Direktoratet for
medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Eksagamglogenautotemcel (Casgevy)

Til 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

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_036: 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	eksagamglogen automtemcel, exa-cel
ATC-kode	B06AX
Aktuell indikasjon	Behandling av alvorlig sigdcellesykdom (SCD) hos pasienter fra 12 år og oppover med tilbakevendende vasookklusive kriser (VOC) som er egnet for hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT), 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 produksjonen 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 SCD.
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

Alvorlig sigdcellesykdom (SCD)	
Om sykdommen	Sigdcellesykdom (SCD) er en kronisk, medfødt blodsykdom som skyldes en mutasjon i genet som koder for hemoglobin. Det unormale hemoglobinet gjør at de røde blodcellene får en karakteristisk sigdform og lettere klumper seg sammen, noe som kan blokkere små blodårer og føre til tilbakevendende vasookklusive kriser (VOC), særlig i form av akutte smertekriser. SCD gir også anemi og økt infeksjonsrisiko. Over tid kan sykdommen gi kroniske komplikasjoner, blant annet i hjerte, lunger, nyrer og øyne. Forventet levetid er forkortet ved alvorlig SCD.
Pasientgrunnlag i Norge	Det er anslagsvis 50 barn og 100-200 voksne med SCD i Norge. SCD ble inkludert i nyfødtscreeningen i januar 2025. De medisinske fagekspertene rekruttert til dette oppdraget anslår at 5-10 pasienter totalt vil være aktuelle for behandling med exa-cel i løpet av de neste fem årene.
Behandling i norsk klinisk praksis	Dagens standardbehandling til pasienter med alvorlig SCD og tilbakevendende VOC består i hovedsak av hydroksykarbamid, regelmessige blodtransfusjoner (utskiftningstransfusjoner) og jernkelerende legemidler.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med alvorlig SCD >12 år, med tilbakevendende VOC, som er egnet for stamcelletransplantasjon, men hvor en egnet donor ikke er tilgjengelig.
Intervensjon	Exa-cel
Komparator	Dagens standardbehandling (SoC), med hydroksykarbamid, regelmessige blodtransfusjoner og jernkelerende legemidler
Utfall	QALY, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	CLIMB-121, en enarmet fase 1/2/3 studie, og oppfølgingsstudien CLIMB-131
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid

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	Dagens behandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	26 692 251	17 177 525	9 514 727
Totale QALY Totale leveår	19,55 22,81	11,72 17,72	7,83 5,08
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 214 489 1 872 361		

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 alvorlig SCD er undersøkt i studien CLIMB-121; en enarmet, åpen, multisenter, fase 1/2/3 studie. Studien inkluderte pasienter i alderen 12-35 år med alvorlig SCD og ≥2 alvorlige VOC per år de siste to årene. Pasientene var egnet for hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT), men en human leukocyttantigen (HLA)-match med beslektet HSC-donor var ikke var tilgjengelig. Pasientene fikk en enkeltdose exa-cel, gitt intravenøst. Før exa-cel-infusjon gjennomgikk pasientene mobilisering, aferese og myeloablativ kondisjonering. Det var 12 % av pasientene som startet mobilisering som ikke oppnådde høstingsmålet på antall CD34+ -celler til legemiddelfremstilling og reservesamling. Totalt 46 pasienter ble behandlet med exa-cel.

Primært endepunkt var andel pasienter som ikke opplevde alvorlig VOC i minst 12 etterfølgende måneder (VF12) etter infusjon av exa-cel. Alvorlige VOC var definert som: 1) Akutt smerteepisode som medførte besøk til et behandlingssted og administrering av analgetika (opioider eller intravenøse NSAID) eller blodtransfusjon, 2) Akutt brystsyndrom, 3) Priapisme som varte >2 timer og som medførte besøk til et behandlingssted, 4) Miltsekvestrering. Primært endepunkt (VF12) ble oppnådd av 91 % av pasientene i CLIMB-121 (41 av 45 pasienter, 95 % KI 79 % - 98 %). En pasient behandlet med exa-cel døde som følge av respirasjonssvikt i forbindelse med covid-19. Etter 24 måneder i CLIMB-121, fortsetter pasientene i den pågående oppfølgingsstudien CLIMB-131 og vil bli fulgt i 15 år. Ved datakuttet som ligger til grunn for metodevurderingen (10.04.2025) var median oppfølgingstid 41,3 måneder (spenn 8,9 – 70,3 måneder).

Resultatene fra CLIMB-121/131 viser at VOC opphører eller reduseres vesentlig etter behandling med exa-cel. Gjennomsnittlig årlig rate av alvorlige VOC var 4,2 før behandling og 0,3 etter behandling. Andel HbF var over 40 % av total Hb, og nesten alle erytrocyttene var F-celler (~95%), noe som tyder på at hver celle har tilstrekkelig HbF til å beskytte mot SCD-symptomer.

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 kvalme, stomatitt og oppkast. 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 om lag 8 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 ikke lenger har behov for regelmessige utskiftningstransfusjoner og heller ikke opplever alvorlige VOC som krever sykehusinnleggelse resten av livet. Dette medfører 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 VOC og andre komplikasjoner som følge av alvorlig SCD. Alle disse kostnadene er inkludert i den helseøkonomiske analysen. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med exa-cel er ca. 26,7 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 9,5 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for dagens standardbehandling.

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

1,21 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
1,87 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 alvorlig SCD for denne populasjonen behandlet med dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 33 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk exa-cel ved behandling av alvorlig SCD vil være om lag 120 millioner NOK i det første budsjettåret. Det er lagt til grunn at 4 pasienter vil behandles med exa-cel i det første budsjettåret, og deretter 1-2 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-121/131 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 total Hb økte til et stabilt og normalisert nivå og at VOC fjernes eller reduseres vesentlig. Behandlingen er sykdomsmodifiserende og potensielt kurativ.

Antagelsen i DMPs hovedanalyse om at pasienter behandlet med exa-cel ikke lenger får VOC, kan være for optimistisk. I oppfølgingsperioden etter behandling med exa-cel fikk 10 av 45 pasienter (22 %) én eller flere alvorlige VOC i CLIMB-121/131, alle relatert til smerte, men det er uklart om dette var «ekte» VOC eller knyttet til kronisk smertetilstand eller organskade ved SCD. Individuelle data viser at pasientene som opplevde VOC etter exa-cel infusjon hadde samme nivå av total Hb, HbF og andel alleler med tilsiktet genetisk redigering som de andre studiepasientene som ikke opplevde VOC. Det er kun VOC som

medfører sykehusinnleggelse som er inkludert i DMPs hovedanalyse. I exa-cel-armen er VOC derfor ikke inkludert.

Behandling med exa-cel er forventet å gi stor QALY-gevinst og store kostnadsbesparelser ved at behovet for blodtransfusjoner og jernkelerende behandling faller bort. IKER er derfor samlet sett lite sensitiv for mindre enkelt-endringer av modellforutsetninger. De usikre parameterne som påvirker analysen mest er kostnader og hyppigheten av blodtransfusjoner, VOC-hendelser og jernkelerende behandling og nyttevekten ved alvorlig SCD. IKER er primært 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.

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).

En viktig forutsetning i DMPs hovedanalyse, er at alle pasientene i komparatorarmen får regelmessige utskiftningstransfusjoner (84 enheter/år), men likevel har tilbakevendende VOC (2,7 VOC/år med sykehusinnleggelse). IKER vil øke dersom pasientene som behandles med exa-cel har et lavere behov for blodtransfusjoner eller færre VOC enn dette før behandling.

De medisinske fagekspertene som har bistått DMP i denne metodevurderingen, vurderer at det kan være relevant å fastsette kriterier for behandling ved en eventuell innføring av exa-cel. Aktuelle kriterier kan være:

- Alvorlig SCD: Genotype HbSS, HbSβ^0 eller alvorlig fenotype av HbSβ^+
- Tilbakevendende VOC: ≥2 alvorlige VOC per år de siste 2 årene

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 **9**

Liste over tabeller **11**

Liste over figurer **12**

Logg **13**

Forkortelser **15**

1. Bakgrunn **16**

1.1 Oversikt over oppdraget 16

1.1.1 Intervensjon 16

1.1.2 Oppdragsramme 16

1.2 Sigdcellesykdom (SCD) 17

1.3 Behandling av SCD i norsk klinisk praksis 18

1.4 Forventet plassering av exa-cel i behandlingsalgoritmen 19

2. Klinisk evidensgrunnlag **20**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier 20

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier 20

3. Analysemetode og PICO **24**

3.1 Problemstilling 24

3.2 Helseøkonomisk modell 24

3.3 Pasientpopulasjon 26

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon 26

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell 27

3.3.3 Norsk klinisk praksis 27

3.3.4 DMPs vurdering 28

3.4 Intervensjon 29

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 29

3.4.2 DMPs vurdering 31

3.5 Komparator 32

3.5.1 Innsendt dokumentasjon 32

3.5.2 Norsk klinisk praksis 32
3.5.3 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen 32
3.5.4 DMPs vurdering 33
3.6 Kliniske utfallsmål 34
3.6.1 Relativ effekt 34
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser 46
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 behandling av alvorlig SCD (SoC) 55
3.7.4 Kostnader for komplikasjoner 57
3.7.5 Øvrige kostnader 60
4. Analyseresultater 61
4.1 Kostnad-per-QALY analyse 61
4.1.1 Firmaets grunnanalyse 61
4.1.2 DMPs hovedanalyse 61
4.1.3 Analyser av usikkerhet 63
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap 66
4.3 Vurdering av veiledende kriterier for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand 67
4.4 DMPs vurdering av analyseresultater 68
5. Budsjettberegninger 69
5.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med exa-cel (Casgevy) ved alvorlig SCD i Norge 69
5.2 Budsjettkonsekvenser 70
5.2.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett 70
5.2.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten 70
5.2.3 Budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet 71
Referanser 72
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget 75
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent 76

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 20
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen 25
Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika i CLIMB-121 26
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. 27
Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon 30
Tabell 8 Komparator i innsendt helseøkonomisk modell fra Vertex 32
Tabell 9 Månedlig rate komplikasjoner ved alvorlig SCD i Vertex grunnanalyse. Kilde: Udeze et al 2025 (17) 40
Tabell 10 Mortalitet ved alvorlig SCD i Vertex sin grunnanalyse 43
Tabell 11 EQ-5D-5L for voksne pasienter (≥18 år) i CLIMB-121/131 PES. Norsk tariff. Datakutt 10.04.2025 47
Tabell 12 Nyttevekter for helsetilstandene i Vertex sin grunnanalyse 48
Tabell 13 Nyttetap ved komplikasjoner i Vertex sin grunnanalyse 48
Tabell 14 Nyttetap i transplantasjonsåret og for infertilitet i Vertex sin grunnanalyse 49
Tabell 15. Nyttetap ved komplikasjoner i DMP hovedanalyse som fraviker Vertex grunnanalyse 52
Tabell 16. Legemiddelkostnader for intervensjon i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. 53
Tabell 17. Kostnader for akutte og kroniske komplikasjoner i Vertex sin grunnanalyse. 57
Tabell 18. Kostnader per hendelse i DMPs hovedanalyse 59
Tabell 19. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets oppdaterte grunnanalyse (24.04.2026). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 61
Tabell 20. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 62
Tabell 21. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT). 67
Tabell 22. Antall pasienter som har mottatt helsehjelp for sigdcelleanemi med krise i spesialisthelsetjenesten per år (Kilde: Norsk pasientregister (NPR) - FHI Statistikk) 69
Tabell 23. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. 69
Tabell 24. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for exa-cel (Casgevy). NOK, maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. 70
Tabell 25. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av exa-cel (Casgevy) til behandling av SCD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 70
Tabell 26. Gjennomsnittlige øvrige utgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for exa-cel (Casgevy) og dagens standardbehandling. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. 71
Tabell 27. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens øvrige budsjett av exa-cel (Casgevy) til behandling av SCD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 71
Tabell 28. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens samlede budsjett av exa-cel (Casgevy) til behandling av SCD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 71

Liste over figurer

Figur 1 Modellstruktur 24
Figur 2 Exa-cel pasientforløp i klinikken 29
Figur 3 Varighet av periode uten VOC i CLIMB-121 og CLIMB-131, datakutt 10.04.2025. 35
Figur 4 Konsentrasjon av total Hb og HbF i CLIMB-121/131. Datakutt 10.04.2025. 36
Figur 5. Forventet overlevelse i DMPs hovedanalyse 45
Figur 6. Livskvalitet (EQ-5D-3L, UK norm) for smerterelaterte innleggelser ved SCD (Anie et al. 2012, lisensiert under CC BY-NC 2.0) 51
Figur 7. Estimert nyttetap ved VOC-hendelse med innleggelse 51
Figur 8 Sensitivitetsanalyse av kostnader tilknyttet blodtransfusjoner 63
Figur 9 Sensitivitetsanalyse av hyppigheten og kostnaden tilknyttet vasookklusive kriser (separat) 64
Figur 10 Sensitivitetsanalyse av kostnader tilknyttet jernkelerende behandling. 65
Figur 11 Sensitivitetsanalyse av overlevelse ved dagens behandling og ved behandling med exa-cel 65
Figur 12. Sensitivitetsanalyse av nyttevekt ved alvorlig SCD. 66

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	08-01-2026
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	22-12-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	08-01-2026
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	26-03-2026
Rapport ferdigstilt	16-10-2026
Total tid hos DMP[1]	281 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	106 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**175 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
ACS	Akutt brystsyndrom
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
DFO	Deferoksamin
DFP	Deferipron
DFX	Deferasiroks
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DRG	Diagnose-relaterte grupper
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-5L / -Y	EuroQol 5 Dimensions 5 Levels / Youth
exa-cel	Eksagamglogenautotemcel
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant
FAS	Full Analysis Set
Hb	Hemoglobin
HbA	Hemoglobin A
HbF	Føtalt hemoglobin
HbS	Hemoglobin S
HLA	Human leukocyttantigen
HSCT	Hematopoietisk stamcelletransplantasjon
HSC	Hematopoietisk stamcelle
ICT	Iron chelation therapy / jernkelerende behandling
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KI	Konfidensintervall / kunstig intelligens
MMRM	Mixed model for repeated measures
MT	Markedsføringstillatelse
mva.	Merverdiavgift
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs / ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler
OUS	Oslo universitetssykehus
PAH	Pulmonal arteriell hypertensjon
PES	Primary Efficacy Set
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome
QALY	Quality-adjusted life year
RBC	Røde blodceller
RCT	Randomisert kontrollert studie
SCD	Sigdcellesykdom
SD	Standard deviation
SMR	Standardized mortality ratio
SoC	Standard of care / dagens standardbehandling
TDT	Transfusjonsavhengig betatalassemi
VOC	Vasookklusiv krise

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 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.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for exa-cel	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, 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 alvorlig SCD.
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_036: 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 alvorlig SCD og tilbakevendende VOC 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, hydroksykarbamid og jernkelerende legemidler	3.5
Utfallsmål	Transfusjonsstatus, VOC, 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-121, 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 Sigdcellesykdom (SCD)

Sigdcellesykdom (SCD) er en kronisk og arvelig blodsykdom som rammer de røde blodcellene (erytrocyttene) (1-3). Årsaken til sykdommen er en medfødt feil i genet som styrer produksjonen av hemoglobin i de røde blodcellene. Normalt hemoglobin hos voksne kalles HbA, og består av to α- og to β-globinkjeder med hver sin tilhørende hemgruppe. Hemoglobinet hos pasienter med SCD kalles HbS, og skyldes en punktmutasjon i genet for β-kjeden. HbS deformerer de røde blodcellene og gir dem den karakteristiske sigdcellefasongen. De blir også stive og klebrige, og kan klumpe seg sammen. Dette fører til blokkering av små blodårer, redusert blodtilførsel til vev og tilbakevendende iskemiske episoder. Det avvikende hemoglobinet gjør også at de røde blodcellene får betydelig redusert levetid (ca. 15 dager mot normalt 120 dager), og at pasienten dermed får en kronisk hemolytisk anemi. I fosterlivet er føtalt hemoglobin (HbF) dominerende. Nyfødte med SCD er beskyttet mot sykdommen når nivåene av HbF fortsatt er høye.

Det kliniske bildet ved SCD er variert og kan involvere de fleste organsystemer (1). Det kan være stor variasjon mellom pasientene, fra nær symptomfrihet til livstruende sykdom, og samme pasient kan ha varierende sykdomsbelastning i forskjellige livsfaser. Noen vanlige akutte og kroniske manifestasjoner ved SCD:

- **Akutte smertekriser** er en sentral klinisk manifestasjon av SCD og skyldes vevsiskemi på grunn av vasookklusjon. Hos voksne sitter smertene typisk i ryggen, brystbeinet, ribbein eller bekkenet, eller nær leddene til de lange rørknoklene, men kan i prinsippet opptre hvor som helst i kroppen.
- **Akutt brystsyndrom** er en særegen og alvorlig komplikasjon ved SCD som klinisk minner om lungebetennelse. Pasienten kan ha brystsmerter, feber, respiratoriske symptomer og hypoksemi. Tilstanden kan utvikle seg til å bli kritisk innen få timer, og det er stor risiko for alvorlig respirasjonssvikt.
- Pasienter med SCD har **kronisk hemolytisk anemi** med kompensatorisk retikulocytose. Hb ligger vanligvis i området 6–12 g/dl.
- **Miltsekvestrering** er en potensielt livstruende akutt tilstand som typisk rammer barn i alderen 0,5–4 år. Ved miltsekvestrering skjer det en akkumulering av blod i milten, slik at pasienten får akutt forstørret milt og et fall i Hb-konsentrasjon, ofte på minst 2 g/dl.
- Ved SCD er det betydelig risiko for iskemiske og hemoragiske **hjerneslag**.

- Pasienter har betydelig økt risiko for **alvorlige infeksjoner** som meningitt og invasive pneumokokkinfeksjoner. Den økte infeksjonsrisikoen har flere årsaker, men det antas at redusert miltfunksjon og dysfunksjon av nøytrofile granulocytter står sentralt.
- Andre akutte manifestasjoner er ufrivillig vedvarende og smertefull ereksjon (priapisme), epileptiske anfall og økt risiko for å utvikle retinopati, sentral retinal arterieokklusjon og netthinneløsning.
- Pasienter med SCD har betydelig risiko for å utvikle en rekke **kroniske senfølger**. Dette inkluderer økt risiko for hjerte- og lungesykdom, nyresykdom, hofteproblemer etter avaskulære nekroser, kognitive utfall og retinopati. Opptil 20 % av pasienter med SCD utvikler nyresvikt, og opptil 10 % utvikler pulmonal hypertensjon. En fjerdedel av pasientene har kroniske leggsår som kan være vanskelige å behandle. Det foreligger også økt risiko for nedsatt fertilitet blant unge menn, forsinket lengdevekst, svangerskapskomplikasjoner og komplikasjoner relatert til psykisk helse.

SCD nedarves autosomalt recessivt og oppstår hos personer som er homozygote for sykdomsallelet, det vil si at de har arvet ett sykdomsgen fra hver av foreldrene. Homozygot SCD er en alvorlig sykdom. Dersom beinmargstransplantasjon ikke er tilgjengelig eller mulig, er forventet levetid for de med alvorlig sykdom betydelig forkortet (3).

SCD ble inkludert i nyfødtscreeningen i januar 2025 (2). Sykdommen gir økt risiko for livstruende infeksjoner allerede i spedbarnsalder og det er derfor viktig at diagnosen oppdages tidlig slik at forebyggende antibiotikabehandling kan gis.

Sykdommen er mest utbredt i Afrika, India og Midtøsten fordi bærertilstanden gir noe beskyttelse mot alvorlig malaria. Vi kjenner ikke til eksakt forekomst i Norge, men det er anslagsvis 50 barn og 100-200 voksne med SCD i Norge (2). Ifølge statistikk fra Folkehelseinstituttet, var det 65 pasienter som fikk helsehjelp i spesialisthelsetjenesten for sigdcelleanemi med krise (ICD-10-kode D570) i 2025 (Kilde: Norsk pasientregister (NPR) - FHI Statistikk).

1.3 Behandling av SCD i norsk klinisk praksis

Dagens standardbehandling (SoC) til pasienter med alvorlig SCD og tilbakevendende VOC består i hovedsak av hydroksykarbamid, regelmessige blodtransfusjoner (utskiftningstransfusjoner) og jernkelerende behandling (2, 3).

Hydroksykarbamid
Hydroksykarbamid (hydroksyurea, HU) er førstevalg ved behandling av symptomatisk SCD. Dette er et antineoplastisk middel som øker konsentrasjonen av HbF, og som dermed kan hindre sigdformingen av røde blodceller. Dette beskytter mot VOC. Behandlingen kan starte fra 9 måneders alder, og i spesielle tilfeller fra 6 måneders alder. Siklos (hydroksykarbamid tabletter) har markedsføringstillatelse (MT) til forebygging av tilbakevendende smertefulle VOC, inkludert akutte brystlidelser hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av symptomatisk SCD, og er besluttet innført (ID2022_057). Andre hydroksykarbamid kapsler har vært markedsført i Norge i lang tid, og brukes off-label ved SCD. Hydroksykarbamid mikstur er markedsført i EU/EØS, og brukes i en viss utstrekning på godkjenningsfritak. Legemiddelet er potensielt fosterskadelig, og må ikke brukes av personer som ønsker seg barn (verken av kvinner eller menn).

