdering som beskrevet i det veiledende kriteriet over [10].

Data for antall pasienter på verdensbasis vil ofte være svært usikre. Ulike kilder kan gi ulike anslag på totalt antall pasienter på verdensbasis, og antallet kan være presentert enten som fødselsprevalens, insidens eller prevalens[11]. Fordi disse dataene kan være svært usikre, bør vurdering av antall pasienter på verdensbasis også vurderes skjønnsmessig.

Svært sjeldne sykdommer kan være vanskelige å diagnostisere. Når det kommer en ny behandling for sykdommen, vil dette gjerne gi økt kunnskap om diagnosen og i noen tilfeller vil det også etableres egne diagnostiske tester. Dette åpner for at klinikere i større grad kan fastsette en diagnose hos pasienter med tidligere uavklart tilstand. Sykdommer som tilsynelatende er svært sjeldne i dag, kan derfor bli mindre sjeldne når det har blitt introdusert en behandling. Det kan derfor være vanskelig å anslå hvor mange nye pasienter det vil være årlig. Kriteriet må sees i lys av antall pasienter etter at nye tilfeller per år har stabilisert seg. Dette kalles på engelsk *steady state prevalence*. Hvor lang tid det tar før et stabilt nivå på antall pasienter nås, må vurderes særskilt i de enkelte tilfeller. I budsjettberegninger som brukes i metodevurderinger antas det forenklet at markedet, dvs bruken av nye legemidler, har stabilisert seg etter 5 år.

## 1.2 Svært alvorlig tilstand

Ordningen skal gjelde for svært alvorlige tilstander. Alvorlighet skal måles ved absolutt prognosetap (APT), dvs. hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av det tiltaket som vurderes, jf legemiddelforskriften §14-3. Se *Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtige metodevurderinger*[3] for nærmere beskrivelse av APT.

Prioriteringsmeldingen nevner barn med medfødte genetiske sykdommer som eksempel på tilstander der høyere ressursbruk kan forsvares ut fra argumentet om stort prognosetap.

Legemiddelverket har siden 2014 beregnet alvorlighetsgrad i metodevurderinger. Av 19 saker med beregninger var det kun to indikasjoner som hadde en APT på over 20 gode leveår [12]. For å kvalifisere til en egen ordning, for eksempel for barn med genetiske sykdommer, der høyere ressursbruk kan aksepteres, skal APT være vesentlig høyere enn dette.

Følgende veiledende kriterium gjelder for *svært alvorlig sykdom*:

*Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum ca. 30 tapte gode leveår.*

## 1.3 Stor forventet nytte

I tillegg til kriteriene om pasientgruppens størrelse og sykdommens alvorlighet, kommer et veiledende kriterium om stor forventet nytte av behandlingen[1]. Nyten skal måles ved hvor mange gode leveår tiltaket i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. I både England og Sverige har de en tilsvarende forutsetning for å akseptere et høyere kostnad/nytte-forhold [5, 6].

I en artikkel fra 2014 fant Wisløff med kollegaer at median mergevinst i 370 kostnad/effektanalyser fra 2010 var 0,06 gode leveår (QALY)[13]. Dette tilsvarer om lag 3 uker med god helse. Selv lave nytteforbedringer kan være av verdi for pasientene, for eksempel ved å legge til rette for en enklere hverdag. Dette gir imidlertid ikke grunnlag for økt prioritet utover de vanlige prioriteringskriteriene.

Følgende veiledende kriterium gjelder for *stor forventet nytte*:

*Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum ca. 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.*

## 2 Saksgang og prosess

Det er krav om at alle nye legemidler skal metodevurderes før det besluttes at legemiddelet kan tas i bruk med offentlig finansiering. Dette gjelder også legemidler rettet mot *særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand*. Saksgang for metodevurdering av disse legemidlene følger den etablerte prosessen for alle nye legemidler, jf. legemiddelforskriften kapittel 14, samt faser i Nye Metoder [14].

- a) For hurtige metodevurderinger har firma ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon [3].
- b) Legemiddelverket vurderer om de tre veiledende kriteriene for å kvalifisere til ordningen er tilfredsstillende i metodevurderingsrapporten. Legemiddelverket må gjennom metodevurderingsprosessen ha tett dialog med firma om vurderingen av de veiledende kriteriene for kvalifisering til ordningen.
- c) Sykehusinnkjøp HF Divisjon legemidler (LIS) har ansvar for prisforhandling og anbudsprosesser.
- d) Beslutningstaker beslutter om legemiddelet kvalifiserer til ordningen. Basert på metodevurderingen beslutter beslutningstaker også om legemiddelet skal tas i bruk med offentlig finansiering.

Legemiddelverket kan i særlige tilfeller gjøre en metodevurdering av et legemiddel uten at det er sendt inn opplysninger fra firma, jf. legemiddelforskriften §14-4 femte ledd.

## 3 Lavere krav til dokumentasjon

Retningslinjene for dokumentasjonsgrunnlag for hurtige metodevurderinger [3] gjelder også for innsendelse av dokumentasjon for legemidler i ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom. Selv om Legemiddelverket kan akseptere et lavere krav til dokumentasjon i *vurderingen*, bør *innsendelse* av dokumentasjon likevel i størst mulig grad følge anbefalingene i retningslinjene. Vi anbefaler formøter med Legemiddelverket før utarbeidelse av dokumentasjon for å avklare hva slags dokumentasjon det er mulig og hensiktsmessig å framskaffe i de enkelte sakene.

