Direktoratet for medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Eksagamglogenautotemcel (Casgevy)

Til behandling av pasienter fra 12 år og oppover med transfusjonsavhengig betatalassemi (TDT) som er egnet for hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSC), men hvor en human leukocyttantigen (HLA)-match med beslektet hematopoietisk stamcelle (HSC)-donor ikke er tilgjengelig

ID2025_040

16.10.2026

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). 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, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene

inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Casgevy (eksagamglogenautotemcel, exa-cel). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at exa-cel har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Vertex Pharmaceuticals AB. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer om dagens behandling for pasientgruppen, hvilke pasienter som kan være aktuelle for behandling med exa-cel, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av exa-cel på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2025_040: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF
Legemiddelfirma	Vertex Pharmaceuticals AB
Preparat	Casgevy
Virkestoff	eksagamglogenautotemcel, exa-cel
ATC-kode	B06AX
Aktuell indikasjon	Behandling av pasienter fra 12 år og oppover med transfusjonsavhengig betatalassemi (TDT) som er egnet for hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSC), men hvor en human leukocyttantigen (HLA)-match med beslektet hematopoietisk stamcelle (HSC)-donor ikke er tilgjengelig.
Virkningsmekanisme	Exa-cel er en avansert celle- og genterapi som lages av pasientens egne blodstamceller. Stamcellene (CD34+ -celler) hentes fra pasientens blod, modifiseres genetisk og gis deretter tilbake til pasienten som en transplantasjon. Ved hjelp av CRISPR/Cas9-teknologi blir stamcellene genetisk redigert slik at ekspresjon av genet BCL11A i røde blodceller reduseres. Redusert BCL11A-ekspresjon fører til økt produksjon av føtalt hemoglobin (HbF). HbF er en type hemoglobin som finnes hos fostre og små barn, og som kan kompensere for mangelen på normalt voksenhemoglobin (HbA) hos personer med TDT.
Dosering	Exa-cel er til autolog bruk. Behandlingen består av én enkelt dose som gis som intravenøs infusjon. Før exa-cel-infusjon gjennomgår pasientene mobilisering, aferese og myeloablativ kondisjonering.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Transfusjonsavhengig betatalassemi (TDT)	
Om sykdommen	Betatalassemi er en genetisk sykdom som medfører redusert eller manglende syntese av hemoglobinets betakjeder, og som dermed forårsaker anemi. Transfusjonsavhengig betatalassemi (TDT) er den mest alvorlige formen for betatalassemi, og pasienten trenger regelmessige blodtransfusjoner av røde blodceller. Dette gjør at pasientene får et jernoverskudd, som gir risiko for organskade. Forventet levetid er forkortet ved TDT.
Pasientgrunnlag i Norge	Det antas å være om lag 60 – 70 pasienter med TDT i Norge. De medisinske fagekspertene rekruttert til dette oppdraget anslår at 20 pasienter totalt vil være aktuelle for behandling med exa-cel i løpet av de neste fem årene.
Behandling i norsk klinisk praksis	Pasienter med TDT trenger livslang behandling med regelmessige blodtransfusjoner, vanligvis hver 2.–5. uke. Pasientene får også jernkelerende legemidler for å motvirke opphopning av jern i kroppens organer som følge av blodtransfusjonene.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med TDT >12 år, som er egnet for stamcelletransplantasjon, men hvor en egnet donor ikke er tilgjengelig.
Intervensjon	Exa-cel
Komparator	Dagens standardbehandling (SoC) med blodtransfusjoner og jernkelerende legemidler
Utfall	QALY, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	CLIMB-111, en enarmet fase 1/2/3 studie, og oppfølgingsstudien CLIMB-131
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 82 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Vertex og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Exa-cel	**SoC**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	26 552 838	12 310 113	14 242 725
Totale QALY Totale leveår	19,95 23,16	11,69 18,84	8,27 4,32
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 722 876 3 296 612		

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av exa-cel hos pasienter med TDT er undersøkt i studien CLIMB-111; en enarmet, åpen, multisenter, fase 1/2/3 studie. Studien inkluderte pasienter med TDT i alderen 12-35 år som var egnet for hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT), men hvor en human leukocyttantigen (HLA)-match med beslektet HSC-donor ikke var tilgjengelig. Pasientene fikk en enkeltdose exa-cel, gitt intravenøst. Før exa-cel-infusjon gjennomgikk pasientene mobilisering, aferese og myeloablativ kondisjonering. Femtini pasienter ble inkludert i studien og startet mobilisering, og 56 pasienter ble behandlet med exa-cel. Primært endepunkt var andel pasienter som oppnådde transfusjonsuavhengighet i 12 etterfølgende måneder (TI12), definert som å opprettholde et vektet gjennomsnitt Hb ≥ 9 g/dl uten blodtransfusjoner i minst 12 etterfølgende måneder når som helst i løpet av de første 24 månedene etter infusjon av exa-cel. Primært endepunkt (TI12) ble oppnådd av 95 % av pasientene i CLIMB-111 (53 av 56 pasienter; 95 % KI 85 % - 99 %). Etter 24 måneder i CLIMB-111, fortsetter pasientene i den pågående oppfølgingsstudien CLIMB-131 og vil bli fulgt i 15 år.

Alle pasientene i CLIMB-111/131 er transfusjonsfrie ved datakuttet som inngår i metodevurderingen (10.04.2025). Ved dette tidspunktet var median oppfølgingstid 46,2 måneder (spenn 16,0–75,2 måneder). For tre av pasientene tok det lengre tid å oppnå transfusjonsfrihet. Hos disse pasientene skjedde økningen i HbF langsommere enn hos de andre, og andelen alleler med tilsiktet genetisk redigering i beinmarg og perifert blod var [redacted]. Til tross for dette har disse pasientene vært transfusjonsfrie i henholdsvis 16, 31 og 35 måneder ved det siste datakuttet. I hovedanalysen legger DMP til grunn at alle pasienter oppnår transfusjonsfrihet etter behandling med exa-cel.

I de kliniske studiene var sikkerhetsprofilen ved behandling med exa-cel generelt i samsvar med det som forventes ved myeloablativ kondisjonering med busulfan og transplantasjon. De vanligste bivirkningene var febril nøytropeni (61 %), hodepine (57 %) og stomatitt (54 %). Infertilitet er også en risiko ved busulfan-kondisjonering, og pasientene tilbys lagring av egg/sæd i forkant av behandlingen. Før exa-cel har begynt å virke, det vil si at de nye stamcellene har festet seg i benmargen og begynt å produsere nye blodceller (engraftment), vil pasienten ha lave nivåer av blodceller og dermed risiko for blant annet infeksjoner og blødninger. Hver pasient skal ha en reservesamling av umodifiserte celler som kan gis som nødbehandling i tilfelle engraftmentsvikt etter behandling med exa-cel. Det er ingen av pasientene i de kliniske studiene som har trengt nødbehandling.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med exa-cel i gjennomsnitt får 8,3 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med dagens standardbehandling. I analysen er det antatt at behandling med exa-cel gjør at pasientene blir transfusjonsfrie resten av sin levetid. Dette medfører at pasientenes jernnivå normaliseres, og at pasientene ikke lenger har den samme økte risikoen for komplikasjoner eller tidlig død. Dette gir en helsegevinst i form av økt livskvalitet og forlenget levetid.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for exa-cel er om lag 24 millioner NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I tillegg kommer kostnader for mobilisering, aferese, myeloablativ kondisjonering, transplantasjon (exa-cel infusjon) og oppfølging etter transplantasjonen. Exa-cel blir gitt kun én gang. Kostnadene for behandling med exa-cel blir delvis oppveid av reduserte kostnader til blodtransfusjoner, jernkelerende legemidler og håndtering av komplikasjoner som følge av jernoverskudd. Alle disse kostnadene er inkludert i den helseøkonomiske analysen. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med exa-cel er ca. 27 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 15 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for dagens standardbehandling.

DMP har estimert at merkostnad for exa-cel sammenliknet med dagens standardbehandling basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

1,72 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
3,30 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:
Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at TDT for denne populasjonen behandlet med dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 34 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:
DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk exa-cel ved behandling av TDT vil være om lag 150 millioner NOK i det første budsjettåret. Det er lagt til grunn at 5 pasienter vil behandles med exa-cel i det første budsjettåret, og deretter 2-3 pasienter årlig. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Gitt at behandlingen har en svært stor engangskostnad, vil eventuelle budsjettbesparelser på lang sikt ikke være synlig med en tidshorisont på 5 år.

DMPs vurdering av usikkerhet:
CLIMB-111/131 er en enarmet studie, og dermed uten kontrollgruppe, og har relativt få studiepasienter. DMP vurderer likevel at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom exa-cel og dagens behandling i den perioden det finnes studiedata for. Det er sterkt farmakologisk rasjonale for effekten av exa-cel, og studieresultatene er overbevisende. Ved behandling med exa-cel blir pasientens egne blodstamceller genredigert til å kunne produsere HbF, og studieresultatene viser at flertallet av pasientene (98 %) oppnår et normalisert og stabilt Hb-nivå og blir transfusjonsfrie. Behandlingen er sykdomsmodifiserende og potensielt kurativ.

Antagelsen i DMPs hovedanalyse om at alle pasienter behandlet med exa-cel blir transfusjonsfrie, kan være for optimistisk. Ved transfusjonsbehandling av TDT-pasienter, er målet å opprettholde Hb-nivået før transfusjon på 9–10 g/dl. Dette nivået var ikke oppnådd for 1 av 56 pasienter (1,8 %) i CLIMB-111/131 ved datakuttet som ligger til grunn for metodevurderingen.

Det er begrenset informasjon om langsiktig effekt og sikkerhet av exa-cel. Langtidseffekt av exa-cel avhenger av at de genredigerte stamcellene forblir aktive gjennom hele pasientens levetid. Data fra CLIMB-studiene viser stabil og vedvarende genredigering og effekt i det tidsrommet som er studert (inntil 6 år). Erfaringer fra HSCT ved TDT er at langt de fleste av pasientene blir kurert, men at tilbakefall kan forekomme, selv etter flere tiår.

Behandling med exa-cel er forventet å gi stor QALY-gevinst og store kostnadsbesparelser ved at behovet for blodtransfusjoner faller bort. IKER er derfor samlet sett lite sensitiv for mindre endringer av modellforutsetninger. De usikre parameterne som påvirker IKER mest, er kostnader til blodtransfusjoner og nyttevekt ved transfusjonsavhengighet. IKER er også sensitiv for legemiddelprisen for exa-cel (Casgevy). Siden behandlingen kan gi store kostnadsbesparelser, blir usikkerheten i for eksempel nyttevekter mindre viktig jo lavere legemiddelprisen er.

Prioriteringsmeldingen åpner for at det kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjon og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand. Alle de tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt. DMP vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe, kriterium 2 om svært alvorlig sykdom og kriterium 3 om stor forventet nytte av legemiddelet trolig er oppfylt.

Innholdsfortegnelse

Forord **2**

Sammendrag **4**

Metode 4

Sykdom 5

Helseøkonomisk analyse 5

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 6

Innholdsfortegnelse **8**

Liste over tabeller **10**

Liste over figurer **11**

Logg **12**

Forkortelser **14**

1. Bakgrunn **16**

1.1 Oversikt over oppdraget 16

1.1.1 Intervensjon 16

1.1.2 Oppdragsramme 16

1.2 Transfusjonsavhengig betatalassemi (TDT) 17

1.3 Behandling av TDT i norsk klinisk praksis 17

1.4 Forventet plassering av exa-cel i behandlingsalgoritmen 18

2. Klinisk evidensgrunnlag **19**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier 19

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier 19

3. Analysemetode og PICO **22**

3.1 Problemstilling 22

3.2 Helseøkonomisk modell 22

3.3 Pasientpopulasjon 23

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon 23

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell 24

3.3.3 Norsk klinisk praksis 25

3.3.4 DMPs vurdering 25

3.4 Intervensjon 26

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 26

3.4.2 DMPs vurdering 28

3.5 Komparator 29

3.5.1 Innsendt dokumentasjon 29

3.5.2 Norsk klinisk praksis 29

3.5.3 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen 29

3.5.4 DMPs vurdering 30

3.6 Kliniske utfallsmål 31

3.6.1 Relativ effekt 31
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser 45
3.6.3 Livskvalitet 47
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell 53
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon 53
3.7.2 Andre kostnader for intervensjon 53
3.7.3 Kostnader forbundet med transfusjonsavhengig betatalassemi (SoC) 56
3.7.4 Kostnader for komplikasjoner 57
4. Analyseresultater 59
4.1 Kostnad-per-QALY analyse 59
4.1.1 Firmaets grunnanalyse 59
4.1.2 DMPs hovedanalyse 59
4.1.3 Analyser av usikkerhet 61
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap 63
4.3 Vurdering av veiledende kriterier for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand 64
4.4 DMPs vurdering av analyseresultater 64
5. Budsjettberegninger 66
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med exa-cel (Casgevy) ved TDT i Norge 66
5.2 Budsjettkonsekvenser 67
5.2.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett 67
5.2.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten 67
5.2.3 Budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet 68
Referanser 69
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget 71
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent 72

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder 16
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen 16
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen 19
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen 23
Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika i CLIMB-111 24
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. 25
Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon 27
Tabell 8 Komparator i innsendt helseøkonomisk modell fra Vertex 29
Tabell 9 Jernkelerende behandling i Vertex grunnanalyse og DMPs hovedanalyse 30
Tabell 10 Endring i kardial T2* fra baseline i CLIMB-111. Datakutt 16.01.2023. 36
Tabell 11 Andel pasienter med lavt, moderat og høyt jernoverskudd i serum, hjerte og lever. Kilde: Shah et al (11) 37
Tabell 12 Modellering av mortalitet i opprinnelig (07.01.2026) og oppdatert (29.04.2026) grunnanalyse innsendt av Vertex 41
Tabell 13 EQ-5D-5L for voksne pasienter (≥18 år) i CLIMB-111/131 PES. Datakutt 10.04.2025. 47
Tabell 14 Endring i FACT-BMT totalskår (voksne ≥18 år) og i PedsQL totalskår (unge ≥12 til <18 år) i CLIMB-111/131. Datakutt 10.04.2025 48
Tabell 15 Nyttevekter for helsetilstandene i Vertex sin grunnanalyse 48
Tabell 16 Nyttetap ved komplikasjoner i Vertex sin grunnanalyse 49
Tabell 17 Nyttetap ved bivirkninger i Vertex sin grunnanalyse 49
Tabell 18 Nyttetap for omsorgspersoner i Vertex sin grunnanalyse 50
Tabell 19 Nyttevekter for helsetilstandene i DMPs hovedanalyse 52
Tabell 20. Legemiddelkostnader for intervensjon i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. 53
Tabell 21 Kostnader for komplikasjoner 57
Tabell 22. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets oppdaterte grunnanalyse (29.04.2026). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 59
Tabell 23. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 60
Tabell 24. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT). 63
Tabell 25. Antall pasienter som har mottatt helsehjelp for betatalassemi i spesialisthelsetjenesten per år (Kilde: Norsk pasientregister (NPR) - FHI Statistikk) 66
Tabell 26. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. 66
Tabell 27. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for exa-cel (Casgevy). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. 67
Tabell 28. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av exa-cel (Casgevy) til behandling av TDT (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 67
Tabell 29. Gjennomsnittlige øvrige utgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for exa-cel (Casgevy) og dagens standardbehandling. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. 67
Tabell 30. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens øvrige budsjett av exa-cel (Casgevy) til behandling av TDT (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 68
Tabell 31. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens samlede budsjett av Casgevy til behandling av TDT (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 68

Liste over figurer

Figur 1 Exa-cel pasientforløp i klinikken 26
Figur 2 Varighet av transfusjonsuavhengighet i CLIMB-111/131. Datakutt 10.04.2025. 32
Figur 3 Konsentrasjon av total Hb og HbF i CLIMB-111/131. Datakutt 10.04.2025. Kilde: Sheth et al 2026 (8) 32
Figur 4 Konsentrasjon av total Hb (venstre) og HbF (høyre) per individ i CLIMB-111/131. Datakutt 10.04.2025. 33
Figur 5 Andel alleler med tilsiktet genetisk redigering i beinmarg (venstre) og i perifert blod (høyre) per individ i CLIMB-111/131. Datakutt 10.04.2025 33
Figur 6 Konsentrasjon av serumferritin. CLIMB-111/131. Datakutt 10.04.2025 35
Figur 7 Jernkonsentrasjon i leveren (LIC). CLIMB-111/131. Datakutt 10.04.2025 35
Figur 8 Individuelle LIC mens pasienten får jernfjernende behandling (grå linjer) og etter at jernfjernende behandling er avsluttet (blå linjer). CLIMB-111/131. Kilde: Sheth et al 2026 (8). 36
Figur 9 Individuelle kardial T2* mens pasienten får jernfjernende behandling (grå linjer) og etter at jernfjernende behandling er avsluttet (blå linjer). CLIMB-111/131. Kilde: Sheth et al 2026 (8). 36
Figur 10 Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse (heltrukken linje) og sykdomsfri overlevelse (stiplet linje) etter hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) hos pasienter med TDT. Sykdomsfri overlevelse var definert som overlevelse uten tilbakefall av talassemi (behov for blodtransfusjoner) eller død. Kilde: Santarone et al 2022 (10) 44
Figur 11. Sensitivitetsanalyse av kostnader tilknyttet blodtransfusjoner 61
Figur 12. Sensitivitetsanalyse av forventet overlevelse ved exa-cel og SoC 62
Figur 13 Sensitivitetsanalyse av livskvalitet ved transfusjonsavhengig betatalassemi 63

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for legemiddelet	09-02-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-09-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	07-01-2026
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	22-12-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	07-01-2026
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	14-04-2026
Rapport ferdigstilt	16-10-2026
Total tid hos DMP[1]	282 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	108 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**174 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

[1] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[3] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Nina Schultz	Helse Sør-Øst
Marte Holmboe Berg	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Kirsti Hjelme	Utredningsleder	seniorrådgiver
Haakon Bakka	Saksutreder	seniorrådgiver
Håvard Haugnes	Saksveileder/kvalitetssikrer	seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	spesialrådgiver
I arbeidet med denne rapporten har DMP benyttet kunstig intelligens (KI) som et verktøy i enkelte deler av arbeidet. Vi har brukt KI til forbedring av tekst, oppsummeringer og oversettelser. Bruken av KI har bidratt til å effektivisere metodevurderingsprosessen. Alle resultater generert av KI er kontrollert og godkjent av fagpersoner. Dette inkluderer kontroll av datakvalitet, vurdering av innholdets nøyaktighet, samt språklig og faglig kvalitetssikring. DMP mener det er helt nødvendig at fagpersoner følger opp bruken av KI. Det sikrer at resultatene er riktige, pålitelige og etterprøvbare. Dette er et grunnleggende prinsipp for alt vårt arbeid der KI benyttes.		

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CC	Cardiac complications / hjertekomplikasjoner
DFO	Deferoksamin
DFP	Deferipron
DFX	Deferasiroks
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DRG	Diagnoserelaterte grupper
eGFR	Estimert glomerulær filtrasjonsrate
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions, 5 nivåer
EQ-5D-Y	EuroQol 5 Dimensions – Youth
exa-cel	Eksagamglogenautotemcel
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FAS	Full Analysis Set
G-CSF	Granulocyttkolonistimulerende faktor
Hb	Hemoglobin
HbA	Voksenhemoglobin
HbF	Føtalt hemoglobin
HLA	Human leukocyttantigen
HRQoL	Health-related quality of life / helserelatert livskvalitet
HSC	Hematopoietisk stamcelle
HSCT	Hematopoietisk stamcelletransplantasjon
ICT	Iron chelation therapy / jernkelerende behandling
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KI	Kunstig intelligens / konfidensintervall*
LIC	Liver iron concentration / jernkonsentrasjon i lever
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
MT	Markedsføringstillatelse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHS	National Health Service
NCT	National Clinical Trial-nummer
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PES	Primary Efficacy Set
PICO	Populasjon, intervensjon, komparator, utfallsmål
PRO	Pasientrapporterte utfall
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RBC	Røde blodceller
RHF	Regionale helseforetak
SCD	Sigdcellesykdom
SD	Standardavvik

SF	Serumferritin
SMR	Standardized mortality ratio / standardisert mortalitetsratio
SoC	Standard of care / standardbehandling
T2*	MR-parameter for jernmåling i vev
TD	Transfusjonsavhengig
TDT	Transfusjonsavhengig betatalassemi
TI	Transfusjonsuavhengig
TIF	Thalassaemia International Federation
TTO	Time trade-off

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at eksagamglogenautotemcel (exa-cel) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Vertex.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Eksagamglogenautotemcel (Casgevy)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Behandling av pasienter fra 12 år og oppover med transfusjonsavhengig betatalassemi (TDT) som er egnet for hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSC), men hvor en human leukocyttantigen (HLA)-match med beslektet hematopoietisk stamcelle (HSC)-donor ikke er tilgjengelig.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for exa-cel	Behandling av alvorlig sigdcellesykdom (SCD) hos pasienter fra 12 år og oppover med tilbakevendende vasookklusive kriser (VOC) som er egnet for hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSC), men hvor en human leukocyttantigen (HLA)-match med beslektet hematopoietisk stamcelle (HSC)-donor ikke er tilgjengelig. ID2025_036, metodevurderes parallelt.
Virkningsmekanisme	Exa-cel er en avansert celle- og genterapi som lages av pasientens egne blodstamceller. Stamcellene (CD34+ -celler) hentes fra pasientens blod, modifiseres genetisk og gis deretter tilbake til pasienten som en transplantasjon. Ved hjelp av CRISPR/Cas9-teknologi blir stamcellene genetisk redigert slik at ekspresjon av genet BCL11A i røde blodceller reduseres. Redusert BCL11A-ekspresjon fører til økt produksjon av føtalt hemoglobin (HbF). HbF er en type hemoglobin som finnes hos fostre og små barn, og som kan kompensere for mangelen på normalt voksenhemoglobin (HbA) hos personer med TDT.
Dosering ved relevant indikasjon	Exa-cel er til autolog bruk. Behandlingen består av én enkelt dose som gis som intravenøs infusjon. Den minste anbefalte dosen er 3×10^6 CD34+ -celler/kg kroppsvekt. Før exa-cel-infusjon gjennomgår pasientene mobilisering, aferese og myeloablativ kondisjonering.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk betinget markedsføringstillatelse 09.02.2024. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
Bestilling	ID2025_040: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF. Leverandøren bes om å avtale et formøte* med DMP før de sender inn dokumentasjonen til metodevurderingen.
Analysetyper	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse

PICO		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon: Pasienter fra 12 år og oppover med TDT som er egnet for HSCT, men hvor en HLA-match med beslektet HSC-donor ikke er tilgjengelig	3.3
Intervensjon	Exa-cel	3.4
Komparator	Dagens standardbehandling med blodtransfusjoner og jernkelerende legemidler	3.5
Utfallsmål	Transfusjonsstatus, jernnivå, komplikasjoner, bivirkninger, overlevelse, helserelatert livskvalitet, ressursbruk	3.6, 3.7

*Formøte avholdt 06.11.2025

Metodevurderingen er basert på resultatene fra den kliniske studien CLIMB-111, som er en enarmet fase 1/2/3-studie, samt oppfølgingsstudien CLIMB-131, eksterne data fra litteraturen og innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget.

1.2 Transfusjonsavhengig betatalassemi (TDT)

Talassemi er en gruppe arvelige blodsykdommer som rammer hemoglobinet i de røde blodcellene (erytrocyttene), og gir anemi (1, 2). Normalt hemoglobin hos voksne (HbA) består av fire proteinkjeder: to alfakjeder og to betakjeder. Betatalassemi skyldes mutasjoner i genene for betakjeden i hemoglobinmolekylet. Det er beskrevet svært mange ulike mutasjoner som kan gi alt fra lett nedsatt (β+-mutasjoner) til helt opphevet (β0-mutasjoner) produksjon av betakjeder. Dette gir overskudd av alfakjeder, noe som medfører ineffektiv erytropoiese og for tidlig destruksjon av røde blodceller i sirkulasjonen slik at pasienten får anemi.

Transfusjonsavhengig betatalassemi (TDT) er den mest alvorlige formen for betatalassemi og skyldes at pasienten er homozygot eller dobbel heterozygot for en alvorlig (β0-mutasjon) i genene som koder for betakjeder. Pasienter med TDT trenger regelmessige blodtransfusjoner av røde blodceller (RBC). Regelmessige RBC-transfusjoner, kombinert med økt absorpsjon av jern på grunn av anemi, gjør at pasientene får et jernoverskudd. Jernoverskudd gir risiko for organskade, som hjertesvikt, endokrin skade, levercirrhose og hepatocellulært karsinom. Regelmessige blodtransfusjoner og jernkelerende behandling har bedret prognosen til pasienter med TDT, men innebærer en betydelig behandlingsbyrde.

TDT oppdages vanligvis i løpet av barnets første, eventuelt andre leveår. Barnet utvikler alvorlig anemi når produksjonen av føtalt hemoglobin (HbF) avtar. Diagnostikk inkluderer gentesting, som kan identifisere β-mutasjonen og gi en viss pekepinn på forventet sykdomsforløp.

Betatalassemi er vanligst i Middelhavsområdet, Nord-Afrika, Midtøsten, India og Sørøst-Asia. De fleste med TDT i Norge er innvandrere fra disse områdene eller etterkommere. Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene som er rekruttert til oppdraget, anslår DMP at det er ca. 60 – 70 pasienter med TDT i Norge. Pasientestimatet er usikkert. Det er få pasienter per sykehus, og det finnes ikke noe nasjonalt register.

1.3 Behandling av TDT i norsk klinisk praksis

De medisinske fagekspertene viser til «Short Guide for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), 2nd edition 2022» fra Thalassaemia International Federation (TIF) (1). Disse retningslinjene brukes i norsk klinisk praksis, men tilpasset norske forhold.

Standardbehandlingen ved TDT består av regelmessige blodtransfusjoner og jernkelerende behandling.

Blodtransfusjoner
Pasienter med TDT trenger livslang behandling med regelmessige blodtransfusjoner, vanligvis hver 2.–5. uke, for å opprettholde Hb-nivået før transfusjon på 9–10 g/dl. Målet er et behandlingsopplegg som fremmer normal vekst, gjør det mulig med normale fysiske aktiviteter, demper benmargsaktiviteten tilstrekkelig og begrenser opphopning av jern fra transfusjonene.