Blodtransfusjoner
Ved behov for regelmessige blodtransfusjoner, gis dette vanligvis som utskiftningstransfusjoner hver 4. – 8. uke. Ved utskiftningstransfusjoner fjernes HbS-holdige erytrocytter fra pasientens blod, samtidig som HbA-holdige erytrocytter tilføres. De øvrige blodkomponentene, inkludert hvite blodceller og plasma, forblir hos

pasienten. Dette reduserer HbS-andelen raskt, uten å gi den samme jernbelastningen og økningen i total erytrocyttmasse (økt blodviskositet) som ved vanlige blodtransfusjoner. Vanlige blodtransfusjoner er enklere å gjennomføre, men brukes vanligvis kun ved sporadisk behov, for eksempel før kirurgi eller ved akutte VOC.

Jernkelerende behandling
Regelmessige blodtransfusjoner kan over tid gi et jernoverskudd som må fjernes med jernkelerende behandling. Tre jernkelerende legemidler med MT er tilgjengelig i Norge; deferoksamin (DFO) til infusjon/injeksjon, deferasiroks (DFX) tabletter og deferipron (DFP) tabletter og mikstur.

Stamcelletransplantasjon
Hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) er per i dag eneste tilgjengelige kurative behandlingsalternativ i Norge. Dette er aktuelt for noen få barn, og helst før pubertet på grunn av komplikasjoner ved eldre alder. Alle barn med sigdcelleanemi, som har et friskt søsken som er vevsforlikelig, får tilbud om HSCT. Det er 25 % sannsynlig at et friskt søsken er vevsforlikelig, og det er derfor få barn som får denne behandlingen. I spesielle tilfeller kan HSCT med ubeslektet donor vurderes.

Andre behandlinger
I tillegg til medisinsk behandling er det viktig med god informasjon om sykdommen, tett oppfølging og riktig støttebehandling ved kriser og infeksjoner. Alle pasientene skal tilsees av lege ved feber, og pasienter bør ha mulighet for å kontakte sykehuset direkte ved kriser og infeksjoner. Oppfølgingen er livslang og innebærer regelmessig undersøkelse hos ulike spesialister for å fange opp komplikasjoner av sykdommen, for eksempel øyelege, nevrolog, hjertespesialist og hematolog.

Det er ekstra viktig for pasienter med SCD å ta vaksiner, fordi de kan bli sykere av infeksjoner enn andre. I tillegg til barnevaksinasjonsprogrammet anbefales vaksine mot lungebetennelse, influensa (årlig), hjernehinnebetennelse og hepatitt A. Alle barn skal ha forebyggende behandling med penicillin frem til 5 års alder, på grunn av økt risiko for alvorlig lungeinfeksjon med pneumokokker. Personer med SCD skal ha antibiotika i beredskap hjemme.

Det er viktig at pasientene har en klar plan for å håndtere smerter, og kjenner til triggere som kan utløse kriser (for eksempel infeksjoner, dehydrering, kulde og temperaturendringer, fysisk og psykisk stress). Personer med SCD skal ha tilgang på smertestillende (paracetamol, ibuprofen, opioider) hjemme.

EMA har trukket tilbake MT for to legemidler som tidligere var godkjent ved SCD. Nyere dokumentasjon viste negativt nytte-/risikoforhold. Vokselotor (Oxbryta) hadde MT for behandling av hemolytisk anemi forårsaket av SCD hos voksne og barn fra 12 år og oppover. Nyere studier viser økt antall kriser og dødsfall med vokselotor sammenlignet med placebo (4). Vokselotor har ikke vært metodevurdert eller innført i Norge (ID2021_106). Krizanlizumab (Adakveo) hadde MT for forebygging av tilbakevendende vasookklusive kriser hos pasienter med SCD i alderen 16 år og oppover. En fase 3-studie viste at krizanlizumab ikke reduserte smertefulle kriser sammenlignet med placebo, og at forekomsten av alvorlige bivirkninger var høyere (5). Krizanlizumab har ikke vært metodevurdert eller innført i Norge (ID2019_128).

1.4 Forventet plassering av exa-cel i behandlingsalgoritmen

Exa-cel er til behandling av alvorlig SCD hos pasienter fra 12 år og oppover med tilbakevendende VOC 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 hydroksykarbamid, regelmessige blodtransfusjoner og jernkelerende legemidler.

DMPs konklusjon om komparator

Dagens standardbehandling (SoC) med hydroksykarbamid, 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-121	
Studie ID	NCT03745287
Design	Enarmet, åpen, multisenter, fase 1/2/3
Studielokasjon	17 studiesteder. USA, Canada, Belgia, Frankrike, Tyskland, Italia, UK
Populasjon	Viktige inklusjonskriterier: βS/βS, βS/β0 eller βS/β+ genotype Alvorlig SCD, dvs. historikk med ≥2 alvorlige VOC per år de siste 2 årene før screening. Alvorlige VOC var definert som: • Akutt smerteepisode som medførte besøk til et behandlingssted og administrering av analgetika (opioider eller intravenøse NSAID) eller RBC-transfusjoner • Akutt brystsyndrom (ACS) • Priapisme som varte >2 timer og som medførte besøk til et behandlingssted • Miltsekvestrering. Alder 12 – 35 år Lansky- eller Karnofsky-ytelsesskår ≥80 % Viktige eksklusjonskriterier: En HLA-match med beslektet HSC-donor er tilgjengelig Klinisk signifikante og aktive infeksjoner (bakterier, virus, sopp eller parasitter) Avansert leversykdom Økt risiko for slag N=63 inkludert. N=58 startet mobilisering. N=46 behandlet med exa-cel

Intervensjon	Én 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 ikke opplevde alvorlig VOC i minst 12 etterfølgende måneder (VF12) etter infusjon av exa-cel, evaluert fra og med 60 dager etter siste RBC-transfusjon for post-transplantasjonsstøtte eller SCD-sykdomsbehandling. For definisjon av alvorlig VOC, se over. En uavhengig, ekstern gruppe eksperter (Endpoint Adjudication Committee, EAC) vurderte historiske VOC (i løpet av to år før screening) og VOC som oppstod under studien, for å sikre at hendelsene oppfylte studiens definisjon av en alvorlig VOC.

Viktige sekundære endepunkter	– Relativ endring i årlig rate alvorlig VOC fra baseline.
	– Varighet av periode uten VOC hos pasienter som har oppnådd VF12
	– Konsentrasjon av HbF over tid.
	– Konsentrasjon av total Hb over tid
	– Andel alleler med tilsiktet genetisk modifikasjon i perifere blodleukocytter over tid.
	– Andel alleler med tilsiktet genetisk modifikasjon i $CD34^+$-celler i benmargen over tid.
	– Endring i pasientrapporterte utfall (PROs) over tid, målt med:
	  ○ EQ-5D-5L for pasienter ≥18 år
	  ○ EQ-5D-Y for pasienter <18 år
	  ○ FACT-BMT for pasienter ≥18 år
	  ○ ASCQ-Me for pasienter ≥18 år
	  ○ PedsQL for pasienter <18 år
	  ○ Smerteskala, 11-punkts NRS (Numeric Rating Scale)

Observasjonstid	2 år
Datakutt	Primæranalyse 16.04.2023 (vurdert av EMA). Datakutt 10.04.2025 ligger til grunn for metodevurderingen. Studieslutt 07.07.2025.
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-121 (se over) og CLIMB-111 (pasienter med transfusjonsavhengig betatalassemi) Pasienter fra CLIMB-121 (n=45) 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, total dødelighet, uønskede medisinske hendelser
Viktige sekundære endepunkter	Andel pasienter som ikke opplevde alvorlig VOC i minst 12 etterfølgende måneder (VF12) SCD-relaterte transfusjoner Konsentrasjon av HbF over tid. Konsentrasjon av total Hb over tid Andel alleler med tilsiktet genetisk modifikasjon 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. VOC: vasookklusiv krise.

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 SCD innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Endelige resultater fra CLIMB-121 (se Tabell 3)	31. august 2026
Endelige resultater fra CLIMB-151 (NCT05329649), en fase 3-studie for å evaluere sikkerhet og effekt av en enkeltdose exa-cel hos pediatriske pasienter med alvorlig SCD i alderen 2 til 11 år.	31. desember 2027
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
Endelige resultater fra CLIMB-171 (NCT05951205), en fase 3-studie for å evaluere sikkerhet og effekt av en enkeltdose exa-cel hos forsøkspersoner med alvorlig SCD, βS /βC-genotype	30. juni 2032
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 vasookklusive kriser (VOC)

CLIMB-121 er en enarmet studie, og Vertex har gjort evidenssynteser for å estimere relativ effekt av exa-cel versus SoC på VOC-relaterte utfallsmål. Tre indirekte sammenligninger av exa-cel versus SoC er levert. For exa-cel er individuelle pasientdata fra CLIMB-121/131 brukt, mens data for SoC er fra placeboarmene i de tre randomiserte, kontrollerte studiene HOPE (vokselotor versus SoC) (6, 7), SUSTAIN (krizanlizumab versus SoC) (8) og NCT01179217 (L-glutamin versus SoC). Den indirekte sammenligningen er en uankret MAIC (matching-adjusted indirect comparison). Vertex har ikke brukt data fra evidenssyntesene i den helseøkonomiske analysen.

DMP vurderer at SoC-data som inngår i evidenssyntesen ikke er overførbare til pasienter som er aktuelle for exa-cel i norsk klinisk praksis. Eksempelvis var pasienter som fikk faste blodtransfusjoner ekskludert fra alle de tre RCT-ene.

DMP har ikke vurdert evidenssyntesene. I denne saken vurderer DMP at det ikke er hensiktsmessig med en evidenssyntese for å estimere relativ effekt på VOC, selv om pivotalstudien er uten kontrollarm. I CLIMB-121/131 ble det samlet inn data på antall VOC til studiepasientene de siste to årene før behandling med exa-cel, mens pasientene fikk SoC. Et inklusjonskriterium i studien var at pasientene hadde hatt ≥2 alvorlige VOC per år de siste 2 årene, og ifølge de medisinske fagekspertene vil dette også være et aktuelt startkriterium for behandling med exa-cel i norsk klinisk praksis (se kapittel 3.4). I den helseøkonomiske analysen legger DMP derfor til grunn at den gjennomsnittlige VOC-raten studiepasientene hadde før behandling med exa-cel er representativ for SoC i norsk klinisk praksis (se kapittel 3.6.1.1).

DMPs vurdering

CLIMB-121/131 ligger til grunn for en betinget markedsføringstillatelsen av exa-cel ved alvorlig SCD, og er en enarmet fase 1/2/3 studie vurdert av EMA. DMP vurderer at data fra CLIMB-121/131 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-121/131 som inngår i den helseøkonomiske analysen er vurdert i kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

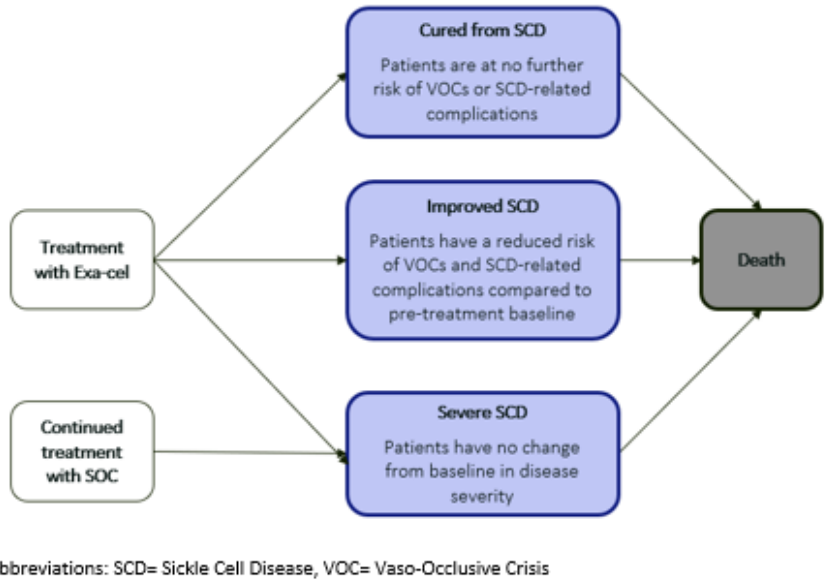
3.1 Problemstilling

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

3.2 Helseøkonomisk modell

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

- **Kurert for SCD**: I dette stadiet har pasienten ikke lenger risiko for VOC og SCD-relaterte komplikasjoner.
- (**Forbedret SCD**: Brukes ikke, og er derfor ikke omtalt i metodevurderingen).
- **Alvorlig SCD**: I dette stadiet har pasienten samme risiko for VOC og SCD-relaterte komplikasjoner som ved baseline.
- **Død**



Figur 1 Modellstruktur

Alle pasientene starter i helsetilstanden «alvorlig SCD». Pasienter behandlet med SoC forblir i denne helsetilstanden gjennom hele modellens tidshorisont.

For exa-cel har modellen to faser:

1. **Behandlingsfase** (12 måneder): I denne fasen gjennomgår pasientene premobilisering, mobilisering, aferese, myeloablativ kondisjonering, exa-cel infusjon og engraftment. Pasientene får enkle blodtransfusjoner og behandling for jernoverskudd (jernkelerende legemidler eller flebotomi). Pasientene er i helsetilstanden «alvorlig SCD» og har samme risiko for VOC og andre komplikasjoner som ved baseline.
2. **Pågående fase**: Resten av modellens tidshorisont. Pasientene er i helsetilstanden «kurert for SCD».

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.

I modellen antar Vertex at behandling med exa-cel gjør at pasientene blir kurert for SCD resten av livet. Dette medfører at pasienten ikke lenger har risiko for VOC, SCD-relaterte 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 og jernkelerende legemidler, samt til håndtering av VOC og andre komplikasjoner.

Antagelsen om at pasientene blir kurert for SCD etter behandling med exa-cel er basert på resultatene fra CLIMB-121/131. VOC-rate ved alvorlig SCD er også hentet fra CLIMB-121/131. 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 alvorlig SCD. Flere helsetilstander ville imidlertid gjøre modellen mer kompleks, og at flere av de modellerte sammenhengene måtte baseres på et usikkert evidensgrunnlag. DMP støtter derfor modellstrukturen.

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 alvorlig SCD. 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-121 inkluderte pasienter med alvorlig SCD i alderen 12 – 35 år som var kvalifisert for HSCT, men som ikke hadde tilgang til en egnet donor. Alvorlig SCD var definert som ≥2 alvorlige VOC per år de siste 2 årene før studieinklusjon.

Totalt 63 pasienter ble inkludert i CLIMB-121. Av disse avsluttet 5 pasienter studien før mobilisering (trukket samtykke n=[redacted] non-compliance n=[redacted] utprøvers beslutning n=[redacted] Det var 58 pasienter som startet mobilisering, men 12 av disse pasientene avsluttet studien før kondisjonering (oppnådde ikke minimumsdosen n=[redacted] trukket samtykke n=[redacted] møtte ikke lenger inklusjonskriterium for nyrefunksjon n=[redacted] non-compliance n=[redacted] stress n=[redacted] Totalt 46 pasienter fikk infusjon med exa-cel. Ved datakuttet 10.04.2025, som ligger til grunn for metodevurderingen, er 3 pasienter fortsatt i CLIMB-121, mens 42 pasienter har fullført to år i CLIMB-121 og er inkludert i oppfølgingsstudien CLIMB-131. En pasient døde i løpet av CLIMB-121 på grunn av covid-19.

Baseline pasientkarakteristika for pasienter som fikk infusjon med exa-cel (n=46) i CLIMB-121, er vist i Tabell 5.

Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika i CLIMB-121

Baselinekarakteristika	**Pasienter som fikk exa-cel infusjon (n=46)**
Kjønn, n (%)	
Mann	25 (54,3 %)
Kvinne	21 (45,7 %)
Alder ved screening (år)	
Gjennomsnitt (SD)	21,4 (6,0)
Median (min, maks)	23 (12, 34)
Alderskategori ved screening, n (%)	
≥12 og <18 år	12 (26,1 %)
≥18 og ≤35 år	34 (73,9 %)
Vekt (kg)	
Gjennomsnitt (SD)	66,2 (17,2)
Median (min, maks)	67,5 (34, 116)
Genotype, n (%)	
βS/βS	41 (89,1 %)
βS/β0	3 (6,5 %)
βS/β+	2 (4,3 %)
Alvorlige VOC (hendelser/år)	
Gjennomsnitt (SD)	4,2 (3,0)
Median (min, maks)	3,5 (2, 18,5)
Sykehusinnleggelser grunnet alvorlig VOC (hendelser/år)	
Gjennomsnitt (SD)	2,7 (2,0)
Median (min, maks)	2,5 (0, 9,5)
Varighet av sykehusinnleggelser grunnet alvorlig VOC (dager/år)	
Gjennomsnitt (SD)	19,5 (21,6)
Median (min, maks)	14,0 (0, 136,5)
RBC-enheter årlig	
Gjennomsnitt (SD)	11,8 (18,5)
Median (min, maks)	5,0 (0, 86,1)

Total Hb (g/dl)	
Gjennomsnitt (SD)	9,2 (1,6)
Median (min, maks)	9,4 (5,7, 12,6)
HbF (g/dl)	
Gjennomsnitt (SD)	0,5 (0,4)
Median (min, maks)	0,4 (0, 1,5)
Serumferritin (µg/l)	
Gjennomsnitt (SD)	995,06 (1645,68)
Median (min, maks)	204,98 (19, 4469,6)
Hydroksykarbamid, n (%)	
Ja	36 (62,1)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

I Vertex sin opprinnelige grunnanalyse (08.01.2026) 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 (24.04.2026) 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. Vertex antar at ingen pasienter har kroniske komplikasjoner ved modellstart.

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, SCD/generell befolkning)	0,89	Norsk kliniker, som Vertex har konferert
Antall VOC (gjennomsnitt/måned)	0,35	CLIMB-121, bekreftet av norsk kliniker, som Vertex har konferert

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Exa-cel har indikasjon til behandling av alvorlig SCD hos pasienter fra 12 år og oppover med tilbakevendende VOC 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-121/131, og de rekrutterte medisinske fagekspertene sier at de vil følge indikasjonen i klinisk praksis.

Alvorlig SCD

Pasienten skal ha alvorlig SCD for å være aktuell for behandling med exa-cel. Dette vil være pasienter med genotypene HbSS (β^S/β^S) og HbSβ^0 (β^S/β^0), samt pasienter med alvorlig fenotype av HbSβ^+ (β^S/β^+). De medisinske fagekspertene forteller at det er mange med SCD som har genotypen β^S/β^C, som gir mildere sykdom, og som dermed ikke er aktuelle for exa-cel.

Videre skal pasientene ha tilbakevende VOC for å være aktuelle for exa-cel. De medisinske fagekspertene viser til at kriteriene som er satt i UK for bruk av exa-cel er relevante, med krav om ≥2 alvorlige VOC per år de siste 2 årene. Dette samsvarer med inklusjonskriteriet i CLIMB-121.

Alder
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. Over tid forventes det at pasientene i gjennomsnitt vil være yngre ved behandling, og at om lag halvparten vil være henholdsvis under og over 18 år.

Exa-cel er indisert fra 12 år, men fagekspertene påpeker at det i mange tilfeller vil være behov for å vente til pasientene er eldre. Exa-cel er kun indisert ved alvorlig SCD, og i noen tilfeller vil ikke SCD-sykdommen manifestere seg som alvorlig før pasienten er ung voksen. Høsting av blodstamceller er krevende ved SCD, og forutsetter motivasjon og gjennomføringsevne hos pasienten. Dette kan være lettere når pasienten er eldre enn 12 år, men modenhet varierer. Samtidig bør ikke organpåvirkningen være for fremskreden slik at den påvirker toleransen for behandlingen. Fagekspertene ser for seg at aktuelle pasienter vil bli vurdert fortløpende gjennom ungdomsår/voksenliv for å finne rett behandlingstidspunkt. Det vil ikke være aktuelt å behandle pasienter under 12 år nå, men fagekspertene viser til at det pågår en studie hos barn med SCD i alderen 2-11 år (CLIMB-151), se kapittel 2.

Det er ingen øvre aldersgrense i indikasjonen, men det finnes ikke studiedata på behandling av pasienter som er eldre enn 35 år. De medisinske fagekspertene sier at en individuell vurdering av organfunksjon og pasientens fysiske form, for å avgjøre om de kan tåle kondisjoneringen, vil være viktigere enn alder. De anslår at pasienter opp til om lag 55 år kan være aktuelle for behandling med exa-cel etter en individuell vurdering.

3.3.4 DMPs vurdering

Vertex har satt alder ved behandling med exa-cel til 18 år i sin oppdaterte grunnanalyse. Basert på anslag fra de medisinske fagekspertene vil omtrent 1/3 av de nåværende pasientene i norsk klinisk praksis være i aldersgruppen 12-18 år ved behandling med exa-cel, mens 2/3 vil være voksne. Dette er omtrent samme aldersfordeling som i CLIMB-121. DMP endrer derfor alder ved behandling med exa-cel til 21 år i hovedanalysen, tilsvarende gjennomsnittsalder i CLIMB-121. I metodevurderingen av exa-cel ved TDT, som utredes parallelt, er alder ved behandling med exa-cel satt noe lavere (18 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 enklere ved TDT enn ved SCD. For det andre er det relativt lett å definere om en pasient med betatalassemi er transfusjonsavhengig og omfattet av indikasjonen til exa-cel ifølge fagekspertene, mens ved SCD vil sykdommen i noen tilfeller ikke manifestere seg som alvorlig før pasienten er ung voksen.

Gjennomsnittsalder ved behandling med exa-cel forventes 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.

I den helseøkonomiske analysen har Vertex lagt til grunn at pasientene har lavere gjennomsnittlig kroppsvekt enn den generelle befolkningen i Norge. I modellen har kroppsvekt innvirkning på kostnadene for hydroksykarbamid og jernkelerende behandling, som doseres etter vekt. DMP har undersøkt betydningen av å endre vekt, og dette påvirker analyseresultatet i liten grad.