I henhold til Prioriteringsmeldingen skal stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder gi lavere prioritet ved beslutninger som angår nye legemidler. For legemidler rettet mot særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom kan det imidlertid aksepteres lavere krav til dokumentasjon.



Det stilles krav om at den dokumentasjonen som er fremskaffet er den beste som er rimelig å forvente, gitt at det er en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig sykdom. Sammenhengen mellom utfallsmål brukt i studier og effekter på framtidig sykkelighet og evt. død må være tilstrekkelig sannsynliggjort. Legemiddelverket kan involvere norske kliniske eksperter til disse vurderingene.

Det vil være slik at selv om legemiddelet kvalifiserer for ordningen, kan beslutningstaker beslutte at legemiddelet ikke innføres på grunn av *for* lav kvalitet på dokumentasjonen.

## 4 Monitorering

For legemidler som inngår i ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand, kan det aksepteres et lavere krav til dokumentasjon enn for andre legemidler. Dette innebærer at det stilles høyere krav til oppfølging av behandling etter at en beslutning er tatt. Det er nødvendig å samle ytterligere informasjon om momenter som var usikre ved innføring av legemiddelet, herunder om effekt og sikkerhet, samt antall pasienter som er aktuelle for behandling med legemiddelet. Det kan være aktuelt å oppdatere metodevurderingen på bakgrunn av blant annet slike data.

Monitorering av bruk kan deles inn i to nivåer:

- Klinisk nivå, dvs. for hver enkelt pasient som behandles med legemiddelet.

Dette innebærer innsamling av relevante data ved bruk av legemiddelet i klinisk praksis. Dette kan for eksempel være effekt- og sikkerhetsdata, og data for ressursbruk. De regionale helseforetakene har behandlingsansvaret og har derfor ansvar for å samle inn slike data.

I tillegg kan det være aktuelt å utarbeide start- og stoppkriterier: Startkriterier definerer hvilke pasienter som kan få legemiddelet, og kan eksempelvis være krav til grad av symptomer hos pasienten, funksjonsstatus og resultater av diagnostiske tester. Stoppkriterier skal sørge for at behandling med legemiddelet avsluttes hvis pasienten ikke får tilstrekkelig respons eller hvis tilstanden til pasienten har endret seg slik at det ikke lenger er rimelig å gi behandlingen. Relevante klinikere og brukerrepresentanter involveres i utarbeidelsen av start- og stoppkriterier.

- Innsamling av data på gruppenivå

For legemidler som har fått en betinget markedsføringstillatelse med krav om ytterligere data om effekt og sikkerhet, må firma samle inn ny dokumentasjon. Dette kan for eksempel være gjennom nye studier, oppfølgingsstudier eller såkalte *real world data*. Firma må forplikte seg til å dele informasjon fra disse studiene med Legemiddelverket.

## 5 Involvering av brukerrepresentanter og klinikere

Legemiddelverket vil innhente informasjon fra brukerrepresentanter og klinikere for å utfylle saksgrunnlaget som er sendt inn fra firma til metodevurderingen.

## Referanser

1. Helse- og omsorgsdepartementet, *Endringer i legemiddelforskriften og blåreseptforskriften mv - høringsnotat*. 2017: regjeringen.no.
2. Helse- og omsorgsdepartementet, *Meld. St. 34 (2015-2016) Verdier i pasientens helsetjeneste - melding om prioritering*. 2016.
3. Statens legemiddelverk, *Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtige metodevurderinger*. 2018: legemiddelverket.no.
4. Helsenorge.no. *Hva er en sjelden diagnose?* 2017; Available from: [helsenorge.no](http://helsenorge.no).
5. TLV. *Cerezyme och Vpriv kvarstår i högkostnadsskyddet till sänkt pris*. 2017; Available from: <https://www.tlv.se/lakemedel/omprovning-av-lakemedel/avslutade-omprovningar/Cerezyme-och-Vpriv-kvarstar-i-hogkostnadsskyddet-till-sankt-pris/>.
6. NICE. *Topic selection*. 2017; Available from: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/topic-selection>.
7. Helsedirektoratet, *Rundskriv: § 5-14 - Legemidler, næringsmidler og medisinsk forbruksmateriell*. 2017.
8. NICE, *Citizens Council Report on Ultra Orphan Drugs*. 2004: London.
9. NICE, *Highly specialised technologies guidance*. 2017: London.
10. Barham, L., *NICE and Highly Specialised Technologies: three years on*, in *Pharmaphorum*. 2016.
11. Rath, A., *Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order)*. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, 2015: p. 1-55.
12. Helse- og omsorgsdepartementet, *På ramme alvor*. 2016: regjeringen.no.
13. Wisløff, T., et al., *Estimating QALY gains in applied studies: a review of cost-utility analyses published in 2010*. *Pharmacoeconomics*, 2014. **32**(4): p. 367-375.
14. *nyemetoder.no*. Available from: [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).