Jernkelerende behandling
Kroniske blodtransfusjoner gir et jernoverskudd som må fjernes med livslang jernkelerende behandling. Den jernkelerende behandlingen tilpasses individuelt med mål om å redusere jernindusert organskade og samtidig minimere bivirkninger av den jernkelerende behandlingen. Jernoverskudd monitoreres ved måling av serumferritin (SF), samt jernnivå i lever (LIC – liver iron concentration) og hjerte (kardial T2*). LIC og kardial T2* måles med MR-undersøkelser.

Tre jernkelerende legemidler med MT er tilgjengelig i Norge; deferoksamin (DFO) til infusjon/injeksjon, deferasiroks (DFX) tabletter og deferipron (DFP) tabletter og mikstur. Kombinasjon av legemidlene kan være nødvendig.

Oppstart av jernkelerende behandling før det har oppstått betydelig jernopphopning eller irreversibel organskade, er avgjørende for god behandlingseffekt. Til enhver tid er det kun en liten andel av kroppens jern som er tilgjengelig for kelering, og fjerning av lagret jern skjer langsomt. Jernkelerende behandling vil derfor ikke være effektiv hvis den ikke tas regelmessig, og god behandlingsetterlevelse er viktig.

Stamcelletransplantasjon
Hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) er per i dag eneste tilgjengelige kurative behandlingsalternativ i Norge. HSCT bør gjøres i ung alder, før utvikling av organskade på grunn av jernopphopning. En forutsetning for transplantasjon er at en egnet donor er tilgjengelig.

Splenektomi
Fjerning av milten vurderes i spesifikke kliniske situasjoner, som ved økt transfusjonsbehov, overaktiv milt eller symptomgivende forstørret milt. Inngrepet kan redusere transfusjonsbehovet, men øker risikoen for infeksjoner og trombose.

Andre behandlinger
Luspatercept (Reblozyl) har MT for behandling av anemi knyttet til transfusjonsavhengig og ikke-transfusjonsavhengig betatalassemi hos voksne. Luspatercept er metodevurdert for TDT, men er ikke innført i Norge (ID2022_016).

Betibeglogene autotemcel (Zynteglo) er en genterapi som hadde MT for behandling av pasienter fra 12 år og oppover med TDT som ikke har en β0/β0 genotype og som er egnet for HSCT, men hvor en HLA-match med beslektet HSC-donor ikke er tilgjengelig. EMA trakk tilbake MT for dette legemiddelet 24.03.2022, etter anmodning fra MT-innehaver (3). Betibeglogene autotemcel ble metodevurdert, men ikke innført i Norge (ID2019_046).

1.4 Forventet plassering av exa-cel i behandlingsalgoritmen

Exa-cel er til behandling av pasienter fra 12 år og oppover med TDT som er egnet for HSCT, men hvor en HLA-match med beslektet HSC-donor ikke er tilgjengelig. Indikasjonen utelukker at HSCT er komparator.Exa-cel vil dermed fortrenge dagens standardbehandling (SoC), det vil si regelmessige blodtransfusjoner og jernkelerende legemidler.

DMPs konklusjon om komparator
Dagens standardbehandling (SoC) med blodtransfusjoner og jernkelerende legemidler er relevant komparator for metodevurderingen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Vertex har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser, sist oppdatert i september 2025. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

CLIMB-111	
Studie ID	NCT03655678
Design	Enarmet, åpen, multisenter, fase 1/2/3
Studielokasjon	14 studiesteder. USA, Canada, Tyskland, Italia, UK
Populasjon	Viktige inklusjonskriterier: Transfusjonsavhengig betatalassemi Alder 12 – 35 år Behov for minst 100 ml/kg/år eller 10 enheter/år med RBC-transfusjoner de siste to årene. Lansky- eller Karnofsky-ytelsesskår ≥80 % Viktige eksklusjonskriterier: En HLA-match med beslektet HSC-donor er tilgjengelig. Høyt jernnivå i hjertet (kardial T2* <10 msek ved MR) Avansert leversykdom eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 N=59 inkludert. N=59 startet mobilisering. N=56 behandlet med exa-cel
Intervensjon	En enkeltdose exa-cel på minst 3 × 10^6 $CD34^+$-celler/kg kroppsvekt, gitt intravenøst. Før exa-cel-infusjon gjennomgår pasientene mobilisering, aferese og myeloablativ kondisjonering.
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Andel pasienter som oppnår transfusjonsuavhengighet i 12 etterfølgende måneder (TI12), definert som å opprettholde et vektet gjennomsnitt Hb ≥ 9 g/dl uten RBC-transfusjon i minst 12 etterfølgende måneder når som helst i løpet av de første 24 månedene etter infusjon av exa-cel, evaluert fra og med 60 dager etter siste RBC-transfusjon for post-transplantasjonsstøtte eller TDT-sykdomsbehandling
Viktige sekundære endepunkter	– Varighet av transfusjonsfrihet hos pasienter som har oppnådd TI12 – Andel alleler med tilsiktet genetisk redigering i perifere blodleukocytter over tid. – Andel alleler med tilsiktet genetisk redigering i $CD34^+$-celler i benmargen over tid. – Konsentrasjon av HbF over tid. – Konsentrasjon av total Hb over tid – Endring i pasientrapporterte utfall (PROs) over tid, målt med: o EQ-5D-5L for pasienter ≥18 år o EQ-5D-Y for pasienter <18 år o FACT-BMT for pasienter ≥18 år o PedsQL for pasienter <18 år – Endring i parametere for jernoverbelastning

	– Andel pasienter som mottar jernkelerende behandling over tid
Observasjonstid	2 år
Datakutt	Primæranalyse 16.04.2023 (vurdert av EMA). Datakutt 10.04.2025 ligger til grunn for metodevurderingen. Studieslutt 13.11.2025.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotalstudie
CLIMB-131	
Studie ID	NCT04208529
Design	Multisenter, åpen oppfølgingsstudie (rollover) for pasienter som har fått exa-cel i en tidligere studie
Studielokasjon	19 studiesteder. USA, Belgia, Canada, Tyskland, Italia, UK
Populasjon	Pasienter som har fått exa-cel i en tidligere studie, herunder CLIMB-111 (se over) og CLIMB-121 (pasienter med alvorlig sigdcellesykdom) Pasienter fra CLIMB-111 (n=54) er relevante for denne metodevurderingen
Intervensjon	Ingen, utover exa-cel som ble administrert i hovedstudien
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Sikkerhet: nye maligniteter, nye eller forverrede hematologiske lidelser, dødelighet, uønskede medisinske hendelser
Viktige sekundære endepunkter	Andel pasienter som oppnår transfusjonsuavhengighet i 12 etterfølgende måneder (TI12) Varighet av transfusjonsfrihet hos pasienter som har oppnådd TI12 Konsentrasjon av HbF over tid. Konsentrasjon av total Hb over tid Andel alleler med tilsiktet genetisk redigering i perifere blodleukocytter over tid.
Observasjonstid	Inntil 15 år etter exa-cel-infusjon
Datakutt	Datakutt 10.04.2025 ligger til grunn for metodevurderingen. Studien er pågående.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, støttestudie

HLA: human leukocyttantigen. HSC: hematopoietisk stamcelletransplantasjon. RBC: røde blodceller.

Relevante pågående studier

Exa-cel har betinget markedsføringstillatelse (MT). Det betyr at EMA har gitt MT basert på mindre omfattende dokumentasjon enn det som normalt kreves, men at legemiddelet møter et udekket medisinsk behov, at de tilgjengelige dataene viser at legemiddelets nytte oppveier risikoen, og at MT-innehaver kan levere fullstendige kliniske data på et senere tidspunkt. EMA har pålagt MT-innehaver å fullføre følgende tiltak relevante for TDT innen de angitte tidsrammer (4):

Beskrivelse	Forfallsdato
Endelige resultater fra CLIMB-111 (se Tabell 3)	31. august 2026
Interimresultatene fra CLIMB-161 (NCT05477563), en fase 3b-studie for å evaluere effekt og sikkerhet av en enkeltdose exa-cel hos forsøkspersoner med TDT eller alvorlig SCD.	31. desember 2027
Gjennomføre og sende inn interimresultatene fra en studie basert på data fra et register, i henhold til en godkjent protokoll.	Interimrapport: 31. desember 2027 Progresjonsrapporter: ved årlig fornyelse
Interimresultatene fra CLIMB-131 (se Tabell 3)	Interimrapporter: 31. august 2026 og 31. august 2029

Evidenssyntese – relativ effekt på transfusjonsbehov

CLIMB-111 er en enarmet studie, og Vertex har gjort en evidenssyntese for å estimere relativ effekt på transfusjonsbehov ved behandling med exa-cel versus SoC. For exa-cel er individuelle pasientdata fra CLIMB-111/131 brukt, mens data for SoC er fra placeboarmen i den randomiserte, kontrollerte studien BELIEVE av luspatercept versus SoC (5). Den indirekte sammenligningen er en uankret MAIC (matching-adjusted indirect comparison). Vertex har ikke brukt data fra evidenssyntesen i den helseøkonomiske analysen.

DMP har ikke vurdert evidenssyntesen. I denne saken vurderer DMP at det ikke er hensiktsmessig med en evidenssyntese for å estimere relativ effekt på transfusjonsbehov, selv om pivotalstudien er uten kontrollarm. I CLIMB-111/131 ble det samlet inn data på transfusjonsbehovet til studiepasientene de siste to årene før behandling med exa-cel, mens pasientene fikk SoC. Det er helt usannsynlig at studiepasientene kunne bli transfusjonsfrie hvis de fortsatte med SoC. Resultatene fra CLIMB-111/131 viser at pasientene ble transfusjonsfrie etter behandling med exa-cel (se kapittel 3.6.1.1). På grunn av hvordan exa-cel virker (se Tabell 1), og at virkningen er uavhengig av pasientens genotype og tidligere transfusjonsbehov (6), forventer DMP at aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis vil få tilsvarende effekt av exa-cel som observert i studien. I den helseøkonomiske analysen legger DMP derfor til grunn at pasienter som får behandling med exa-cel blir transfusjonsfrie (se kapittel 3.6.1.1). For SoC-armen legger DMP til grunn dagens transfusjonsbehov til pasientene i norsk klinisk praksis (se kapittel 3.5). Denne tilnærmingen gir etter DMPs vurdering et estimat for relativ effekt av exa-cel vs. SoC som er representativt for norske forhold.

DMPs vurdering

CLIMB-111/131 ligger til grunn for en betinget markedsføringstillatelse av exa-cel ved TDT, og er en enarmet fase 1/2/3 studie vurdert av EMA. DMP vurderer at data fra CLIMB-111/131 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Selv om studien er uten kontrollarm, vurderer DMP at det i denne saken ikke er hensiktsmessig med en evidenssyntese for å estimere relativ effekt av exa-cel vs. SoC til bruk i den helseøkonomiske analysen. Data fra CLIMB-111/131 som inngår i den helseøkonomiske analysen er vurdert i kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av exa-cel, har Vertex levert en kostnad-per-QALY analyse hvor exa-cel sammenlignes med SoC (blodtransfusjoner og jernkelerende legemidler) til pasienter med TDT. Resultatene fra analysen belyser prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av TDT.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen Markov. Modellen består av tre helsetilstander som representerer ulik transfusjonsstatus ved TDT, samt død:

- **Transfusjonsavhengig (TD)**: I dette stadiet får pasientene regelmessige blodtransfusjoner og jernkelerende behandling (SoC), og jernnivå i serum, hjerte og lever er forhøyet.
- **Transfusjonsuavhengig (TI)**: I dette stadiet får pasientene ikke lenger blodtransfusjoner.
- (**Transfusjoner redusert (TR)**: Brukes ikke, og er derfor ikke omtalt i metodevurderingen).
- Død

Alle pasientene starter i helsetilstanden TD, og får regelmessige blodtransfusjoner og jernkelerende behandling. Pasienter behandlet med SoC forblir i denne helsetilstanden gjennom hele modellens tidshorisont.

For exa-cel har modellen flere faser:

1. **Behandlingsfase** (12 måneder): I denne fasen gjennomgår pasientene premobilisering, mobilisering, aferese, myeloablativ kondisjonering, exa-cel infusjon og engraftment. Pasientene får blodtransfusjoner i denne fasen, og er i helsetilstanden TD.
2. **Jernnormaliseringsfase** (24 måneder i Vertex sin grunnanalyse): Denne fasen starter når behandlingsfasen er over. I denne fasen reduseres jernnivå til normalt nivå med en konstant rate. Pasientene får jernkelerende legemidler eller flebotomi i denne fasen. Pasientene får ikke lenger blodtransfusjoner, og er i helsetilstanden TI.
3. **Pågående fase**: Resten av modellens tidshorisont. Pasientene er transfusjonsfri og i helsetilstanden TI med normale jernnivå.

For exa-cel er det kun pasienter som har fått exa-cel-infusjon som er inkludert i kohorten som modelleres. Pasientene som trakk seg før exa-cel-infusjon er ikke inkludert, men kostnader for mobilisering og aferese for disse pasientene er tatt med.

Transfusjonsstatus og jernnivå påvirker helserelatert livskvalitet, risiko for komplikasjoner, mortalitet, samt ressursbruk og kostnader.

I modellen antar Vertex at behandling med exa-cel gjør at pasientene blir transfusjonsfrie resten av livet. Dette medfører at pasientenes jernnivå normaliseres, og at pasientene ikke lenger har økt risiko for komplikasjoner eller tidlig død i Vertex sin grunnanalyse. Dette gir en helsegevinst i form av økt livskvalitet og forlenget levetid. Kostnadene for behandling med exa-cel blir delvis oppveid av reduserte kostnader til blodtransfusjoner, jernkelerende legemidler og håndtering av komplikasjoner.

Antagelsen om at pasientene blir transfusjonsfrie og at jernnivå normaliseres etter behandling med exa-cel er basert på resultatene fra CLIMB-111/131. Øvrige input i den helseøkonomiske analysen er basert på eksterne kilder og antagelser.

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Markov
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	1 måned
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år, 3 % fra 40 til 74 år og 2 % etter 75 år.
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid

DMPs vurdering

DMP vurderer at den helseøkonomiske analysen i Excel er transparent og oversiktlig. Parameterne er enkle å justere og modellen responderer som forventet på endringer.

Hovedtrekkene ved modellen er i tråd med DMPs retningslinjer.

Modellstrukturen er imidlertid svært forenklet sammenlignet med sykdoms- og behandlingsforløpet ved TDT. Eksempelvis er hjertekomplikasjoner en hovedårsak til død ved TDT, og kunne vært implementert som en egen helsetilstand i modellen for å ivareta at mortalitet avhenger av hjertekomplikasjoner. Dette er nærmere diskutert i kapittel 3.6.1.4. Flere helsetilstander ville imidlertid gjøre modellen mer kompleks, og at flere av de modellerte sammenhengene måtte baseres på et usikkert evidensgrunnlag.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av exa-cel, for pasienter med TDT. Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigering er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisont er rimelig. Vertex har levert tilstrekkelig dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til relevante utfallsmål.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

CLIMB-111 inkluderte pasienter med TDT i alderen 12 – 35 år som var kvalifisert for HSCT, men som ikke hadde tilgang til en egnet donor. I studien var transfusjonsavhengighet definert som behov for minst 100 ml/kg/år eller 10 enheter/år med RBC-transfusjoner de siste to årene før studieinklusjon.

Totalt 59 pasienter ble inkludert i CLIMB-111 og startet mobilisering. Det var 3 pasienter (5,1 %) som avsluttet studien før exa-cel-infusjon, alle på grunn av trukket samtykke. Totalt 56 pasienter fikk infusjon med exa-cel. Ved datakuttet 10.04.2025, som ligger til grunn for metodevurderingen, er 2 pasienter fortsatt i CLIMB-111, mens 54 pasienter har fullført to år i CLIMB-111 og er inkludert i oppfølgingsstudien CLIMB-131. En pasient har avsluttet CLIMB-131 på grunn av trukket samtykke.

Baseline pasientkarakteristika for pasienter som fikk infusjon med exa-cel (n=56) i CLIMB-111, er vist i Tabell 5.

Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika i CLIMB-111

Baselinekarakteristika	Pasienter som fikk exa-cel infusjon (n=56)
Kjønn, n (%)	
Mann	31 (55,4 %)
Kvinne	25 (44,6 %)
Alder ved screening (år)	
Gjennomsnitt (SD)	21,2 (6,5)
Median (min, maks)	19,5 (12; 35)
Alderskategori ved screening, n (%)	
≥12 og <18 år	20 (35,7 %)
≥18 og ≤35 år	36 (64,3 %)
Genotype, n (%)	
β0/β0	22 (39,3 %)
β0/β0-lignende	13 (23,2 %)
Ikke-β0/β0-lignende	21 (37,5 %)
RBC transfusjonsvolum årlig (ml/kg)	
Gjennomsnitt (SD)	199,4 (62,4)
Median (min, maks)	206,7 (48,3; 330,9)
RBC-enheter årlig	
Gjennomsnitt (SD)	37,0 (12,0)
Median (min, maks)	36 (11; 71)
RBC-transfusjonsepisoder årlig	
Gjennomsnitt (SD)	16,6 (5,3)
Median (min, maks)	16,5 (5; 34,5)
Totalt hemoglobin (g/dl)	
Gjennomsnitt (SD)	10,4 (1,9)
Intakt milt, n (%)	
Ja	40 (71,4 %)
Jernkonsentrasjon i leveren, LIC (mg/g)	
Gjennomsnitt (SD)	4,7 (3,3)
Median (min, maks)	3,6 (1,2; 14,8)
Jernnivå i hjertet, kardial T2* (msek)	
Gjennomsnitt (SD)	56 (8,8)
Median (min, maks)	34,1 (12,4; 61,1)
Serumferritin (µg/l)	
Gjennomsnitt (SD)	3 641,9 (2 806,6)
Median (min, maks)	2 877,3 (582,2; 10 837,3)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

I Vertex sin opprinnelige grunnanalyse (07.01.2026) var det antatt at pasientene var 15 år ved behandling med exa-cel, basert på informasjon fra en norsk kliniker som Vertex har konferert. DMP stilte spørsmål ved om dette er en sannsynlig gjennomsnittsalder, gitt at også noen voksne i den nåværende populasjonen er aktuelle for behandling, og at flertallet av nye pasienter i Norge de siste årene har vært immigranter.

I Vertex sin oppdaterte grunnanalyse (29.04.2026) er startalder i modellen endret til 18 år. Vertex opplyser at de fleste immigranter er barn.

Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 6.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	18 år	Antagelse
Andel kvinner (%)	50 %	Norsk kliniker, som Vertex har konferert
Kroppsvekt (ratio, TDT/generell befolkning)	0,69	Beregnet av Vertex, basert på gjennomsnittlig vekt i CLIMB-111 (54,6 kg) og kjønnsspesifikk gjennomsnittlig vekt i Norge (kvinner: 71,6 kg, menn: 86,5 kg, Folkehelseinstituttet 2021).

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Exa-cel har indikasjon til behandling av pasienter med TDT fra 12 år og oppover som er egnet for HSCT, men hvor en HLA-match med beslektet HSC-donor ikke er tilgjengelig. Dette er i tråd med pasientene som er studert i CLIMB-111/131, og de rekrutterte medisinske fagekspertene sier at de vil følge indikasjonen i klinisk praksis. Det er ingen øvre aldersgrense i indikasjonen, men det finnes ikke data på behandling av pasienter som er eldre enn 35 år.

De medisinske fagekspertene mener at pasienter i aldersgruppen 12-40 år vil være aktuelle for behandling med exa-cel i norsk klinisk praksis. Pasienter som er over 40-50 år har ofte organkomplikasjoner, og vil være for syke til å tåle kondisjonering. Andre pasienter i de eldste aldersgruppene kan ha mindre alvorlig sykdom, og vil dermed heller ikke være aktuelle for behandling med exa-cel.

I den nåværende pasientpopulasjonen, som kan være aktuell for behandling med exa-cel, anslår fagekspertene at omtrent 1/3 av pasientene er i aldersgruppen 12-18 år, mens 2/3 er voksne. Fremover i tid forventes det at pasientene i gjennomsnitt vil være yngre ved behandling.

Ideelt sett bør alle pasienter behandles ved omtrent 12-årsalder i fremtiden, men fagekspertene påpeker at det i mange tilfeller vil være behov for å vente til pasientene er eldre. Dette skyldes at behandlingsprosessen er krevende og forutsetter motivasjon og gjennomføringsevne hos pasienten.

Det er relativt lett å definere om pasienten er transfusjonsavhengig og omfattet av indikasjonen til exa-cel ifølge fagekspertene, men det kan være gråsonetilfeller, spesielt så tidlig som i 12-årsalder.

Omtrent halvparten av pasientene med talassemi er født utenfor Norge. Voksne pasienter som kommer fra andre land kan allerede ha utviklet organkomplikasjoner, og vil derfor kanskje ikke være aktuelle for behandling med exa-cel.

3.3.4 DMPs vurdering

Vertex har satt alder ved behandling med exa-cel til 18 år i sin oppdaterte grunnanalyse. Basert på innspillene fra de medisinske fagekspertene vurderer DMP at dette er et rimelig anslag. I metodevurderingen av exa-cel ved SCD (ID2025_036), som utredes parallelt, er alder ved behandling med exa-cel satt noe høyere (21 år). Det er noen forskjeller som tilsier at gjennomsnittsalder ved behandling med exa-cel vil være lavere ved TDT enn ved SCD. For det første er høsting av blodstamceller mer krevende ved SCD enn ved TDT. For det andre er exa-cel kun indisert ved alvorlig SCD, og i noen tilfeller vil ikke SCD-sykdommen manifestere seg som alvorlig før pasienten er ung voksen.

Exa-cel har godkjent indikasjon fra alder 12 år og oppover, og det vil være ønskelig å behandle så tidlig som mulig, før pasienten har fått organkomplikasjoner. Gjennomsnittsalder ved behandling med exa-cel forventes derfor å være lavere i fremtidig enn i nåværende populasjon. Det er imidlertid flere faktorer som tilsier at gjennomsnittsalderen fortsatt vil være høyere enn 12 år. For eksempel må pasienten være moden nok til å kunne gjennomføre behandlingen og det må være avklart at pasienten er omfattet av indikasjonen til exa-cel. Voksne pasienter som innvandrer til Norge, og som er aktuelle for behandling med exa-cel, kan også påvirke aldersfordelingen.

Studiepasientene i CLIMB-111 har lavere gjennomsnittlig kroppsvekt (55 kg) enn den generelle befolkningen i Norge, og Vertex har lagt studiedata til grunn i sin grunnanalyse. I modellen har kroppsvekt innvirkning på kostnadene for jernkelerende behandling, som doseres etter vekt. Etnisk bakgrunn, kronisk anemi og endokrine forstyrrelser på grunn av jernoverskudd kan forklare at TDT-populasjonen har lavere kroppsvekt enn den generelle befolkningen i Norge. I den kliniske studien av luspatercept hos voksne med TDT var gjennomsnittsvekten tilsvarende lav som i CLIMB-111 (5). I den helseøkonomiske analysen legger DMP til grunn gjennomsnittsvekt i CLIMB-111, slik Vertex har gjort.

Det var en liten overvekt av menn i CLIMB-111 (55 %), mens kjønnsfordelingen er satt til 50/50 i Vertex sin grunnanalyse. I modellen vil kjønnsfordeling påvirke mortalitet, men fordelingen har overordnet minimal påvirkning på analyseresultatet.

Den biologiske effekten av exa-cel forventes ikke å avhenge av pasientkarakteristika. Subgruppeanalyser fra CLIMB-111/131, basert på alder, kjønn eller genotype, viste ikke klinisk relevante forskjeller mellom gruppene (kapittel 3.6.1.5) (6). Det er imidlertid andre faktorer hos pasienten som kan påvirke det samlede behandlingsutfallet, som for eksempel antall og kvalitet av høstede stamceller, pasientens toleranse for myeloablativ kondisjonering, transplantasjonskomplikasjoner og sykdomsbyrden ved behandlingstidspunktet, som jernoverbelastning og organkomplikasjoner.

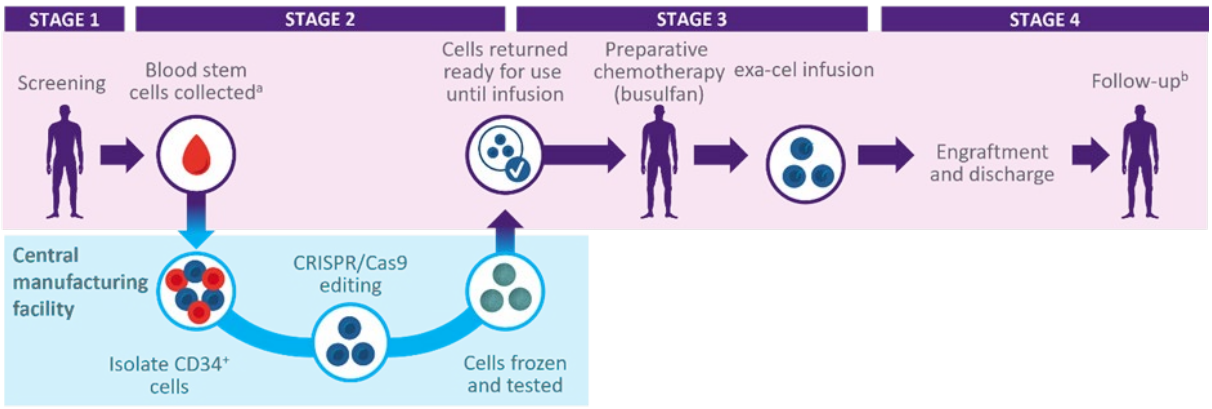
DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger til grunn det samme som i Vertex sin oppdaterte grunnanalyse.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Exa-cel lages av pasientens egne blodstamceller. Stamcellene (CD34+ -celler) hentes fra pasientens blod, modifiseres genetisk ved hjelp av CRISPR/Cas9-teknologi, og gis deretter tilbake til pasienten som en transplantasjon. Før exa-cel-infusjon gjennomgår pasientene mobilisering, aferese og myeloablativ kondisjonering (4).