Det var en liten overvekt av menn i CLIMB-121 (54 %), 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-121/131 basert på alder, kjønn eller genotype viste ikke klinisk relevante forskjeller mellom

gruppene (kapittel 3.6.1.5). Det er imidlertid andre faktorer hos pasienten som kan påvirke det samlede behandlingsutfallet, som for eksempel kvalitet og antall høstede stamceller, pasientens toleranse for myeloablativ kondisjonering, transplantasjonskomplikasjoner og sykdomsbyrden ved behandlingstidspunktet, som jernoverbelastning og organkomplikasjoner.

De medisinske fagekspertene som har bistått DMP i denne metodevurderingen, vurderer at det kan være relevant å fastsette kriterier for behandling ved en eventuell innføring av exa-cel. Aktuelle kriterier kan være:

- Alvorlig SCD: Genotype HbSS, HbSβ^0 eller alvorlig fenotype av HbSβ$^+$
- Tilbakevende VOC: ≥2 alvorlige VOC per år de siste 2 årene

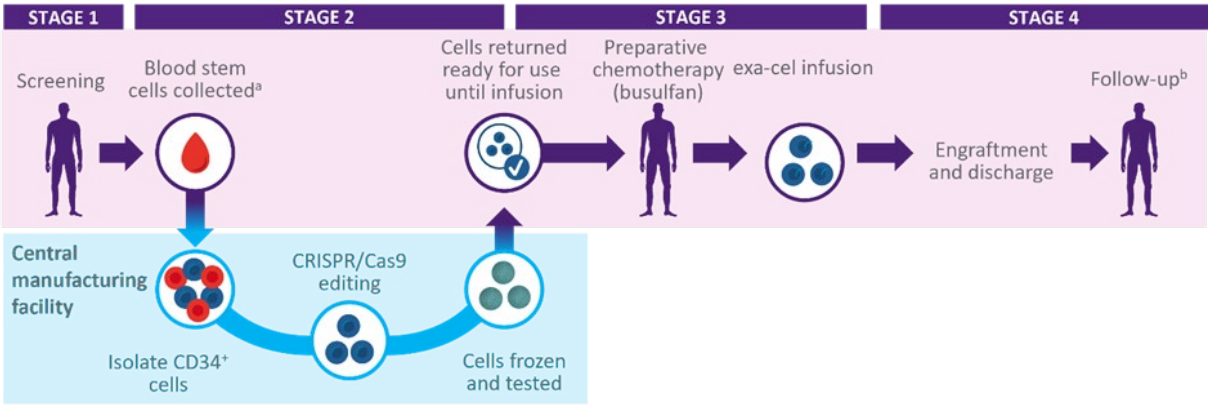
DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Vertex, men endrer alder ved behandling med exa-cel fra 18 år til 21 år, i tråd med gjennomsnittsalder i studiepopulasjonen og i nåværende pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

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 (9).



Figur 2 Exa-cel pasientforløp i klinikken

TRINN 1: Premobilisering
Før aferese anbefales det at pasientene får RBC-transfusjon(er) (utskiftning eller enkel) for å holde nivået av HbS <30 % av total Hb, og konsentrasjonen av total Hb ≤11 g/dl. Sykdomsmodifiserende behandlinger (f.eks. hydroksykarbamid) skal seponeres 8 uker før planlagt oppstart av mobilisering.

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.

Granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) skal ikke administreres for mobilisering hos pasienter med SCD. Flere mobiliseringer og høstinger kan derfor være nødvendig ved SCD enn ved TDT.

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. 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 får RBC-transfusjon(er) (utskiftning eller enkel) i minst 8 uker før oppstart av myeloablativ kondisjonering for å holde nivået av HbS <30 % av total Hb, og konsentrasjonen av total Hb ≤11 g/dl. Ved oppstart av transfusjoner må sykdomsmodifiserende behandlinger (f.eks. hydroksykarbamid) seponeres. Jernkelerende behandling skal avsluttes minst 7 dager før myeloablativ kondisjonering. Profylakse mot krampeanfall og mot venookklusiv leversykdom/hepatisk sinusoidalt obstruksjonssyndrom bør også vurderes.

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-121, innsendt helseøkonomisk modell fra Vertex og norsk klinisk praksis.

Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon

	Klinisk dokumentasjon (CLIMB-121)	**Helseøkonomisk modell**	**Norsk klinisk praksis (9)**
Mobilisering	Pleriksafor	Samme	Samme
Aferese	Totalt høstingsmål: ≥15 × 10^6 CD34+ celler/kg Antall mobiliserings- og aferesesykluser (10): 2,4 (spenn 1 – 6)	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	Dosering: Anbefalt minimum 3×10^6 CD34+ -celler/kg kroppsvekt. Median (min, maks) dose var 4,0 (2,9 til 14,4) $\times10^6$ CD34+ -celler/kg kroppsvekt. Administrasjonsform: Intravenøs infusjon Behandlingsvarighet: Kun én dose	Dosering: Samme som i CLIMB-121. Fast pris per engangsdose. Administrasjonsform: Samme Behandlingsvarighet: Samme	Dosering: Det antas at exa-cel vil doseres i henhold til preparatomtalen. Den minste anbefalte dosen er 3×10^6 CD34+ -celler/kg kroppsvekt. Administrasjonsform: Samme Behandlingsvarighet: Samme
Påfølgende behandling	Blodtransfusjoner i påvente av effekt av exa-cel Jernfjernende behandling. På forespørsel fra DMP opplyser Vertex at det ikke ble samlet informasjon om dette i studien.	12 måneder behandlingsfase (før og etter exa-cel-infusjon) der alle pasientene får: – blodtransfusjoner (enkle) – behandling for å fjerne jern: flebotomi 90 %, jernkelerende legemidler 10 %	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-121 var det 58 pasienter som startet mobilisering og aferese, men 12 av pasientene (20,7 %) avsluttet studien før kondisjonering og fikk ikke behandling med exa-cel. Den vanligste årsaken (n=7) var at høstingsmålet ikke ble oppnådd. Kostnader for mobilisering og aferese for pasientene som trakk seg før exa-cel-infusjon (20,7 %) er tatt med i den helseøkonomiske analysen.

3.4.2 DMPs vurdering

DMP vurderer at intervensjonen i den helseøkonomiske analysen er i tråd med data fra CLIMB-121 og forventet bruk i norsk klinisk praksis.

Det kan være nødvendig med flere mobilisering- og aferesesykluser for å oppnå høstingsmålet på antall CD34+ -celler til legemiddelfremstilling og reservesamling. Kolonistimulerende faktor (G-CSF) kan utløse alvorlige VOC hos pasienter med SCD, og kan derfor ikke brukes til mobilisering. Det kan derfor være nødvendig med flere mobilisering- og aferesesykluser ved SCD enn ved TDT siden TDT-pasienter kan få G-CSF. I CLIMB-121 var gjennomsnittlig antall sykluser 2,4 (spenn 1 – 6), og det var 7 av 58 pasienter (12 %) som startet mobilisering, men som ikke oppnådde minimumsdosen celler. Ifølge de medisinske fagekspertene vil det tilstrebes å høste nok celler hos alle pasientene, og det vil ikke være et maksimalt antall sykluser. Hvor mange forsøk som gjøres vil avhenge av pasientens motivasjon og toleranse for prosedyren, samt tilgjengelige ressurser i avdelingen som utfører høstingen.

Ressursbruk og kostnader er vurdert i kapittel 3.7

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger til grunn det samme som Vertex.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon

CLIMB-121 er en enarmet studie, og dermed uten komparatorarm.

Før inklusjon i studien hadde pasientene i gjennomsnitt fått 11,8 enheter/år med blodtransfusjoner. På forespørsel fra DMP opplyser Vertex at det var [redacted] av 46 studiepasienter i CLIMB-121 som ikke hadde fått blodtransfusjoner de siste to årene før studiestart, og [redacted] som hadde fått enkle- og/eller utskiftningstransfusjoner. Totalt [redacted] pasienter hadde fått minst én enkel transfusjon (median [redacted] enheter/år, spenn [redacted]), og totalt [redacted] pasienter hadde fått minst én utskiftningstransfusjon (median [redacted] enheter/år, spenn [redacted]).

Ved baseline i CLIMB-121 var det 62 % av pasientene som brukte hydroksykarbamid.

Vertex opplyser at det mangler informasjon om bruk av jernkelerende behandling og håndtering av akutte og kroniske komplikasjoner i studien.

3.5.2 Norsk klinisk praksis

Alvorlig SCD behandles med hydroksykarbamid, blodtransfusjoner og jernkelerende legemidler.

De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget forteller at det er store individuelle forskjeller i behovet for transfusjoner, og at en pasients behov kan variere over tid. Norske pasienter med alvorlig SCD som har én eller flere VOC per år får vanligvis utskiftningstransfusjoner med ca. 10 enheter hver 6. uke gjennom livet ifølge fagekspertene.

I tillegg kommer behandling av akutte og kroniske komplikasjoner som følger av sykdommen. De medisinske fagekspertene understreker at transfusjonsbehandling ikke forhindrer organkomplikasjoner, men reduserer risikoen.

3.5.3 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen

Komparator i modellen består av blodtransfusjoner, hydroksykarbamid og jernkelerende legemidler. Input-dataene er basert på informasjon fra en norsk kliniker som Vertex har konsultert. Håndtering av akutte og kroniske komplikasjoner er inkludert i tillegg, se kapittel 3.6.1.2.

Tabell 8 Komparator i innsendt helseøkonomisk modell fra Vertex

Komparator	Andel pasienter	Dosering
Blodtransfusjoner	100 %	
Utskiftningstransfusjoner	95 %	Hver 6.-8. uke (0,62/måned), 8,5 enheter per transfusjon
Delvis utskiftning	5 %	Hver måned. 2,5 enheter per transfusjon
Hydroksykarbamid	80 %	15 mg/kg/dag, tabletter
Jernkelerende behandling	100 %	
Deferasiroks (DFX)	90 %	14 mg/kg/dag, tabletter
Deferoksamin (DFO)	5 %	40 mg/kg/dag 5 dager per uke, infusjon
Deferipron (DFP)	5 %	75 mg/kg/dag, tabletter

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 enheter per pasient per år med utskiftningstransfusjoner er betydelig lavere hos studiepasientene i CLIMB-121 (12 enheter/år) enn det Vertex har lagt til grunn i sin grunnanalyse (63 enheter/år) og det de medisinske fagekspertene anslår er forbruket i norsk klinisk praksis (87 enheter/år). Forskjellen kan forklares med at pasienter i Norge får regelmessige utskiftningstransfusjoner, mens det bare var 35 % av pasientene i CLIMB-121 som hadde fått minst én utskiftningstransfusjon. Enkle transfusjoner var mer vanlig i CLIMB-121, og 13 % av pasientene hadde ikke fått noen blodtransfusjoner de siste 2 årene. Det gis færre blodenheter per transfusjon ved enkle transfusjoner, hvor donorblod (2-3 enheter) gis til pasientens eget blod, enn ved utskiftningstransfusjoner, hvor pasientens eget blod tappes og erstattes med donorblod (ca. 10 enheter).

Behandlingsmålet med utskiftningstransfusjoner ved SCD er å øke andelen funksjonelle røde blodceller, redusere anemi, forebygge komplikasjoner og redusere risikoen for VOC. DMP stilte derfor spørsmål ved om VOC-raten fra CLIMB-121 (4,2 VOC/år), som Vertex legger til grunn i den helseøkonomiske analysen, er representativ for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis når disse i større grad får utskiftningstransfusjoner enn studiepasientene. DMP vurderer at studiepasientene som hadde fått regelmessige utskiftningstransfusjoner i CLIMB-121 er mest representative for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis, og ba Vertex om data på årlig VOC-rate hos denne subgruppen. Vertex svarer at disse dataene ikke er tilgjengelig.

De medisinske fagekspertene uttaler at pasienter som er aktuelle å behandle med exa-cel i norsk klinisk praksis får regelmessige utskiftningstransfusjoner (87 enheter/år) og har hatt ≥2 alvorlige VOC per år de siste 2 årene. Dette kravet til VOC samsvarer med inklusjonskriteriet i CLIMB-121, og DMP vurderer derfor at det er rimelig å legge til grunn VOC-rate observert i studien som et gjennomsnitt ved SoC i norsk klinisk praksis. Implementering av VOC-rate i den helseøkonomiske analysen er vurdert i kapittel 3.6.1.1.

Hydroksykarbamid
De medisinske fagekspertene vurderer at Vertex sitt anslag om at 80 % av de aktuelle pasientene behandles med hydroksykarbamid er rimelig. Fagekspertene påpeker imidlertid at doseringen er høyere enn det Vertex har lagt til grunn (15 mg/kg/dag), og at mange pasienter får 2000 mg/dag. Ifølge preparatomtalen (11) er vanlig dose 15-30 mg/kg/dag, og maksimal dose 35 mg/kg/dag. DMP endrer dosering av hydroksykarbamid til 25 mg/kg/dag i hovedanalysen.

Jernkelerende legemidler
Ved behov for regelmessige blodtransfusjoner er risikoen for jernoverskudd mindre ved utskiftningstransfusjoner enn ved vanlige transfusjoner. DMP har bedt de medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget om å vurdere i hvilken grad Vertex sine anslag for bruk av jernkelerende legemidler stemmer overens med erfaringen i norsk klinisk praksis, blant annet om alle SCD-pasienter som får utskiftningstransfusjoner får jernkelerende legemidler. Fagekspertene anslår at 70 % av de aktuelle pasientene får jernkelerende legemidler, og DMP legger dette til grunn i hovedanalysen. Fagekspertene påpeker videre at andelen som får deferoksamin er høyere enn 5 % hos egne pasienter, og DMP endrer

denne andelen til 20 % i hovedanalysen. Fordelingen mellom legemidlene i DMPs hovedanalyse blir dermed: DFX 75 %, DFO 20 % og DFP 5 %.

Ressursbruk og kostnader er vurdert i kapittel 3.7

DMPs konklusjon om komparator

DMP endrer blodtransfusjoner, hydroksykarbamid og jernkelerende legemidler til å samsvare med norsk klinisk praksis. Blodtransfusjoner endres fra 63 enheter/år i Vertex sin grunnanalyse til 87 enheter/år i DMPs hovedanalyse. Dosering av hydroksykarbamid endres fra 15 mg/kg/dag til 25 mg/kg/dag. Andelen pasienter som får jernkelerende legemidler reduseres fra 100 % til 70 %, og andelen av disse som får deferoksamin økes fra 5 % til 20 %.

3.6 Kliniske utfallsmål

3.6.1 Relativ effekt

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt:

- Vasookklusive kriser (VOC)
- Andre akutte komplikasjoner
- Kroniske komplikasjoner
- Mortalitet

Vertex sin antagelse om at pasientene blir kurert for SCD etter behandling med exa-cel er basert på resultatene fra CLIMB-121/131. VOC-rate ved alvorlig SCD er også hentet fra CLIMB-121/131. 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-121/131 er 10.04.2025. Ved dette datakuttet har 46 pasienter blitt behandlet med exa-cel (Full Analysis Set, FAS). Av disse har 45 pasienter blitt fulgt i ≥16 måneder etter exa-cel-infusjon (Primary Efficacy Set, PES). En pasient behandlet med exa-cel døde som følge av respirasjonssvikt i forbindelse med covid-19, og inngår ikke i PES. Median oppfølgingstid var 41,3 måneder (spenn 8,9 – 70,3 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 Vasookklusive kriser (VOC)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Alvorlige vasookklusive kriser (VOC)
Det primære endepunktet i CLIMB-121 var andelen pasienter som ikke opplevde alvorlig VOC i minst 12 etterfølgende måneder (VF12) når som helst innen de første 24 månedene etter infusjon av exa-cel. Alvorlige VOC var definert som enten:

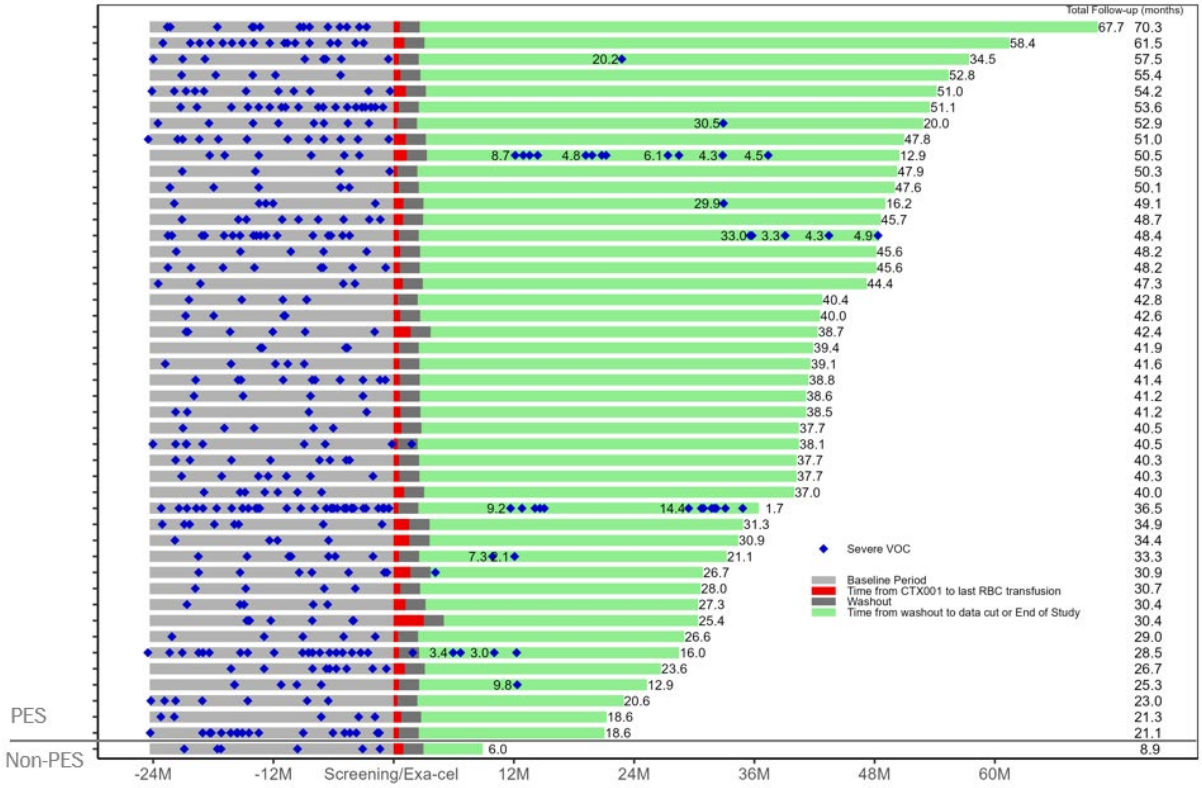
a) Akutt smerteepisode som medførte besøk til et behandlingssted og administrering av analgetika (opioider eller intravenøse NSAID) eller RBC-transfusjoner,

b) Akutt brystsyndrom (ACS),
c) Priapisme som varte >2 timer og som medførte besøk til et behandlingssted, eller
d) Miltsekvestrering.

Evalueringen av VF12 startet 60 dager etter siste RBC-transfusjon for post-transplantasjonsstøtte eller SCD-behandling.

Resultater:

- Primært endepunkt (VF12) ble oppnådd av 91 % av pasientene i CLIMB-121 (41 av 45 pasienter, 95 % KI 79 % - 98 %).
- VF12 ble oppnådd av 100 % av pasientene i CLIMB-121 og -131 kombinert (45 av 45 pasienter, 95 % KI 92 % - 100 %). Det vil si at de 4 pasientene som ikke oppnådde VF12 i CLIMB-121, oppnådde VF12 i CLIMB-131.
- Varighet av periode uten VOC, hos pasienter som oppnådde VF12, var 35,3 måneder (spenn 12,9 – 67,7 måneder).
- Alvorlig VOC (én eller flere) oppstod hos 10 av 45 pasienter (22 %) i løpet av oppfølgingsperioden etter exa-cel infusjon (etter utvaskingsperiode). Vertex skriver i innsendt dokumentasjon at alle VOC som oppstod etter exa-cel-infusjon, var relatert til smerte. Det var [redacted] ifølge Vertex.



Figur 3 Varighet av periode uten VOC i CLIMB-121 og CLIMB-131, datakutt 10.04.2025.

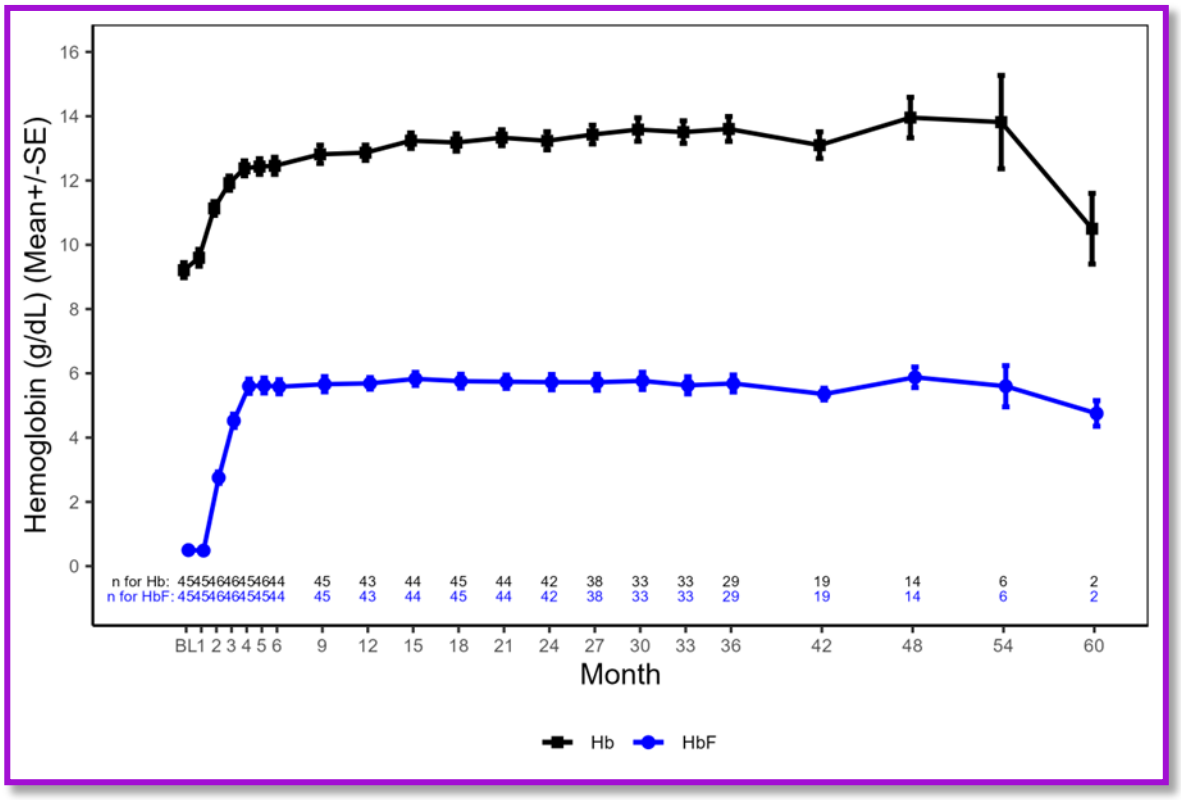
Totalt hemoglobin og føtalt hemoglobin

Konsentrasjonen av total Hb og HbF økte tidlig etter exa-cel infusjon og nådde et stabilt nivå fra måned 4, som deretter ble opprettholdt gjennom hele oppfølgingstiden.

Fra måned 6 og resten av oppfølgingstiden i CLIMB-121/131 viser resultatene (gjennomsnitt) (10):

- total Hb >12,5 g/dl

- HbF ≥40 % av total Hb
- F-celler ~95% av erytrocytter



Figur 4 Konsentrasjon av total Hb og HbF i CLIMB-121/131. Datakutt 10.04.2025.

Vertex har også levert resultater per individ (upubliserte data). [redacted] opprettholdt HbF ≥20 % ([redacted]). Hos pasientene som opplevde VOC etter exa-cel infusjon, var total Hb og HbF [redacted].

Andel alleler med tilsiktet genetisk redigering
Andel alleler med tilsiktet genetisk redigering forble høyt og stabilt i både benmarg og perifert blod gjennom hele oppfølgingsperioden. Vertex har også levert resultater per individ (upubliserte data). Pasientene som opplevde VOC etter exa-cel infusjon hadde resultater på samme nivå som de andre studiepasientene.

Implementering av VOC i helseøkonomisk modell
Vertex viser til at alle pasientene oppnådde VF12 i CLIMB-121/131 kombinert, og antar at pasientene i exa-cel-armen er kurert for SCD, og ikke får VOC.

For pasienter i komparatorarmen antar Vertex 0,35 VOC per måned gjennom hele modellens tidshorisont. Dette tilsvarer gjennomsnittlig antall alvorlige VOC for studiepopulasjonen i CLIMB-121 de siste to årene før studiestart. En norsk kliniker som Vertex har konsultert bekreftet at raten er relevant for norsk klinisk praksis.

DMPs vurdering

VOC i SoC-armen
For SoC-armen har Vertex lagt til grunn den gjennomsnittlige VOC-raten til studiepasientene i CLIMB-121 de siste to årene før studiestart, tilsvarende 4,2 VOC/år. På forespørsel fra DMP, opplyser Vertex at av de

totalt 388 VOC-episodene i denne perioden, var 92,5 % akutte smerteepisoder, 7,3 % ACS og 0,3 % priapisme. Det var ingen tilfeller av miltsekvestrering. De medisinske fagekspertene forteller også at akutte smerteepisoder er de vanligste VOC. I CLIMB-121/131 var dette definert som akutte smerteepisoder som medførte besøk til et behandlingssted og administrering av analgetika (opioider eller intravenøse NSAID) eller blodtransfusjoner. Det kan være individuelle forskjeller i terskel for å oppsøke helsehjelp, noe som kan påvirke dette endepunktet. Fagekspertene forteller at enkelte pasienter ikke oppsøker et behandlingssted, men kuperer tilløp til kriser hjemme med smertestillende, rikelig væskeinntak og påkledning for å regulere kroppstemperatur.

I den helseøkonomiske analysen medfører VOC-hendelsene nyttetap (se kapittel 3.6.3) og kostnader (se kapittel 3.7.4), og Vertex har lagt til grunn samme nyttetap og kostnad for alle VOC, uavhengig av type VOC. DMP vurderer at det i hovedsak er VOC som medfører sykehusinnleggelse som vil gi ekstra nyttetap og kostnader, utover nyttetapet og kostnadene som er knyttet til helsetilstanden alvorlig SCD. VOC som medfører sykehusinnleggelse, antas også være mindre påvirket av individuelle forskjeller i terskel for å oppsøke helsehjelp.

Studiepasientene i CLIMB-121 hadde i gjennomsnitt 2,7 sykehusinnleggelser per år grunnet alvorlig VOC de siste to årene før behandling med exa-cel. DMP legger denne raten til grunn i SoC-armen egen hovedanalyse.

VOC i exa-cel-armen

Resultatene fra CLIMB-121/131 viser at pasientene opplever at VOC enten opphører eller reduseres vesentlig etter behandling med exa-cel. Dette er et klinisk relevant effektmål for pasientene. VOC kan være alvorlige, invalidiserende og i noen tilfeller dødelige. VOC kan utvikle seg til ACS, og dette er en livstruende tilstand som krever øyeblikkelig hjelp og blodtransfusjoner. De medisinske fagekspertene forteller at det er vanskelig å forutsi når VOC utvikler seg til ACS. De viser til en fransk observasjonsstudie som fant at 18 % av VOC utviklet seg til ACS (12).

Vertex viser til at alle pasientene oppnådde VF12 i CLIMB-121/131 kombinert, og antar basert på dette at alle pasientene behandlet med exa-cel er kurert for SCD, og ikke får flere VOC i resten av sin levetid. Utfallsmålet VF12 er møtt hvis pasienten er fri for VOC i en sammenhengende 12-månedersperiode, når som helst i løpet av oppfølgingstiden. Det betyr at jo lengre oppfølgingstid, jo større sannsynlighet for at pasienten oppnår VF12. Resultatene viser at selv om alle pasientene (45/45) oppnådde VF12 i CLIMB-121/131 kombinert, var det 10 av pasientene som opplevde én eller flere alvorlige VOC i løpet av oppfølgingstiden (Figur 3). Disse oppstod enten før eller etter at pasientene hadde oppnådd VF12. Vertex skriver i innsendt dokumentasjon at alle VOC som oppstod etter exa-cel-infusjon, var relatert til smerte. Det var ingen tilfeller av ACS ifølge Vertex.

Effekten av exa-cel på VOC støttes av resultatene på andel alleler med tilsiktet genetisk redigering, som forble høyt og stabilt gjennom hele oppfølgingsperioden, samt resultatene på total Hb og HbF. Total Hb økte til et stabilt og normalisert nivå. Utviklingen av behandlinger innen SCD er basert på en forventning om at HbF >20 % er tilstrekkelig til å gi klinisk beskyttelse og forhindre VOC (13). Denne antakelsen bygger på observasjoner hos SCD-pasienter som samtidig har en sjelden, genetisk tilstand som gjør at HbF-produksjonen fortsetter livet ut (HPFH – *hereditary persistence of fetal hemoglobin*). HPFH-mutasjonen reduserer de typiske symptomene forbundet med SCD. Genredigeringen med exa-cel gjør at erytrocyttene kan produsere HbF. Et tilstrekkelig høyt HbF-innhold i erytrocytten forhindrer HbS-polymerisering og sigdformdannelse. For å forhindre VOC må behandlingen derfor gi både høy andel F-celler (erytrocytter som inneholder HbF) og tilstrekkelig mengde HbF per celle (14). Resultatene fra CLIMB-121/131 viser at nesten alle erytrocyttene er F-celler (~95%) etter behandling med exa-cel, og at andelen HbF er over 40 %

av total Hb. Dette indikerer at hver celle har en tilstrekkelig mengde HbF til å beskytte mot SCD-symptomer.

Den genetiske mutasjonen som gir sykdom er ikke fjernet ved behandling med exa-cel, og produksjonen av HbS er ikke stanset. Resultater fra CLIMB-121/131 viser at i overkant av 50 % av total Hb er HbS i oppfølgingstiden etter exa-cel infusjon. DMP vurderer at det dermed ikke kan utelukkes at pasientene fortsatt har risiko for VOC hvis de utsettes for en typisk VOC-trigger (for eksempel infeksjoner, dehydrering, kulde eller stress), selv om risikoen er lavere enn før behandling. DMP ba Vertex om utfyllende opplysninger om VOC-episodene hos hver av de 10 pasientene som opplevde dette etter exa-cel infusjon. Disse opplysningene viser at [redacted] Vertex viser til at det fra HSCT ved SCD er kjent at akutte smerteepisoder fortsatt forekommer hos en mindre andel pasienter etter transplantasjon, og at dette har blitt satt i sammenheng med eksisterende kroniske smertetilstander og organskade som følge av SCD (15, 16). Smerteepisodene ser ut til å særlig oppstå i løpet av det første året etter transplantasjonen. For noen av pasientene har Vertex ikke gitt nærmere opplysninger om VOC-episodene.

Oppsummert er DMP ikke enig i Vertex sin antagelse om at pasienter behandlet med exa-cel ikke får flere VOC resten av sin levetid. Studiedata fra CLIMB-121/131, og erfaring fra HSCT ved SCD, tyder på at VOC fortsatt vil forekomme hos en mindre andel pasienter. Dette kan enten være akutte smerteepisoder på grunn av eksisterende kronisk smertetilstand eller organskade som følge av SCD, eller «ekte VOC» utløst av en VOC-trigger. Uavhengig av årsak vurderer DMP at dette er hendelser som kan påvirke pasientens livskvalitet og ressursbruk. DMP legger også vekt på at VOC ble vurdert av en uavhengig, ekstern gruppe eksperter (Endpoint Adjudication Committee, EAC) i CLIMB-121/131, og på samme måte både før og etter behandling med exa-cel. På forespørsel fra DMP opplyser Vertex at gjennomsnittlig (SD) årlig rate alvorlige VOC var [redacted] etter exa-cel-infusjon (60 dager etter siste RBC-transfusjon for post-transplantasjonsstøtte).

DMP er av den oppfatning at VOC-episodene ikke skyldes dårlig effekt av exa-cel hos disse pasientene. Individuelle data viser at pasientene som opplevde VOC etter exa-cel infusjon hadde samme nivå av total Hb, HbF og andel alleler med tilsiktet genetisk redigering som de andre studiepasientene som ikke opplevde VOC.

DMP inkluderer kun VOC som medfører sykehusinnleggelse i den helseøkonomiske analysen (se over). VOC i exa-cel-armen er derfor ikke inkludert. DMP vurderer at dette kan medføre at nyttetap og kostnader i exa-cel-armen er noe underestimert.

DMPs konklusjon om modellering av VOC

DMP endrer VOC-rate ved alvorlig SCD fra 4,2 VOC/år i Vertex sin grunnanalyse til 2,7 VOC/år i DMPs hovedanalyse. Vertex har inkludert alle alvorlige VOC, mens DMP avgrenser til VOC som medfører sykehusinnleggelse ettersom disse antas å ha størst betydning for nyttetap og kostnader, og samtidig i mindre grad være påvirket av individuelle forskjeller i terskelen for å oppsøke helsehjelp.

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-121/131 var lengste oppfølgingstid drøyt 5 år.

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.

Studiepasientene i CLIMB-121/131 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 langtidseffekt av exa-cel

DMP legger til grunn det samme som Vertex, og antar at exa-cel har livslang effekt

3.6.1.2 Akutte og kroniske komplikasjoner

Innsendt dokumentasjon og implementering i helseøkonomisk modell

Vertex har inkludert en rekke akutte og kroniske komplikasjoner som følge av alvorlig SCD i sin grunnanalyse, se Tabell 9.

I Vertex sin opprinnelige grunnanalyse (08.01.2026) var ACS inkludert som en akutt komplikasjon. DMP viste til at ACS var inkludert i definisjonen av alvorlig VOC i CLIMB-121/131, og stilte spørsmål ved om inklusjon av ACS i tillegg til VOC-rate fra studien (kapittel 3.6.1.1) medførte dobbelttelling. Vertex var enig i at dette var dobbelttelling, og fjernet ACS som egen akutt komplikasjon i oppdatert grunnanalyse (24.04.2026).

Vertex antar at pasienter i helsetilstanden «Kurert for SCD» ikke får akutte eller kroniske komplikasjoner.

For pasienter i helsetilstanden «Alvorlig SCD» antar Vertex månedlige rater for hver av de akutte og kroniske komplikasjonene basert på en sykdomsbyrdestudie (burden of illness (BOI)-studie) utført av Vertex av pasienter med SCD i England, Udeze et al 2025 (17). Dette er en retrospektiv kohortstudie som koblet data fra primærhelsetjenesten (CPRD[4]-databasen) med data fra spesialisthelsetjenesten (HES[5]-databasen) for å identifisere pasienter med SCD og tilbakevendende VOC i en 10-års inklusjonsperiode (1. juli 2008 til 30. juni 2018). Pasienter ble inkludert i analysen hvis de hadde diagnosen SCD, ≥2 VOC per år i ≥2 påfølgende år etter SCD-diagnosen, og minst 1 års oppfølgingsdata fra indeksdato. Indeksdato var definert som datoen for den andre registrerte VOC-hendelsen i det andre året av to påfølgende år. Den totale studieperioden var dermed fra 1. juli 2008 til 30. juni 2019. En VOC var definert som en SCD-krise, ACS eller priapisme. Totalt 1117 pasienter ble inkludert, og gjennomsnittsalder var 25 år (spenn: 1 – 86 år), andel kvinner 51 % og andel med afrikansk opprinnelse 92 %. Mortalitet, kliniske komplikasjoner og

[4] Clinical Practice Research Datalink
[5] Hospital Episode Statistics

ressursbruk i helsetjenesten (HCRU) ble kartlagt og oppsummert gjennom oppfølgingsperioden. I løpet av oppfølgingsperioden var den gjennomsnittlige (SD) forekomsten av VOC 5,84 (12,50) per pasientår.

I studien er det utført subgruppeanalyser basert på antall VOC per pasient per år i *oppfølgingsperioden* (<2 versus ≥2), og i sin opprinnelige grunnanalyse (08.01.2026) hadde Vertex lagt til grunn data fra den mest alvorlige subgruppen (≥2 VOC). DMP ba Vertex om å begrunne denne avgrensningen. I den oppdaterte grunnanalyse (24.04.2026) har Vertex endret til komplikasjonsrater for totalpopulasjonen >12 år i Udeze et al 2025. Vertex begrunner dette med at denne populasjonen er mer representativ for den aktuelle populasjonen i norsk klinisk praksis, og for studiepopulasjonen i CLIMB-121/131.

I modellen er kroniske komplikasjoner antatt å være permanente tilstander, det vil si at når pasienten har fått en komplikasjon, vil denne vedvare til pasienten dør. Hver pasient kan få flere komplikasjoner. Av pasientene som får slag (en akutt komplikasjon), antas 35 % å havne i den kroniske helsetilstanden post-slag.

Tabell 9 Månedlig rate komplikasjoner ved alvorlig SCD i Vertex grunnanalyse. Kilde: Udeze et al 2025 (17)

Komplikasjoner	**Opprinnelig grunnanalyse**	**Oppdatert grunnanalyse**
Akutte komplikasjoner		
Slag	0,0833%	0,1295%
Akutt brystsyndrom (ACS)	6,0000%	0,0000%
Akutt infeksjon	2,0833%	1,8655%
Akutt nyreskade/infarkt	1,6667%	1,3550%
Gallestein	3,4167%	2,8655%
Pulmonær embolisme	0,6667%	0,5966%
Leggsår	3,2500%	2,7254%
Kroniske komplikasjoner		
Kronisk nyresykdom	0,0641%	0,0597%
Pulmonær hypertensjon	0,1099%	0,1139%
Osteonekrose	0,2912%	0,2923%
Hjertesvikt	0,0933%	0,0861%
Nevrokognitiv svekkelse	0,0650%	0,0706%
Post-hjerneslag	35,0000%	35,0000%
Retinopati	0,2040%	0,2209%
Leverkomplikasjoner	0,0866%	0,0747%

I den helseøkonomiske modellen medfører komplikasjoner nyttetap (se kapittel 3.6.3) og ressursbruk (se kapittel 3.7.4).

DMPs vurdering

DMP er enig i at totalpopulasjonen >12 år fra Udeze et al 2025, som Vertex har lagt til grunn i den oppdaterte grunnanalysen, er mest representativ for studiepopulasjonen i CLIMB-121/131, og trolig også for aktuell populasjon i norsk klinisk praksis. Demografiske karakteristika til pasientene i Udeze et al 2025 ser i hovedsak ut til å være representative. Det mangler imidlertid informasjon om karakteristika som er viktige prognostiske faktorer for pasientene i Udeze et al, for eksempel om genotype og hvilken behandling pasientene fikk (blodtransfusjoner, hydroksykarbamid, jernkelerende legemidler etc.). Det er langt flere pasienter med SCD i Storbritannia enn i Norge, og de medisinske fagekspertene forteller at pasientene i Storbritannia har fått god SCD-behandling i mange år, herunder utskiftningstransfusjoner. I Norge er utskiftningstransfusjoner tatt i bruk de siste årene. Dette tilsier at komplikasjonsrisiko sannsynligvis ikke er høyere i engelsk populasjon enn i norsk populasjon.

DMP vurderer at det er noen forhold som gjør komplikasjonsratene fra Udeze et al og modelleringen usikre. Det er imidlertid uklart om disse forholdene samlet sett gjør at komplikasjoner ved SoC er over- eller underestimert i den helseøkonomiske modellen, fordi de trekker i forskjellige retninger:

- Vertex legger til grunn konstante rater for akutte og kroniske komplikasjoner i hver modellsyklus gjennom hele tidshorisonten, og modellen tar derfor ikke hensyn til at risiko for komplikasjoner øker med økende alder. Dette er en svakhet ved analysen. Aldersfordelingen i populasjonen >12 år i Udeze et al er 12 % i aldersgruppen 12-17 år, 60 % i aldersgruppen 18-35 år og 28 % over 36 år. Startalder i DMPs hovedanalyse er 21 år. Det betyr at forekomsten av komplikasjoner rapportert i Udeze et al kan være for høy til å være representativ for pasientene i starten av tidshorisonten i modellen, og for lav i slutten av tidshorisonten. Dette vil ha størst betydning for modellering av de kroniske komplikasjonene, og i mindre grad de akutte komplikasjonene.
- Årlig VOC-rate er høyere i Udeze et al (5,84 VOC/år) enn i CLIMB-121 og i SoC-armen i den helseøkonomiske analysen (4,2 VOC/år). Høyere VOC-rate er forbundet med økt risiko for komplikasjoner.
- I publikasjonen til Udeze et al er det nevnt at studien brukte elektroniske helsedata som var samlet inn for andre formål (f.eks. administrasjon og refusjon), noe som kan begrense hvor fullstendige og nøyaktige dataene er. Videre kan komplikasjoner som ikke ble håndtert i primær- eller spesialisthelsetjenesten, eller som kun var registrert i fritekst, ha blitt utelatt fra analysen.

Med ratene fra Udeze et al, er andel pasienter som har utviklet kroniske komplikasjoner ved alder 60 år i SoC-armen i Vertex sin oppdaterte grunnanalyse: kronisk nyresykdom 20 %, pulmonær hypertensjon 35 %, avaskulær nekrose 64 %, hjertesvikt 28 %, nevrokognitiv svekkelse 23 %, post-hjerneslag 13 %, retinopati 55 % og leverkomplikasjoner 25 %. Disse tallene er vanskelig å validere, men basert på ulike kilder fra litteraturen synes andelene å ligge i et område som kan være plausible.

Vertex har antatt at pasientpopulasjonen ikke har utviklet noen kroniske komplikasjoner før behandling med exa-cel, men at de kan utvikle dette under behandlingsfasen (12 måneder). Enkelte kroniske komplikasjoner, som pulmonær hypertensjon, leversvikt, hjertesvikt og nyresvikt, vil kunne ekskludere pasienter fra behandling med exa-cel fordi de vurderes å ikke tåle belastningen med busulfan-kondisjonering. Andre kroniske komplikasjoner vil imidlertid ikke ekskludere pasienter.

DMPs konklusjon om modellering av komplikasjoner

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

3.6.1.3 Infertilitet

Innsendt dokumentasjon og implementering i helseøkonomisk modell

I innsendt dokumentasjon og grunnanalyse har Vertex tatt hensyn til risiko for infertilitet, siden myeloablativ kondisjonering før exa-cel infusjon kan gi permanent infertilitet.

Vertex har antatt en prevalens for infertilitet 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

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 SCD, 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 3.7.4).

DMPs konklusjon om modellering av infertilitet

DMP antar alle pasienter 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 engraftmentsvikt i den helseøkonomiske analysen. De viser til at alle studiepasientene oppnådde engraftment i CLIMB-121.