Figur 1 Exa-cel pasientforløp i klinikken

TRINN 1: Premobilisering
Før aferese er det anbefalt at pasienter mottar RBC-transfusjon(er) for å opprettholde totalt Hb ≥11 g/dl.

TRINN 2: Mobilisering og aferese
Pasientene må gjennomgå CD34+ HSPC-mobilisering etterfulgt av aferese i én eller flere sykluser for å isolere CD34+ -celler som skal brukes til legemiddelfremstilling. Et totalt høstingsmål på minst 20 × 10^6 CD34+ -celler/kg er anbefalt til legemiddelfremstilling. I tillegg kreves høsting av minst 2 × 10^6 CD34+ -celler/kg til en reservesamling av umodifiserte celler til nødbehandling. Nødbehandling kan være nødvendig ved kompromittering av exa-cel etter oppstart av myeloablativ kondisjonering, og før infusjon av exa-cel, ved nøytrofil engraftmentsvikt eller tap av engraftment etter infusjon av exa-cel.

TRINN 3: Legemiddelfremstilling
Genmodifiseringen ved hjelp av CRISPR/Cas9 av de isolerte CD34+ -cellene gjøres ex vivo ved et sentralt produksjonssted. Ifølge preparatomtalen kan det ta opptil 6 måneder å fremstille og teste exa-cel før det sendes tilbake til behandlingsstedet (4). Exa-cel oppbevares og transporteres kryokonservert (≤ -135 °C).

TRINN 4: Forbehandling (kondisjonering)
Full myeloablativ kondisjonering skal administreres før infusjon av exa-cel. Det anbefales at pasientene opprettholder en konsentrasjon av totalt Hb ≥ 11 g/dl i 60 dager før myeloablativ kondisjonering. Jernkelerende behandling skal avsluttes minst 7 dager før myeloablativ kondisjonering.

TRINN 5: Exa-cel infusjon
Exa-cel administreres minimum 48 timer til maksimalt 7 dager etter siste dose myeloablativ kondisjonering. Premedisinering med paracetamol og difenhydramin, eller tilsvarende legemidler, før infusjonen av exa-cel anbefales for å minske risikoen for en infusjonsreaksjon. Behandlingen består av én enkelt dose exa-cel med en infusjonsvæske som inneholder levedyktige CD34+ -celler fra ett eller flere hetteglass. Den minste anbefalte dosen er 3 × 10^6 CD34+ -celler/kg kroppsvekt. Exa-cel administreres som en intravenøs bolus via et sentralt venekateter.

TRINN 6: Etter administrering av exa-cel
Etter infusjon av exa-cel skal standard prosedyrer følges for pasientovervåking og -behandling etter HSCT, inkludert overvåking av totalt blodcellenivå og transfusjonsbehov. Ifølge preparatomtalen kan det være nødvendig å starte opp jernfjernende behandling igjen etter infusjon av exa-cel.

Tabellen under oppsummerer intervensjonen i CLIMB-111, innsendt helseøkonomisk modell fra Vertex og norsk klinisk praksis.

Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon

	Klinisk dokumentasjon (CLIMB-111)	**Helseøkonomisk modell**	**Norsk klinisk praksis (4)**
Mobilisering	Kolonistimulerende faktor (G-CSF) og pleriksafor	Samme	Samme
Aferese	Totalt høstingsmål: ≥15 × 10^6 CD34+ celler/kg Antall mobiliserings- og aferesesykluser (4): Gjennomsnitt (SD): 1,3 (0,7) Median (min, maks): 1 (1, 4)	2,4 mobiliserings- og aferesesykluser	Ifølge preparatomtalen er totalt høstingsmål: ≥20 × 10^6 CD34+ celler/kg til legemiddel og ≥2 × 10^6 CD34+ -celler/kg til en reservesamling
Kondisjonering	Busulfan	Samme	Samme
Exa-cel	<u>Dosering:</u>	<u>Dosering:</u> Samme som i CLIMB-111. Fast pris per engangsdose.	<u>Dosering:</u> Det antas at exa-cel vil doseres i henhold til

	Anbefalt minimum 3×10^6 CD34+ -celler/kg kroppsvekt. Median (min, maks) dose var 8,0 (3,0 til 19,7) x 10^6 CD34+ celler/kg kroppsvekt		preparatomtalen. Den minste anbefalte dosen er 3×10^6 CD34+ -celler/kg kroppsvekt.
	Administrasjonsform: Intravenøs infusjon	Administrasjonsform: Samme	Administrasjonsform: Samme
	Behandlingsvarighet: Kun én dose	Behandlingsvarighet: Samme	Behandlingsvarighet: Samme
Påfølgende behandling	Blodtransfusjoner i påvente av effekt av exa-cel. Pasientene stoppet blodtransfusjoner etter ca. 1 måned i studien (7). Jernfjernende behandling: Alle pasientene fikk jernkelerende legemiddel og/eller flebotomi i median 18 måneder (8).	12 måneder behandlingsfase (før og etter exa-cel-infusjon) der alle pasientene får blodtransfusjoner. 24 måneder jernnormaliseringsfase hvor 90 % av pasientene får flebotomi og 10 % får jernkelerende legemiddel	Blodtransfusjoner ved behov Ifølge preparatomtalen kan det være nødvendig å starte opp jernkelering igjen etter infusjon av exa-cel. Unngå bruk av ikke-myelosuppressive jernkelatorer (DFO, DFX) i minst 3 måneder og bruk av myelosuppressive jernkelatorer (DFP) i minst 6 måneder etter infusjon av exa-cel. Når det er hensiktsmessig, kan flebotomi brukes i stedet for jernkelering

I CLIMB-111 var det 59 pasienter som startet mobilisering, men 3 av pasientene avsluttet studien før behandling med exa-cel. Kostnader for mobilisering og aferese for pasientene som trakk seg før exa-cel-infusjon (5 %) er tatt med i den helseøkonomiske analysen.

3.4.2 DMPs vurdering

DMP vurderer at intervensjonen i den helseøkonomiske analysen i hovedsak er i tråd med data fra CLIMB-111 og forventet bruk i norsk klinisk praksis.

Vertex har lagt til grunn 2,4 mobiliserings- og aferesesykluser i sin grunnanalyse (samme som ved SCD). DMP endrer dette til 1,3 sykluser i tråd med gjennomsnittet i CLIMB-111. De medisinske fagekspertene påpeker at høstingen av blodstamceller vil være enklere ved TDT enn ved SCD da kolonistimulerende faktor (G-CSF) kan brukes for mobilisering ved TDT, men ikke ved SCD. Alle studiepasientene i CLIMB-111 fikk høstet tilstrekkelig antall celler, og de fleste fikk høstet nok celler på første forsøk (1 mobiliserings- og aferesesyklus).

Ressursbruk og kostnader er vurdert i 3.7.2. Jernnivå og jernfjernende behandling etter exa-cel-infusjon er vurdert i kapittel 3.6.1.2.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger til grunn det samme som Vertex, men endrer antall mobiliserings- og aferesesykluser fra 2,4 til 1,3 i henhold til observasjoner i CLIMB-111.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon

CLIMB-111 er en enarmet studie, og dermed uten komparatorarm. Før inklusjon i studien hadde pasientene i gjennomsnitt fått 37 enheter/år med RBC-transfusjoner. Det mangler informasjon om bruk av jernkelerende behandling før inklusjon i studien.

3.5.2 Norsk klinisk praksis

TDT behandles med regelmessige blodtransfusjoner og jernkelerende legemidler.

De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget forteller at pasienter med TDT typisk vil få 2-3 RBC-enheter hver 2. – 3. uke i norsk klinisk praksis, det vil si i gjennomsnitt omtrent 4 RBC-enheter per måned og 48 RBC-enheter per år. Det vil imidlertid være individuelle forskjeller, og voksne pasienter får mer blod enn barn. Pasienter med TDT får enkle blodtransfusjoner, og denne behandlingen er tilgjengelig over hele landet.

Alle pasienter starter med jernkelerende behandling i løpet av det første halve året etter oppstart av blodtransfusjoner. Ifølge fagekspertene er etterlevelse av jernkelerende behandling en av de største utfordringene ved TDT-behandling, og helsepersonell bruker mye tid til opplæring og oppfølging. Siden dette er behandling som skal forebygge komplikasjoner på sikt, kan det være vanskelig for pasienten å forstå viktigheten av behandlingen, noe som gir redusert etterlevelse. I tillegg har de jernkelerende legemidlene ofte bivirkninger, og administreringen kan være krevende, spesielt for pasienter som bruker deferoksamin, som må gis subkutant eller intravenøst. Bivirkninger kan også begrense hvor høy dosering pasienten kan få. Samlet kan dette bidra til å redusere effekten av behandlingen.

3.5.3 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen

Komparator i modellen består av blodtransfusjoner og jernkelerende behandling. Input-dataene er basert på informasjon fra en norsk kliniker som Vertex har konsultert.

Tabell 8 Komparator i innsendt helseøkonomisk modell fra Vertex

Komparator	Andel pasienter	Dosering
Blodtransfusjoner	100 %	18 transfusjoner per år. 3,5 enheter per transfusjon
Jernkelerende behandling	100 %	
Deferasiroks (DFX)	30 %	14 mg/kg/dag, daglig i monoterapi og 4,5 dager per uke i kombinasjon. Tabletter
Deferoksamin (DFO)	10 %	40 mg/kg/dag, 5 dager per uke i monoterapi og 3 dager per uke i kombinasjon. Infusjon.
Deferipron (DFP)	0 %	75 mg/kg/dag, daglig i monoterapi og 4,5 dager per uke i kombinasjon. Tabletter.
DFP+DFO	4 %	Se over
DFX+DFP	26 %	Se over
DFX+DFO	22 %	Se over
DFX+DFP+DFO	8 %	Se over

De jernkelerende legemidlene tas enten peroralt (DFX og DFP) eller som infusjon (DFO). Basert på opplysninger fra en norsk kliniker som Vertex har konsultert, antar Vertex at 10 % av pasientene får DFO som intravenøs infusjon på sykehuset, mens 90 % av pasientene tar DFO hjemme som subkutan infusjon ved hjelp av pumpe.

3.5.4 DMPs vurdering

Blodtransfusjoner
Gjennomsnittlig antall RBC-enheter per år varierer noe mellom studiepasientene i CLIMB-111 (37 enheter/år), Vertex sin grunnanalyse (63 enheter/år) og innspill fra de medisinske fagekspertene om antatt forbruk i norsk klinisk praksis (48 enheter/år). Effekten av exa-cel antas ikke å være påvirket av pasientens tidligere transfusjonsbehov. DMP legger derfor til grunn dagens transfusjonsbehov til pasientene i norsk klinisk praksis heller enn studiedata fra CLIMB-111. I denne saken vurderer DMP at en slik tilnærming gir et estimat for relativ effekt av exa-cel vs. SoC som er representativt for norske forhold. DMP endrer derfor blodtransfusjoner i SoC-armen til 48 enheter/år i hovedanalysen.

Jernkelerende behandling
DMP har bedt de medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget om å vurdere i hvilken grad Vertex sin antatte fordeling mellom regimer for jernkelerende behandling stemmer overens med erfaringen i norsk klinisk praksis. Fagekspertene mener det stemmer ganske godt for de pasientene de har i egen praksis, men at andelen som får deferasiroks monoterapi kan være høyere (anslagsvis 50 %), og at andelene som får deferasiroks i kombinasjon med enten deferipron (DFX + DFP) eller deferoksamin (DFX+DFO) kan være noe lavere. De forteller at det også kan være noen få pasienter som får deferoksamin monoterapi. DMP har justert andelene basert på innspillet fra fagekspertene, se tabellen under.

Tabell 9 Jernkelerende behandling i Vertex grunnanalyse og DMPs hovedanalyse

	Andel pasienter (%)	
Jernkelerende behandling	**Vertex grunnanalyse**	**DMP hovedanalyse**
DFX	30 %	***50 %***
DFO	10 %	10 %
DFP	0 %	0 %
DFP+DFO	4 %	4 %
DFX+DFP	26 %	***16 %***
DFX+DFO	22 %	***12 %***
DFX+DFP+DFO	8 %	8 %
	100 %	100 %

De medisinske fagekspertene forteller at behandlingsetterlevelse (adherence) til jernkelerende legemidler er en av de største utfordringene ved TDT-behandling. I en systematisk oversikt av Locke et al 2022 (9), som inkluderte 17 studier som kvantifiserte adherence til jernkelerende legemidler hos voksne med talassemi, varierte andelen av legemiddeldosene som ble tatt, fra 42,0 % til 99,97 %, med en median etterlevelse på 91,7 %. Flertallet av studiene var kliniske studier, og etterlevelsen kan derfor være bedre i en slik setting enn i vanlig klinisk praksis. DMP har satt etterlevelse av jernkelerende legemidler til 90 % i egen hovedanalyse.
Ressursbruk og kostnader er vurdert i kapittel 3.7.

DMPs konklusjon om komparator

DMP endrer blodtransfusjoner og jernkelerende behandling til å samsvare med norsk klinisk praksis. Blodtransfusjoner endres fra 63 enheter/år i Vertex sin grunnanalyse til 48 enheter/år i DMPs hovedanalyse. DMP legger til grunn at alle pasientene behandles med jernkelerende legemidler, slik Vertex har gjort i sin grunnanalyse, men justerer fordelingen mellom de ulike legemiddelregimene og endrer behandlingsetterlevelse fra 100 % til 90 %.

3.6 Kliniske utfallsmål

3.6.1 Relativ effekt

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt:

- Transfusjonsstatus
- Jernnivå
- Komplikasjoner: hjertesykdom, leversykdom, osteoporose, diabetes, hypogonadisme og infertilitet
- Mortalitet

Vertex sine antagelser om at pasientene blir transfusjonsfrie og at jernnivå normaliseres etter behandling med exa-cel, er basert på resultatene fra CLIMB-111/131. Studien er presentert i Kapittel 2. Øvrige input i den helseøkonomiske analysen er basert på eksterne kilder og antagelser.

Datakutt for analysen av effektdata i CLIMB-111/131 er 10.04.2025. Ved dette datakuttet har 56 pasienter blitt behandlet med exa-cel (Full Analysis Set, FAS), og alle disse pasientene har blitt fulgt i ≥16 måneder etter exa-cel-infusjon (Primary Efficacy Set, PES). Median oppfølgingstid var 46,2 måneder (spenn 16,0–75,2 måneder).

Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

3.6.1.1 Transfusjonsstatus

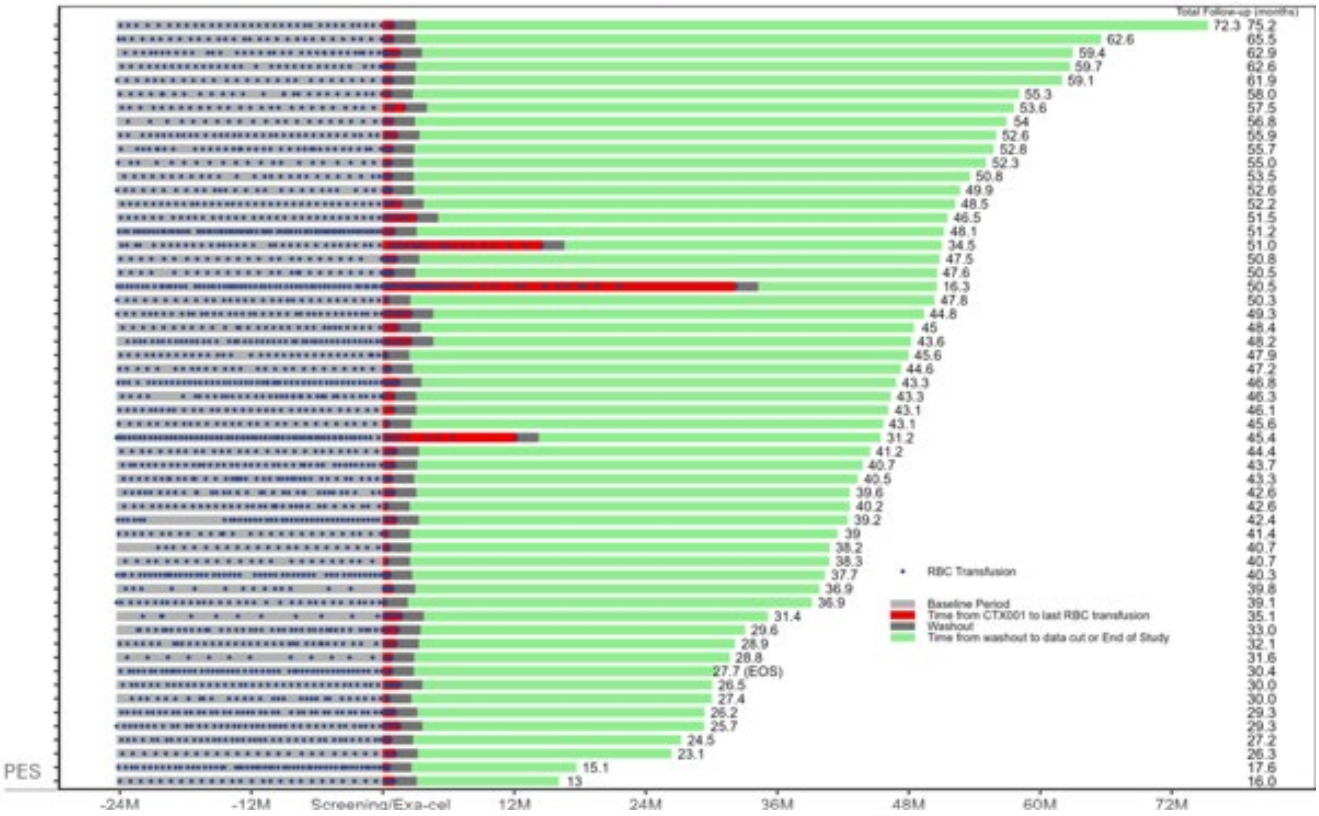
Innsendt klinisk dokumentasjon

Transfusjonsstatus

Det primære endepunktet i CLIMB-111 var andelen pasienter som oppnådde transfusjonsuavhengighet i 12 etterfølgende måneder (TI12), definert som å opprettholde et vektet gjennomsnitt Hb ≥ 9 g/dl uten RBC-transfusjon i minst 12 etterfølgende måneder når som helst i løpet av de første 24 månedene etter infusjon av exa-cel. Evalueringen av TI12 startet 60 dager etter siste RBC-transfusjon for post-transplantasjonsstøtte eller TDT-behandling.

Resultater:

- Primært endepunkt (TI12) ble oppnådd av 95% av pasientene i CLIMB-111 (53 av 56 pasienter; 95 % KI 85 % - 99 %).
- TI12 ble oppnådd av 98 % av pasientene i CLIMB-111 og -131 kombinert (55 av 56 pasienter, 95 % KI 90 % - 100 %). Det vil si at to av pasientene som ikke oppnådde TI12 i CLIMB-111, oppnådde TI12 i CLIMB-131. Den ene pasienten som ikke oppnådde TI12, hadde vært transfusjonsfri i 16 måneder ved datakuttet 10.04.2025, [redacted]
- De tre pasientene som ikke oppnådde TI12 i CLIMB-111 hadde [redacted] (Figur 4).
- Varighet av transfusjonsfri periode, hos pasienter som oppnådde TI12, var 41,4 måneder (spenn 13,0 – 72,3 måneder).



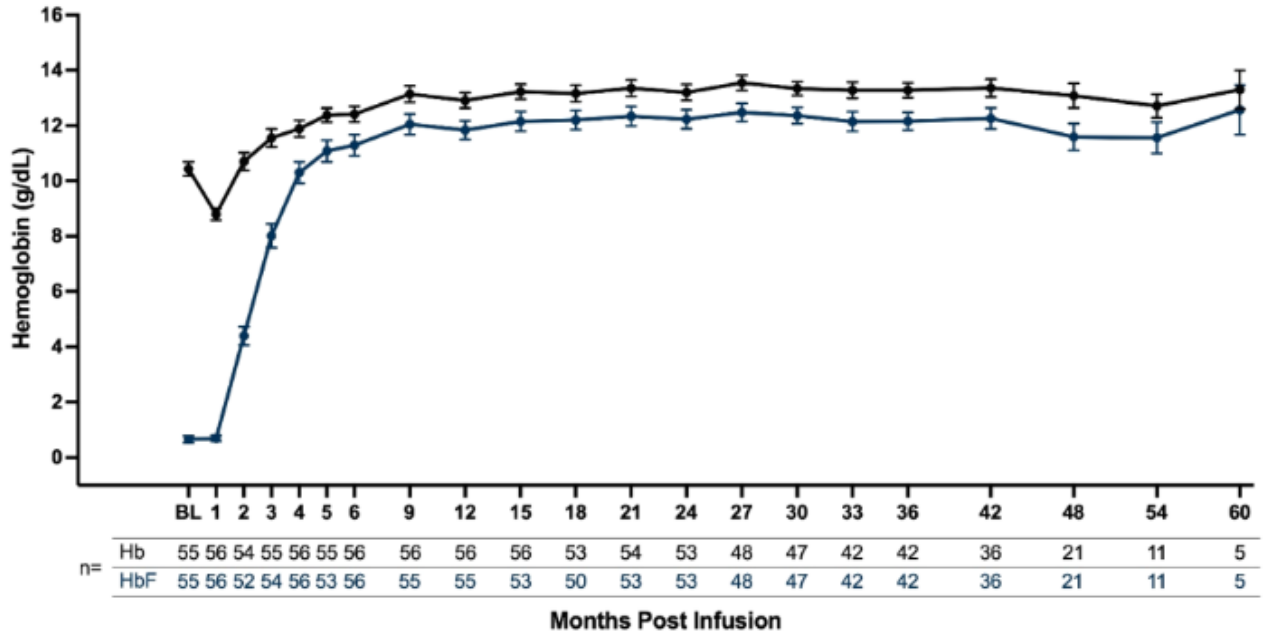
Figur 2 Varighet av transfusjonsuavhengighet i CLIMB-111/131. Datakutt 10.04.2025.

Totalt hemoglobin og føtalt hemoglobin

Konsentrasjonen av total Hb og HbF økte tidlig etter exa-cel-infusjon og nådde et stabilt nivå fra måned 6, som deretter ble opprettholdt gjennom hele oppfølgingstiden.

Fra måned 6 og resten av oppfølgingstiden i CLIMB-111/131 viser resultatene (gjennomsnitt):

- Total Hb ≥12,4 g/dL
- HbF >11,3 g/dL
- F-celler >97 % av erytrocytter



Figur 3 Konsentrasjon av total Hb og HbF i CLIMB-111/131. Datakutt 10.04.2025. Kilde: Sheth et al 2026 (8)

Tre pasienter oppnådde ikke TI12 i CLIMB-111, og hadde [redacted] Ved siste datakutt 10.04.2025 hadde disse pasientene [redacted] To av disse pasientene oppnådde TI12 i CLIMB-131.

[redacted]

Andel alleler med tilsiktet genetisk redigering

Genetisk redigering av alleler i benmarg og perifert blod forble stabil for hver pasient gjennom hele oppfølgingsperioden.

[redacted]

Implementering av transfusjonsstatus i helseøkonomisk modell

Vertex viser til at alle pasientene var transfusjonsfrie i CLIMB-111/131 ved det seneste datakuttet (10.04.2025), og antar at pasientene som får exa-cel er i helsetilstanden TI (transfusjonsuavhengig) etter behandlingsfasen (12 måneder) og resten av tidshorisonten i modellen.

Pasienter i SoC-armen forblir i helsetilstanden TD (transfusjonsavhengig).

DMPs vurdering

Transfusjonsstatus

Alle pasientene i CLIMB-111/131 er transfusjonsfrie ved det seneste datakuttet. For tre av pasientene tok det lengre tid å oppnå transfusjonsfrihet. Hos disse pasientene skjedde økningen i HbF langsommere enn hos de andre, og andelen alleler med tilsiktet genetisk redigering i beinmarg og

perifert blod var også blant de laveste i studien. Til tross for dette har disse pasientene vært transfusjonsfrie i henholdsvis 16, 31 og 35 måneder ved det siste datakuttet. I hovedanalysen legger DMP til grunn at alle pasientene oppnår transfusjonsfrihet etter behandlingsfasen.

Antagelsen om at alle pasienter behandlet med exa-cel blir transfusjonsfrie i klinisk praksis kan være for optimistisk. Ved transfusjonsbehandling av TDT-pasienter, er målet å opprettholde Hb-nivået før transfusjon på 9–10 g/dl (1). Dette nivået er ikke oppnådd for 1 av pasientene i CLIMB-111/131 ved det seneste datakuttet, se Figur 4.

Behandlingsfasen for exa-cel er satt til 12 måneder i den innsendte modellen fra Vertex. Denne fasen inkluderer alle trinnene i behandlingsløpet: premobilisering, mobilisering, aferese, myeloablativ kondisjonering, exa-cel-infusjon og engraftment. Pasientene får blodtransfusjoner i hele denne fasen. Data fra CLIMB-111 viser at gjennomsnittlig tid fra exa-cel-infusjon til siste RBC-transfusjon for pasienter som oppnådde TI12 var 1,1 måned. Selv om tre av pasientene brukte betydelig lengre tid på å oppnå transfusjonsfrihet, vurderer DMP at dette er tilstrekkelig dekket ved å sette behandlingsfasen til et gjennomsnitt på 12 måneder.

Langtidseffekt
Langtidseffekt av exa-cel avhenger av at de genredigerte stamcellene forblir aktive gjennom hele pasientens liv. Dette krever at cellene overlever, etablerer seg i benmargen (engraftment), beholder evnen til selvfornyelse og fortsetter å produsere blodceller over tid.

De medisinske fagekspertene støtter at det er rimelig å forvente at effekten varer livet ut. Data fra CLIMB-studiene viser at andelen alleler med tilsiktet genetisk redigering i beinmarg og perifert blod er stabil og vedvarende. Ved det seneste datakuttet i CLIMB-111/131 var gjennomsnittlig oppfølgingstid 45 måneder og lengste oppfølgingstid drøyt 6 år, og det har ikke vært noen tilbakefall så langt.