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

For SoC-armen har Vertex brukt eksterne kilder fra litteraturen for å modellere mortalitet. Modellen bruker standardiserte mortalitetsrater (SMR) for dødelighet ved alvorlig SCD, som også inkluderer dødelighet knyttet til komplikasjoner. Vertex har beregnet SMR med utgangspunkt i Desai et al. 2020 (20) og en rapport fra Institute for Clinical and Economic Review (ICER) om genterapier ved SCD (Beaudoin et al. 2023 (21)). Desai et al rapporterte mortalitetsrater basert på en analyse av 44 033 pasienter med SCD

forsikret gjennom det amerikanske offentlige helseforsikringsprogrammet (Medicaid), og basert på disse dataene har Beaudoin et al estimert SMR for pasienter med SCD og ≥5 VOC/år ved å sammenligne med mortalitetsrisiko i den generelle amerikanske befolkningen. Vertex har justert disse estimatene for å gjenspeile VOC-raten i CLIMB-121. På forespørsel fra DMP har Vertex levert en detaljert beskrivelse av beregningene.

Tabell 10 Mortalitet ved alvorlig SCD i Vertex sin grunnanalyse

Alderskategori	SMR for alvorlig SCD
13-18 år	52,67
19-35 år	24,21
35 år +	17,48

DMPs vurdering

Modellstruktur
I den innsendte modellen fra Vertex er mortalitet kun avhengig av helsestadium («alvorlig SCD» eller «kurert for SCD»). Dette er en forenkling. Økt mortalitet ved SCD er knyttet til VOC og andre akutte og kroniske komplikasjoner. Det ville imidlertid vært utfordrende å modellere de viktigste årsakene til mortalitet eksplisitt, da dette ville innebære en mer kompleks Markov-modell hvor flere av parameterestimatene ville være beheftet med betydelig usikkerhet eller mangle tilstrekkelig datagrunnlag. DMP støtter derfor modellstrukturen.

Mortalitet i SoC-armen
Vertex har estimert SMR ved alvorlig SCD basert på data fra USA. 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 ved alvorlig SCD i Norge.

Pasienter med alvorlig SCD har betydelig økt dødelighet sammenlignet med den generelle befolkningen, selv ved optimalisert behandling med hydroksykarbamid, blodtransfusjoner og jernkelerende behandling. Det finnes imidlertid ikke gode data på forventet levetid ved alvorlig SCD i Norge. De medisinske fagekspertene viser til en observasjonell kohortstudie fra Storbritannia for perioden 2004 – 2014 der median overlevelse ble estimert til 67 år for voksne med genotype HbSS/HbSβ^0 (alvorlig SCD) (22). Hos pasienter med genotype HbSS/HbSβ^0 og ≥0,5 VOC-relaterte sykehusinnleggelser per år ble median overlevelse estimert til 60 år i denne studien. Dette er data fra et godt finansiert nasjonalt helsesystem, og med betydelig flere SCD-pasienter enn i Norge. Fagekspertene vurderer at data fra Storbritannia for pasienter med SCD generelt er representative for norsk klinisk praksis, men påpeker noen forskjeller. I Storbritannia har utskiftningstransfusjoner vært en del av behandlingen i mange år, mens denne behandlingen er tatt i bruk i Norge de senere årene. Videre er en større andel av pasientene i Storbritannia født og oppvokst i landet, mens pasientpopulasjonen i Norge også omfatter personer som har innvandret i voksen alder og som ikke har fått god behandling tidligere. DMP vurderer at disse forskjellene kan tilsi at forventet levealder ikke er høyere i Norge enn i Storbritannia, og muligens noe kortere. I

metodevurderingen av exa-cel ved alvorlig SCD i Danmark, skriver Medicinrådet (23): «*Egentlige danske data foreligger ikke, men Medicinrådet vurderer, at et rimeligt estimat for middellevealderen for patienter med gentagne VOC i Danmark ligge et sted imellem 40 og 67 år*».

I Vertex sin grunnanalyse er median alder ved død 57 år (gjennomsnitt 54 år) ved behandling med SoC (gitt startalder 18 år). Basert på data fra Storbritannia, og innspill fra de medisinske fagekspertene, vurderer DMP at dette kan være representativt for pasienter med alvorlig SCD i Norge. DMP endrer derfor ikke Vertex sin modellering av mortalitet ved alvorlig SCD, ettersom resultatet vurderes som plausibelt, selv om vi har innvendinger mot metodikken som ligger til grunn for estimatet.

Mortalitet i exa-cel armen
Én pasient døde i løpet av oppfølgingstiden i CLIMB-121/131, på grunn av en covid-19-infeksjon og påfølgende respirasjonssvikt.

Ved datakuttet som ligger til grunn for metodevurderingen (10.04.2025), var lengste oppfølgingstid i underkant av 6 år. Studiepasientene skal følges i totalt 15 år. Det vil imidlertid ta flere år enn dette å få modne overlevelsesdata.

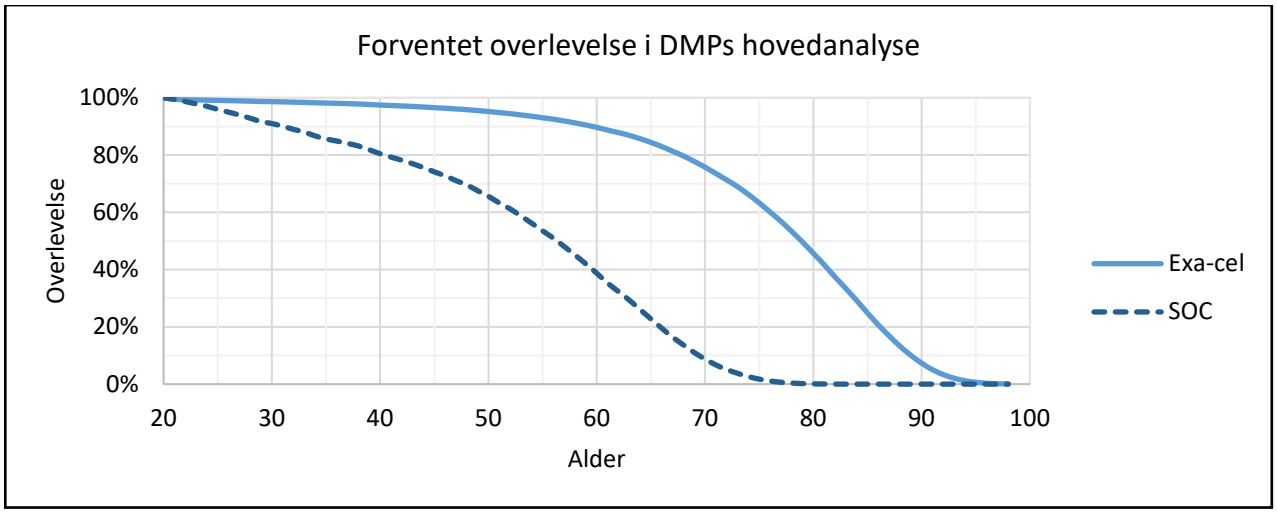
Vertex antar at alle pasientene i exa-cel-armen blir kurert for SCD og har samme dødelighet som i den generelle befolkningen. Gjennomsnittlig levealder i oppdatert grunnanalyse er 83 år. Dette stemmer overens med at forventet gjenværende levetid i generell norsk befolkning er 65 år for en 18-åring (startalder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

DMP legger til grunn at effekten av exa-cel varer livet ut (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 (se kapittel 3.6.1.2). For det andre tyder studiedata fra CLIMB-121/131, og erfaring fra HSCT ved SCD på at VOC fortsatt vil forekomme hos en mindre andel pasienter (se kapittel 3.6.1.1). 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 SCD ble tatt i bruk i klinisk praksis 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. Gluckman et al 2017 er en internasjonal retrospektiv registerstudie som omfattet 1000 pasienter med SCD som mottok transplantasjon fra HLA-identisk søskendonor i perioden 1986–2013 (24). Median alder ved HSCT var 9,4 år (spenn 0,26 – 54,37 år), og median oppfølgingstid blant pasientene som fortsatt var i live, var 55 måneder (spenn 3–325 måneder). Den ujusterte 5-årsoverlevelsen var 92,9 % (95 % KI: 91,1–94,6 %). Akutt og kronisk graft-versus-host-sykdom, som var årsak til 9 av 70 dødsfall i denne studien, vil ikke forekomme etter behandling med exa-cel. Resultatene må også tolkes i lys av at transplantasjonsbehandling og støttende behandling har utviklet seg siden studiepasientene ble transplantert. DMP vurderer likevel at de sene dødsfallene i Gluckman-studien kan gi innsikt i vurderingen av langtidsoverlevelse etter behandling med exa-cel. Sju dødsfall inntraff mer enn fem år etter transplantasjonen, og ble tilskrevet transplantasjonsrelatert toksisitet (n=2), leversvikt (n=1), grunnsykdommen (n=1), sekundær malignitet (n=1) og uspesifiserte årsaker (n=2). Forfatterne vurderte at sannsynlige forklaringer på de sene dødsfallene kunne være organskade på grunn av SCD og transplantasjonsrelaterte forhold. Dette er risikofaktorer som også er relevant for pasienter som er behandlet med exa-cel. Dataene fra Gluckman-studien 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 alvorlig SCD i NICE i England (25) og CDA-AMC i Canada (26), antok Vertex SMR 1,25 for helsetilstanden «kurert for SCD», og ikke SMR 1 som i innsendt dokumentasjon til DMP. Begrunnelsen som ble gitt til NICE er følgende (25): "*The increased risk of death among functionally cured patients accounts for the potential impact of disease that had occurred before the VOC reduction and the potential impacts due to use of myeloablative conditioning for the potentially curative therapies*." Bruk av SMR 1,25 ved «kurert for SCD» 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.

DMP endrer SMR i exa-cel-armen fra 1 til 2, som tilsvarer en gjennomsnittlig forventet levealder på 77 år. Det er stor usikkerhet knyttet til denne antagelsen.



Figur 5. Forventet overlevelse i DMPs hovedanalyse

DMPs konklusjon om modellering av mortalitet

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Vertex, men endrer SMR i exa-cel-armen fra 1 til 2, som tilsvarer en gjennomsnittlig forventet levealder på 77 år. Det er knyttet stor usikkerhet til denne antagelsen.

3.6.1.5 Subgrupper

Subgruppeanalyser av det primære effektendepunktet i forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter i CLIMB-121 på alder (<18 år og ≥18 år), kjønn og antall VOC per år siste 2 år (<3 og ≥3) viser konsistente resultater (27).

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. De vanligste bivirkningene var kvalme, stomatitt og oppkast (9).

Ingen pasienter med SCD hadde alvorlige bivirkninger assosiert med exa-cel. Én (2,3 %) pasient med SCD døde på grunn av en covid-19-infeksjon og påfølgende respirasjonssvikt (9).

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 (9): Alle pasienter oppnådde trombocytt-engraftment i de kliniske studiene. I CLIMB-121 var median (min, maks) tid til trombocytt-engraftment 35 (23, 126) dager (n = 43). Det ble ikke observert noen forbindelse mellom blødningshendelser og tid til trombocytt-engraftment etter behandling med exa-cel.
- Nøytrofil engraftment (9): Alle pasienter oppnådde nøytrofil engraftment og ingen pasienter fikk nødbehandling med CD34+ -celler i de kliniske studiene. I CLIMB-121 var median (min, maks) tid til nøytrofil engraftment 27 (15, 40) dager (n = 43). Det ble ikke observert en assosiasjon mellom infeksjoner og tid til nøytrofil engraftment.

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 (9):

- 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.
- Informasjon om 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 exa-cel behandling i det året transplantasjonen gjennomføres er inkludert, se kapittel 3.6.3.

For pasienter som behandles med SoC antar Vertex en månedlig bivirkningsrate på 2,19 % gjennom hele tidshorisonten. Denne raten er basert på gjennomsnittet for SoC-armene i de kliniske studiene av krizanlizumab, vokselotor og L-glutamin (28-31). Vertex har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser av SoC i den helseøkonomiske modellen, men ikke nyttetap.

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-121/131 ble målt med EQ-5D-5L[6], ASCQ-Me[7] og FACT-BMT[8] hos voksne (≥18 år) og med EQ-5D-Y[9] og PedsQL[10] hos ungdom.

I innsendt dokumentasjon har Vertex presentert EQ-5D-5L-resultater med norsk tariff.

Tabell 11 EQ-5D-5L for voksne pasienter (≥18 år) i CLIMB-121/131 PES. Norsk tariff. Datakutt 10.04.2025

Visit	Statistics	EQ-5D-5L	EQ-5D-5L (change from baseline)
Baseline	N	32	32
	Mean (SD)	0.79 (0.23)	0.79 (0.23)
Month 6	N	32	30
	Mean (SD)	0.87 (0.15)	0.08 (0.21)
Month 12	N	31	31
	Mean (SD)	0.88 (0.14)	0.10 (0.17)
Month 18	N	31	31
	Mean (SD)	0.89 (0.17)	0.10 (0.18)
Month 24	N	29	29

[6] EuroQol Questionnaire of five dimensions and 5 levels
[7] Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System
[8] The Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation
[9] EuroQol Questionnaire of five dimensions for children
[10] Paediatric Quality of Life Inventory

	Mean (SD)	0.86 (0.20)	0.06 (0.23)
Month 36	N	21	21
	Mean (SD)	0.84 (0.17)	0.04 (0.16)
Month 48	N	13	13
	Mean (SD)	0.90 (0.09)	0.17 (0.18)

Innsendt helseøkonomisk modell

Nyttevekter for helsetilstandene
Vertex har brukt EQ-5D-5L-data fra CLIMB-121/131, med norsk tariff, for helsetilstandene i den helseøkonomiske analysen. Nyttevekten ble estimert til 0,790 ved baseline i CLIMB-121, og økte over tid opp mot 0,9, med noe variasjon avhengig av beregningsmetode og måletidspunkt. Dette er høyere livskvalitet enn i generell norsk populasjon på samme alder, og Vertex har derfor nedjustert nyttevektene for helsetilstanden «kurert for SCD» til samme nivå som i generell populasjon (0,877). Nyttevekten for «alvorlig SCD» er nedjustert med samme relative faktor.

Tabell 12 Nyttevekter for helsetilstandene i Vertex sin grunnanalyse

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
Alvorlig SCD	0,778	EQ-5D-5L ved baseline i CLIMB-121, norsk tariff
Kurert for SCD	0,877	Basert på endring i EQ-5D-5L fra baseline til måned 48 i CLIMB-121/131. MMRM analyse.

Aldersjustering
Nyttevektene er aldersjustert i henhold til DMPs retningslinjer.

Nyttetap ved komplikasjoner
I den helseøkonomiske analysen har Vertex inkludert nyttetap for akutte og kroniske komplikasjoner. Verdiene er hentet fra eksterne kilder. Det er lagt til grunn en multiplikativ metode, som gjør at nyttetapene tolkes som en prosent reduksjon av nytte, gitt at samme pasient har flere komplikasjoner samtidig.

Tabell 13 Nyttetap ved komplikasjoner i Vertex sin grunnanalyse

Complications	Value	Source
Acute complications		
VOC	-0.18	NICE (32)
Stroke	-0.57	Jiao, Basu (33)
Acute kidney injury	-0.14	Bradt, Spackman (34) (ICER SCD report)
Pulmonary embolism	-0.05	Ojelabi, Bamgboye (35) (general complications)
Acute infections	-0.16	Drabinski, Williams (36)
Gallstones	-0.12	NICE (37)

Leg ulcers	-0.11	Michaels, Campbell (38)
Chronic complications		
Pulmonary hypertension	-0.21	Keogh, McNeil (39)
Chronic kidney disease	-0.14	Bradt, Spackman (34) (ICER SCD report)
Avascular necrosis	-0.05	Ojelabi, Bamgboye (35) (general complications)
Post-stroke	-0.13	Cherry, Greenhalgh (40)
Neurocognitive impairment	-0.05	Stites, Harkins (41)
Retinopathy	-0.05	Ojelabi, Bamgboye (35) (general complications)
Heart failure	-0.12	Bradt, Spackman (34) (ICER SCD report)
Liver complications	-0.05	Ojelabi, Bamgboye (35) (general complications)

Nyttetap ved bivirkninger
Vertex har antatt et nyttetap knyttet til behandling med exa-cel i det året transplantasjonen gjennomføres, samt nyttetap for infertilitet på grunn av den myeloablative kondisjoneringen.

Nyttetap for bivirkninger av SoC er ikke inkludert, da Vertex har vurdert at det ville ha minimal påvirkning på resultatet.

Tabell 14 Nyttetap i transplantasjonsåret og for infertilitet i Vertex sin grunnanalyse

Tilstand	Nyttetap	Kilde
Behandling med exa-cel i transplantasjonsåret	-0,11	Matza et al.(42) Vertex har brukt forskjellen i nytteverdi mellom pre-transplantasjon helsetilstand (0,73) og året med transplantasjon (0,62).
Infertilitet	-0,06	Krol et al 2019 (43)

Nyttetap for omsorgspersoner
Vertex antar i sin grunnanalyse at omsorgspersoner til pasienter ≤26 år opplever et nyttetap som er 10 % av nyttetapet som pasienten opplever på grunn av komplikasjoner. For eksempel vil omsorgspersonen oppleve et nyttetap på -0,018 for hver VOC-hendelse som pasienten opplever, det vil si 10 % av pasientens nyttetap på -0,18 (se Tabell 13). Vertex viser til at samme antagelse ble brukt i en HTA-rapport om behandlinger ved sigdcellesykdom (44). Basert på den samme kilden har Vertex også antatt at omsorgspersoner opplever et nyttetap (-0,05) når SCD-pasienten dør, og at dette nyttetapet vedvarer resten av tidshorisonten i modellen.

DMPs vurdering

Nyttevekter for helsetilstandene
Vertex har brukt EQ-5D-5L-data samlet inn direkte fra pasientene i den samme studien som undersøker effekt og sikkerhet av exa-cel ved SCD, og anvendt norsk tariff. Dette er i tråd med DMPs retningslinjer.

Det er stor variasjon i livskvalitet mellom individene i studien og relativt få pasienter, noe som gjør presisjonen i estimatet lavt. Endring i livskvalitet følger imidlertid et relativt konsistent mønster med

forbedring fra baseline. Nytteverdiene øker fra baseline og begynner å nå et platå på om lag 0,89 (+0,1) fram mot måned 18. Etter måned 18 synker pasientantallet som har målinger, noe som gjør at gjennomsnittet blir mindre konsistent og mer usikkert. DMP legger til grunn de samme livskvalitetsvektene som Vertex i sin hovedanalyse. Det er ingen kontrollarm i CLIMB-121, og dermed ikke mulig å si om endringen fra baseline delvis skyldes placebo-effekt eller andre studierelaterte effekter.

Det er usikkert om pasienter behandlet med exa-cel får en tilnærmet normal livskvalitet, slik Vertex har lagt til grunn. Studiedata fra CLIMB-121/131, og erfaring fra HSCT ved SCD, tyder på at VOC fortsatt vil forekomme hos en mindre andel av pasientene (se kapittel 3.6.1.1). Dette er hendelser som vil påvirke pasientens livskvalitet. I tillegg kan busulfan-kondisjonering gi senkomplikasjoner som kan medføre tap av livskvalitet. DMP legger til grunn normal livskvalitet for pasienter i helsetilstanden kurert for SCD, men understreker at dette kan være en optimistisk antagelse.

DMP påpeker at selv om grunnverdien for helsestadiet alvorlig SCD estimeres til 0,778 ved modellstart, blir nytteverdiene for pasienter i SoC-armen betydelig lavere enn dette over tid i analysen på grunn av nyttetap som følge av komplikasjoner. Dermed øker forskjellen i nytte mellom exa-cel og SoC over tid i modellen.

Nyttetap ved komplikasjoner

DMP er enig i at det er hensiktsmessig å legge til nyttetap ved akutte og kroniske komplikasjoner som oppstår som følge av SCD, da mange pasienter vil få redusert livskvalitet over tid gitt en akkumulering av komplikasjoner som er betydelig større enn det som ligger til grunn for livskvalitetsmålinger ved baseline i CLIMB-121. DMP legger til grunn de samme nyttetapsverdiene som Vertex, med unntak av for komplikasjonene i Tabell 15 under.

I innsendt dokumentasjon viser Vertex til et publisert litteratursøk på SCD-relaterte nyttevekter, hvor akutte smerteepisoder med innleggelse er inkludert, Jiao, Basu (33). DMP har tatt utgangspunkt i det vi mener er den mest relevante artikkelen i litteratursøket, Anie et al. 2012 (45), og beregnet et nyttetap over en tidshorisont på 1 måned, tilsvarende modellens sykluslengde. I den opprinnelige kilden er gjennomsnittlige antall dager på sykehus 3 dager, mens det i CLIMB-121 var 7,2 dager. I estimeringen av nyttetapet over en måned, har DMP lagt 7,2 dager til grunn for å ta høyde for at hendelsene vi evaluerer i snitt trolig er noe mer alvorlige. Studien av Anie et al. ser ut til å kun inkludere ukompliserte smerteepisoder med innleggelse, og potensielt ikke mer alvorlige episoder (f.eks. ACS). I CLIMB-121 utgjorde ACS om lag 10 % av VOC-hendelsene som førte til innleggelse pre-baseline. Datagrunnlaget for nyttetap ved VOC-hendelser er begrenset, og definisjoner og distribusjonen av alvorligheten av VOC-hendelser varierer på tvers av publikasjoner.