Det finnes en viss teoretisk usikkerhet knyttet til langtidseffekt ved genredigering av hematopoietiske stamceller. Genredigering og prosessering utenfor kroppen (ex vivo) kan i teorien påvirke stamcellenes langsiktige funksjon og evne til selvfornyelse. Videre er det teoretiske usikkerheter knyttet til klonal dominans, klonal svikt og utilsiktede genetiske effekter, som off-target-effekter. Disse usikkerhetene er generelle for genredigering av hematopoietiske stamceller og er så langt ikke observert som kliniske problemer ved behandling med exa-cel.

Erfaringer fra HSCT er at langt de fleste av pasientene blir kurert, men at tilbakefall kan forekomme, selv flere tiår etter behandling. For eksempel rapporterte Santarone et al. en kumulativ insidens av tilbakefall av TDT på 10,2 % 39 år etter HSCT (10). De fleste tilbakefallene (9 av 12) i denne studien skjedde i løpet av det første året etter transplantasjonen, og er derfor ikke så relevante for vurderingen av exa-cel. De resterende 3 tilbakefallene skjedde imidlertid henholdsvis 9, 27 og 31 år etter transplantasjonen. Studien til Santarone et al er nærmere beskrevet i kapittel 3.6.1.4.

Studiepasientene i CLIMB-111/131 skal følges i totalt 15 år. Dette vil gi viktig informasjon om langtidseffekt og -sikkerhet av behandlingen, men det vil ta lengre tid enn 15 år før vi vet om exa-cel har livslang effekt.

Basert på de opplysningene som er tilgjengelige per nå, legger DMP til grunn at effekten av exa-cel varer livet ut.

DMPs konklusjon om modellering av transfusjonsstatus

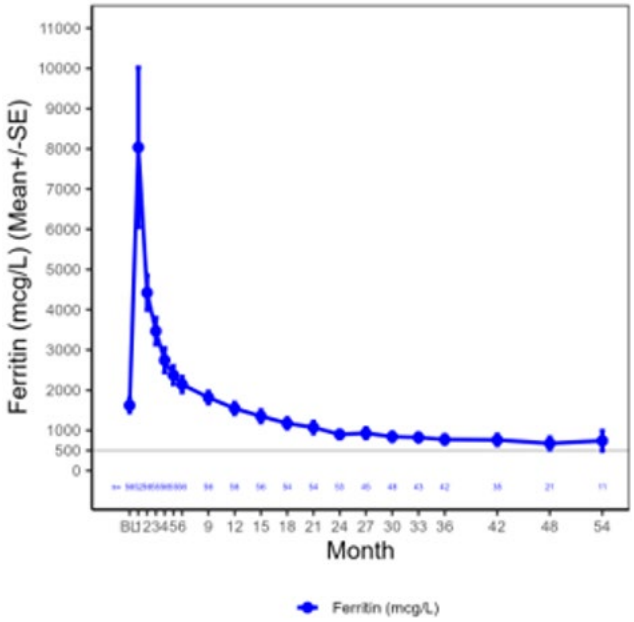
DMP legger til grunn det samme som Vertex, det vil si at pasienter som behandles med exa-cel blir transfusjonsfrie resten av sin levetid, mens pasienter som får SoC forblir transfusjonsavhengige.

3.6.1.2 Jernnivå

Innsendt klinisk dokumentasjon

Serumferritin

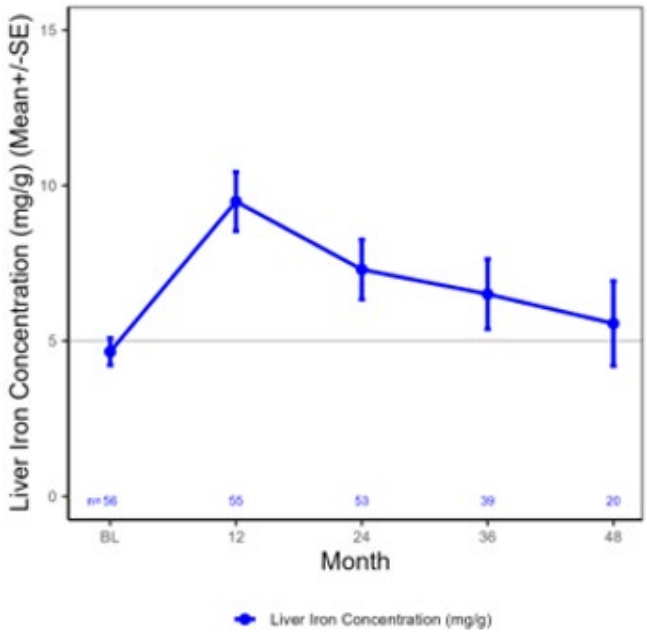
Pasientene i CLIMB-111 hadde forhøyet serumferritin ved baseline, gjennomsnittlig 3642 µg/l. Etter exa-cel-infusjon fikk pasientene en forbigående økning i serumferritin. Dette er forventet på grunn av den myeloablativ kondisjoneringen og blodtransfusjonene som ble gitt i tiden rundt transplantasjonen, når jernkelerende behandling var pauset. Over tid synker serumferritin til under baseline-nivå fra måned 12.



Figur 6 Konsentrasjon av serumferritin. CLIMB-111/131. Datakutt 10.04.2025

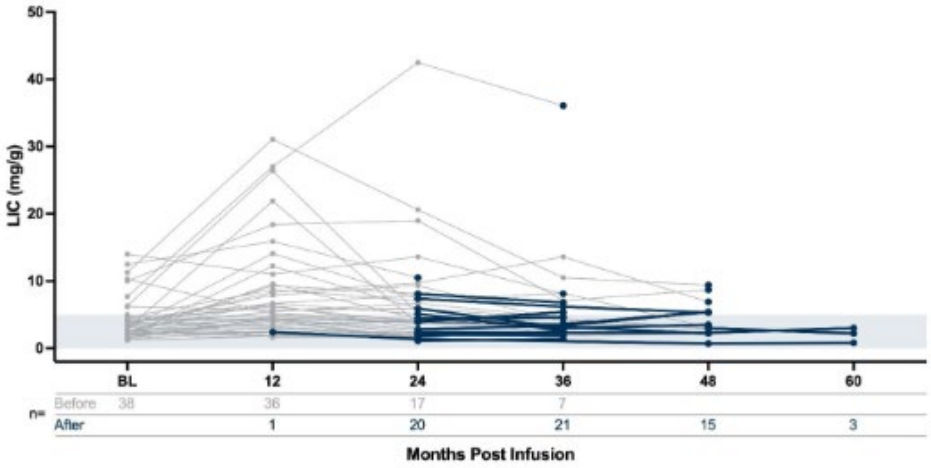
Jernkonsentrasjon i lever (LIC)

Det gjennomsnittlige jernnivået i leveren (LIC), målt med R2-magnetresonanstomografi (MR), økte etter exa-cel-infusjonen, og sank deretter gradvis (Figur 7).



Figur 7 Jernkonsentrasjon i leveren (LIC). CLIMB-111/131. Datakutt 10.04.2025

På forespørsel fra DMP, har Vertex ettersendt individuelle kurver for LIC for pasientene i CLIMB-111/131. Disse dataene har også nylig blitt publisert, Sheth et al 2026 (8).



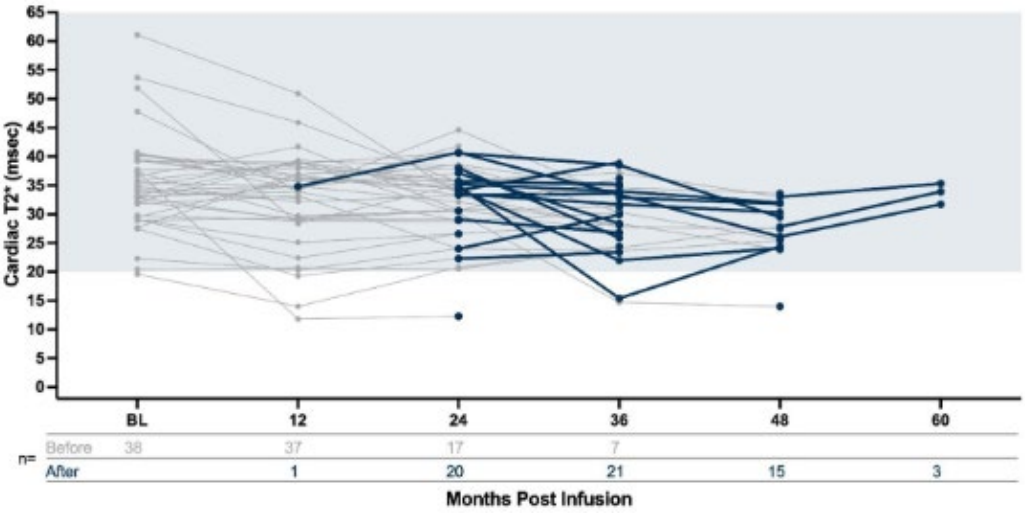
Figur 8 Individuelle LIC mens pasienten får jernfjernende behandling (grå linjer) og etter at jernfjernende behandling er avsluttet (blå linjer). CLIMB-111/131. Kilde: Sheth et al 2026 (8).

Jerninnhold i hjertet (kardial T2)*

T2*-vektede MR-målinger av jerninnholdet i hjertet forble stabile over tid i CLIMB-111, og gjennomsnittlig nivå var over 20 msek ved alle målinger. Verdier >20 msek indikerer ingen jernoverbelastning i hjertet.

Tabell 10 Endring i kardial T2* fra baseline i CLIMB-111. Datakutt 16.01.2023.

Kardial T2* (msek)	Baseline (n=35)	Måned 12 (n=35)	Måned 24 (n=16)
Gjennomsnitt (SD)	35,8 (8,8)	32,8 (8,1)	32,3 (6,5)



Figur 9 Individuelle kardial T2* mens pasienten får jernfjernende behandling (grå linjer) og etter at jernfjernende behandling er avsluttet (blå linjer). CLIMB-111/131. Kilde: Sheth et al 2026 (8).

Jernfjernende behandling

Behandling for å fjerne jern etter exa-cel-infusjon ble bestemt av behandlende lege i CLIMB-111/131. Alle studiepasientene gjenopptok behandling for å fjerne jern etter å ha fått exa-cel (8). Det var 17/56 (30 %) pasienter som fikk jernkelerende legemiddel alene, 19/56 (34 %) pasienter som fikk flebotomi alene, og 20/56 (36 %) pasienter som fikk begge behandlingene. Median varighet av behandling for å

fjerne jern var 18,2 måneder (spenn 1,0 – 51,6 måneder). Ved datakutt 10.04.2025 hadde 38 av 56 (68 %) pasienter vært uten behandling for å fjerne jern i ≥6 måneder. Ifølge studieprotokollen kunne behandlingen avsluttes hvis pasienten oppnådde transfusjonsuavhengighet, total Hb >10 g/dl, serumferritin <500 µg/l og/eller LIC <5 mg/g.

Implementering av jernnivå i helseøkonomisk modell

Vertex har lagt til grunn at alle pasientene har et jernoverskudd ved modellstart. Andel pasienter med henholdsvis lavt, moderat og høyt jern i serum, hjerte og lever i den innsendte helseøkonomiske analysen er vist i tabellen under.

For pasienter som får SoC vedvarer jernoverskuddet resten av pasientens levetid, med samme fordeling som ved modellstart. Fordelingen er hentet fra en britisk observasjonsstudie av Shah et al 2021 (11). Vertex forklarer at de har valgt en ekstern kilde i stedet for CLIMB-111 fordi pasienter med høy kardial T2* og høy LIC var ekskludert fra CLIMB-studien, og at pasienter kan utvikle dette ved livslang behandling med SoC. Vertex anser derfor at observasjonsstudien er en mer representativ kilde enn den kliniske studien.

Vertex antar at pasienter behandlet med exa-cel gradvis blir kvitt jernoverskuddet og oppnår normale jernnivåer 2 år etter transfusjonsuavhengighet er oppnådd (dvs. 2 år etter «behandlingsfasen» i modellen). Jernnormalisering i løpet av 2 år er basert på innspill fra en norsk kliniker som Vertex har konsultert.

Jernoverskudd bestemmer risiko for komplikasjoner i den helseøkonomiske analysen (kapittel 3.6.1.3).

Tabell 11 Andel pasienter med lavt, moderat og høyt jernoverskudd i serum, hjerte og lever. Kilde: Shah et al (11)

Serum ferritin	
Low (above normal to ≤1,000 ng/ml)	23.0%
Moderate (1,000–2,500 ng/ml)	38.8%
High (>2,500 ng/ml)	38.2%
Myocardial T2*	
Low (>20ms to below normal)	88.2%
Moderate (10–20 ms)	11.8%
High (<10 ms)	0.0%
Liver iron concentration	
Low (above normal to <7 mg/g)	60.5%
Moderate (7–15 mg/g)	23.5%
High (≥15 mg/g)	16.0%

DMPs vurdering

Pasienter med TDT får jernoverskudd på grunn av regelmessige blodtransfusjoner, og ineffektiv erytropoiese, som blant annet medfører økt jernopptak fra tarmen. Nylig publiserte biomarkørdata fra pasientene i CLIMB-111/131 støtter at behandling med exa-cel korrigerer den ineffektive erytropoiesen og gjenoppretter jernbalansen (8). Videre var alle studiepasientene transfusjonsfrie ved seneste

datakutt i CLIMB-111/131. Det er dermed rimelig å forvente at jernoverskuddet i serum, hjerte og lever vil reduseres over tid hos pasientene. Dette er viktig for pasientens prognose siden jernoverskudd medfører organskade og redusert levetid hos pasienter med TDT.

Hvor lang tid det vil ta før pasientene oppnår et akseptabelt jernnivå etter behandling med exa-cel vil avhenge av hvor stor jernoverbelastningen var ved behandlingstidspunktet, samt i hvilken grad pasienten får behandling for å fjerne jern.

Alle studiepasientene fikk jernkelerende legemidler og/eller flebotomi etter behandling med exa-cel i CLIMB-111/131, og i den helseøkonomiske modellen er det antatt at 90 % av pasientene får flebotomi og at 10 % får jernkelerende behandling i jernnormaliseringsfasen. Resultatene fra CLIMB-111/131 viser at jernoverskudd i serum, hjerte og lever generelt ble redusert med jernfjernende behandling, og at jernkonsentrasjonene holdt seg stabile etter at jernfjernende behandling ble avsluttet. Dette tyder på at det ikke oppstår ny jernakkumulering etter at pasientene har blitt transfusjonsfrie (8).

De medisinske fagekspertene forteller at etterlevelse av jernkelerende behandling er en av de største utfordringene ved TDT-behandling. DMP antar at dette er et større problem i klinisk praksis enn i en studiesetting. Manglende etterlevelse kan forlenge tiden det tar å oppnå akseptabelt jernnivå i klinisk praksis, og kan også påvirke overførbarheten av studiedata fra CLIMB-111/131 til klinisk praksis. Etter behandling med exa-cel er imidlertid flebotomi et alternativ, alene eller i tillegg til jernkelerende behandling, for å redusere jernoverskudd.

For serumferritin er målet å opprettholde et nivå mellom 500 og 1000 µg/L (1). Gjennomsnittlig SF hos studiepasientene ser ut til å være omtrent på dette nivået 2-3 år etter behandling med exa-cel i CLIMB-111/131 (Figur 6). Et fallende SF-nivå skyldes vanligvis redusert total jernmengde i kroppen (1). Men SF gjenspeiler ikke nødvendigvis kroppens totale jernmengde eller jerninnholdet i spesifikke organer, og bør derfor tolkes sammen med jernnivå i lever (LIC) og hjerte (kardial T2*).

Når det gjelder LIC er normalnivå hos friske pasienter 0,17 – 1,8 mg Fe/g tørrvekt, mens et akseptabelt behandlingsmål hos TDT-pasienter er 3-7 mg Fe/g tørrvekt (1). I CLIMB-111/131 var gjennomsnittlig LIC i underkant av 5 mg/g ved baseline og økte til om lag 9 mg/g ved måned 12 etter exa-cel infusjon for deretter å gradvis synke (Figur 7). Det protokollanbefalte nivået for seponering av jernfjernende behandling var LIC <5 mg/g i CLIMB-111/131. Ved måned 48 (4 år etter exa-cel infusjon) er dette nivået fortsatt ikke nådd for gjennomsnittspasienten i studien (Figur 7). Individuelle data viser at ca. [redacted] av pasientene har LIC [redacted] ved måned 48 (datakutt 13.11.2025, ikke publisert). Hvis LIC forsetter å synke med omtrent samme tempo som observert i studiedataene, anslår DMP at LIC <5 mg/g kan oppnås i løpet av det femte året. Dersom behandlingsmålet er LIC <3 mg/g (1), kan dette nås etter omtrent 7 år, forutsatt at reduksjonen fortsetter lineært. Det er imidlertid lite sannsynlig at reduksjonen forblir lineær i praksis ettersom hastigheten på jernreduksjonen kan avta etter hvert som jernlagrene blir mindre. I tillegg har alle studiepasientene avsluttet jernfjernende behandling, noe som også vil kunne påvirke den videre nedgangen i jernnivåene.

Studieresultater på kardial T2* fra CLIMB-111/131 viser at gjennomsnittet var ≥20 msek ved alle målinger, og dette nivået betyr ingen jernoverbelastning i hjertet og lav risiko for hjertesvikt. Individnivådata viser imidlertid at enkeltpasienter har kardial T2* <20 msek i perioder (Figur 9). Normalisering av kardial jernoverbelastning kan ta betydelig lengre tid enn normalisering av LIC.

Pasienter med høyt jernnivå i hjertet (kardial T2* <10 msek) og i lever (LIC ≥15 mg/g) var ekskludert fra CLIMB-111/131. Pasienter med høye nivåer finnes i klinisk praksis, og kan være aktuelle for exa-cel. I den helseøkonomiske analysen har Vertex antatt at 16 % av pasientene har høy LIC ved modellstart (Tabell 11). Jo større jernoverskuddet er i utgangspunktet, desto lengre tid vil det normalt ta å oppnå et akseptabelt jernnivå (12).

DMP mener det er relevant å se hen til jernnormalisering etter hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT), hvor det finnes data med lengre oppfølgingstid. På forespørsel fra DMP har Vertex ettersendt studier som belyser utfallsmål etter HSCT hos pasienter med TDT. I en studie av Aboobacker et al 2021 presenteres langtidsresultater av jernfjernende behandling (jernkelerende legemidler og/eller flebotomi) hos 149 pasienter i India med TDT som gjennomgikk HSCT i perioden januar 2001 til desember 2012 (12). Median serumferritin ved HSCT var 2480 µg/l (spenn: 866–8921), og behandlingsmålet var <300 µg/l. Median tid til å nå dette målet var 60 måneder (spenn 3–172 måneder) hos pasienter som startet jernfjernende behandling innen 12 måneder etter transplantasjon. For et mindre strengt behandlingsmål, serumferritin <500 µg/l, var median tid 48 måneder (spenn 3–172 måneder).

Oppsummert vurderer DMP at Vertex sin antagelse om jernnormalisering i løpet av 2 år etter at transfusjonsuavhengighet er oppnådd er for kort tid. DMP forlenger jernnormaliseringsfasen til 5 år i egen hovedanalyse. Anslaget er usikkert, men er basert på data fra CLIMB-111/131, en antagelse om at jernnivå hos pasienter i norsk klinisk praksis kan være høyere enn i CLIMB-111/131 ettersom pasienter med høy kardial T2* og LIC var ekskludert fra studien, samt tilgjengelige data om jernreduksjon etter HSCT hos TDT-pasienter.

I den helseøkonomiske analysen antar Vertex at pasienter i exa-cel-armen etter jernnormaliseringsfasen ikke lenger har risiko for komplikasjoner (kapittel 3.6.1.3) og har samme dødelighet som den generelle befolkningen (kapittel 3.6.1.4). Hva som er «trygge» jernnivåer er imidlertid ikke godt etablert. I CLIMB-111/131 var serumferritin <500 µg/l og/eller LIC <5 mg/g det protokollanbefalte nivået for å avslutte jernfjernende behandling, tilsvarende behandlingsmålene i TIFs retningslinjer (serumferritin 500 – 1000 µg/l, LIC 3-7 mg/g) (1), som brukes i norsk klinisk praksis. Disse nivåene er høyere enn normalt jernnivå hos friske personer. Dagens behandlingsmål bygger på begrenset dokumentasjon, ofte fra små, eldre studier eller studier med kort oppfølgingstid, og terskelverdiene har i liten grad blitt revurdert (13).

DMPs konklusjon om modellering av jernnivå

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Vertex, men endrer tiden det tar før pasienter behandlet med exa-cel oppnår jernnormalisering, fra 2 år til 5 år etter transfusjonsfrihet.

3.6.1.3 Komplikasjoner

Innsendt dokumentasjon og implementering i helseøkonomisk modell

For pasienter i SoC-armen, antar Vertex en årlig risiko for å utvikle komplikasjoner, basert på jernnivå og transfusjonsstatus. Andelen av den modellerte populasjonen som ikke har utviklet komplikasjoner ved slutten av forrige modellsyklus, har risiko for å utvikle komplikasjoner i den påfølgende syklusen. Komplikasjonene er modellert uavhengig av hverandre, og pasientene kan få flere komplikasjoner i løpet av livstidshorisonten. Vertex har brukt eksterne kilder fra litteraturen for å estimere risiko:

- **Hjertekomplikasjoner**: Risiko er basert på jernoverskudd i hjertet (kardial T2*). Årlig risiko er beregnet basert på Pepe et al 2018 (14), og er satt til 1,12 % ved lav, 1,88 % ved moderat og 3,99 % ved høy kardial T2*.
- **Leverkomplikasjoner**: Risiko er basert på jernkonsentrasjon i lever (LIC). Årlig risiko er satt til 8,5 % ved høy LIC basert på Angelucci et al 2002 (15). Det er ikke antatt risiko for leverkomplikasjoner ved lav og moderat LIC.

- **Osteoporose**: Risiko er estimert basert på alders- og kjønnsspesifikke rater for osteoporotiske frakturer i generell svensk populasjon. Disse ratene er deretter multiplisert med en rate ratio på 29,98, som representerer transfusjonsavhengighet. Dette er basert på en sykdomsbyrdestudie (burden of illness (BOI)-studie) utført av Vertex av pasienter med TDT i England, Udeze et al 2025 (16).
- **Diabetes og hypogonadisme**: Risiko for henholdsvis diabetes og hypogonadisme er beregnet som en funksjon av alder, serumferritin og kardial T2* basert på Ang et al 2014 (17).

Vertex antar at pasienter i exa-cel-armen blir transfusjonsfrie og oppnår jernnormalisering, og deretter ikke har risiko for komplikasjoner.

Når det gjelder infertilitet, har Vertex antatt en prevalens på 12,5 % for både menn og kvinner ved baseline. Kilden er en rapport om fertilitetsbehandling i Sverige, hvor det er angitt at fertilitetsproblemer rammer 10-15 prosent av alle heteroseksuelle par. For pasienter behandlet med exa-cel er risikoen antatt å øke etter myeloablativ kondisjonering, med henholdsvis 24 % for menn og 57 % for kvinner, basert på en antakelse brukt i NICE-vurderingen av betibeglogene autotemcel ved TDT (18).

DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene bekrefter at pasienter med TDT har høy sykdomsbyrde etter hvert som de blir eldre. Komplikasjonene som Vertex har inkludert i den helseøkonomiske analysen er relevante. I tillegg nevner fagekspertene at infeksjonsfaren er høyere hos TDT-pasienter enn i normalbefolkningen, og at infeksjoner kan være en årsak til dødsfall.

DMP vurderer at forekomsten av komplikasjoner i SoC-armen overdrives sammenlignet med exa-cel-armen. Etter behandlings- og jernnormaliseringsfasen er det ingen risiko for komplikasjoner i exa-cel-armen, og forekomsten av komplikasjoner over livstidshorisonten blir derfor lavere for pasienter behandlet med exa-cel enn i generell befolkning.

DMP har imidlertid ikke brukt komplikasjoner til å estimere mortalitet (kapittel 3.6.1.4), eller til å estimere nyttetap (se kapittel 3.6.3) i den helseøkonomiske modellen, kun for å estimere kostnader (kapittel 3.7.4). Som følge av dette har komplikasjonsratene begrenset betydning for resultatene i den helseøkonomiske analysen, og DMP har derfor ikke vurdert Vertex sine antakelser om komplikasjonsrater ytterligere. DMP benytter de samme antakelsene som Vertex, men presiserer at disse estimatene ikke kan gjenbrukes i andre metodevurderinger uten en grundig vurdering.

DMP vurderer at ratene som Vertex har lagt til grunn for infertilitet i exa-cel-armen er beregnet feil, og at risikoen for infertilitet etter myeloablativ kondisjonering er vesentlig høyere. Datagrunnlaget Vertex refererer til, beskriver absolutte prosentvise økninger i infertilitet, ikke relative økninger. Dette gir følgefeil i beregning av nyttetap og kostnader i analysen. I den opprinnelige kilden, ble det rapportert at 48 % av menn og 77 % av kvinner ble infertile (19). DMP legger til grunn gjennomsnittet (62,5 %) som anslag for hvor stor andel av pasientene som blir infertile som følge av busulfan-kondisjonering. Vertex skiller heller ikke mellom pasienter som har behov for fertilitetsbevarende behandling (lagring av egg/sæd) og pasienter som senere kan få behov for assistert befruktning. Vertex har tatt med kostnader for fertilitetsbevarende behandling kun for andelen som blir infertile etter busulfan-kondisjonering. Estimater fra litteraturen for redusert fertilitet eller infertilitet etter myeloablasjon varierer avhengig av studiepopulasjon og behandlingsregime, men er gjennomgående svært høye hos kvinner (80-100 %), og høye hos menn (50-80 %). DMP mener det er rimelig å legge til grunn at alle pasienter med TDT, som skal gjennomgå busulfan-kondisjonering, får tilbud om fertilitetsbevarende behandling. Dette er lagt til grunn i DMPs hovedanalyse. For kostnader til lagring av egg/sæd i påfølgende år, legger DMP til grunn at dette vil være aktuelt for andelen som blir infertile, anslått til 62,5 % (se kapittel 3.7.2).

DMPs konklusjon om modellering av komplikasjoner

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Vertex, men endrer til at alle pasientene får fertilitetsbevarende behandling før busulfan-kondisjonering i exa-cel-armen. Videre har DMP økt andelen som blir infertile til 62,5 %, basert på den samme kilden som Vertex, men med korrigert beregning.

3.6.1.4 Mortalitet

Innsendt dokumentasjon og implementering i helseøkonomisk modell

Vertex antar at ingen pasienter i exa-cel-armen dør på grunn av transplantasjonsrelaterte komplikasjoner eller engraftment-svikt i den helseøkonomiske analysen. De viser til at ingen studiepasienter døde i løpet av oppfølgingstiden i CLIMB-111/131, og at alle studiepasientene oppnådde engraftment.

Videre antar Vertex at alle pasienter i exa-cel-armen blir transfusjonsfrie og har samme dødelighet som i den generelle befolkningen.

For SoC-armen, har Vertex brukt eksterne kilder fra litteraturen for å modellere mortalitet.

I Vertex sin opprinnelige grunnanalyse (07.01.2026) var det antatt økt dødelighet i TD helsetilstand (SMR 3,9, fra Delea et al 2007 (20)). I tillegg var det antatt økt mortalitet på grunn av hjertekomplikasjoner (årlig risiko 13 %, fra Kremastinos et al 2001 (21)) og diabetes (SMR 1,5, basert på Heald et al 2022 (22)). Dette resulterte i en gjennomsnittsalder ved død på 45 år ved behandling med SoC. Hjertekomplikasjoner var den viktigste driveren for dødelighet, og DMP kritiserte modelleringen for å overdrive både totaldødeligheten og andelen pasienter med hjertekomplikasjoner over tid i SoC-armen. Siden en Markov-modell er uten «hukommelse», vil pasientene som dør av hjertekomplikasjoner være en andel av *alle* pasientene som fortsatt er i live i modellen, og ikke bare en andel av de som har hjertesykdom. Vertex har endret modelleringen av mortalitet i en oppdatert grunnanalyse.

I Vertex sin oppdaterte grunnanalyse (29.04.2026) er mortalitetsrisiko på grunn av hjertesykdom og diabetes fjernet, og dødeligheten i TD helsetilstand er økt til SMR 5 for å ta høyde for økt mortalitetsrisiko på grunn av alle sykdomsrelaterte komplikasjoner. Dette resulterte i en gjennomsnittsalder ved død på 68 år ved behandling med SoC. Vertex har ikke begrunnet SMR 5 i TD helsetilstand, men viser til at dette ble brukt i base case som fagkomitéen i NICE la til grunn i sin beslutning om exa-cel ved TDT (23).

Tabell 12 Modellering av mortalitet i opprinnelig (07.01.2026) og oppdatert (29.04.2026) grunnanalyse innsendt av Vertex

	Opprinnelig grunnanalyse	**Oppdatert grunnanalyse**
Input og antagelser		
Dødelighet i helsetilstandene	TD: SMR 3,9 TI: SMR 1,0	TD: SMR 5,0 TI: SMR 1,0
Dødelighet fra komplikasjoner	Hjertekomplikasjoner: 13% årlig dødelighet multiplisert med	Ingen

	andelen som har hjertekomplikasjoner Diabetes: SMR 1,5	Ekstra dødelighet pga. komplikasjoner er inkludert i TD helsetilstanden direkte (se over)
Relativt sykere pasienter i modellen har høyere mortalitet enn relativt friskere pasienter	Nei, modellen gir ikke mulighet for en slik antakelse.	Nei, modellen gir ikke mulighet for en slik antakelse.
Avhengighet mellom kohortens jernnivå og dødelighet	Ja, via hjertekomplikasjoner.	Nei.
Resultater		
Total levealder modellert	SoC-arm: - Gjennomsnitt: 45,45 år - Median: 44 år Exa-cel-arm: - Gjennomsnitt: 75,85 år - Median: 82,33 år	SoC-arm: - Gjennomsnitt: 68,13 år - Median: 70,92 år Exa-cel-arm: - Gjennomsnitt: 83,16 år - Median: 85,83 år
Differanse totale leveår (exa-cel vs. SoC)	30,39 år	15,02 år

DMPs vurdering

Modellstruktur
Vertex har modellert mortalitet forskjellig i den opprinnelige og den oppdatert grunnanalyse. I den opprinnelige grunnanalysen var mortalitet avhengig av både helsestadium/transfusjonsstatus (TI og TD) og forekomsten av komplikasjoner. Størstedelen av den sykdomsrelaterte overdødeligheten i modellen skyldtes hjertekomplikasjoner. I den oppdaterte grunnanalysen er mortalitet modellert kun basert på helsestadium/transfusjonsstatus (TI og TD).

DMP mener det er ønskelig at mortalitet avhenger av hjertekomplikasjoner (*cardiac complications, CC*) i modellen, da dette er en hovedårsak til død ved TDT. Den innsendte modellen tillater imidlertid ikke at pasienter med CC har høyere dødelighet enn pasienter uten CC. I stedet beregner modellen gjennomsnittlig dødelighet for hele pasientkohorten basert på andelen med CC, og anvender deretter denne dødeligheten likt for både pasienter med og uten CC. For at CC skal kunne brukes som en mekanisme for dødelighet, må overdødeligheten grunnet CC anvendes spesifikt på pasienter med CC, uten å påvirke de uten CC, for eksempel ved å ha en egen helsetilstand i Markov-modellen for CC (dvs. «TD med CC», «TD uten CC», osv.).

DMP vurderer at den oppdaterte grunnanalysen, med SMR for TD og TI og uten overdødelighet for kroniske komplikasjoner, er enklere og mer korrekt enn den opprinnelige grunnanalysen. DMP støtter derfor endringen Vertex gjorde fra opprinnelig til oppdatert modell. DMP har ikke anledning til å legge til nye helsetilstander i modellen, og har derfor valgt den samme strukturen som i Vertex sin oppdaterte grunnanalyse.

Mortalitet i SoC-armen
Pasienter med TDT har betydelig økt dødelighet sammenlignet med den generelle befolkningen, selv ved optimalisert behandling med blodtransfusjoner og jernkelerende behandling. Det finnes imidlertid ikke gode data på forventet levetid ved TDT i Norge ifølge de medisinske fagekspertene.

Fagekspertene estimerer at relativt kort levetid vil være 40 år og relativt lang levetid vil være 70 år for disse pasientene. Fagekspertene viser til en retrospektiv observasjonsstudie fra England av Udeze et al 2025 som fant at TDT-pasienter hadde høyere mortalitetsrate enn matchede kontroller (16).

Tallfesting av dødelighetsrater og SMR er svært sensitiv for populasjon, datagrunnlag og modellkontekst som ligger til grunn for beregningene. SMR beregnes som forholdet mellom observert og forventet dødelighet, der forventet dødelighet er basert på en referansebefolkning. Forskjeller i bakgrunnsdødelighet mellom land vil derfor kunne påvirke SMR-estimatene. For eksempel viser estimater fra mortality.org for 2020 at sannsynligheten for å oppnå en alder på 65 år er 92 % i Norge og 81 % i USA, noe som illustrerer at bakgrunnsdødeligheten er forskjellig mellom land. Dette gjør det utfordrende å overføre SMR-estimater fra litteraturen til en norsk kontekst. DMP mener at overførbarheten blir bedre, og usikkerheten mindre, dersom mortaliteten i modellen defineres ut fra forventet levealder, og at parametere i modellen justeres for å gi denne levealderen.

Gjennomsnittlig levealder i SoC-armen i opprinnelig og oppdatert grunnanalyse fra Vertex er svært forskjellig, henholdsvis 45 år og 68 år, se Tabell 12. Dette indikerer at også Vertex erkjenner at det er stor usikkerhet om forventet levealder hos pasienter med TDT. Basert på innspillene fra de medisinske fagekspertene vurderer DMP at 45 år er urimelig lavt, mens 68 år fremstår som høyt. DMP velger å bruke en gjennomsnittlig levealder på 55 år i egen hovedanalyse, det vil si gjennomsnittet av det de medisinske fagekspertene angir som kort (40 år) og lang (70 år) levealder for denne populasjonen. DMP har satt SMR 17 for helsetilstanden TD for å oppnå en gjennomsnittlig levealder på 55 år i SoC-armen i innsendt modell. Alle tallene for levetid er betinget av at pasienten har overlevd til alder 18 år.

Mortalitet i exa-cel armen

Ingen studiepasienter døde i løpet av oppfølgingstiden i CLIMB-111/131. Ved datakuttet som ligger til grunn for metodevurderingen (10.04.2025), var lengste oppfølgingstid drøyt 6 år. Studiepasientene skal følges i totalt 15 år. Det vil imidlertid ta flere år enn dette å få modne overlevelsesdata.

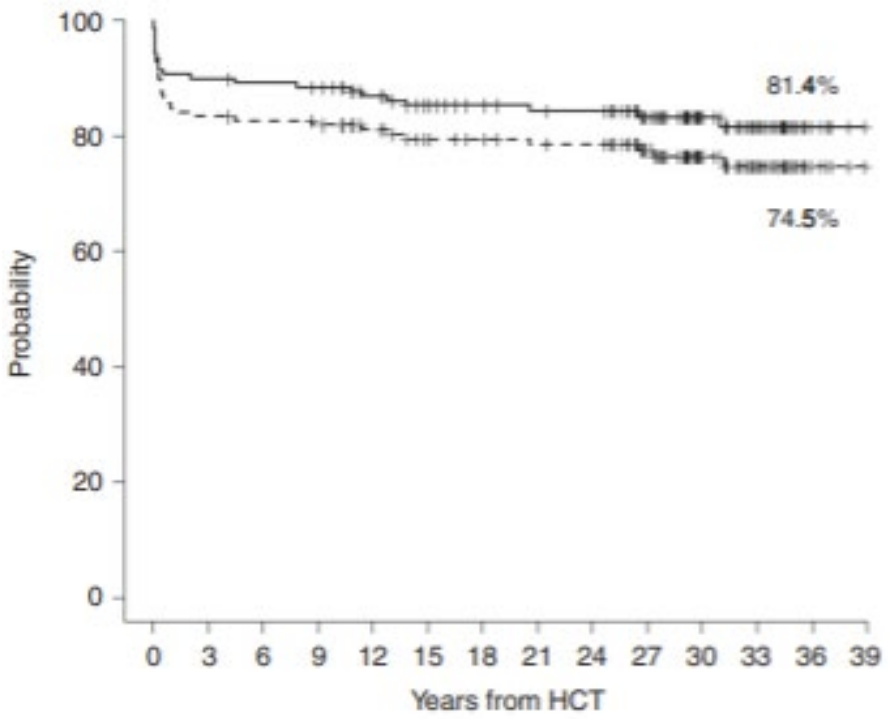
Vertex antar at alle pasientene i exa-cel-armen blir transfusjonsfrie og har samme dødelighet som i den generelle befolkningen. Gjennomsnittlig levealder i oppdatert grunnanalyse er 83 år. Dette stemmer overens med at forventet gjenværende levetid i generell norsk befolkning er 65 år for en 18-åring (startalder i modellen).

DMP legger til grunn at effekten av exa-cel varer livet ut, og at pasienten blir transfusjonsfri resten av sin levetid (kapittel 3.6.1.1). Samtidig vurderer DMP at det er flere faktorer som kan føre til at forventet levealder for disse pasientene kan være noe lavere enn i generell befolkning. For det første er det sannsynlig at noen pasienter allerede har utviklet kroniske komplikasjoner før behandling med exa-cel. For det andre kan det ta flere år før jernnivåene normaliseres etter behandling (kapittel 3.6.1.2), og jernoverskudd i denne perioden kan øke risikoen for komplikasjoner. I tillegg kan myeloablativ kondisjonering med busulfan føre til senkomplikasjoner som kan bidra til økt dødelighet.

DMP mener det er relevant å se hen til langtidsresultater etter HSCT. HSCT ved TDT ble tatt i bruk i klinisk praksis tidlig på 1980-tallet. Det finnes derfor ikke modne overlevelsesdata for HSCT heller, men det finnes resultater med vesentlig lenger oppfølgingstid enn det som foreløpig er tilgjengelig for exa-cel. På forespørsel fra DMP har Vertex ettersendt studier som belyser utfallsmål etter HSCT hos pasienter med TDT.

Santarone et al 2022 er en retrospektiv studie som har undersøkt langtidsoverlevelse og komplikasjoner etter HSCT hos pasienter med TDT ved et sykehus i Italia (10). Studien inkluderte 137 pasienter som ble transplantert i perioden 1983 – 2018. Median alder ved transplantasjon var 10,1 år (spenn 1–29 år). Totalt overlevde 123 pasienter (89,8 %) minst to år etter transplantasjonen. Etter en median oppfølgingstid på 30 år, er 114 (83,2 %) pasienter i live og 108 (78,8 %) er kurert. Ved siste oppfølging var median alder blant de gjenlevende pasientene 43,8 år (spenn 14,4–56 år). Hjertekomplikasjoner var en viktig dødsårsak og sto for 23 % av de tidlige dødsfallene og 19 % av alle dødsfall i studien. Forfatterne vurderte at jernoverbelastning i hjertet før HSCT sannsynligvis var den viktigste årsaken til økt risiko for hjertekomplikasjoner. Studien viste også en høy forekomst av

sekundære solide kreftformer. Totalt 15 pasienter utviklet sekundær solid kreft, tilsvarende en kumulativ insidens på 16,4 % etter 39 års oppfølging. Median alder ved kreftdiagnose var 37,3 år, og forfatterne fremhever at den unge alderen er bekymringsfull. De mener at den høye forekomsten sannsynligvis skyldes en kombinasjon av sykdomsrelaterte og transplantasjonsrelaterte faktorer, blant annet bruk av busulfan, hepatitt B- eller C-infeksjon, kronisk graft-versus-host-sykdom, langvarig immunsvikt og vedvarende jernoverbelastning. Forfatterne konkluderer med at HSCT kan gi varig kurasjon for de fleste pasienter med TDT, men at behandlingen er forbundet med både tidlig og sen mortalitet som påvirker langtidsutfallene. De understreker samtidig at 82 % av pasientene i studien ble transplantert på 1980- og 1990-tallet, og at resultatene derfor må tolkes i lys av at transplantasjonsbehandling og støttende behandling har utviklet seg betydelig siden den gang.



Figur 10 Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse (heltrukken linje) og sykdomsfri overlevelse (stiplet linje) etter hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) hos pasienter med TDT. Sykdomsfri overlevelse var definert som overlevelse uten tilbakefall av talassemi (behov for blodtransfusjoner) eller død. Kilde: Santarone et al 2022 (10)

DMP vurderer at overlevelsesdata fra Santarone et al 2022, for pasientene som har overlevd minst to år etter transplantasjonen, kan gi innsikt i vurderingen av langtidsoverlevelse etter behandling med exa-cel. Selv om akutt og kronisk graft-versus-host-sykdom ikke vil forekomme etter behandling med exa-cel, er det observert andre komplikasjoner i studien, som hjertesykdom og kreft, som kan øke risikoen for død. Santarone et al knytter disse komplikasjonene til risikofaktorer som også er relevant for pasienter som er behandlet med exa-cel, som myeloablativ kondisjonering med busulfan og vedvarende jernoverbelastning. Dataene støtter at det er rimelig å anta en god langtidsoverlevelse etter behandling med exa-cel, men at en overlevelse på nivå med generell befolkning trolig er for optimistisk.

I dokumentasjonen som Vertex sendte inn til metodevurderinger av exa-cel ved TDT i NICE i England (23), Medicinrådet i Danmark (24) og CDA-AMC i Canada (25), antok Vertex SMR 1,25 for helsetilstanden TI, og ikke SMR 1 som i innsendt dokumentasjon til DMP. Begrunnelsen som ble gitt til NICE er følgende: "*patients who achieve TI are assumed to have an SMR of 1.25 to reflect the potential mortality impact of myeloablative conditioning*." Bruk av SMR 1,25 for TI i den oppdaterte grunnanalysen fra Vertex medfører at gjennomsnittlig levealder i exa-cel-armen reduseres fra 83 år til

81 år. Dette framstår fortsatt som optimistisk. I den opprinnelige grunnanalysen fra Vertex var gjennomsnittlig levealder i exa-cel-armen 76 år, noe som synes å være mer i samsvar med hva som kan forventes basert på dagens kunnskap. Dette tilsvarer SMR 2 for TI, og DMP legger dette til grunn i hovedanalysen. Det er stor usikkerhet knyttet til denne antagelsen. Endringen gir en liten økning i IKER.

DMPs konklusjon om modellering av mortalitet

DMP benytter samme struktur for modellering av mortalitet som i Vertex sin oppdaterte grunnanalyse, men justerer SMR slik at gjennomsnittlig forventet levealder endres fra 68 år til 55 år for SoC og fra 83 år til 76 år for exa-cel.

3.6.1.5 Subgrupper

Subgruppeanalyser av det primære effektendepunktet i forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter i CLIMB-111 på alder (≥12 år - <18 år og ≥18 år - ≤35 år), genotype (β0/β0-lignende og ikke-β0/β0-lignende) og kjønn viser konsistente resultater (6). Som forventet hadde pasientene med β0/β0-lignende genotype flere blodtransfusjoner ved baseline enn pasientene med ikke-β0/β0-lignende genotype.

Hos enkelte pasienter kan alloimmunisering og hemolytiske transfusjonsreaksjoner gjøre det vanskelig å finne kompatible blodprodukter og dermed komplisere eller forsinke videre transfusjonsbehandling. Dette er ikke belyst i den helseøkonomiske analysen, men pasienter med slike utfordringer kan også være kandidater for behandling med exa-cel.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

I de kliniske studiene var sikkerhetsprofilen ved behandling med exa-cel generelt i samsvar med det som forventes ved busulfan-myeloablativ kondisjonering og HSCT etter mobilisering og aferese (4). De vanligste bivirkningene var febril nøytropeni (61 %), hodepine (57 %) og stomatitt (54 %) (Kilde: Vertex).

Alvorlige bivirkninger assosiert med exa-cel forekom hos 2 (3,7 %) pasienter med TDT: 1 (1,9 %) pasient med hemofagocytisk lymfohistiocytose, akutt lungesviktsyndrom, idiopatisk pneumonisyndrom og hodepine; og 1 (1,9 %) pasient med forsinket engraftment og trombocytopeni. Cerebellær blødning, en livstruende alvorlig bivirkning, forekom hos 1 (1,9 %) pasient med TDT og kunne tilskrives busulfan-myeloablativ kondisjonering.

Før exa-cel har begynt å virke, det vil si at de nye stamcellene har festet seg i benmargen og begynt å produsere nye blodceller (engraftment), vil pasienten ha lave nivåer av blodceller:

- Trombocytt-engraftment: Alle pasienter oppnådde trombocytt-engraftment i de kliniske studiene (4). I CLIMB-111 var median (min, maks) tid til trombocytt-engraftment 43,5 (20, 200) dager (n = 56) (Kilde: Vertex). Pasienter uten milt hadde kortere median tid til trombocytt-engraftment enn pasienter med intakt milt, henholdsvis 34,5 (20, 78) dager og 46 (27, 200) dager (4).
- Nøytrofil engraftment: Alle pasienter oppnådde nøytrofil engraftment og ingen pasienter fikk nødbehandling med CD34+ -celler i de kliniske studiene (4). I CLIMB-111 var median (min, maks) tid til nøytrofil engraftment 29 (12, 56) dager (n = 56) (Kilde: Vertex).

Preparatomtalen fastslår at det er viktig at pasienter/omsorgsgivere fullt ut forstår risiko/nytte av behandling med exa-cel, og at det er begrenset informasjon om langsiktige effekter. Før det tas en beslutning om behandlingen skal startes, skal legen derfor diskutere følgende med pasienten/omsorgsgiveren (4):

- Hvordan den viktige identifiserte risikoen forsinket engraftment av trombocytter og den viktige potensielle risikoen for nøytrofil engraftmentsvikt kan gjenkjennes og minimeres, inkludert behovet for jevnlig overvåking av trombocytter og nøytrofile granulocytter med jevnlige blodprøver til de har returnert til et trygt nivå.
- Forklare at det er en teoretisk risiko for genredigeringsrelatert onkogenese, og behovet for årlig overvåking.
- Forklare at i tilfeller med nøytrofil engraftmentsvikt etter behandling med exa-cel, vil nødbehandling med umodifiserte celler bli infundert og pasienten vil ikke få fordelene av exa-cel, men likevel være eksponert for de mulige langsiktige risikoene.
- Underrette om å ta kontakt med helsepersonell ved tegn på lave trombocyttverdier: kraftig hodepine, unormale blåmerker, langvarig blødning, eller blødning uten skader (som neseblødning, blødning fra tannkjøttet, blod i urin, avføring eller oppkast, eller opphosting av blod).
- Underrette om å ta kontakt med helsepersonell ved tegn på lave nøytrofilverdier: feber, frysninger eller infeksjoner.
- Da blodkreft er en teoretisk risiko, underrette pasienten om å ta kontakt med helsepersonell ved tegn på fatigue, uforklarlig feber, svetting om natten, uforklarlig vekttap, hyppige infeksjoner, kortpustethet eller hevelse i lymfekjertler.
- Pasienten får et pasientkort som skal vises til lege eller sykepleier ved legetimer.
- Informere om at det er begrenset informasjon om langsiktige effekter av exa-cel, og viktigheten av å delta i den registerbaserte studien for langsiktig oppfølging i 15 år.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den innsendte helseøkonomiske analysen antar Vertex at for pasienter som behandles med exa-cel oppstår de uønskede hendelsene på sykehuset og er fanget opp i de transplantasjonsrelaterte sykehuskostnadene, se kapittel 3.7.2. Et nyttetap knyttet til behandling med exa-cel i det året transplantasjonen gjennomføres er inkludert, se kapittel 3.6.3.

For pasienter som behandles med SoC, antar Vertex en månedlig bivirkningsrate på 1,15 % gjennom hele tidshorisonten. Denne raten er basert på forekomsten av grad 3+ uønskede hendelser som oppstod hos mer enn 1 % av pasientene som fikk placebo i luspatercept-studien BELIEVE hos pasienter med TDT (5). Vertex antar en kostnad for hver grad 3+ bivirkning tilsvarende en poliklinisk konsultasjon. Nyttetap for disse bivirkningene er antatt å være inkludert i nytteverdiene for helsetilstandene, se kapittel 3.6.3. For pasienter som får jernkelerende legemiddel som intravenøs/subkutan infusjon, har Vertex antatt et ekstra nyttetap, se kapittel 3.6.3.

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til exa-cel er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

Bivirkninger har svært lite å si for IKER, og DMP har derfor ikke vurdert dette nærmere.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som Vertex.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet til studiepasientene i CLIMB-111/131 ble målt med EQ-5D-5L[4] og FACT-BMT[5] hos voksne (≥18 år) og med EQ-5D-Y[6] og PedsQL[7] hos ungdom.

I innsendt dokumentasjon har Vertex presentert EQ-5D-5L-resultater med UK tariff. Ved baseline hadde studiepasientene høyere livskvalitet enn generell populasjon på samme alder (0,91 i CLIMB-111/131 vs. 0,86 i UK populasjon). Mer enn 1/3 av pasientene rapporterte en EQ-5D-verdi på 1 (perfekt helse) ved baseline i studien. Etter behandling med exa-cel, ble høye EQ-5D-verdier opprettholdt. De høye baseline-verdiene gir en «tak-effekt» (eng. *ceiling effect*), som gjør det vanskelig å fange opp eventuelle forbedringer i livskvalitet etter behandling med exa-cel.

Tabell 13 EQ-5D-5L for voksne pasienter (≥18 år) i CLIMB-111/131 PES. Datakutt 10.04.2025.

Visit	Statistics	EQ-5D-5L (UK index)	EQ-5D-5L (UK index) change from baseline
Baseline	N	36	36
	Mean (SD)	0.91 (0.13)	0.91 (0.13)
M6	N	36	36
	Mean (SD)	0.88 (0.19)	-0.03 (0.23)
M12	N	36	36
	Mean (SD)	0.91 (0.13)	0.00 (0.19)
M18	N	35	35
	Mean (SD)	0.91 (0.15)	0.01 (0.20)
M24	N	33	33
	Mean (SD)	0.91 (0.13)	0.01 (0.19)
M36	N	23	23
	Mean (SD)	0.92 (0.12)	0.01 (0.14)
M48	N	17	17
	Mean (SD)	0.93 (0.09)	0.07 (0.21)

FACT-BMT måler helserelatert livskvalitet hos voksne pasienter som gjennomgår benmargstransplantasjon. Verktøyet består av en generell del (FACT-G) og en transplantasjonsspesifikk del (BMT), med totalskår 0-148, der høyere skår indikerer bedre livskvalitet. Ved baseline var gjennomsnittlig (SD) FACT-BMT totalskår 114 (19) poeng, og økte gradvis etter behandling med exa-cel, med en gjennomsnittlig (SD) forbedring på 10 (23) poeng ved måned 24.

PedsQL er et generisk instrument som måler helserelatert livskvalitet hos pediatriske pasienter på fire domener: fysisk, emosjonelt, sosialt og skolefungering. Totalskår er 0-100, der høyere skår indikerer bedre livskvalitet. Ved baseline var gjennomsnittlig (SD) PedsQL totalskår 75 (13) poeng, og økte gradvis etter behandling med exa-cel, med en gjennomsnittlig (SD) forbedring på 15 (13) poeng ved måned 24.

[4] EuroQol Questionnaire of five dimensions and 5 levels
[5] The Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation
[6] EuroQol Questionnaire of five dimensions for children
[7] Paediatric Quality of Life Inventory

Tabell 14 Endring i FACT-BMT totalskår (voksne ≥18 år) og i PedsQL totalskår (unge ≥12 til <18 år) i CLIMB-111/131. Datakutt 10.04.2025

Visit	Statistics	FACT-BMT Total Score (Range: 0-148)	PedsQL Total Score (Range: 0-100)
Baseline	N	36	18
	Mean (SD)	114.4 (18.6)	75.4 (12.9)
M6 (change)	N	36	18
	Mean (SD)	2.3 (21.0)	10.7 (13.1)
M12 (change)	N	36	17
	Mean (SD)	5.2 (21.5)	12.0 (11.7)
M18 (change)	N	33	17
	Mean (SD)	8.4 (19.1)	12.1 (13.0)
M24 (change)	N	33	16
	Mean (SD)	10.3 (22.6)	14.6 (13.3)
M36 (change)	N	23	10
	Mean (SD)	10.2 (20.6)	11.2 (15.1)

Innsendt helseøkonomisk modell

Nyttevekter for helsetilstandene

Vertex har ikke brukt EQ-5D-data fra CLIMB-111/131 i den helseøkonomiske analysen. De viser til de høye baselineverdiene, som trolig kan forklares med at pasientene har lært seg å leve med sykdommen (adaptasjon), og at dette gir en tak-effekt som gjør det vanskelig å måle eventuelle forbedringer i livskvalitet etter behandling med exa-cel. Videre påpeker Vertex at EQ-5D-5L ikke ble brukt for pasienter <18 år i CLIMB-111/131, som utgjorde 1/3 av studiepopulasjonen, og at det mangler norsk verdsettingssett for EQ-5D-Y. Vertex argumenterer også for at EQ-5D-5L ikke er egnet til å fange symptomer (særlig fatigue) eller funksjonell påvirkning av TDT. Tidspunktet for måling av livskvalitet vil også ha betydning siden livskvaliteten hos pasienter med TDT er avhengig av hvor i transplantasjonssyklusen pasienten er, det vil si hvordan Hb-nivået er.