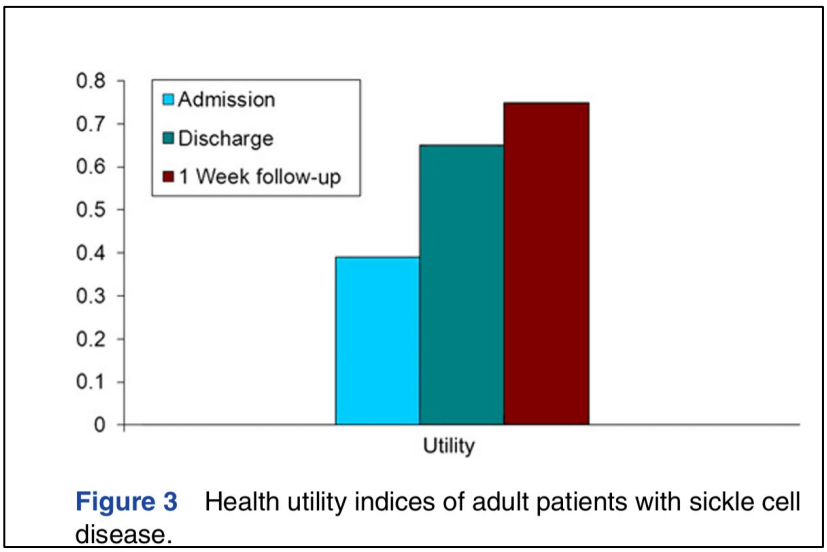
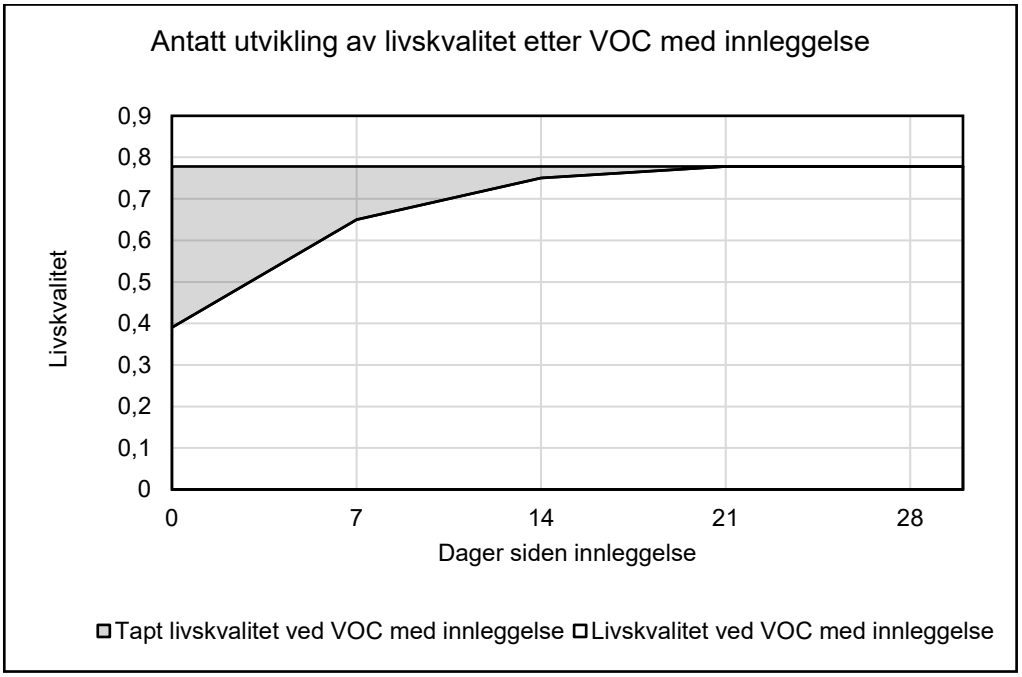


Figure 3 Health utility indices of adult patients with sickle cell disease.

Figur 6. Livskvalitet (EQ-5D-3L, UK norm) for smerterelaterte innleggelser ved SCD (Anie et al. 2012, lisensiert under CC BY-NC 2.0)



Figur 7. Estimert nyttetap ved VOC-hendelse med innleggelse

Det er betydelig usikkerhet ved flere av estimatene, og DMP påpeker at de inkluderte estimatene ikke er godt empirisk etablert. Flere av nyttetapene i innsendt dokumentasjon er basert på forskjellige måleinstrumenter, proxy-hendelser, og for andre pasientpopulasjoner enn det som er relevant. I estimeringen av samlet nyttetap må ratene og nyttetap være basert på samme type hendelse, for å ikke skape skjevheter, noe som ikke nødvendigvis er tilfelle her.

I stedet for å bruke nyttetap for andre komplikasjoner, har DMP benyttet et nyttetap på 0,05 (Ojelabi, Bamgboye (35)) for flere av de akutte komplikasjonene, da dette er et generelt estimat på én ytterligere komplikasjon for pasienter med SCD. Estimatet er ikke nødvendigvis godt eller direkte overførbart til norske forhold.

Det påpekes at komplikasjonsratene i dette tilfellet har større betydning for de totale nyttetapet, enn nyttetapsverdiene ved hver komplikasjon.

Tabell 15. Nyttetap ved komplikasjoner i DMP hovedanalyse som fraviker Vertex grunnanalyse

Tilstand	Nyttetap	Kilde
Acute complications		
VOC med innleggelse	-0,083	Beregning over. Estimert gjennomsnittlig nyttevekt på 0,695 over en måned, sammenlignet med 0,778 for pasienter med ukomplisert SCD.
Stroke	-0.3	Vazkepa metodevurdering, Bradt, Spackman (34)
Acute infections	-0.05	Ojelabi, Bamgboye (35) (general complications)
Gallstones	-0.05	Ojelabi, Bamgboye (35) (general complications)
Leg ulcers	-0.05	Ojelabi, Bamgboye (35) (general complications)
Chronic complications		
Pulmonary hypertension	-0.12	Bradt, Spackman (34) (ICER SCD report)
Post-stroke	-0.14	Vazkepa metodevurdering

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 Matza et al (42), som er en vignettstudie hvor respondenter fra den generelle populasjonen i England har vurdert hypotetiske helsetilstander ved TDT ved bruk av time-trade-off (TTO)-metode. 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 (0,78). Dette fører til en liten oppjustering av nyttetapet til 0,12 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 (43). 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. Noen pasienter med SCD vil også allerede være infertile eller ha redusert fertilitet før eventuell busulfan-kondisjonering. DMP utelater derfor det ekstra nyttetapet for infertilitet.

Nyttetap for omsorgspersoner
DMP utelater nyttetap for omsorgspersoner fra egen hovedanalyse. DMPs retningslinjer stiller generelt samme krav til evidens for endring i helserelatert livskvalitet for omsorgspersoner som for pasienter, og Vertex har ikke lagt fram slik dokumentasjon. Videre er inkludering av nyttetap for omsorgspersoner primært relevant når pasienten er et barn, mens pasientens alder ved modellstart i DMPs hovedanalyse er 21 år.

Når pasienten dør har Vertex inkludert et nyttetap for pårørende som vedvarer resten av tidshorisonten i modellen. DMP utelater også 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 legger til grunn de samme grunnverdiene for helsetilstandene som Vertex, men endrer følgende:

- Nyttetap ved enkelte akutte og kroniske komplikasjoner er justert, herunder nyttetap ved VOC, som endres fra -0,18 til -0,083 basert på en mer relevant kilde og beregningsmetode
- Beregning av nyttetap i transplantasjonsåret er korrigert (exa-cel-armen)
- Nyttetap for infertilitet fjernes (exa-cel-armen)
- Nyttetap for omsorgspersoner fjernes, 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 16. 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

Kostnader for mobilisering og aferese har Vertex estimert til om lag 500 000 kroner. Dette inkluderer kostnader for pleriksafor til mobilisering, samt kostnader for høsting av stamceller. Det antas at pasienter i gjennomsnitt gjennomgår 2,4 mobiliserings- og aferesesykluser for å høste et tilstrekkelig antall blodstamceller, i samsvar med data fra CLIMB-121.

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 21 % pasienter som ikke mottar exa-cel.

Dette er i tråd med andel pasienter som startet mobilisering i CLIMB-121, men som trakk seg før exa-cel-infusjon.

Myeloablativ kondisjonering
Kostnaden for myeloablativ kondisjonering har Vertex estimert til om lag 210 000 kroner. Dette inkluderer kostnader for busulfan i tråd med protokollen i CLIMB-121, 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-121/131, men med avtagende frekvens.

I behandlingsfasen (12 måneder) inkluderes kostnader for blodtransfusjoner (enkle) og jernfjernende behandling. Det antas at 90 % av pasientene behandles med flebotomi for å redusere jernoverskuddet, mens 10 % behandles med jernkelerende legemidler. Dette antas å koste om lag 4 000 kroner i måneden.

Totalt er kostnader tilknyttet behandlingen, utover legemiddelkostnaden for exa-cel, estimert til om lag 1 123 000 kroner i innsendt dokumentasjon.

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 gjeldene 2026-satser i DMPs hovedanalyse.

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 31,5 dager (spenn 21-54 dager) i CLIMB-121 (46), fremstår dette tallet lavt. I tillegg skal pasienten gjennomføre myeloablativ kondisjonering med busulfan, som ble administrert over 4 etterfølgende dager i CLIMB-121 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 i 26 000 kroner i 2024 (47), 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-121 er sammenlignbart med estimater for allogen stamcelletransplantasjon ved SCD (48, 49). Allogen

stamcelletransplantasjon kan ha tilleggsutfordringer med graft-versus-host-sykdom (avstøtning), som kan gjøre kostnadsestimatet noe høyt for en autolog stamcelletransplantasjon. DMP mener likevel 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.

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) og fertilitetsbevarende 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-121 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.

3.7.3 Kostnader forbundet med behandling av alvorlig SCD (SoC)

Innsendt dokumentasjon

Blodtransfusjoner
For pasienter med alvorlig SCD er en betydelig del av kostnaden knyttet til hyppige transfusjoner av røde blodceller. I innsendt dokumentasjon antar Vertex at pasientene i snitt får 7,7 transfusjoner årlig, eller om lag hver 7. 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. Vertex antar at hver enhet blodprodukt koster 6 130 kroner, og at en pasient trenger 8,2 enheter per transfusjon. Det antas at 95 % prosent at pasientene får utskiftningstransfusjoner. I snitt antas det at blodtransfusjoner koster om lag 36 000 kroner i måneden per pasient.

Hydroksykarbamid
Vertex antar at 80 % av pasientene behandles med hydroksykarbamid (Siklos), som en del av standardbehandlingen med en stabil dose på 15 mg/kg/dag. Gitt en forventet kroppsvekt på 64 kg ved start, blir månedlig kostnad for denne behandlingen estimert til 2 660 kroner (AUP u/mva).

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 17 000 kroner (AUP u/mva) i måneden per pasient.

Monitorering og oppfølging
Vertex har inkludert kostnader til monitorering av sykdommen, på om lag 2 100 kroner per måned i snitt. Dette inkluderer regelmessig undersøkelser av blodverdier, lever- og nyrefunksjon, føtalt hemoglobin, laktatdehydrogenase, jernavleiring og synsundersøkelse.

Vertex har også inkludert tids- og reisekostnader for pasientene tilknyttet behandling av sykdommen, som utgjør om lag 1 800 kroner per måned for pasienter med alvorlig SCD.

DMPs vurdering

Blodtransfusjoner
Som tidligere beskrevet endrer DMP antall enheter blod pasientene mottar, fra 63 enheter/år til 87 enheter/år (kapittel 3.5). Det antas både hyppigere transfusjoner, og med større volum per transfusjon for pasienter med utskiftningstransfusjoner.

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. For enkelte pasienter, særlig ved utskiftningstransfusjoner hos SCD-pasienter, kan behovet være opptil 15 enheter per behandling. 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 øker dette den estimerte kostnaden per måned, til om lag 40 000 kroner.

Hydroksykarbamid
DMP antar at 80 % av pasientene behandles med hydroksykarbamid (Siklos), slik Vertex har gjort, men endrer dosering fra 15 mg/kg/dag til 25 mg/kg/dag, i tråd med innspill fra de medisinske fagekspertene og anbefalt dosering i preparatomtalen (kapittel 3.5.4).

Jernkelerende behandling
DMP legger til grunn at 70 % av pasienter får jernkelerende legemidler (kapittel 3.5.4). DMP påpeker at det foreligger konfidensielle priser på inkluderte behandlinger, mens prisene som ligger til grunn i hovedanalysen er basert på offentlig AUP uten mva.

Monitorering og oppfølging
I DMPs hovedanalyse reduseres monitoreringskostnaden til om lag 1 700 kroner per måned. Vertex har hentet kostnaden for hjerte-, lever- og synsundersøkelser fra prislister fra offentlig leverandør. 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 alvorlig SCD

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 om lag 5 000 kroner, basert på anslag fra norsk klinisk praksis. Kostnadene for monitorering og oppfølging er nedjustert fra om lag 2 100 kroner/måned, basert på prislister fra private leverandører, til om lag 1 700 kroner/måned, basert på satsene i poliklinikkforskriften.

3.7.4 Kostnader for komplikasjoner

Innsendt dokumentasjon
Vertex har inkludert kostnader for akutte og kroniske komplikasjoner for pasienter med alvorlig SCD, se tabellen under.

Majoriteten av kostnadene er knyttet til VOC, da dette er den hyppigst forekommende hendelsen. For VOC har Vertex antatt en DRG-vekt på 1,8 (tilsvarende 97 942 kr) per hendelse. Kilden er en norsk kliniker som Vertex har konsultert, men estimatet er ikke ytterligere begrunnet. Det er antatt samme kostnad, uavhengig av alvorlighetsgraden av VOC-hendelsen.

Tabell 17. Kostnader for akutte og kroniske komplikasjoner i Vertex sin grunnanalyse.

Acute complication event	Cost of event	Source
VOC	97 942 kr	Norwegian KOL 2025
Stroke	79 822 kr	DRG 2025 Code 129 Hjertestans uten kjent årsak
Acute kidney injury	81 781 kr	DRG 2025 code 316 Nyresvikt
Pulmonary embolism	59 091 kr	DRG 2025 code 78 Lungeemboli, luftemboli og fettembolisyndrom
Acute infections	51 202 kr	DRG 2025 code 421 Virussykdommer >17 år
Gallstones	82 761 kr	DRG 2025 code 207 Sykdommer i galleveiene ekskl ondartede m/bk

Leg ulcers	76 775 kr	DRG 2025 code 271 Kroniske sår i huden
Chronic complication event	**Cost per month**	**Source**
Pulmonary hypertension	2 341 kr	Assumption 2 visits to physician per year NoMA Enhetskostnader V1.4 Lege (spesialist) 1176 NOK and continuous treatment with Volibris 10mg per day
Chronic kidney disease	3 094 kr	From Eriksson D, et al. BMC Health Serv Res. 2017 Aug 15;17(1):560. Assumed cost for CKD stage 1-3, only direct costs. Inflated to 2024
Avascular necrosis	196 kr	Assumption 2 physcian visits per year
Post-stroke	6 977 kr	From: 2009 prices inflated to 2024 mean of year 2 and 3. Average exchange rate 2024 EUR to NOK
Neurocognitive impairment	196 kr	Assumption 2 physcian visits per year
Retinopathy	196 kr	Assumption 2 physcian visits per year
Heart failure	5 192 kr	From Boman K, BMJ Open. 2021 Oct 19;11(10):e053806. Mean cost in the second year after HF diagnosis. Inflated to 2024
Liver complications	196 kr	Assumption 2 physcian visits per year

DMPs vurdering

VOC

Et gjennomsnittlig kostnadsestimat per VOC vil være følsomt for hvordan hendelsene fordeler seg mellom ulike alvorlighetsgrader. I Vertex sin grunnanalyse tilsvarer kostnaden at alle VOC-hendelser fører til innleggelse, men bruker den samlede VOC-raten (4,2 per år). I DMPs hovedanalyse legges VOC-raten til 2,7, som kun inkluderer VOC med innleggelse, og dette reflekteres også i kostnadsestimatet per VOC.

DMP legger til grunn en gjennomsnittlig kostnad på rundt 60 600 kroner per VOC-hendelse som krever innleggelse. Dette anslaget bygger på DRG 395 – sykdommer i røde blodlegemer >17 år, som brukes som en tilnærming til en ukomplisert VOC med behov for sykehusopphold. For 2026 har DRG 395 en kostnadsvekt på 0,928, som tilsvarer om lag 50 500 NOK. Samtidig legger DMP til grunn at innleggelseskrevende VOC-hendelser varierer betydelig i alvorlighetsgrad. DMP antar at 90 % av disse er relativt ukompliserte smertekriser, med en kostnad tilsvarende DRG 395. Videre antas 10 % å være svært alvorlige og ressurskrevende episoder, med en kostnad tilsvarende 300 % av en ordinær hendelse. Fordelingen er basert på andelen ACS fra pre-baseline perioden av CLIMB 121. De medisinske fagekspertene DMP har konferert med, opplyser at deres kliniske erfaring tilsier at et sykehusopphold ved en VOC varer mellom 3-4 dager, og lengre ved økende alder. Dersom man legger til grunn en gjennomsnittskostnad per døgn på om lag 22 000 kroner, tilsvarer dette rundt 77 000 kroner.

Andre akutte komplikasjoner

I innsendt dokumentasjon bruker Vertex DRG-koder for «ordinære innleggelser med overnatting» som grunnlag for kostnadsestimat for alle akutte komplikasjoner. Det tilsier at alle hendelsene er av en slik art at de krever innleggelse. For enkelte hendelser kan dette være en rimelig antagelse, men hendelsesratene som ligger til grunn skiller ikke på hendelser som krevde innleggelse, poliklinisk konsultasjon, fastlegebesøk, etc. Å anta at alle hendelser krever innleggelse, fører trolig til en overestimering av kostnadene.

For slag er kostnaden i innsendt dokumentasjon basert på DRG-kode for hjertestans (79 822 kroner). DMP oppjusterer denne kostnaden til 258 255 kroner basert på estimatet i en tidligere metodevurdering (50).

Ved akutte infeksjoner hos pasienter med alvorlig SCD, antar DMP at 60 % av hendelsene krever innleggelse (om lag 71 000 kroner, basert på snitt av infeksjonsrelaterte DRG-koder), at 30 % håndteres poliklinisk (DRG 918O), og at 10 % håndteres i primærhelsetjenesten, noe som tilsier en gjennomsnittlig kostnad på om lag 44 000 kroner per infeksjonshendelse. Infeksjoner kan være en utløsende faktor for en VOC, og det er derfor risiko for dobbeltelling av kostnader da hendelsesratene for infeksjoner og VOC modelleres separat.

For gallestein antar DMP at 80 % av hendelsene håndteres poliklinisk (DRG 907O - Poliklinisk konsultasjon vedr. andre lever-/galleveissykdommer), mens det innsendte estimatet beholdes for 20 % av hendelsene (DRG 207). Dette gir en gjennomsnittlig kostnad på om lag 14 300 kroner per gallesteinshendelse.

For leggsår antar DMP også at 80 % av hendelsene håndteres poliklinisk (DRG 809S - Basal sårbehandling), mens det innsendte estimatet beholdes for 20 % av hendelsene (DRG 271). Dette gir en gjennomsnittlig kostnad på om lag 13 100 kroner per leggsår-hendelse.

For akutt nyreskade og lungeemboli beholder DMP estimatene fra innsendt dokumentasjon.

Kroniske komplikasjoner
DMP oppdaterer kostnaden for post-slag (post-stroke) basert på estimat til fra tidligere metodevurderinger (50).

For pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har Vertex inkludert kostnader for PAH-legemidlet Volibris (ambrisentan). Pasienter med SCD-relatert PAH behandles primært med hydroksyurea og blodtransfusjoner, som adresserer den underliggende årsaken og som allerede er inkludert i analysen. Pasienter med SCD-relatert PAH behandles ikke nødvendigvis med PAH-spesifikke legemidler. DMP har derfor fjernet kostnaden for Volibris.

For avaskulær nekrose øker DMP kostnadsestimatet, basert på innspill fra de medisinske fagekspertene. Noen pasienter med SCD utvikler avaskulær nekrose i hofteledd med behov for protesekirurgi. Slike inngrep er mer ressurskrevende ved SCD enn ved ordinær protesekirurgi, blant annet grunnet behov for forbehandling og økt risiko for komplikasjoner. DMP har lagt til grunn et estimat på 1 250 kroner i måneden, for å reflektere kostnaden for relativt sjeldne, men kostbare hendelser.

For kronisk nyresykdom er kostnadsestimatet basert på CKD stadium 1–3. De medisinske fagekspertene har pekt på at enkelte pasienter over tid vil utvikle mer alvorlig nyresykdom (CKD 5) med behov for dialyse eller transplantasjon. Modellen skiller imidlertid ikke mellom sykdomsstadier over tid. DMP har derfor beholdt estimatet for stadium 1–3.

Øvrige estimater fra innsendt dokumentasjon beholdes i DMPs hovedanalyse.

Tabell 18. Kostnader per hendelse i DMPs hovedanalyse

Acute complication event	Cost per event	Source
VOC	60 593 kr	Endret. Se begrunnelse i tekst over
Stroke	258 255 kr	Endret. Metodevurderingsrapport Vazkepa (50)
Acute kidney injury	81 781 kr	Samme som Vertex. DRG 2025 316 Nyresvikt

Pulmonary embolism	59 091 kr	Samme som Vertex. DRG 2025 78 Lungeemboli, luftemboli og fettembolisyndrom
Acute infections	43 576 kr	Endret. 60 % døgnopphold, snitt DRG 421, 80, 79, 278, 277, 321, 320 30 % poliklinisk konsultasjoner, DRG 918O 10 % primærhelsetjenesten
Gallstones	14 289 kr	Endret 20 % DRG 207 Sykdommer i galleveiene ekskl ondartede m/bk 80 % DRG 907O Poliklinisk konsultasjon vedr. andre lever-/galleveissykdommer
Leg ulcers	13 135 kr	Endret 20 % DRG 271 Kroniske sår i huden 80 % DRG 809S Basal sårbehandling
Chronic complication event	**Cost per month**	**Source**
Pulmonary hypertension	196 kr	Endret. Assumption 2 visits to physician per year NoMA Enhetskostnader V1.4 Lege (spesialist)
Chronic kidney disease	3 094 kr	Samme som Vertex. From Eriksson D, et al. BMC Health Serv Res. 2017 Aug 15;17(1):560. Assumed cost for CKD stage 1-3, only direct costs. Inflated to 2024
Avascular necrosis	1 250 kr	Endret. Antagelse om sjeldne, men dyre operasjoner relatert til bl.a. hofteprotese.
Post-stroke	8 872 kr	Endret. Metodevurderingsrapport Vazkepa (50)
Neurocognitive impairment	196 kr	Samme som Vertex. Assumption 2 physcian visits per year
Retinopathy	196 kr	Samme som Vertex. Assumption 2 physcian visits per year
Heart failure	5 192 kr	Samme som Vertex. From Boman K, BMJ Open. 2021 Oct 19;11(10):e053806. Mean cost in the second year after HF diagnosis. Inflated to 2024
Liver complications	196 kr	Samme som Vertex. Assumption 2 physcian visits per year

DMPs konklusjon om kostnader for komplikasjoner

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Vertex, men endrer kostnadsestimatene for VOC-hendelser, slag og post-slag, akutte infeksjoner, gallestein, leggsår og pulmonær hypertensjon og avaskulær nekrose.

3.7.5 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

Vertex har inkludert en kostnad på 68 015 kr ved død.

DMPs vurdering

DMP har endret denne kostnaden til 82 665 kr i henhold til DMPs enhetskostnadsdatabase.

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 19. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets oppdaterte grunnanalyse (24.04.2026). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Exa-cel	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	26 079 455	22 636 093	3 443 363
Totale QALY Totale leveår	19,89 23,64	10,25 18,00	9,64 5,64
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			357 211 610 528

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:

- Alder ved behandling med exa-cel er endret fra 18 år til 21 år, i tråd med gjennomsnittsalder i studiepopulasjonen og i nåværende pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.
- VOC-rate ved alvorlig SCD er endret fra 4,2 VOC/år til 2,7 VOC/år for å avgrense til VOC som medfører sykehusinnleggelse ettersom disse antas å ha størst betydning for nyttetap og kostnader.
- Gjennomsnittlig levealder er endret fra 83 år til 77 år for pasienter behandlet med exa-cel (SMR endret fra 1 til 2 for helsetilstanden «kurert for SCD»).
- Nyttetap ved enkelte akutte og kroniske komplikasjoner er justert, herunder nyttetap ved VOC, som endres fra -0,18 til -0,083 basert på en mer relevant kilde og beregningsmetode.
- Beregning av nyttetap i transplantasjonsåret er korrigert (exa-cel-armen)
- 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:
    - 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 studiene 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.
- Kostnader for SoC:
  - Blodtransfusjoner er endret fra 63 enheter/år til 87 enheter/år, i tråd med innspill fra de medisinske fagekspertene
  - Kostnad for blod er endret fra 6 130 kroner/enhet til 5 000 kroner/enhet, basert på anslag fra norsk klinisk praksis.
  - Dosering av hydroksykarbamid er endret fra 15 mg/kg/dag til 25 mg/kg/dag, i tråd med innspill fra de medisinske fagekspertene og anbefalt dosering i preparatomtalen.
  - Andelen pasienter som får jernkelerende legemidler er endret fra 100 % til 70 %, og andelen av disse som får deferoksamin er endret fra 5 % til 20 %, i tråd med innspill fra de medisinske fagekspertene.
  - Kostnadene for monitorering og oppfølging er endret fra om lag 2 100 kroner/måned til om lag 1 700 kroner/måned, basert på satsene i poliklinikkforskriften.
- Kostnadene for følgende akutte og kroniske komplikasjoner er endret: VOC (fra 98 000 til 60 600 kroner per hendelse); slag (fra 80 000 til 258 000 kroner per hendelse) og post-slag (fra 7 000 til 9 000 kroner per måned), begge basert på en tidligere metodevurdering (50); akutte infeksjoner (fra 51 000 til 44 000 kroner per hendelse), gallestein (fra 83 000 til 14 000 kroner per hendelse) og leggsår (fra 77 000 til 13 000 kroner per hendelse), fordi det legges til grunn at ikke alle hendelser krever sykehusinnleggelse; avaskulær nekrose (fra 200 til 1 250 kroner per måned), basert på innspill fra de medisinske fagekspertene og pulmonær hypertensjon (fra 2 000 til 200 kroner per måned), etter at kostnaden for PAH-legemidlet Volibris (ambrisentan) er fjernet.

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 20. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Exa-cel	Dagens standardbehandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**26 692 251**	**17 177 525**	**9 514 727**
Exa-cel	*24 038 686*	*0*	*24 038 686*
Pre-transplantasjonskostnader	*575 133*	*0*	*575 133*
Øvrige intervensjonskostnader	*1 417 387*	*0*	*1 417 387*
Blodtransfusjoner	*301 322*	*8 531 818*	*-8 230 496*
ICT, flebotomi, hydroksykarbamid	*49 621*	*3 729 269*	*-3 679 648*
Komplikasjoner og VOC	*251 116*	*4 061 456*	*-3 810 340*
Sykdomsmonitorering	*21 736*	*386 472*	*-364 736*
Bivirkninger	*0*	*5 472*	*-5 472*
Reise- og tidskostnader	*24 509*	*435 771*	*-411 262*
Øvrige kostnader	*12 742*	*27 267*	*-14 525*
Totale QALY	**19,55**	**11,72**	**7,83**
Totale leveår	**22,81**	**17,72**	**5,08**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	**1 214 489**		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	**1 872 361**		

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, behandling av jernoverskudd, og VOC-hendelser. 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.

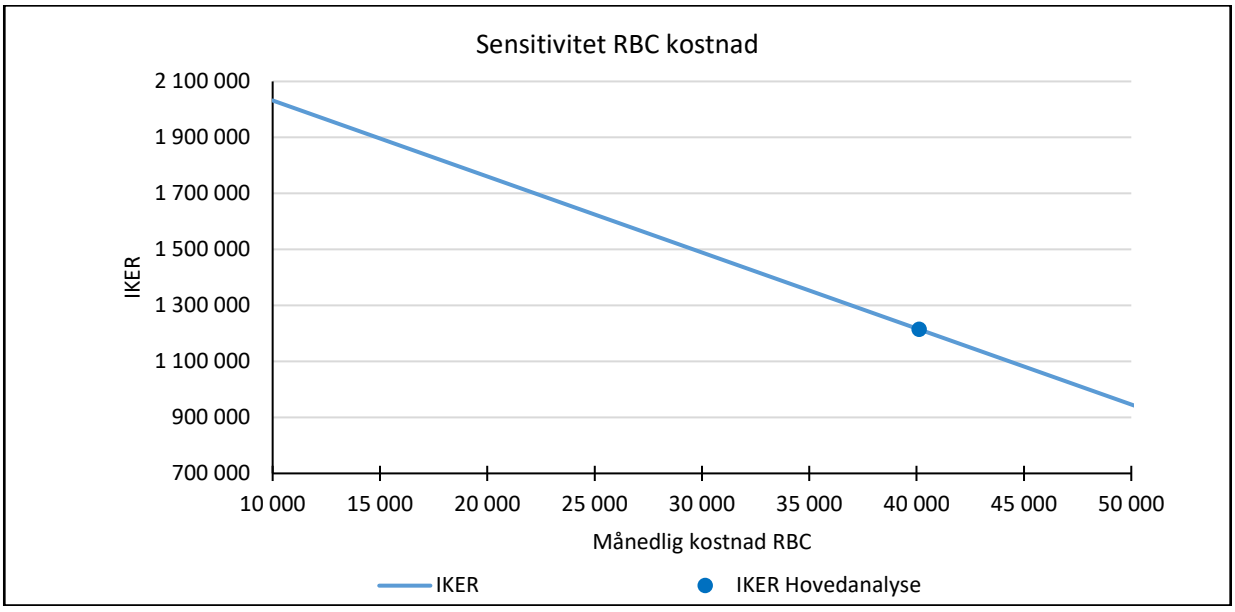
Overordnet er IKER lite sensitiv for små endringer i modellens forutsetninger. Kostnadsbesparelser tilknyttet dagens behandling (blodtransfusjoner, jernkelering) og unngåtte VOC-hendelser er forventet å være store, og QALY-gevinsten er forventet å være stor.

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 en stor del av kostnaden med dagens behandling er tilknyttet blodtransfusjoner, og at behandling med exa-cel fjerner behovet for blodtransfusjonene, blir analysen sensitiv for de samlede kostnadene for blodtransfusjoner (antall enheter og kostnad per enhet). I DMPs hovedanalyse legges det til grunn en månedlig kostnad på om lag 40 000 kroner for blodtransfusjoner alene, ikke inkludert kostnader for blodprøvetaking i forkant eller reise- og tidskostnader for pasienten. Det legges som et premiss at alle pasienter mottar blodtransfusjoner.



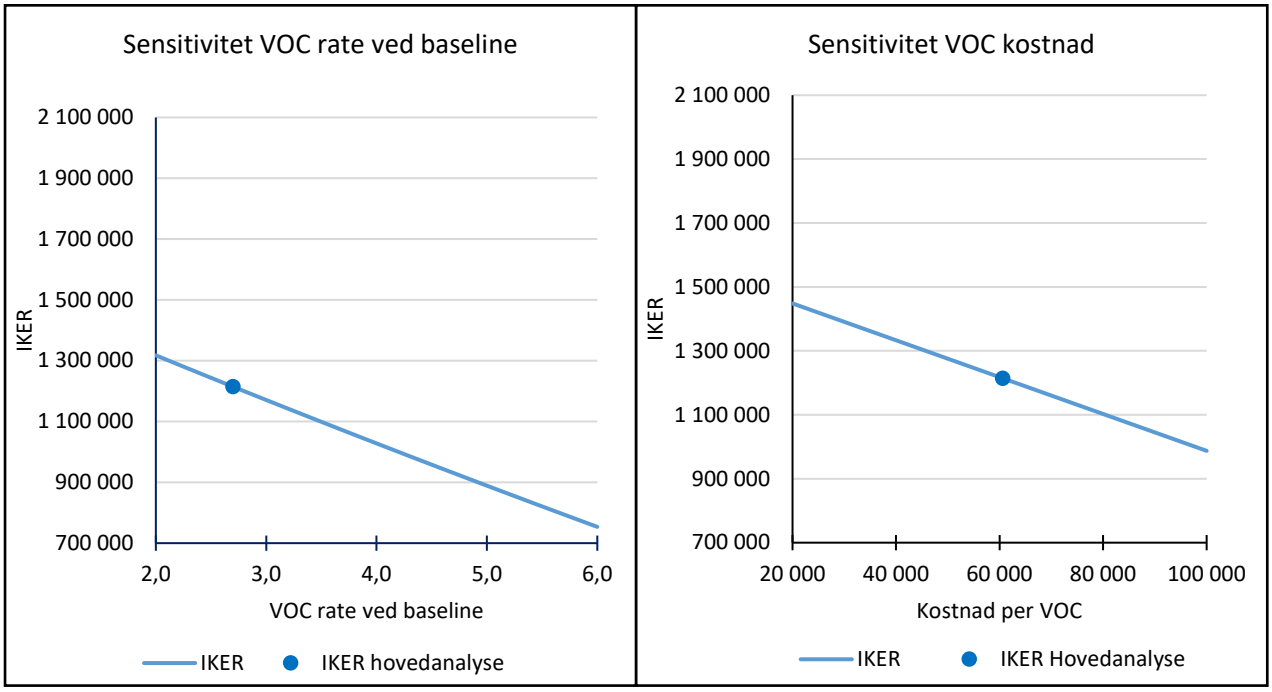
Figur 8 Sensitivitetsanalyse av kostnader tilknyttet blodtransfusjoner

Kostnader relatert til VOC-hendelser

For pasienter med SCD er det betydelige kostnader knyttet til VOC, og resultatene fra CLIMB-121/131 viser at pasientene opplever at VOC enten opphører eller reduseres vesentlig etter behandling med exa-cel. Jo høyere forekomsten av VOC-hendelser er, og jo høyere kostnaden per hendelse er, desto større blir den beregnede gevinsten av behandling med exa-cel.

I DMPs hovedanalyse legges det til grunn at pasienter i gjennomsnitt opplever 2,7 VOC-hendelser med innleggelse, og at en gjennomsnittlig krise koster om lag 60 000 kroner. I Vertex sin grunnanalyse antas derimot en kostnad på om lag 100 000 kroner per krise. Vi har ikke identifisert norske kostnadsestimater for VOC-hendelser, og estimatet er usikkert.

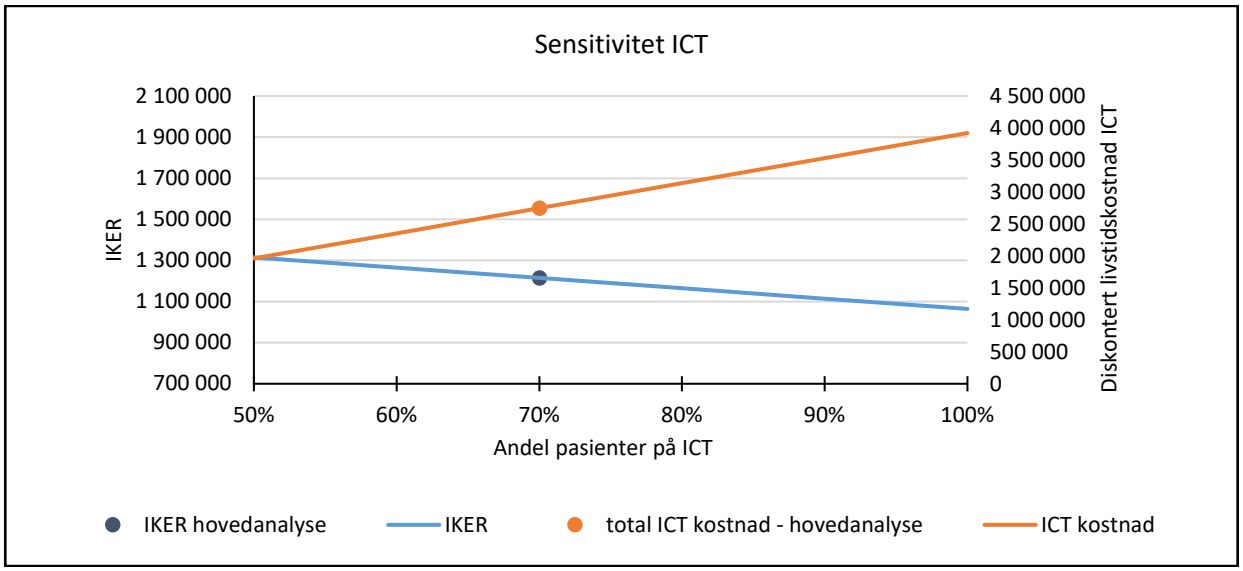
DMPs hovedanalyse forutsetter at exa-cel gis til pasienter med tilbakevendende VOC (≥2 alvorlige VOC per år de siste 2 årene), til tross for behandling med regelmessige utskiftningstransfusjoner, hydroksykarbamid og jernkelerende legemidler.



Figur 9 Sensitivitetsanalyse av hyppigheten og kostnaden tilknyttet vasookklusive kriser (separat)

Kostnader relatert til jernkelerende behandling

I DMPs hovedanalyse antas det at 70 % av pasientene får jernkelerende behandling. Ved SCD får pasienter primært utskiftningstransfusjoner, hvor pasientens røde blodceller erstattes. Dette fører til mindre jernopphopning sammenlignet med vanlig påfyllingstransfusjoner.

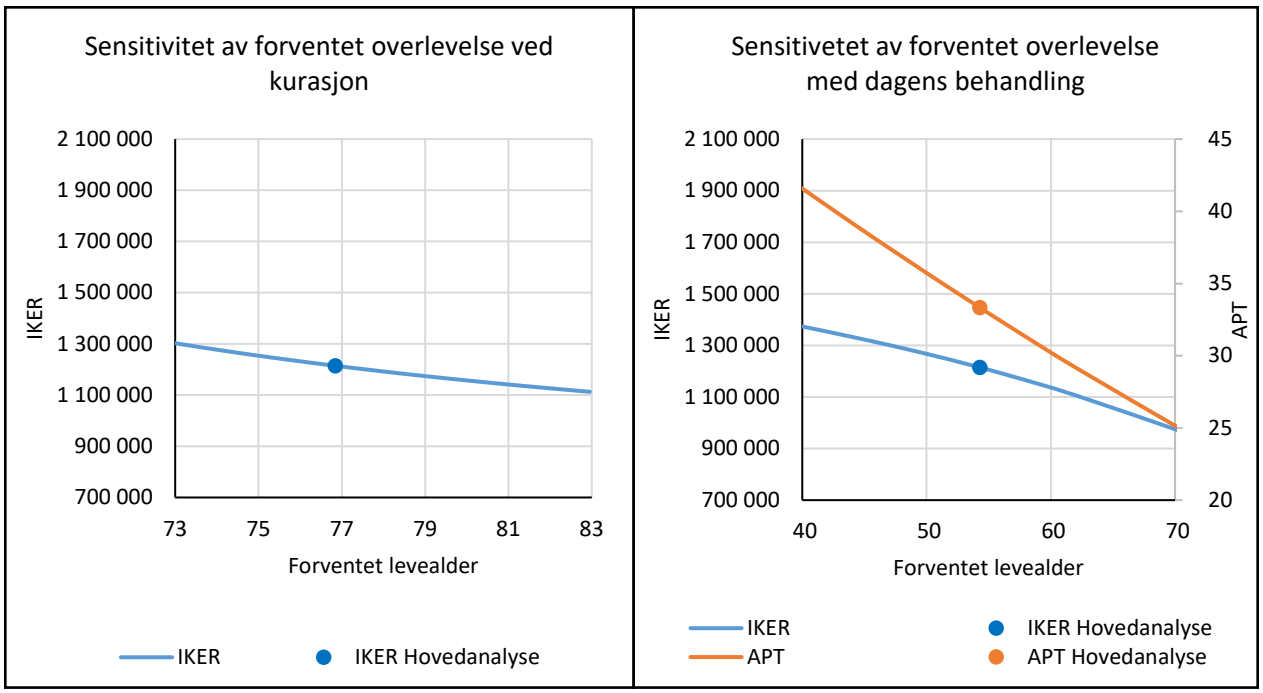


Figur 10 Sensitivitetsanalyse av kostnader tilknyttet jernkelerende behandling.

Overlevelse ved dagens standardbehandling og med exa-cel

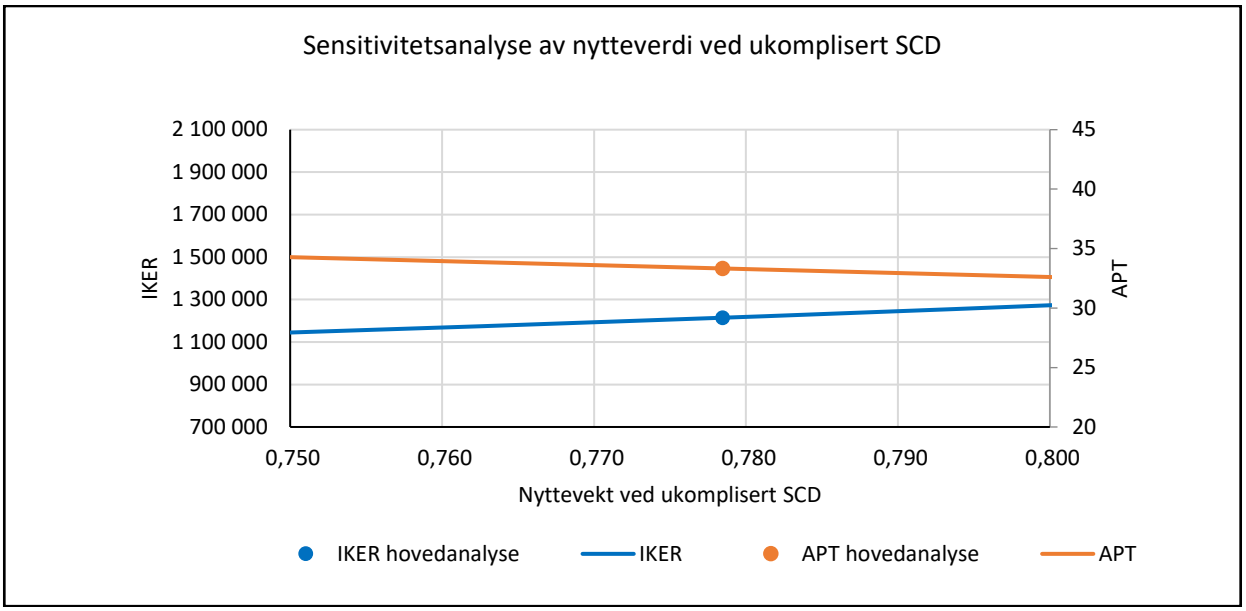
Det er stor usikkerhet om forventet levealder hos pasienter med SCD med dagens standardbehandling, se kapittel 3.6.1.4. I hovedanalysen har DMP lagt til grunn en forventet gjennomsnittlig levealder på 54 år, basert på standardiserte mortalitetsrater for tre alderskategorier. I sensitivitetsanalyse er disse ratene justert med en felles faktor.