Vertex har gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere livskvalitetsdata til bruk i den helseøkonomiske analysen. Vertex vurderer at en vignettstudie av Matza et al 2020 er mest relevant (26). I denne studien vurderte 207 respondenter fra den generelle populasjonen i England 8 hypotetiske helsetilstander ved bruk av time-trade-off (TTO)-metode. Fra denne studien har Vertex tatt utgangspunkt i gjennomsnittlige nyttevekter rapportert for helsetilstandene pre-transplantasjon (0,73) og transfusjonsfri post-transplantasjon (0,93). Nyttevekten på 0,93 er høyere enn i generell norsk populasjon på samme alder (0,88). I den helseøkonomiske analysen har Vertex antatt at pasienter i transfusjonsfri helsetilstand (TI) har samme livskvalitet som generell populasjon (0,88). Nyttevekt i transfusjonsavhengig helsetilstand (TD) har Vertex beregnet til 0,69 ved å bruke forskjellen mellom post- og pre-transplantasjon helsetilstander i Matza et al.

Tabell 15 Nyttevekter for helsetilstandene i Vertex sin grunnanalyse

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
TI	0,877	Lik generell populasjon i Norge
TD	0,688	Beregnet ved å bruke forskjellen mellom post- og pre-transplantasjon i Matza et al (26) på nyttevekten i generell populasjon: 0,73*(0,88/0,93)

Aldersjustering

Nyttevektene er aldersjustert i henhold til DMPs retningslinjer.

Nyttetap ved komplikasjoner

I den helseøkonomiske analysen har Vertex inkludert nyttetap for komplikasjoner. Verdiene er hentet fra eksterne kilder.

Tabell 16 Nyttetap ved komplikasjoner i Vertex sin grunnanalyse

Komplikasjon	Nyttetap	Kilde
Hjertesykdom	-0,11	Karnon et al 2012 (27). Kostnad-nytte-analyse av deferasiroks ved betatalassemi (UK perspektiv) hvor nyttevektene var hentet fra en longitudinell kohortstudie av Frydback et al 1993 (28)
Leversykdom	-0,11	Tsochatzis et al 2014 (29). Kostnad-nytte-analyse hepatitt C (UK perspektiv) hvor nyttevektene ved mild (0,77) og moderat (0,66) fibrose var hentet fra et al 2006 (30). Vertex har brukt forskjellen mellom mild og moderat fibrose.
Diabetes	-0,13	Karnon et al 2012 (se over)
Osteoporose	-0,08	Sawka et al. 2005 (31). En populasjonsbasert tverrsnittsstudie som undersøkte hvordan osteoporose påvirker helserelatert livskvalitet (HUI3) hos pasienter ≥65 år i Canada.
Hypogonadisme	-0,07	Antagelse, antatt halvparten av diabetes. Samme antagelse i Karnon et al 2012.

Nyttetap ved bivirkninger

Vertex har antatt et nyttetap knyttet til exa-cel behandling i det året transplantasjonen gjennomføres, samt nyttetap for infertilitet på grunn av den myeloablative kondisjoneringen. Det er også antatt et nyttetap for pasienter som får jernkelerende behandling ved subkutan/intravenøs infusjon.

Tabell 17 Nyttetap ved bivirkninger i Vertex sin grunnanalyse

Tilstand	Nyttetap	Kilde
Behandling med exa-cel i transplantasjonsåret	-0,11	Matza et al (26). Vertex har brukt forskjellen i helsenytte mellom pre-transplantasjon helsetilstand (0,73) og året med transplantasjon (0,62).
Jernkelerende behandling, infusjon	-0,10	Matza et al (26). Vertex har brukt forskjellen i helsenytte for pre-transplantasjon helsetilstand mellom hhv. oral jernkelerende behandling (0,73) og subkutan jernkelerende behandling (0,63).
Infertilitet	-0,06	Krol et al 2019 (32). En tverrsnittsstudie hos voksne i Nederland som ved hjelp av TTO estimerte nyttevekter for infertilitet og subfertilitet. Vertex har brukt forskjellen mellom helsenytte rapportert for generell helsetilstand (0,784) og primær subfertilitet (0,726).

Nyttetap for omsorgspersoner

Vertex antar i sin grunnanalyse at omsorgspersoner til pasienter ≤26 år opplever et nyttetap som er avhengig av pasientens transfusjonsstatus. I tillegg er det antatt at omsorgspersoner opplever et nyttetap når TDT-pasienten dør, og at dette nyttetapet vedvarer resten av tidshorisonten i modellen.

Tabell 18 Nyttetap for omsorgspersoner i Vertex sin grunnanalyse

Pasientens helsetilstand	Nyttetap omsorgsperson	Kilde
TI	0	Antagelse
TD	-0,03	Shah et al 2021 (11). Observasjonsstudie som undersøkte pasient- og pårørenderapporterte utfall ved TDT i UK.
Død	-0,05	Bradt et al 2020 (33). HTA-rapport om behandlinger ved sigdcellesykdom.

DMPs vurdering

Det er positivt at livskvalitetsdata er samlet inn direkte fra pasientene i den samme studien som undersøker effekt og sikkerhet av exa-cel ved TDT. DMP anerkjenner imidlertid at de høye EQ-5D-5L baselineverdiene i CLIMB-111 bidrar til en tak-effekt som gjør det vanskelig å måle eventuelle forbedringer i livskvalitet etter behandling med exa-cel. De høye verdiene samsvarer med det de medisinske fagekspertene observerer i klinisk praksis, nemlig at pasientene over tid har tilpasset seg sykdommen og lært å leve med den (adaptasjon). DMP er imidlertid ikke enig med Vertex i at EQ-5D ikke er et egnet verktøy til å måle helserelatert livskvalitet hos pasienter med TDT. Andre studier, som Vertex har identifisert i det systematiske litteratursøket, har målt helserelatert livskvalitet hos pasienter med TDT ved bruk av EQ-5D (se under).

Med verktøyene FACT-BMT for voksne og PedsQL for barn viste studieresultatene gradvis økende livskvalitet etter behandling med exa-cel. Resultatene av subjektive endepunkter i en åpen studie uten kontrollarm må imidlertid tolkes med forsiktighet.

Flere studier viser at pasienter med TDT har redusert helserelatert livskvalitet sammenlignet med normalbefolkningen (11, 34). Den reduserte livskvaliteten er knyttet både til behandlingsbyrde og til sykdomsrelaterte symptomer og komplikasjoner. Regelmessige blodtransfusjoner og tett monitorering er tidkrevende og kan påvirke deltakelse i arbeid, skole og daglige aktiviteter. Mange pasienter med TDT rapporterer symptomer som fatigue, smerter og tungpust. Livslang jernkelerende behandling, inkludert behandlingsrelaterte bivirkninger, kan også påvirke livskvaliteten negativt. TDT-relaterte komplikasjoner bidrar ytterligere til redusert livskvalitet og funksjonsnivå.

DMP forventer en forbedring i livskvaliteten for pasienter som går fra å være avhengige av regelmessige blodtransfusjoner til å bli transfusjonsfrie etter behandling med exa-cel. Transfusjonsfrihet vil innebære mindre tid på sykehus, mer tid til arbeid, utdanning og familie, samt muligheten til å redusere eller avslutte jernkelerende behandling. Dette vil også kunne redusere risikoen for komplikasjoner som følge av jernopphopning.

Nyttevekter for helsetilstandene

Vertex har brukt nyttevekter fra en vignettstudie i modellen, Matza et al (26). DMP mener det generelt er stor usikkerhet knyttet til nyttevekter basert på vignettstudier. Slike nyttevekter representerer preferanser for en spesifikk helsetilstand, heller enn erfaringen fra den faktiske pasientgruppen. Hvordan pasienter opplever en helsetilstand vil variere, og dette er vanskelig å fange opp i en vignettbeskrivelse. Det er derfor usikkert i hvilken grad nyttevekter fra vignettstudier samsvarer med nyttevekter som er samlet inn direkte fra pasientene ved bruk av generiske preferansebaserte måleinstrumenter.

Hvis EQ-5D data fra den aktuelle kliniske studien ikke kan brukes, er EQ-5D data fra eksterne kilder identifisert ved et systematisk litteratursøk å foretrekke framfor vignettstudier ifølge DMPs retningslinjer.

I et systematisk litteratursøk identifiserte Vertex 16 studier, i tillegg til CLIMB-111/131, som rapporterte HRQoL hos pasienter med TDT. DMP har gjennomgått studiene som rapporterte HRQoL ved bruk av EQ-5D, og vurderer at Shah et al 2021 (11) er mest relevant av de kildene Vertex har identifisert. Dette er en tverrsnittsundersøkelse som inkluderte 165 pediatriske og voksne pasienter med TDT ved ni NHS-sentre i Storbritannia.

DMP har vurdert i hvilken grad pasientene i Shah et al 2021 er representative for studiepopulasjonen i CLIMB-111/131, og pasientene som er aktuelle for exa-cel i norsk klinisk praksis:

- **Demografiske karakteristika:** I Shah-studien var median alder 24 år, 50 % var menn og 70 % hadde asiatisk bakgrunn (Pakistan, Bangladesh, India eller blandet), og dette stemmer godt overens med studiepasientene i CLIMB-111/131 og aktuell populasjon i Norge.
- **Transfusjonsbyrde**: I løpet av en gjennomsnittlig observasjonsperiode på 4,7 (±0,7) år i Shah et al, hadde pasientene i gjennomsnitt 13,7 (±3,2) transfusjonsepisoder/år. Gjennomsnittlig blodvolum var 175,5 (±57,5) ml/kg/år. Dette er noe lavere transfusjonsbyrde enn i CLIMB-111/131 (median 16,5 transfusjonsepisoder/år og 211 ml/kg/år) og i norsk klinisk praksis (om lag 20 transfusjonsepisoder/år). Hb-nivå før transfusjon var i gjennomsnitt 10 g/dl i Shah et al, og dette er i tråd med målet i klinisk praksis om å opprettholde Hb-nivået før transfusjon på 9–10 g/dl. Det er mangelfull dokumentasjon på sammenhengen mellom transfusjonsbyrde og helserelatert livskvalitet. DMP mener imidlertid at det er rimelig å anta at hyppigere blodtransfusjoner, med tilhørende tidsbruk, ubehag og risiko for komplikasjoner, vil ha en negativ innvirkning på pasientens livskvalitet.
- **Jernkelerende behandling:** Alle pasientene i Shah-studien brukte ≥1 jernkelerende legemiddel i løpet av observasjonsperioden: DFX (58 %), DFO (14 %), DFP (7 %) og kombinasjonsbehandling (21 %), herunder DFP+DFO (11 %), DFX+DFP (5 %) og DFX+DFO (5 %). Totalt 28 % av pasientene hadde minst én bivirkning av jernkelerende behandling. I CLIMB-111/131 mangler det informasjon om bruk av jernkelerende behandling ved baseline. Når det gjelder bruk av jernkelerende legemidler i norsk klinisk praksis, har DMP fått informasjon fra de medisinske fagekspertene, se kapittel 3.5. Alle pasienter som er aktuelle for behandling med exa-cel får jernkelerende behandling i Norge, slik det også var i Shah et al 2021. Det er særlig bruk av orale (DFX og DFP) versus subkutane/intravenøse (DFO) jernkelerende legemidler som kan ha betydning for pasientens behandlingsbyrde og livskvalitet. I Shah-studien var det 30 % av pasientene som brukte DFO, og dette stemmer godt overens med andelen på 34 % som DMP legger til grunn i hovedanalysen, basert på innspill fra de medisinske fagekspertene.
- **Komplikasjoner:** I Shah-studien var data om komorbiditeter tilgjengelig for 156 av pasientene, og av disse hadde 69 % ≥1 komorbiditet. De vanligste komorbiditetene, som var antatt å være TDT-relaterte, var hypogonadotrop hypogonadisme (20 %), splenektomi (20 %), hjertesykdom (17 %), osteoporose (14 %), diabetes (13 %), hepatitt (10 %), osteopeni (8 %), hypogonadisme (7 %), veksthemming (6 %) og jernoverskudd i lever (4 %). I CLIMB-111/131 mangler det informasjon om forekomst av komplikasjoner hos studiepasientene.

Oppsummert vurderer DMP at pasientene i Shah et al 2021 ser ut til å være forholdsvis representative for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene vurderer også at data fra Storbritannia for pasienter med TDT generelt er representative for norsk klinisk praksis. DMP legger derfor til grunn livskvalitetsdata fra Shah et al 2021 i den helseøkonomiske analysen, i stedet for vignettstudien av Matza som Vertex har brukt i sin grunnanalyse.

I Shah et al var gjennomsnittlig EQ-5D-3L nytteverdi hos pasienter ≥16 år (n = 94) 0,69 (±0,33). Den aldersvektede nytteverdien for UK generell populasjon er 0,91. Nyttetapet er dermed 24 % for TDT-populasjonen sammenlignet med generell populasjon.

DMP legger til grunn at pasienter i transfusjonsfri helsetilstand (TI) har samme livskvalitet som den generelle befolkningen i Norge på samme alder (0,88), slik Vertex har gjort i sin grunnanalyse. For å estimere nyttevekten i transfusjonsavhengig helsetilstand (TD), legger DMP til grunn nyttetapet rapportert i Shah et al (24 %).

Tabell 19 Nyttevekter for helsetilstandene i DMPs hovedanalyse

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
TI	0,877	Samme som i grunnanalysen til Vertex. Lik generell populasjon i Norge
TD	0,667	Beregnet ved å bruke forskjellen i EQ-5D-3L nytteverdi mellom TDT og generell populasjon i Shah et al 2021 på nyttevekten i generell norsk populasjon: 0,877 – 24 %.

Nyttetap ved komplikasjoner
Flertallet av studiepasientene i Shah et al 2021 hadde ≥1 TDT-relaterte komorbiditeter, og redusert livskvalitet på grunn av disse komorbiditetene vil inngå i EQ-5D-3L nytteverdiene som ble målt i studien. For å unngå dobbelttelling utelater derfor DMP det ekstra nyttetapet knyttet til komplikasjoner som Vertex har inkludert i sin grunnanalyse.

Startalder i DMPs hovedanalyse er 18 år, mens av pasientene >18 år i Shah et al 2021, var 32 % over 40 år. Jo eldre pasienter med TDT er, jo høyere er risikoen for komplikasjoner. Det betyr at forekomsten av komplikasjoner rapportert i Shah et al 2021 sannsynligvis er for høy til å være representativ for pasienten i starten av tidshorisonten i modellen, og for lav i slutten av tidshorisonten. DMP vurderer imidlertid at aldersspennet i Shah et al 2021 ser ut til å være dekkende for aldersspennet i komparatorarmen i modellen, og at nyttevekten derfor kan antas å være representativ for et gjennomsnitt over tid.

Nyttetap ved bivirkninger
Vertex har lagt til grunn et absolutt nyttetap på 0,11 knyttet til exa-cel behandling i det året transplantasjonen gjennomføres. Estimatet er hentet fra vignettstudien til Matza et al (26). Det oppgitte estimatet anvendes additivt, mens et relativt estimat på 15 % er mer anvendelig, da nytteverdien for grunntilstanden i Matza et al (0,73) er såpass forskjellig fra den som legges til grunn i analysen (0,67). Dette fører til en liten nedjustering av nyttetapet til 0,10 i behandlingsåret. Nyttetapet under transplantasjonsåret fremstår rimelig, men kan kun anses som et grovt estimat, uten godt empirisk grunnlag.

Vertex har lagt til grunn et nyttetap på grunn av infertilitet i exa-cel armen, basert på en vignettstudie av Krol et al (32). Pasientene får tilbud om fertilitetsbevarende behandling i forkant av busulfan-kondisjonering (se kapittel 3.6.1.3), og vil i stor grad fortsatt ha mulighet til å få egne barn. DMP vurderer derfor at det ikke er grunnlag for å anta et vedvarende nyttetap på 0,06 over flere år for en stor andel av pasientene i exa-cel-armen, slik Vertex har gjort. DMP utelater derfor det ekstra nyttetapet for infertilitet.

Alle studiepasientene i Shah et al 2021 brukte jernkelerende behandling, og andelen som fikk intravenøs jernkelerende behandling er sammenlignbar med andelen i norsk klinisk praksis. Redusert livskvalitet på grunn av jernkelerende behandling vil inngå i EQ-5D-3L nytteverdiene som ble målt i Shah et al 2021. For å unngå dobbelttelling utelater derfor DMP det ekstra nyttetapet for pasienter som får jernkelerende behandling ved subkutan/intravenøs infusjon som Vertex har inkludert i sin grunnanalyse.

Nyttetap for omsorgspersoner
DMP utelater nyttetap for omsorgspersoner fra egen hovedanalyse. Inkludering av nyttetap for omsorgspersoner er primært relevant når pasienten er et barn, mens pasientens alder ved modellstart i DMPs hovedanalyse er 18 år.

Når pasienten dør har Vertex inkludert et nyttetap for pårørende som vedvarer resten av tidshorisonten i modellen. DMP har utelatt dette fra egen hovedanalyse. Ifølge DMPs retningslinjer bør effekten av forlenget levetid hos pasienten på pårørendes helserelaterte livskvalitet ikke inkluderes, av etiske og metodologiske grunner.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP har endret nyttevekter for helsetilstandene, ved å bruke EQ-5D data fra litteraturen i stedet for nyttevekter fra en vignettstudie. For transfusjonsfri helsetilstand (TI) har DMP, i likhet med Vertex, antatt samme livskvalitet som den generelle befolkningen i Norge på samme alder (0,88). For transfusjonsavhengig helsetilstand (TD) er nyttevekt endret fra 0,69 til 0,67. DMP har samtidig utelatt nyttetap knyttet til komplikasjoner og bivirkninger av jernkelerende behandling, og vurderer at dette inngår i nyttevektene for TD-helsetilstanden. I exa-cel-armen har DMP utelatt nyttetap for infertilitet og korrigert nyttetapet i transplantasjonsåret. Nyttetap for omsorgspersoner er også utelatt, både for pasienter ≤26 år og når pasienten dør.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon

Legemiddelprisene i Vertex sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever.

Tabell 20. Legemiddelkostnader for intervensjon i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Kostnad (NOK)	
Exa-cel (Casgevy)	24 038 686	Hvert pasientspesifikt hetteglass med Casgevy inneholder exa-cel ved en partiavhengig konsentrasjon av genmodifisert autolog CD34+-celleanriket populasjon. Legemidlet er pakket i ett eller flere hetteglass som til sammen inneholder en infusjonsvæske, dispersjon 413 × 10^6 celler/ml levedyktig CD34+ celleanriket populasjon suspendert i en kryokonserveringsløsning.

3.7.2 Andre kostnader for intervensjon

Innsendt dokumentasjon

I tillegg til legemiddelkostnaden for exa-cel, inngår kostnader for følgende trinn i behandlingen:

1. Mobilisering og aferese
2. Myeloablativ kondisjonering
3. Transplantasjon (exa-cel infusjon)
4. Oppfølging etter transplantasjon

Alle kostnadene for trinn 1, 2 og 3 er inkludert i den første modellsyklusen.

Mobilisering og aferese

Kostnaden for mobilisering og aferese har Vertex estimert til om lag 447 000 kroner. Dette inkluderer kostnader for kolonistimulerende faktor (G-CSF) og pleriksafor til mobilisering, samt kostnader for

høsting av stamceller (DRG 481P Allogen stamcelletransplantasjon, dagkirurgisk behandling). Vertex har tatt utgangspunkt i protokollen for CLIMB-111 for å estimere disse kostnadene. Det antas at pasienter i gjennomsnitt gjennomgår 2,4 mobiliserings- og aferesesykluser for å høste et tilstrekkelig antall blodstamceller.

I den helseøkonomiske modellen er det kun pasienter behandlet med exa-cel som modelleres, men kostnader for mobilisering og aferese (trinn 1) er også inkludert for 5 % pasienter ikke mottar exa-cel. Dette er i tråd med andel pasienter som startet mobilisering i CLIMB-111, men som trakk seg før exa-cel-infusjon.

Myeloablativ kondisjonering
Kostnaden for myeloablativ kondisjonering har Vertex estimert til om lag 85 000 kroner. Dette inkluderer kostnader for busulfan i tråd med protokollen i CLIMB-111, 2 ekstra blodtransfusjoner og helsepersonellressurser.

Cellegiftbehandling med busulfan kan føre til langvarig eller permanent infertilitet, og Vertex har tatt med kostnader for fertilitetsbevarende behandling i analysen, basert på kostnaden for nedfrysing av egg på privat klinikk (uavhengig av pasientens kjønn).

Transplantasjon (exa-cel infusjon)
I tillegg til legemiddelkostnaden, medfører exa-cel infusjon kostnader knyttet til selve transplantasjonen. Dette antas av Vertex å være dekket av DRG 481A Annen stamcelletransplantasjon, som er om lag 290 000 kroner med 2025-satser.

Oppfølging etter transplantasjon
Etter behandlingen antas det at pasienter følges opp regelmessig i 15 år i henhold til studieprotokollen i CLIMB-111/131, men med avtagende frekvens.

I behandlingsfasen (12 måneder) inkluderes kostnader for blodtransfusjoner, tilsvarende en kostnad på om lag 550 000 kroner, og jernfjernende behandling tilsvarende en kostnad på om lag 146 000 kroner. I løpet av de neste 24 månedene antas det at pasienter gradvis oppnår et normalt jernnivå i blodet. I perioden med jernnormalisering antas det at 90 % av pasientene behandles med flebotomi for å redusere jernoverskuddet, mens 10 % behandles med jernkelerende legemidler. Flebotomi og jernkelerende legemidler i denne perioden antas å koste om lag 3 400 kroner i måneden. Kostnaden antas som en fast størrelse i 2 år.

DMPs vurdering
Det er betydelig usikkerhet i estimatene som ligger til grunn for kostnadene ved behandling med exa-cel, primært bruken av DRG-koder som ikke er for denne typen behandling eller diagnose.

I innsendt dokumentasjon bruker Vertex DRG-vekt for allogen stamcelletransplantasjon, dagkirurgisk behandling (DRG 481P) som grunnlag for kostnader tilknyttet aferese, kontroll og nedfrysing av stamceller. Dette er ikke en relevant DRG-kode, men kan under tvil regnes som et rimelig estimat/proxy for den aktuelle prosedyren. DRG-vekten oppdateres med gjeldende 2026-satser i DMPs hovedanalyse. DMP legger til grunn at pasienter i gjennomsnitt gjennomgår 1,3 mobiliserings- og aferesesykluser for å høste et tilstrekkelig antall blodstamceller, slik det ble observert i CLIMB-111 (se kapittel 3.4).

Kostnad for transplantasjonen (exa-cel infusjon) er i innsendt dokumentasjon basert på DRG 481A - Annen stamcelletransplantasjon, med en verdi på 290 000 kroner med 2025-satser. Gitt at varighet av sykehusinnleggelse etter exa-cel infusjon var median 39 dager (spenn: 23-110 dager) i CLIMB-111 (35), fremstår dette tallet lavt. I tillegg skal pasienten gjennomføre myeloablativ kondisjonering med busulfan, som ble administrert over 4 etterfølgende dager i CLIMB-111 og skal avsluttes minst 48 timer før exa-cel infusjon (totalt minst 6 dager). I snitt må pasienter trolig innlegges 5-6 uker for selve behandlingen. Et gjennomsnittlig liggedøgn kostet 26 000 kroner i 2024 (36), som for 5-6 uker tilsvarer en kostnad på 1,2 millioner kroner. Kostnadsvekten for DRG-koden 481B - Allogen

stamcelletransplantasjon >17 år tilsvarer en kostnad på om lag 1 380 000 kroner med 2026-satser. Antall dager på sykehus i CLIMB-111 er sammenlignbart med estimater for allogen stamcelletransplantasjon ved TDT (37, 38). Allogen stamcelletransplantasjon kan ha tilleggsutfordringer med graft-versus-host-sykdom (avstøtning), som kan gjøre kostnadsestimatet noe høyt for en autolog stamcelletransplantasjon med exa-cel. DMP mener likevel at DRG-koden for allogen stamcelletransplantasjon fremstår som et rimeligere kostnadsestimat, gitt forventet liggetid, enn kostnaden for DRG 481A Annen stamcelletransplantasjon. DMP legger dette til grunn i hovedanalysen.

I DMPs hovedanalyse inkluderes kostnader for blodtransfusjoner i behandlingsfasen (12 måneder), tilsvarende en kostnad på om lag 395 000 kroner, og jernkelerende behandling tilsvarende en kostnad på om lag 110 000 kroner. I løpet av de neste 60 månedene antas det at pasienter gradvis oppnår et normalt jernnivå i blodet (kapittel 3.6.1.2). I perioden med jernnormalisering antas det at 90 % av pasientene behandles med flebotomi for å redusere jernoverskuddet, mens 10 % behandles med jernkelerende legemidler. Flebotomi og jernkelerende legemidler i denne perioden antas å koste om lag 3 200 kroner i måneden. Kostnaden for jernkelerende legemidler/flebotomi etter behandling med exa-cel antas å reduseres med en konstant rate i løpet av jernnormaliseringsfasen (5 år) i DMPs hovedanalyse.