For pasienter behandlet med exa-cel, vil kroniske komplikasjoner utviklet før behandlingen, busulfan-kondisjonering og vedvarende jernoverbelastning trolig påvirke pasientenes livslengde til tross for at de blir «kurert» for SCD etter behandling med exa-cel. I hovedanalysen har DMP antatt en noe redusert forventet levetid, med en SMR på 2 sammenlignet med normalbefolkningen, som fører til en forventet levealder på 77 år.



Figur 11 Sensitivitetsanalyse av overlevelse ved dagens behandling og ved behandling med exa-cel

Nyttevekt ved alvorlig SCD uten komplikasjoner
Livskvaliteten til pasienter med alvorlig SCD uten komplikasjoner er relativt betydningsfull for analysen. Verdier mellom 0,75-0,80 fremstår som plausible. Vi påpeker at dette er livskvaliteten ved alvorlig SCD ved modellstart, og at det i analysen antas at pasienter i SoC-armen over tid utvikler en rekke komplikasjoner som reduserer livskvaliteten. Livskvalitet ved alvorlig SCD påvirker IKER og alvorlighet (APT).



Figur 12. Sensitivitetsanalyse av nyttevekt ved alvorlig SCD.

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 av 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 21. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	21
Forventede gjenværende QALY for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_A$	54,2
Forventet gjenværende QALY med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	20,9
Antall mistede QALY som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**33,3**

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 33 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 alvorlig SCD og TDT (ID2025_040). De medisinske fagekspertene har estimert at i løpet av den neste femårsperioden vil totalt om lag 25 – 30 pasienter med SCD eller TDT oppfylle indikasjonen og være aktuelle for behandling med exa-cel i Norge. Årlig vil mindre enn 10 pasienter totalt med SCD eller TDT 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 33 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 om lag 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:

1,21 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
1,87 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har utført en rekke 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 og jernkelerende behandling faller bort. IKER er derfor samlet sett lite sensitiv for mindre enkelt-endringer av modellforutsetninger. De usikre parameterne som påvirker analysen mest er kostnader og hyppigheten av blodtransfusjoner, VOC-hendelser og jernkelerende behandling og nyttevekten ved alvorlig SCD. IKER er primært 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 alvorlig SCD i Norge

Vertex viser til en kartleggingsstudie av sjeldne anemisykdommer i Europa utført av González et al i 2023, der det ble rapportert at det var 84 pasienter med SCD i Norge (51). En norsk kliniker som Vertex har konsultert estimerer at det er om lag 130 pasienter med SCD i Norge, og 1-4 nye pasienter per år hvorav om lag halvparten er immigranter.

De medisinske fagekspertene som er rekruttert til oppdraget, anslår at det totalt er 50 barn og 100-200 voksne med SCD i Norge.

Ifølge statistikk fra Folkehelseinstituttet, var det 65 pasienter som fikk helsehjelp i spesialisthelsetjenesten for sigdcelleanemi med krise (ICD-10-kode D570) i 2025, se tabellen under.

Tabell 22. Antall pasienter som har mottatt helsehjelp for sigdcelleanemi med krise 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 D570 Sigdcelleanemi med krise	47	55	70	68	60	65

Kun en andel av SCD-pasientene vil være aktuelle for behandling med exa-cel (Casgevy). Pasienten må ha alvorlig SCD og tilbakevendende VOC. De medisinske fagekspertene vurderer at dette er pasienter med genotype HbSS, $HbS\beta^0$ eller alvorlig fenotype av $HbS\beta^+$ og med ≥2 alvorlige VOC per år de siste 2 årene. Videre må pasienten 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 5-10 pasienter totalt vil være aktuelle for behandling med exa-cel (Casgevy) de neste fem årene, og estimerer 2-5 pasienter første år, og deretter 1-2 pasienter årlig. Helsetjenesten har kapasitet til å behandle disse pasientene med exa-cel (Casgevy).

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at totalt 10 pasienter vil få behandling med exa-cel (Casgevy) den neste femårsperioden dersom exa-cel (Casgevy) innføres, se Tabell 23. Dette er sammenlignbart med Vertex sitt anslag.

Tabell 23. 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	4	2	2	1	1

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 23, og legemiddelkostnad per pasient som vist i Tabell 24.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 25.

Tabell 24. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for exa-cel (Casgevy). NOK, maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

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

Tabell 25. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av exa-cel (Casgevy) til behandling av SCD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
exa-cel (Casgevy) blir innført	120 mill.	60 mill.	60 mill.	30 mill.	30 mill.
exa-cel (Casgevy) blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	120 mill.	60 mill.	60 mill.	30 mill.	30 mill.

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 120 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 26. 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 exa-cel (Casgevy)	2 577 370	7 907	7 666	5 150	3 963
Pasienter behandlet med dagens standardbehandling	950 777	944 591	938 904	932 830	947 342

Tabell 27. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens øvrige budsjett av exa-cel (Casgevy) til behandling av SCD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
exa-cel (Casgevy) blir innført	10 mill.	5 mill.	5 mill.	3 mill.	3 mill.
exa-cel (Casgevy) blir ikke innført	4 mill.	6 mill.	8 mill.	8 mill.	9 mill.
Budsjettvirkning av anbefaling	7 mill.	-0 mill.	-2 mill.	-6 mill.	-7 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 om lag 127 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 28. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens samlede budsjett av exa-cel (Casgevy) til behandling av SCD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
exa-cel (Casgevy) blir innført	**130 mill.**	**65 mill.**	**65 mill.**	**33 mill.**	**33 mill.**
Exa-cel (Casgevy) direkte	*120*	*60*	*60*	*30*	*30*
Øvrige kostnader	*10*	*5*	*5*	*3*	*3*
exa-cel (Casgevy) blir ikke innført	**4 mill.**	**6 mill.**	**8 mill.**	**8 mill.**	**9 mill.**
Exa-cel (Casgevy) direkte	*0*	*0*	*0*	*0*	*0*
Øvrige kostnader	*4*	*6*	*8*	*8*	*9*
Budsjettvirkning av anbefaling	**127 mill.**	**60 mill.**	**58 mill.**	**24 mill.**	**23 mill.**
Exa-cel (Casgevy) direkte	*120*	*60*	*60*	*30*	*30*
Øvrige kostnader	*7*	*0*	*-2*	*-6*	*-7*

Referanser

1. Vinnes EW, Lillemoen PKS, Klingenberg O, Fjeld B, Iversen PO, Brodwall KM, et al. Sigdcellesykdom–kliniske manifestasjoner og diagnostikk. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2023.
2. Diagnoseinformasjon Sigdcellesykdom. Oslo Universitetssykehus. 2026. [Available from: https://www.oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/senter-for-sjeldne-diagnoser/diagnoseinformasjon-fra-senter-for-sjeldne-diagnoser/sigdcellesykdom/.
3. NEL. Sigdcelleanemi. 2026. [Available from: https://legehandboka.no/premium/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/anemier/sigdcelleanemi.
4. European Medicines Agency. Oxbryta - referral. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/oxbryta.
5. European Medicines Agency. Adakveo - referral. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/adakveo.
6. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease - Supplementary appendix (https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1903212/suppl_file/nejmoa1903212_appendix.pdf). New England Journal of Medicine. 2019;381(6):509-19.
7. Howard J, Ataga KI, Brown RC, Achebe M, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021;8(5):e323-e33.
8. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2017;376(5):429-39.
9. Preparatomtale Casgevy [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_no.pdf.
10. Grupp S, Locatelli F, Sharma A, Bhatia M, Mapara M, Liem R, et al. Long-term follow-up demonstrates durable clinical benefits of exagamglogene autotemcel for sickle cell disease with recurrent vaso-occlusive crises: Final results of climb SCD-121. Blood. 2025;146(Supplement 1):2537-.
11. EMA. Preparatomtale Siklos [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/siklos-epar-product-information_no.pdf.
12. Bartolucci P, Habibi A, Khellaf M, Roudot-Thoraval F, Melica G, Lascaux A-S, et al. Score predicting acute chest syndrome during vaso-occlusive crises in adult sickle-cell disease patients. EBioMedicine. 2016;10:305-11.
13. 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.
14. Steinberg MH. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. Blood. 2020;136(21):2392-400.
15. Krishnamurti L, Liang J, He Z, Deng Y, Nallagatla VR, Hamidi R, et al. Incidence and risk factors of pain crisis after hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. Blood Advances. 2024;8(8):1908-19.
16. Leonard A, Furstenau D, Abraham A, Darbari DS, Nickel RS, Limerick E, et al. Reduction in vaso-occlusive events following stem cell transplantation in patients with sickle cell disease. Blood Advances. 2023;7(2):227-34.
17. Udeze C, Ly NF, Ingleby FC, Fleming SD, Conner SC, Howard J, et al. Clinical burden and health care resource utilization associated with managing sickle cell disease with recurrent vaso-occlusive crises in England. Clinical Therapeutics. 2025;47(1):29-36.
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. Desai RJ, Mahesri M, Globe D, Mutebi A, Bohn R, Achebe M, et al. Clinical outcomes and healthcare utilization in patients with sickle cell disease: a nationwide cohort study of Medicaid beneficiaries. Annals of Hematology. 2020;99(11):2497-505.
21. : Beaudoin FL, Richardson M, Synnott PG, Lancaster V, Fluetsch N, Herce Hagiwara B, Campbell JD, Pearson SD, Rind DM. Betibeglogene Autotemcel for Beta Thalassemia: Effectiveness and Value; Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, June 2, 2022.

https://icer.org/beta-thalassemia-2022/#timeline [
22. Gardner K, Douiri A, Allman M, Drasar E, Awogbade M, Thein SL. Survival in sickle cell disease: data from a well-resourced, national health system setting. Blood. 2015;126(23):71.
23. Medicinrådets anbefaling vedr. exagamglogene autotemcel (exa-cel) til behandling af patienter ≥ 12 år med svær
seglcellesygdom. 2025. [Available from: https://filer.medicinraadet.dk/media/n5fpgsxw/medicinradets-anbefaling-vedr-exa-cel-til-scd-vers-1-0-x.pdf.
24. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2017;129(11):1548-56.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Exagamglogene autotemcel for treating sickle cell disease [ID4016] [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1044/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-15249475981.
26. Canada's Drug Agency. Reimbursement Review. Drugs Health Technologies Health Systems. Exagamglogene Autotemcel (Casgevy). Sickle cell disease (SCD). 2024 [Available from: https://www.cda-amc.ca/exagamglogene-autotemcel-0.
27. Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, Bhatia M, Mapara M, Molinari L, et al. Exagamglogene autotemcel for severe sickle cell disease. New England Journal of Medicine. 2024;390(18):1649-62.
28. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. New England Journal of Medicine. 2017;376(5):429-39.
29. Howard J, Ataga KI, Brown RC, Achebe M, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Haematology. 2021;8(5):e323-e33.
30. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. A phase 3 randomized trial of voxelotor in sickle cell disease. New England Journal of Medicine. 2019;381(6):509-19.
31. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL, et al. A phase 3 trial of l-glutamine in sickle cell disease. New England Journal of Medicine. 2018;379(3):226-35.
32. NICE. Crizanlizumab for preventing sickle cell crises in sickle cell disease [ID1406] - committee papers [no longer available online] 2021 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta743/documents/committee-papers.
33. Jiao B, Basu A, Ramsey S, Roth J, Bender MA, Quach D, et al. Health State Utilities for Sickle Cell Disease: A Catalog Prepared From a Systematic Review. Value Health. 2022;25(2):276-87.
34. Bradt P, Spackman E, Synnott PG, Chapman R, Beinfeld M, Rind DM, et al. Crizanlizumab, Voxelotor, and L-Glutamine for Sickle Cell Disease: Effectiveness and Value. Institute for Clinical and Economic Review, January 23, 2020 2021 [Available from: https://icer.org/wp-content/uploads/2021/02/ICER_SCD_Evidence-Report_031220-FOR-PUBLICATION.pdf.
35. Ojelabi AO, Bamgboye AE, Ling J. Preference-based measure of health-related quality of life and its determinants in sickle cell disease in Nigeria. PLoS One. 2019;14(11):e0223043.
36. Drabinski A, Williams G, Formica C. PID7: OBSERVATIONAL EVALUATION OF HEALTH STATE UTILITIES AMONG A COHORT OF SEPSIS PATIENTS. Value in Health. 2001;4:130.
37. NICE. Gallstone disease: diagnosis and management - Clinical guideline [CG188] 2014 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg188.
38. Michaels JA, Campbell WB, King BM, Macintyre J, Palfreyman SJ, Shackley P, et al. A prospective randomised controlled trial and economic modelling of antimicrobial silver dressings versus non-adherent control dressings for venous leg ulcers: the VULCAN trial. Health Technol Assess. 2009;13(56):1-114, iii.
39. Keogh AM, McNeil KD, Wlodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. J Heart Lung Transplant. 2007;26(2):181-7.
40. Cherry MG, Greenhalgh J, Osipenko L, Venkatachalam M, Boland A, Dundar Y, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary stroke prevention in children with sickle cell disease: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2012;16(43):1-129.
41. Stites SD, Harkins K, Rubright JD, Karlawish J. Relationships Between Cognitive Complaints and Quality of Life in Older Adults With Mild Cognitive Impairment, Mild Alzheimer Disease Dementia, and Normal Cognition. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2018;32(4):276-83.
42. 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.
43. Krol M, Nap A, Michels R, Veraart C, Goossens L. Health state utilities for infertility and subfertility. Reproductive Health. 2019;16(1):47.

44. 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.
45. Anie KA, Grocott H, White L, Dzingina M, Rogers G, Cho G. Patient self-assessment of hospital pain, mood and health-related quality of life in adults with sickle cell disease. BMJ Open. 2012;2(4).
46. Grupp SA, Locatelli F, Sharma A, Bhatia M, Mapara M, Liem R, et al. Durable Clinical Benefits in Severe Sickle Cell Disease with Exagamglogene Autotemcel. Transplantation and Cellular Therapy. 2025;31(2, Supplement):S20-S1.
47. Helsedirektoratet. Produktivitet i somatisk spesialisthelsetjeneste. [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/samdata-spesialisthelsetjenesten/produktivitet-i-somatisk-spesialisthelsetjeneste.
48. 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.
49. 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.
50. Ikosapentetyl (Vazkepa). Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert ved forhåndsgodkjent refusjon § 2. 2025 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/v/vazkepa_kardiovaskulare-hendelser_2025.pdf.
51. Solórzano González JM, Reidel SI, Labidi I, Diot Lefebvre C, Tamana S, Gutierrez Valle V, et al. P1427: RARE ANAEMIA DISORDERS EUROPEAN EPIDEMIOLOGICAL PLATFORM (RADEEP): DISTRIBUTION OF PATIENTS AFFECTED BY RADS IN EUROPE. HemaSphere. 2023;7(S3):e13208ab.

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

Vertex vil begynne med å takke DMP for et omfattende og grundig arbeid med evaluering av exagamglogen autotemcel (exa-cel, Casgevy) ved alvorlig sigdcelleanemi (SCD).

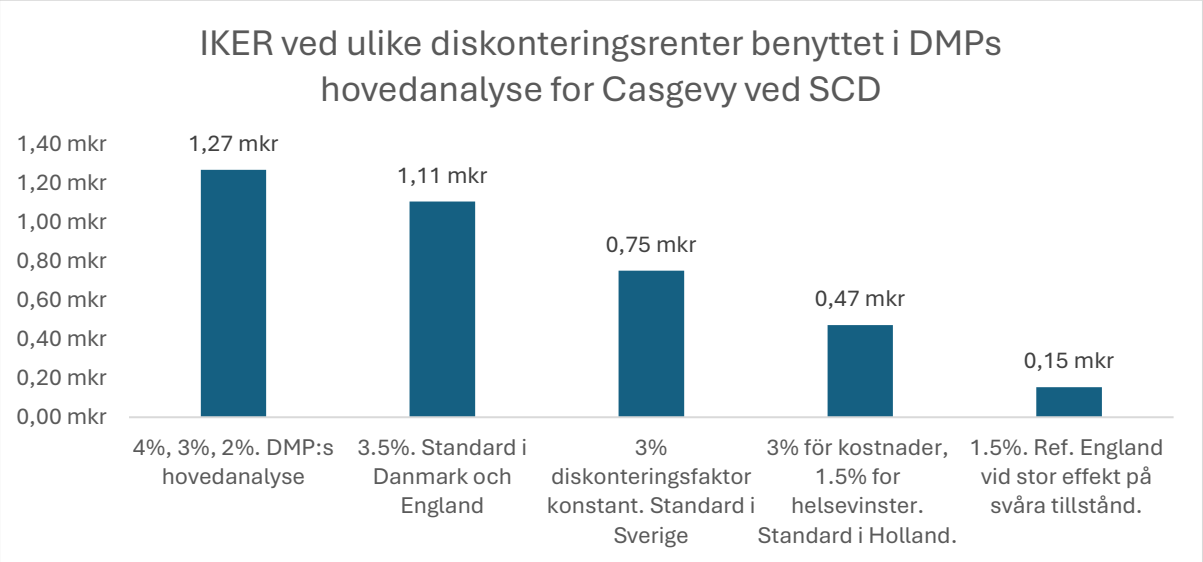
Alvorlig SCD medfører en betydelig og livslang sykdomsbyrde. Pasienter kan få tilbakevendende vasookklusive kriser (VOC), med progressive komplikasjoner og forkortet forventet levetid. For pasientene som omfattes av indikasjonen, er det fortsatt et betydelig udekket medisinsk behov, til tross for dagens omfattende standardbehandling, inkludert blodutskiftningstransfusjoner som kan kreve godt over 50 matchede, aktive blodgivere i løpet av ett år.

Vertex mener at DMPs overordnede vurdering bør legge særlig vekt på to forhold: hvordan diskontering påvirker verdsettelsen av en engangsbehandling med langsiktige effekter, og at Casgevy med god margin oppfyller kriteriene for medisiner til spesielt små pasientgrupper med svært alvorlige tilstander.

DMPs evaluering undervurderer langtidseffektene av én enkelt behandling

Vertex mener at den endelige vurderingen bør ta hensyn til hvordan diskontering påvirker verdien av engangsbehandlinger med langvarige effekter. Casgevy har en høy kostnad ved behandlingsstart, mens helsegevinstene og kostnadsbesparelsene oppstår over mange år. Dette fører til at modellene undervurderer behandlingens langsiktige verdi. I tabellen nedenfor beskriver vi nivået på IKER dersom diskonteringsrenten hadde vært på samme nivå som i andre land.

Dette synliggjør også en mulig spenning mellom helsepolitiske mål om bedre ressursutnyttelse og evalueringsprinsipper som kan undervurdere langsiktige effekter av engangsbehandlinger. Vertex mener derfor at dagens diskonteringspraksis ikke fullt ut gjenspeiler den samlede, langsiktige verdien av Casgevy.



Casgevy oppfyller kriteriene for alvorlige sjeldne sykdommer med god margin

Det finnes kriterier for legemidler for spesielt små pasientgrupper med svært alvorlige tilstander. DMP vurderer at Casgevy sannsynligvis oppfyller disse kriteriene for både transfusjonskrevende beta-talassemi (TDT) og SCD-indikasjoner. Vi ønsker å understreke at kriteriene ikke bare oppfylles, men oppfylles med god margin, til tross for flere konservative forutsetninger i analysen, herunder diskonteringen av fremtidige gevinster.

Kriterium	Grense	Casgevy ved alvorlig SCD	Casgevy ved TDT
Særlig små pasientgrupper	<50 pasienter	5–10 pasienter over 5 år *à 40–45 margin til grense*	20 pasienter over 5 år *à 30 margin til grense*
Svært alvorlig tilstand	≥30 tapte QALY-er	33,3 *à 3,3 margin til grense*	33,9 *à 3,9 margin til grense*
Store forventede fordeler	≥2 vunne QALY-er	7,8 vunne QALY-er *à 5,8 margin til grense*	8,3 vunne QALY-er *à 6,3 margin til grense*

Merk at antallet vunne QALY-er er omtrent dobbelt så høyt for både SCD og TDT dersom diskonteringsrenten endres til 1,5 %, som er nivået som benyttes i Nederland og i enkelte tilfeller i England.

Ytterligere behandlingskriterier er overflødige fordi behandlingsindikasjonen er svært spesifikk

I DMPs rapport foreslås det kriterier for tilgang til exa-cel. Vi mener at slike kriterier er overflødige, ettersom Casgevy kun vil være aktuelt for pasienter som allerede er grundig vurdert med tanke på allogen stamcelletransplantasjon, og dermed vurdert å ha alvorlig sykdom og betydelig risiko ved videre sykdomsforløp.

Behandling med kondisjonering og celleterapi vil aldri anbefales lettvint, men kun etter en individuell og helhetlig medisinsk vurdering. Denne må ta hensyn til risiko knyttet til flere forhold enn VOC-frekvens og genotype, herunder samlet sykdomsbyrde, alloimmunisering mot blodgivere og pågående organskade

Helhetlig vurdering

Vertex mener at DMPs analyser er konservative, men likevel viser at Casgevy gir betydelige og varige helsegevinster for en svært liten pasientgruppe med høy sykdomsbyrde og ingen kurative behandlingsalternativer. Dette taler for at kriteriene for legemidler til spesielt små pasientgrupper bør tillegges betydelig vekt i den endelige beslutningen.

Vertex ser frem til fortsatt dialog med Beslutningsforum og relevante behandlingssentre for å muliggjøre tilgang til Casgevy for kvalifiserte SCD- og TDT-pasienter.