Når det gjelder kostnader for infertilitet, legger DMP til grunn at alle pasienter får fertilitetsbevarende behandling før busulfan-kondisjonering i exa-cel-armen (se kapittel 3.6.1.3). For kostnader til lagring av egg/sæd i påfølgende år, legger DMP til grunn at dette vil være aktuelt for andelen pasienter som blir infertile, anslått til 62,5 % (se kapittel 3.6.1.3). Kostnadene knyttet til infertilitet i Vertex sin grunnanalyse er basert på prisen for nedfrysing av egg ved privat klinikk. DMP vurderer at dette trolig overvurderer kostnaden, men har ikke funnet gode estimater for kostnader til fertilitetsbevarende behandling i den offentlige helsetjenesten. DMP har derfor tatt utgangspunkt i prislister for det private, men skjønnsmessig redusert kostnadene med 50 %, for å fjerne krav om dekning av profittmarginer og andre kostnader som ikke finnes i det offentlige. For menn koster nedfrysing av sæd om lag 5 000 kroner ved privat klinikk. I DMPs analyse er kostnaden satt til 2 500 kroner, med en årlig lagringskostnad på 500 kroner. For kvinner koster uttak av egg om lag 30 000 kroner (ekskludert legemidler). I DMPs analyse er denne kostnaden satt til 15 000 kroner. I tillegg kommer legemiddelkostnader på om lag 20 000 kroner til modning av egg, samt en årlig lagringskostnad på 1 000 kroner. Samlet gir dette en kostnad på om lag 22 000 kroner (diskontert) per pasient i exa-cel-armen. Kostnader for pasienter som senere kan få behov for kunstig befruktning er ikke inkludert, verken i innsendt analyse fra Vertex eller i DMPs analyse. Overordnet utgjør kostnaden ved fertilitetsbevarende behandling en svært liten andel av de totale kostnadene.

Inkluderte legemiddelkostnader anses som rimelige, og legges til grunn i DMPs hovedanalyse.

DMPs konklusjon om intervensjonskostnader

DMP tar utgangspunkt i kostnadene som er lagt til grunn i innsendt dokumentasjon fra Vertex, men endrer kostnadene for aferese, transplantasjon (exa-cel infusjon), fertilitetsbevarende behandling og jernfjernende behandling. DRG-vekten brukt for aferese er oppdatert med gjeldende satser for 2026. Transplantasjonskostnaden er endret fra DRG 481A - Annen stamcelletransplantasjon (om lag 290 000 kroner, 2025-sats) til DRG 481B - Allogen stamcelletransplantasjon >17 år (om lag 1 380 000 kroner, 2026-sats), begrunnet med at data fra CLIMB-111 indikerer at pasientene i gjennomsnitt vil være innlagt på sykehus i 5-6 uker i forbindelse med behandlingen. Kostnaden for fertilitetsbevarende behandling er skjønnsmessig nedjustert fra prisnivået i private klinikker til et anslått nivå i den offentlige helsetjenesten. Kostnaden for jernkelerende legemidler/flebotomi etter behandling med exa-cel reduseres med en konstant rate i løpet av jernnormaliseringsfasen (5 år).

3.7.3 Kostnader forbundet med transfusjonsavhengig betatalassemi (SoC)

Innsendt dokumentasjon

Blodtransfusjoner
For pasienter med TDT er en betydelig del av kostnaden tilknyttet hyppige transfusjon av røde blodceller. I innsendt dokumentasjon antar Vertex at pasientene i snitt får 18 transfusjoner årlig, eller om lag hver 3. uke. Kostnaden for selve transfusjonen antas dekket av DRG 816 Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer, mens kostnaden for selve blodproduktet (leukocyttredusert erytrocyttkonsentrat i SAGMAN-løsning) kommer i tillegg. Hver enhet blodprodukt antas å koste 6 130 kroner, og en pasient antas å trenge 3-4 enheter per transfusjon. I snitt antas det at blodtransfusjoner koster om lag 43 000 kroner i måneden per pasient.

Jernkelerende behandling
Implementering av jernkelerende legemidler i Vertex sin grunnanalyse, med fordeling mellom de ulike regimene og doseringer, er beskrevet i kapittel 3.5. Kostnaden for jernkelerende behandling er estimert til om lag 13 000 kroner (AUP u/mva) i måneden per pasient.

Monitorering og oppfølging
Det antas at pasienter med TDT har kostnader knyttet til monitorering av blodverdier, samt monitorering av jernavleiring i lever og hjerte og av retinopati. Samlet antas dette i gjennomsnitt å utgjøre om lag 3 500 kroner i måneden. Kostnaden for monitorering er basert på prislister fra private leverandører. Den største andelen av kostnadene relatert til monitorering og oppfølging er knyttet til blodprøvetaking i forkant av transfusjoner, som skjer hyppig.

Vertex har også inkludert tids- og reisekostnader for pasientene tilknyttet behandling av sykdommen, som utgjør om lag 4 000 kroner per måned for pasienter med TDT.

DMPs vurdering

Blodtransfusjoner
Som tidligere beskrevet endrer DMP antall enheter blod pasientene mottar, fra 63 enheter/år til 48 enheter/år (kapittel 3.5). I innsendt dokumentasjon antar Vertex 18 transfusjoner per år, med 3,5 enheter per transfusjon, mens DMP antar 20 transfusjoner per år, med 2,4 enheter per transfusjon.

For å estimere kostnaden for blodtransfusjon, har DMP fått innspill fra Blodbanken i Oslo. Prisen for ett erytrocyttkonsentrat ved Oslo universitetssykehus (OUS) er oppgitt til 2 060 kroner. Det er vurdert som lite sannsynlig at dagens pris er overestimert. For pasienter med TDT og SCD tilkommer ofte betydelige ekstrakostnader utover grunnprisen for selve erytrocyttkonsentratet. Disse pasientene får som regel blod som er mer omfattende typelikt enn standard ABO/RhD/K-matching, for å forebygge dannelse av blodtypeantistoffer eller for å sikre kompatibilitet dersom antistoffer allerede er påvist. Når det er behov for antigennegative enheter utover ABO/RhD/K, beregnes et tillegg på 270 kroner per antigen per erytrocyttkonsentrat.

Kostnaden ovenfor inkluderer ikke arbeidsinnsatsen knyttet til å fremskaffe blodproduktet. For pasienter med TDT, og særlig SCD, kan det kreve betydelige ressurser å skaffe egnet blod. Dette kan blant annet omfatte søk etter egnede givere, kontakt med og oppfølging av givere, laboratorielogistikk, utvidet typing av givere og håndtering av særskilte krav til blodets alder. Mange av pasientene har dessuten sjeldne antigenkombinasjoner, noe som ytterligere øker kompleksiteten og ressursbruken. Det er anslått at denne oppgaven i én seksjon kan utgjøre omtrent ett årsverk for spesialbioingeniør. Fordelt på antall aktuelle enheter tilsvarer dette et tillegg på om lag 800–1 000 kroner per

erytrocyttkonsentrat. Samlet kan kostnaden dermed nærme seg 5 000 kroner per enhet for denne pasientgruppen. DMP har brukt denne kostnaden i hovedanalysen.

Samlet reduserer dette den estimerte kostnaden per måned, til om lag 31 700 kroner.

Jernkelerende legemidler
DMP justerer fordelingen mellom de ulike legemiddelregimene i tråd med innspill fra de medisinske fagekspertene, se kapittel 3.5. DMP endrer også behandlingsetterlevelse fra 100 % til 90 % (kapittel 3.5).

Monitorering og oppfølging
Kostnadene inkludert i innsendt dokumentasjon vurderes i helhet som rimelige, men kostnaden for monitorering av sykdommen reduseres noe i DMPs analyse, til om lag 3 000 kroner i måneden. Endringen er basert på satsene i poliklinikkforskriften, og at disse satsene og egenandelen skal dekke om lag 40 % av de reelle utgiftene.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med transfusjonsavhengig betatalassemi

DMP tar utgangspunkt i kostnadene som er lagt til grunn i innsendt dokumentasjon fra Vertex, men endrer enhetsprisen for blod og kostnadene for monitorering og oppfølging. Enhetsprisen for blod er endret fra 6 130 kroner til 5 000 kroner, basert på anslag fra norsk klinisk praksis. Kostnadene for monitorering og oppfølging er nedjustert fra om lag 4 000 kroner/måned, basert på prislister fra private leverandører, til om lag 3 000 kroner/måned, basert på satsene i poliklinikkforskriften.

3.7.4 Kostnader for komplikasjoner

Innsendt dokumentasjon
For pasienter i SoC-armen, antar Vertex en økt risiko for å utvikle komplikasjoner, basert på jernnivå og transfusjonsstatus, se kapittel 3.6.1.3. Kardiovaskulære komplikasjoner, leverkomplikasjoner, osteoporose, diabetes og hypogonadisme er inkludert. Kostnad per måned for hver av komplikasjonene, som Vertex har antatt i innsendt modell, er vist i tabellen under.

Tabell 21 Kostnader for komplikasjoner

Complication	Monthly cost	
Cardiac complications (year 1; monthly)	5 119 kr	DRG 2025 Code 121 Sirk.sykdom m/ AMI og kardiov komplik i live etter 4 dager fordelt over 12 måneder
Cardiac complications (year 2+; monthly)	5 119 kr	Assumed to be the same as year one
Liver complications (year 1; monthly)	5 405 kr	DRG 2025 Code 205 Leversykdom ekskl ondartede/cirrhose/alkoholutløste m/bk fordelt over 12 måneder
Liver complications (year 2+; monthly)	201 kr	Assumed to be the same cost as 2 physican visits per year
Osteoporosis (year 1; monthly)	1 578 kr	DRG 2025 Code 908H Poliklinisk konsultasjon vedr osteoporose
Osteoporosis (year 2+; monthly)	1 578 kr	DRG 2025 Code 908H Poliklinisk konsultasjon vedr osteoporose

Diabetes (year 1; monthly)	2 013 kr	DRG 2025 Code 910A Poliklinisk konsultasjon vedrørende diabetes mellitus
Diabetes (year 2+; monthly)	2 013 kr	Assumed to be the same as year one
Hypogonadism (year 1; monthly)	201 kr	Assumed to be the same cost as 2 physican visits per year
Hypogonadism (year 2+; monthly)	201 kr	Assumed to be the same cost as 2 physican visits per year

Vertex har inkludert en engangskostnad ved død, på 68 000 kroner.

DMPs vurdering

DRG-kodene brukt i innsendt dokumentasjon fra Vertex gir trolig ikke presise estimater på de månedlige kostnadene for pasienter som opplever komplikasjoner av jernoverskudd, og må anses som grove approksimasjoner. Selv om kildene til estimatene er upresise, vurderer DMP at kostnadene kan være rimelige som månedlige gjennomsnitt.

Justering av kostnadene for komplikasjoner påvirker i liten grad resultatene av den helseøkonomiske analysen, og DMP har derfor ikke vurdert Vertex sine antakelser om komplikasjonskostnader ytterligere. DMP benytter de samme anslagene som Vertex, men presiserer at disse estimatene ikke kan gjenbrukes i andre metodevurderinger uten en grundig vurdering.

DMP endrer engangskostnad ved død til 82 665 kroner, i henhold til DMPs enhetskostnadsdatabase.

DMPs konklusjon om kostnader for komplikasjoner

DMP legger til grunn det samme som Vertex, men oppdaterer kostnaden ved død.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 22. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets oppdaterte grunnanalyse (29.04.2026). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Exa-cel	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	25 948 000	18 211 000	7 736 000
Totale QALY Totale leveår	20,17 24,09	9,95 21,85	10,22 2,24
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	756 990 3 452 000		

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Vertex sin analyse bortsett fra følgende:

- Jernnormaliseringsfasen etter behandling med exa-cel er endret fra 2 år til 5 år etter transfusjonsfrihet, basert på data fra CLIMB-111/131 og HSCT-studier.
- Gjennomsnittlig levealder er endret fra 68 år til 55 år for pasienter behandlet med SoC (SMR for TD endret fra 5 til 17), og fra 83 år til 76 år for pasienter behandlet med exa-cel (SMR for TI endret fra 1 til 2).
- Nyttevekt for transfusjonsavhengig helsetilstand (TD) er endret fra 0,69 til 0,67 basert på EQ-5D-data fra litteraturen i stedet for vignettstudie.
- Nyttetap for komplikasjoner er utelatt fordi det antas å inngå i nyttevekt for TD-helsetilstanden.
- Nyttetap for bivirkninger av jernkelerende behandling er utelatt fordi det antas å inngå i nyttevekt for TD-helsetilstanden.
- Nyttetap for omsorgspersoner er utelatt, både for pasienter ≤26 år og når pasienten dør.
- Nyttetap ved infertilitet som følge av busulfan-kondisjonering i exa-cel armen er utelatt siden pasientene tilbys lagring av egg/sæd i forkant av behandlingen.
- Kostnader for exa-cel:
    - Antall mobiliserings- og aferesesykluser er endret fra 2,4 til 1,3, i tråd med data fra CLIMB-111.
    - Kostnad for transplantasjon (exa-cel infusjon) er endret fra DRG 481A - Annen stamcelletransplantasjon (om lag 290 000 NOK, 2025-sats) til DRG 481B - Allogen stamcelletransplantasjon >17 år (om lag 1 380 000 NOK, 2026-sats), begrunnet med at data fra CLIMB-111 indikerer at pasientene i gjennomsnitt vil være innlagt på sykehus i 5-6 uker i forbindelse med behandlingen.
    - Fertilitetsbevarende behandling tilbys alle pasientene, siden det er høy risiko for infertilitet etter busulfan-kondisjonering.

  - Andelen som blir infertile er økt til 62,5 %, basert på den samme kilden som Vertex har brukt, men med korrigert beregning. For disse pasienten er det lagt inn kostnader for lagring av egg/sæd.
  - Kostnaden for fertilitetsbevarende behandling er skjønnsmessig nedjustert fra prisnivået i private klinikker til et anslått nivå i den offentlige helsetjenesten.
  - Kostnaden for jernkelerende legemidler/flebotomi reduseres med en konstant rate i løpet av jernnormaliseringsfasen (5 år).
- Kostnader for SoC:
  - Blodtransfusjoner er endret fra 18 transfusjoner per år med 3,5 enheter per transfusjon, til 20 transfusjoner per år med 2,4 enheter per transfusjon, i tråd med innspill fra de medisinske fagekspertene.
  - Kostnad for blod er endret fra 6 130 NOK/enhet til 5 000 NOK/enhet, basert på anslag fra norsk klinisk praksis.
  - Jernkelerende legemidler: fordelingen mellom legemiddelregimene er justert i tråd med innspill fra de medisinske fagekspertene.
  - Jernkelerende legemidler: behandlingsetterlevelse (adherence) er endret fra 100 % til 90 % basert på innspill fra de medisinske fagekspertene og en systematisk oversiktsartikkel.
  - Kostnader for monitorering og oppfølging er endret fra om lag 4 000 NOK/måned til om lag 3 000 NOK/måned, basert på satsene i poliklinikkforskriften.
- Engangskostnad ved død er endret i henhold til DMPs enhetskostnadsdatabase

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 23. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Exa-cel	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**26 552 838**	**12 310 113**	**14 242 725**
Exa-cel	**24 038 686**	**0**	**24 038 686**
*Pre-transplantasjonskostnader **	*303 936*	*0*	*303 936*
Øvrige intervensjonskostnader	*1 419 781*	*0*	*1 419 781*
Blodtransfusjoner	*394 132*	*7 167 752*	*-6 773 620*
ICT og flebotomi	*202 076*	*3 036 190*	*-2 834 114*
Komplikasjoner ved jernoverskudd	*94 642*	*483 667*	*-389 024*
Sykdomsmonitorering	*37 463*	*681 306*	*-643 843*
Bivirkninger	*0*	*3 123*	*-3 123*
Reise- og tidskostnader	*50 268*	*914 182*	*-863 914*
Øvrige kostnader	*11 854*	*23 893*	*-12 039*
Totale QALY	**19,95**	**11,69**	**8,27**
Totale leveår	**23,16**	**18,84**	**4,32**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	**1 722 876**		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	**3 296 612**		

** inkl. fertilitetsbevarende behandling*

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Gitt tilstandens sjeldenhet, er det naturligvis en del usikkerhet i modelleringen av sykdommens og pasientenes forløp over et livstidsperspektiv.

Det er ikke tvil om at denne pasientgruppen har betydelig nedsatt livskvalitet og forkortet levetid, og at dagens standardbehandling er svært ressurskrevende. Det er imidlertid betydelig usikkerhet i presisjonen av estimatene som ligger til grunn. De største kostnadsdriverne i den helseøkonomiske modellen for dagens standardbehandling er blodtransfusjoner og behandling av jernoverskudd. Det er imidlertid begrenset usikkerhet i hvor effektiv behandlingen med exa-cel vil være i å redusere eller forhindre disse kostnadene, da resultatene fra studiene er overbevisende og tilsier at man kan forvente kurasjon hos de aller fleste pasientene.

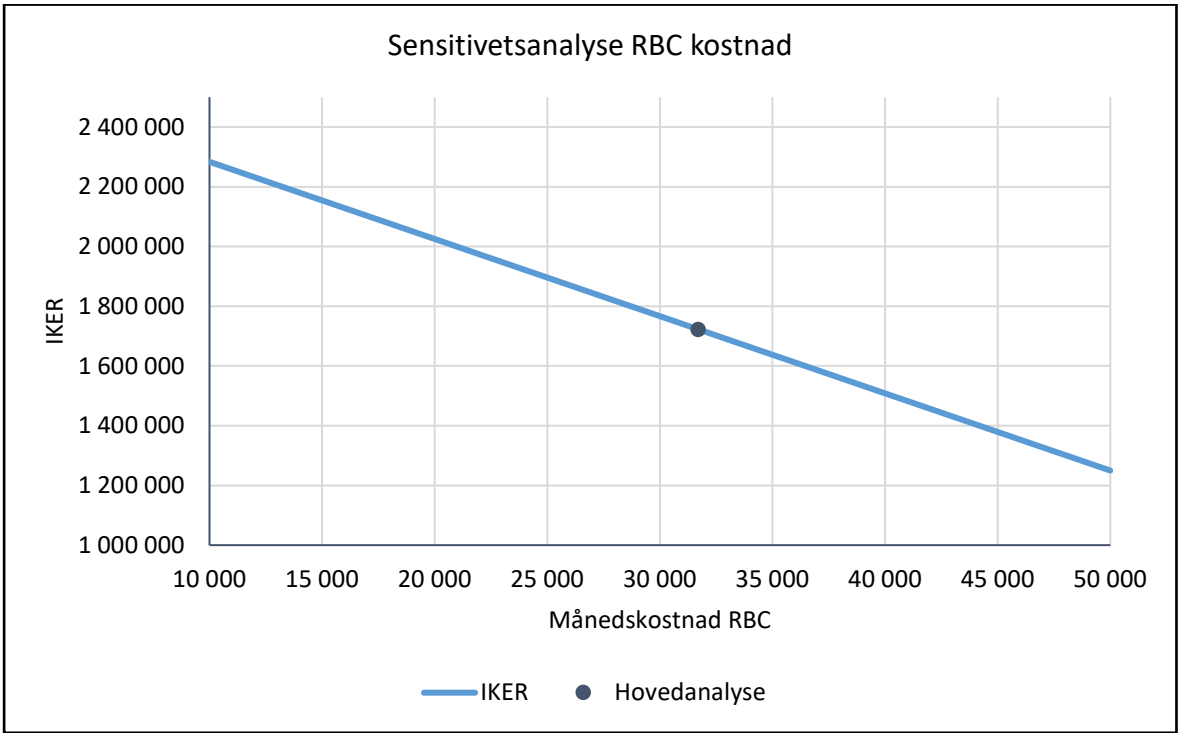
Overordnet er IKER lite sensitiv for små endringer i modellens forutsetninger. Kostnadsbesparelser tilknyttet blodtransfusjoner er forventet å være store, og QALY-gevinsten er forventet å være stor.

Sensitivitetsanalyser

Til tross for at IKER kan endre seg med flere hundre tusen ved rimelige endringer innen plausible intervaller, er det ingen enkeltparametere som alene er ekstremt utslagsgivende på IKER. Usikre estimater i kombinasjon kan imidlertid produsere IKER som er betydelig høyere og lavere enn enveis-sensitivitetsanalysene under tilsier.

Kostnader for blodtransfusjoner

Gitt at den største kostnaden med dagens behandling er tilknyttet blodtransfusjoner, og at behandling med exa-cel fjerner behovet for disse kostbare blodtransfusjonene, blir analysen noe sensitiv for de samlede kostnadene for blodtransfusjoner. I DMPs hovedanalyse legges det til grunn en månedlig kostnad på om lag 28 300 kroner for blodtransfusjoner alene, ikke inkludert kostnader for blodprøvetaking i forkant eller reise- og tidskostnader for pasienten.

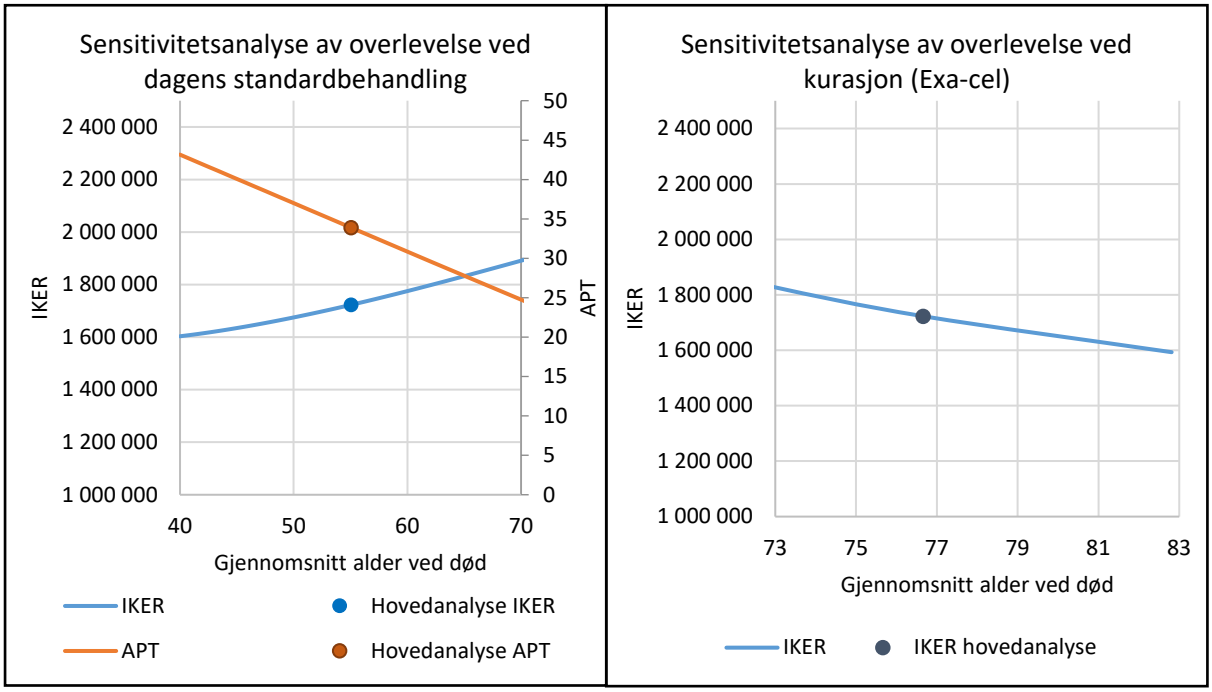


Figur 11. Sensitivitetsanalyse av kostnader tilknyttet blodtransfusjoner

Overlevelse ved dagens standardbehandling og med exa-cel

Det er stor usikkerhet om forventet levealder hos pasienter med TDT med dagens standardbehandling, se kapittel 3.6.1.4. I hovedanalysen har DMP lagt til grunn en forventet gjennomsnittlig levealder på 55 år.

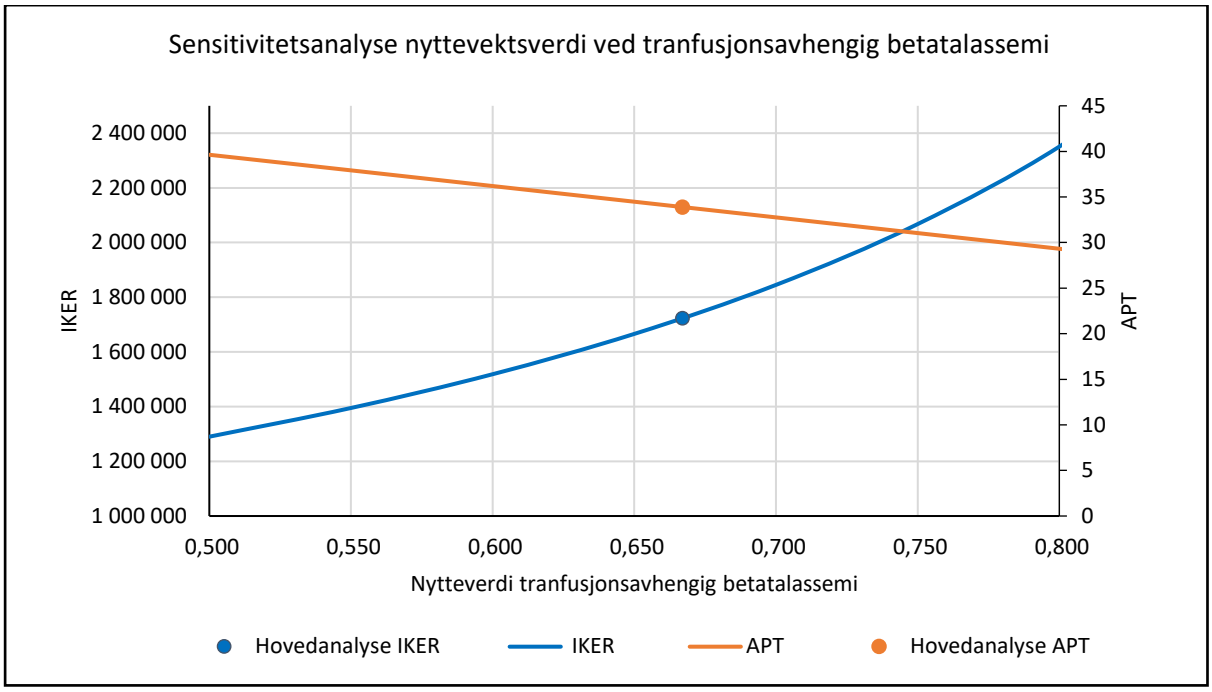
Etter behandling med exa-cel, vurderer DMP at det er rimelig å anta en god langtidsoverlevelse. Det er imidlertid usikkert hvorvidt kroniske komplikasjoner utviklet før behandlingen, busulfan-kondisjonering og vedvarende jernoverbelastning vil påvirke pasientenes livslengde til tross for at de blir transfusjonsfrie etter behandling med exa-cel. I hovedanalysen har DMP antatt en gjennomsnittlig levealder på 76 år, det vil si noe redusert forventet levetid sammenlignet med normalbefolkningen.



Figur 12. Sensitivitetsanalyse av forventet overlevelse ved exa-cel og SoC

Livskvalitet ved transfusjonsavhengighet

Pasienter som deltok i CLIMB-111 hadde svært høy gjennomsnittlig EQ-5D nytteverdi ved baseline (0,91). Nyttevektene målt ved baseline er ikke den som er lagt til grunn i DMPs hovedanalyse, men er hentet fra ekstern litteratur. I DMPs hovedanalyse benyttes 0,67 som nytteverdi for TD.



Figur 13 Sensitivitetsanalyse av livskvalitet ved transfusjonsavhengig betatalassemi

Pris Casgevy (exa-cel)

Grunnet modellens antagelser, hvor det er potensiale for store helsegevinster og kostnadsbesparelser, vil IKER være sensitiv til endringer av selve kostnaden for legemiddelet (Casgevy, exa-cel). Per i dag er godkjent maksimal utsalgspris i apotek (AUP) om lag 24 millioner kroner uten mva. Siden behandlingen kan gi store kostnadsbesparelser, blir usikkerheten i for eksempel nyttevekter mindre viktig jo lavere legemiddelprisen er.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med dagens standardbehandling. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet, målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALY), som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen, sammenlignet med normalbefolkningen. DMP legger til grunn de dødelighetsdata og normtall som ligger tilgjengelig på DMP.no i beregning av alvorlighet.

Tabell 24. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	18
Forventede gjenværende QALY for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_A$	56,8
Forventet gjenværende QALY med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	22,7
Antall mistede QALY som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**33,9**

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 34 QALY. Det er betydelig usikkerhet i dette estimatet, gitt usikkerhet i både pasientenes gjennomsnittlige livskvalitet og forventede levetid.

4.3 Vurdering av veiledende kriterier for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

Prioriteringsmeldingen åpner for at det kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjon og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. 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 ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel
    b. Mindre enn ca. 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 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

Alle disse tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt.

Exa-cel har markedsføringstillatelse for behandling av TDT og alvorlig SCD (ID2025_036). De medisinske fagekspertene har estimert at i løpet av den neste femårsperioden vil totalt om lag 25 – 30 pasienter med TDT eller SCD oppfylle indikasjonen og være aktuelle for behandling med exa-cel i Norge. Årlig vil mindre enn 10 pasienter totalt med TDT eller SCD være aktuelle for behandling. DMP vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe trolig er oppfylt.

Beregninger av alvorlighet er gjort i innsendt modell fra Vertex, med forutsetningene i DMP sin analyse. Ut ifra tilgjengelige kilder om prognose ved dagens behandling tilsier dette et absolutt prognosetap på 34 QALY. DMP vurderer at kriterium 2 om svært alvorlig sykdom trolig er oppfylt.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med exa-cel i gjennomsnitt får 8 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med dagens standardbehandling. DMP vurderer at kriterium 3 om stor forventet nytte av legemiddelet trolig er oppfylt.

4.4 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for exa-cel sammenlignet med dagens standardbehandling, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

1,72 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
3,30 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har utført sensitivitetsanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Behandling med exa-cel er forventet å gi stor QALY-gevinst og store kostnadsbesparelser ved at behovet for blodtransfusjoner faller bort. IKER er derfor samlet sett lite sensitiv for mindre endringer av modellforutsetninger. De usikre parameterne som påvirker IKER mest, er kostnader til blodtransfusjoner og nyttevekten ved transfusjonsavhengighet. IKER er også sensitiv for legemiddelprisen for exa-cel (Casgevy). Siden behandlingen kan gi store kostnadsbesparelser, blir usikkerheten i for eksempel nyttevekter mindre viktig jo lavere legemiddelprisen er.

Både helse- og kostnadseffekter er diskontert i tråd med retningslinjene. Behandlingskostnaden for exa-cel kommer som en engangskostnad ved modellstart, og blir ikke diskontert. Helse- og kostnadsgevinstene kommer imidlertid over tid, og betydningen av gevinsten blir dermed gradvis nedjustert på grunn av diskontering.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med exa-cel (Casgevy) ved TDT i Norge

Vertex viser til en kartleggingsstudie av hemoglobinopatier i Europa utført av Angasiniotis et al 2021 (39), der det ble estimert at det er 100 pasienter med betatalassemi i Norge. Ifølge en norsk kliniker som Vertex har konsultert, har det de siste fem årene vært 1-3 nye pasienter per år, hvorav 0-1 er født i Norge og 1-3 er immigranter. Vertex anslår at halvparten av pasientene har transfusjonsavhengig sykdom (TDT).

Ifølge statistikk fra Folkehelseinstituttet, var det 149 pasienter som fikk helsehjelp i spesialisthelsetjenesten for betatalassemi (ICD-10-kode D561) i 2025, se tabellen under.

Tabell 25. Antall pasienter som har mottatt helsehjelp for betatalassemi i spesialisthelsetjenesten per år (Kilde: Norsk pasientregister (NPR) - FHI Statistikk)

År	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Antall pasienter som har mottatt helsehjelp, ICD-10-kode D561 Beta-talassemi	106	114	119	133	158	149

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene som er rekruttert til oppdraget, anslår DMP at det er ca. 60 – 70 pasienter med TDT i Norge. Pasientestimatet er usikkert. Det er få pasienter per sykehus, og det finnes ikke noe nasjonalt register.

Kun en andel av TDT-pasientene vil være aktuelle for behandling med exa-cel (Casgevy). Pasienten må være >12 år og egnet for stamcelletransplantasjon. Det betyr at pasienter med for dårlig organfunksjon eller fysisk form ikke vil være egnet. Pasienter hvor en HLA-match med beslektet HSC-donor er tilgjengelig er heller ikke aktuelle for exa-cel (Casgevy).

De medisinske fagekspertene anslår at 20 pasienter totalt vil være aktuelle for behandling med exa-cel (Casgevy) de neste fem årene, og estimerer 5 pasienter første år, og deretter 2-3 pasienter årlig. Helsetjenesten har kapasitet til å behandle disse pasientene med exa-cel (Casgevy).

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at totalt 15 pasienter vil få behandling med exa-cel (Casgevy) den neste femårsperioden dersom exa-cel (Casgevy) innføres, se Tabell 26. Dette er sammenlignbart med Vertex sitt anslag på totalt 13 pasienter den neste femårsperioden.

Tabell 26. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med exa-cel (Casgevy), dersom exa-cel (Casgevy) blir innført	5	3	3	2	2

I dette tilfellet beregnes budsjettkonsekvensen kun for de pasientene som forventes å få behandling med exa-cel (Casgevy) dersom behandlingen innføres, sett opp mot de samme pasientene dersom behandlingen ikke innføres. Det innebærer at regnestykket ikke reflekterer behandlingskostnadene for den totale pasientpopulasjonen.

5.2 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles inn etter:

- Legemiddelkostnaden for exa-cel (Casgevy) i spesialisthelsetjenesten
- Øvrige kostnader for spesialisthelsetjenesten, utover legemiddelkostnaden for exa-cel (Casgevy)

5.2.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 26, og legemiddelkostnad per pasient som vist i Tabell 27.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 28.

Tabell 27. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for exa-cel (Casgevy). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
exa-cel (Casgevy)	30 mill.	-	-	-	-

Tabell 28. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av exa-cel (Casgevy) til behandling av TDT (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
exa-cel (Casgevy) blir innført	150 mill.	90 mill.	90 mill	60 mill	60 mill
exa-cel (Casgevy) blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	**150 mill.**	**90 mill.**	**90 mill**	**60 mill**	**60 mill**

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 150 millioner NOK i det første budsjettåret basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

5.2.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten

Dette estimatet inkluderer resterende kostnader for spesialisthelsetjenesten, som ikke omfatter legemiddelkostnaden av exa-cel (Casgevy), men inkluderer andre transplantasjonsrelaterte kostnader.

Tabell 29. Gjennomsnittlige øvrige utgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for exa-cel (Casgevy) og dagens standardbehandling. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pasienter behandlet med Casgevy	2 294 834	79 478	49 514	37 388	26 747
Pasienter behandlet med dagens standardbehandling	604 262	637 480	635 339	633 940	632 392

Tabell 30. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens øvrige budsjett av exa-cel (Casgevy) til behandling av TDT (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Casgevy blir innført	12 mill.	8 mill.	8 mill	6 mill	6 mill
Casgevy blir ikke innført	3 mill.	5 mill.	6 mill	8 mill	9 mill
Budsjettvirkning av anbefaling	9 mill.	3 mill.	1 mill	-2 mill	-3 mill

5.2.3 Budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet

Det er forventet at de største budsjettkonsekvensene vil forekomme det første året behandlingen tilbys, og være i overkant av 160 millioner kroner. Gitt at behandlingen har en svært stor engangskostnad, vil eventuelle budsjettbesparelser på lang sikt ikke være synlig med en tidshorisont på 5 år.

Tabell 31. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens samlede budsjett av Casgevy til behandling av TDT (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Casgevy blir innført	**162 mill.**	**98 mill.**	**98 mill.**	**66 mill.**	**66 mill.**
Exa-cel direkte	*150*	*90*	*90*	*60*	*60*
Øvrige kostnader	*12*	*8*	*8*	*6*	*6*
Casgevy blir ikke innført	**3 mill.**	**5 mill.**	**7 mill.**	**8 mill.**	**9 mill.**
Exa-cel direkte	*0*	*0*	*0*	*0*	*0*
Øvrige kostnader	*3*	*5*	*7*	*8*	*9*
Budsjettvirkning av anbefaling	**160 mill.**	**93 mill.**	**92 mill.**	**58 mill.**	**57 mill.**
Exa-cel direkte	150	90	90	60	60
Øvrige kostnader	9	3	1	-2	-3

Referanser

1. Bain A. Management of transfusion dependent thalassaemia (TDT): A short guide. Thalassaemia Internation Federation: Nicosia, Cyprus. 2022.
2. Helsebiblioteket. Generell veileder i pediatri [Available from: https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatri/generell-veileder-i-pediatri/9.hematologi-og-onkologi/9.2-anemier/9.2.5-hemoglobinsykdommer.
3. European Medicines Agency. Zynteglo (betibeglogene autotemcel), marketing authorisation withdrawn. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo.
4. Preparatomtale Casgevy [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_no.pdf.
5. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KH, Coates T, et al. A phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent β-thalassemia. New England Journal of Medicine. 2020;382(13):1219-31.
6. Casgevy: EPAR - Public assessment report. European Medicines Agency [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. Locatelli F, Lang P, Wall D, Meisel R, Corbacioglu S, Li AM, et al. Exagamglogene autotemcel for transfusion-dependent β-thalassemia. New England Journal of Medicine. 2024;390(18):1663-76.
8. Sheth S, Corbacioglu S, de la Fuente J, Algeri M, Rupprecht J, Kuo KH, et al. Correction of Ineffective Erythropoiesis and Normalization of Iron Homeostasis After Exagamglogene Autotemcel in Transfusion-Dependent β-Thalassemia. American Journal of Hematology. 2026.
9. Locke M, Reddy PS, Badawy SM. Adherence to Iron Chelation Therapy among Adults with Thalassemia: A Systematic Review. Hemoglobin. 2022;46(4):201-13.
10. Santarone S, Angelini S, Natale A, Vaddinelli D, Spadano R, Casciani P, et al. Survival and late effects of hematopoietic cell transplantation in patients with thalassemia major. Bone Marrow Transplantation. 2022;57(11):1689-97.
11. Shah F, Telfer P, Velangi M, Pancham S, Wynn R, Pollard S, et al. Routine management, healthcare resource use and patient and carer-reported outcomes of patients with transfusion-dependent β-thalassaemia in the United Kingdom: a mixed methods observational study. EJHaem. 2021;2(4):738-49.
12. Aboobacker FN, Dixit G, Lakshmi KM, Korula A, Abraham A, George B, et al. Outcome of iron reduction therapy in ex-thalassemics. Plos one. 2021;16(1):e0238793.
13. Musallam KM, Barella S, Origa R, Ferrero GB, Lisi R, Pasanisi A, et al. Revisiting iron overload status and change thresholds as predictors of mortality in transfusion-dependent β-thalassemia: a 10-year cohort study. Annals of Hematology. 2024;103(7):2283-97.
14. Pepe A, Meloni A, Rossi G, Midiri M, Missere M, Valeri G, et al. Prediction of cardiac complications for thalassemia major in the widespread cardiac magnetic resonance era: a prospective multicentre study by a multi-parametric approach. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. 2018;19(3):299-309.
15. Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, Baronciani D, Erer B, Gaziev J, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2002;100(1):17-21.
16. Udeze C, Ly NF, Ingleby FC, Fleming SD, Conner SC, Howard J, et al. Clinical burden and healthcare resource utilization associated with managing transfusion-dependent β-thalassemia in England. Clinical therapeutics. 2025;47(1):37-43.
17. Ang AL, Tzoulis P, Prescott E, Davis BA, Barnard M, Shah FT. History of myocardial iron loading is a strong risk factor for diabetes mellitus and hypogonadism in adults with β thalassemia major. European journal of haematology. 2014;92(3):229-36.
18. National Institute for Health and Care Excellence 2021. Single Technology Appraisal. Betibeglogene autotemcel for treating transfusion-dependent beta-thalassaemia [ID968] [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10334/documents/committee-papers.
19. Poomthavorn P, Chawalitdamrong P, Hongeng S, Mahachoklertwattana P, Pakakasama S, Khlairit P, et al. Gonadal function of beta-thalassemics following stem cell transplantation conditioned with myeloablative and reduced intensity regimens. J Pediatr Endocrinol Metab. 2013;26(9-10):925-32.
20. Delea TE, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi J-F, Phatak PD, Coates TD. Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients: US healthcare system perspective. Pharmacoeconomics. 2007;25(4):329-42.

21. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. The American journal of medicine. 2001;111(5):349-54.
22. Heald A, Stedman M, Robinson A, Davies M, Livingston M, Alshames R, et al. Mortality rate associated with diabetes: outcomes from a general practice level analysis in England using the Royal College of General Practitioners (RCGP) database indicate stability over a 15 year period. Diabetes Therapy. 2022;13(3):505-16.
23. National Institute for Health and Care Excellence 2024. Exagamglogene autotemcel for treating transfusion-dependent beta-thalassaemia in people 12 years and over [TA1003]. [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1003.
24. Medicinrådets anbefaling vedr. exagamglogene autotemcel (exa-cel) til behandling af patienter over 12 år med
transfusionsafhængig β-talassæmi. 2025. [Available from: https://filer.medicinraadet.dk/media/u4alvgh4/medicinradets-anbefaling-vedr-exa-cel-til-tdt-vers-1-0-x.pdf.
25. Canada's Drug Agency. Reimbursement Review. Drugs Health Technologies Health Systems Exagamglogene Autotemcel (Casgevy). 2025 [Available from: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SG0831-Casgevy_Combined_Review.pdf.
26. Matza LS, Paramore LC, Stewart KD, Karn H, Jobanputra M, Dietz AC. Health state utilities associated with treatment for transfusion-dependent β-thalassemia: LS Matza et al. The European Journal of Health Economics. 2020;21(3):397-407.
27. Karnon J, Tolley K, Vieira J, Chandiwana D. Lifetime cost-utility analyses of deferasirox in beta-thalassaemia patients with chronic iron overload: a UK perspective. Clinical Drug Investigation. 2012;32(12):805-15.
28. Fryback DG, Dasbach EJ, Klein R, Klein BE, Dorn N, Peterson K, et al. The Beaver Dam Health Outcomes Study: initial catalog of health-state quality factors. Medical Decision Making. 1993;13(2):89-102.
29. Tsochatzis EA, Crossan C, Longworth L, Gurusamy K, Rodriguez-Peralvarez M, Mantzoukis K, et al. Cost-effectiveness of noninvasive liver fibrosis tests for treatment decisions in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2014;60(3):832-43.
30. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas H, Investigators UMHCT. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England). 2006;10(21):1-iii.
31. Sawka A, Thabane L, Papaioannou A, Gafni A, Ioannidis G, Papadimitropoulos E, et al. Health-related quality of life measurements in elderly Canadians with osteoporosis compared to other chronic medical conditions: a population-based study from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). Osteoporosis international. 2005;16(12):1836-40.
32. Krol M, Nap A, Michels R, Veraart C, Goossens L. Health state utilities for infertility and subfertility. Reproductive Health. 2019;16(1):47.
33. Bradt P, Spackman E, Synnott P, Chapman R, Beinfeld M, Rind D, et al. Crizanlizumab, voxelotor, and L-glutamine for sickle cell disease: effectiveness and value. Institute for Clinical and Economic Review. 2020;23.
34. Drahos J, Boateng-Kuffour A, Calvert M, Levine L, Dongha N, Li N, et al. Health-related quality of life and economic impacts in adults with transfusion-dependent β-thalassemia: findings from a prospective longitudinal real-world study. Quality of Life Research. 2025;34(7):2005-17.
35. Casgevy (exagamglogene autotemcel). For US Healthcare Professionals. [Available from: https://www.casgevyhcp.com/transfusion-dependent-beta-thalassemia/trial2/safety.
36. Helsedirektoratet. Produktivitet i somatisk spesialisthelsetjeneste. [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/samdata-spesialisthelsetjenesten/produktivitet-i-somatisk-spesialisthelsetjeneste.
37. De Avila C, Martinez PA, Sendi P, Galvez Silva JR, Maher OM, Totapally BR. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Sickle Cell Disease and Thalassemia Major: A National Database Study. Pediatr Hematol Oncol. 2024;41(7):489-503.
38. Godara A, Siddiqui NS, Munigala S, Dhawan R, Kansagra AJ, Rapoport AP, et al. Length of Stay and Hospital Costs for Patients Undergoing Allogeneic Stem-Cell Transplantation. JCO Oncol Pract. 2021;17(3):e355-e68.
39. Angastiniotis M, Cannon L, Antoniou E, Brunetta AL, Constantinou G, Knoll EMK, et al. Hemoglobin disorders in Europe: a systematic effort of identifying and addressing unmet needs and challenges by the Thalassemia International Federation. Thalassemia Reports. 2021;11(1).

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Fagekspertene har bistått DMP med avklaringer om dagens behandling for pasientgruppen, hvilke pasienter som kan være aktuelle for behandling med exa-cel, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av exa-cel på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Vi vil innledningsvis takke DMP for et omfattende og grundig arbeid med evalueringen av exa-cel (Casgevy) ved transfusjonsavhengig beta-talassemi (TDT).

TDT innebærer en betydelig og livslang sykdoms- og behandlingsbyrde. Dagens standardbehandling er livsendrende, og bidrar til å forlenge og forbedre pasientenes liv. Samtidig er både sykdommen og behandlingen forbundet med komplikasjoner, og de gjentatte transfusjonene innebærer en omfattende belastning for pasienter og pårørende. Behandlingen er dessuten ressurskrevende for flere deler av helsetjenesten, inkludert transfusjonsvirksomhet, laboratorier og blodbanker. Det stilles også store krav til blodgivere, ettersom ett enkelt transfusjonsregime kan kreve 30 matchede blodgivere i løpet av ett år, noe som er svært krevende å opprettholde.

DMPs rapport tydeliggjør den svært store sykdoms- og behandlingsbyrden for denne pasientgruppen. DMP vurderer at kriteriene for en særskilt liten pasientgruppe, en svært alvorlig tilstand og en stor forventet nytte er oppfylt.

Til tross for at disse viktige kriteriene vurderes som oppfylt, mener Vertex at den helseøkonomiske evalueringen undervurderer den samlede, livslange byrden som kunne blitt løftet fra pasienter, pårørende og helsetjenesten. Dette skyldes særlig to forhold i DMPs rapport:

- Analysen fanger ikke fullt ut opp hvordan TDT-relaterte komplikasjoner og sykdomsbyrde utvikler seg over tid.
- Fremtidige helsegevinster og kostnadsbesparelser tillegges begrenset vekt gjennom diskontering.

Livskvalitetsgevinster bør speile utviklingen i sykdomsbyrden over tid

DMP bruker en konstant helserelatert nyttevekt for TDT, basert på en tverrsnittsstudie av pasienter i ulike aldre og med varierende grad av komplikasjoner.

Vertex mener at dette ikke fullt ut fanger den gradvis økende påvirkningen på livskvaliteten når komplikasjoner utvikler seg og akkumuleres gjennom et liv med TDT. TDT-relaterte komplikasjoner, som hjerte- og leversykdom, diabetes, osteoporose og hypogonadisme, kan medføre ytterligere forverring av både livskvalitet og funksjonsevne.

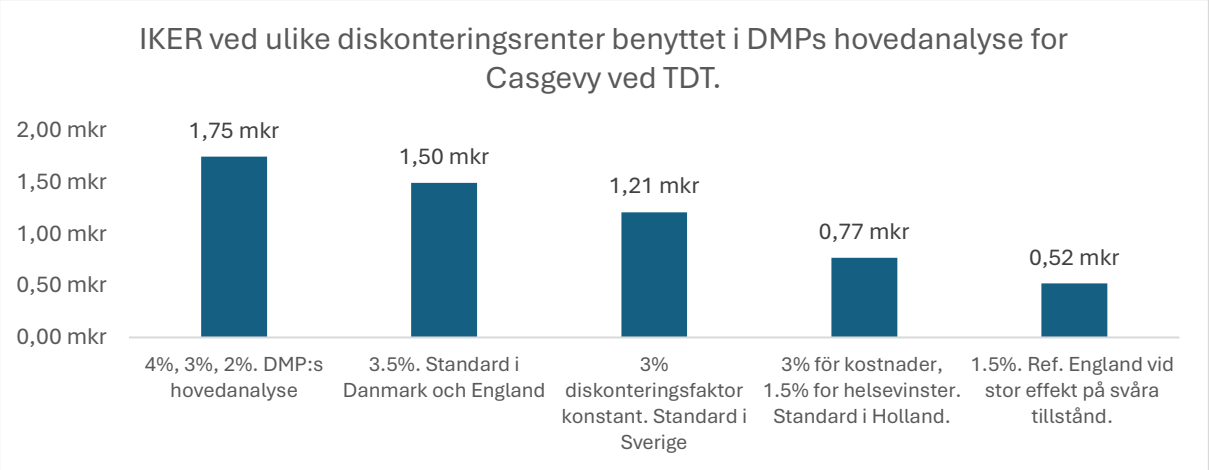
I Vertex sin modell inkluderes risikoen for komplikasjoner separat. Det innebærer at sykdomsbyrden øker over tid i modellsimuleringen, slik den også gjør i virkeligheten. Vertex mener att DMPs tilnærming kan skjule denne utviklingen, og dermed undervurdere livskvalitetsgevinsten som kan oppnås når pasienter blir transfusjonsfrie.

Langsiktige helsegevinster og besparelser bør tillegges større vekt

DMP beregner nåverdien av en ny behandlingsintervensjon ved å nedjustere verdien av fremtidige helse- og kostnadsutfall ved hjelp av en diskonteringsfaktor. Dette har stor betydning for vurderingen av en behandling som Casgevy. Hele kostnaden for engangsbehandlingen påløper umiddelbart og tas med fullt ut, mens verdien i form av bedre helse og redusert bruk av helsetjenester gjennom et helt liv reduseres betydelig fordi gevinstene realiseres over en lang tidsperiode.

Nåverdiberegning er en etablert metode i helseøkonomiske analyser, men DMP benytter uvanlig høye diskonteringssatser: 4 prosent årlig de første 39 årene, deretter 3 prosent og til slutt 2 prosent. Det gjør det ekstra krevende for investeringer i engangsbehandlinger med livslang effekt å fremstå som kostnadseffektive i det helseøkonomiske regnestykket, selv om de kan være lønnsomme i praksis.

I figuren nedenfor ønsker vi å vise hvordan DMPs analyse av Casgevy ved TDT ville sett ut dersom man diskonterte på samme måte som i andre land.



Casgevy er i tråd med helsepolitiske mål om bærekraftig ressursbruk

Norske helsepolitiske mål inkluderer blant annet å bruke helse- og omsorgstjenestens ressurser på en bærekraftig og hensiktsmessig måte. I en situasjon der helsepersonell og helseressurser forventes å være begrensede, blir det stadig viktigere å synliggjøre tiltak som kan redusere behovet for gjentakende og personellintensiv behandling.

Casgevy er et konkret eksempel på en behandling som har potensiale til å forbedre pasientenes helse og fremtidsutsikter, samtidig som behovet for helseressurser kan reduseres over tid. For hver pasient som blir transfusjonsfri, kan behovet for gjentatte tjenester innen transfusjonsvirksomhet, blodbanker, laboratorier og annen oppfølgende behandling reduseres. Dette er i tråd med helsepolitiske ambisjoner om å forebygge fremtidig sykdomsbyrde, bruke helsepersonell der det gjør størst nytte og redusere unødvendig ressursbruk i helsetjenesten.

Samtidig illustrerer Casgevy en mulig motsetning mellom helsepolitiske mål om bedre ressursutnyttelse og evalueringsprinsipper som kan gjøre det vanskelig å fullt ut verdsette langsiktige effekter av kostbare engangsbehandlinger. Når fremtidige helsegevinster og ressursbesparelser tillegges liten vekt, risikerer systemet å undervurdere innovasjoner som kan redusere fremtidig sykdomsbyrde og behovet for helsepersonell.

Konklusjon

Vi håper at Beslutningsforum ser verdien av å investere i Casgevy for egnede pasienter med TDT. Behandlingen kan eliminere en svært omfattende sykdoms- og behandlingsbyrde, skape nye fremtidsutsikter for pasientene og samtidig bidra til å frigjøre ressurser i helsetjenesten.
Vi ser frem til et fortsatt samarbeid med aktørene i Nye metoder og med relevante behandlingssteder for raskt å gjøre Casgevy tilgjengelig for kvalifiserte TDT-pasienter.