

Medicinrådets anbefaling vedr.
exagamglogene autotemcel
(exa-cel) til behandling af
patienter ≥ 12 år med svær
seglcellesygdom

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 26. februar 2025

Ikrafttrædelsesdato 26. februar 2025

Dokumentnummer 212449

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Exagamglogene autotemcel, forkortet exa-cel (Casgevy™)

Indikation Exa-cel er indiceret til behandling af svær seglcellesygdom (SCD) hos patienter i alderen 12 år og ældre med tilbagevendende vaso-okklusive kriser (vaso-occlusive crises, VOC), for hvem hæmatopoietisk stamcelle (HSC)-transplantation er velegnet, og hvor enhuman leukocytantigen (HLA)-matchet beslægtet HSC-donor ikke er tilgængelig.

Lægemiddelfirma Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

ATC-kode B06AX05

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 20. februar 2024

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 19. juni 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 11. december 2024

Rådets anbefaling 26. februar 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)
Clock-stop 1: Der har været clock-stop i sagen i perioden 2. juli til og med 26. august 2024, da ansøgningen ikke var fyldestgørende.
Clock-stop 2: Der har været clock-stop i sagen i perioden 16. oktober til og med 20. november 2024, da der var behov for at indhente yderligere information til brug for vurderingen.



Sagsbehandling

Clock-stop 3: Der har været clock-stop i sagen fra den 29. januar til og med 26. februar 2025, fordi Rådet ønskede yderligere prisforhandlinger med ansøger.

Fagudvalg

Fagudvalget vedrørende benign hæmatologi



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** exagamlogene autotemcel (exa-cel) til behandling af svær seglcellesygdom (SCD) hos patienter ≥ 12 år med tilbagevendende smerteepisoder (vaso-okklusive kriser, VOC), for hvem hæmatopoietisk stamcelletransplantation er velegnet, og hvor en human leukocytantigen-matchet beslægtet stamcelledonor ikke er tilgængelig.

SCD er en alvorlig og livstruende sygdom, som typisk debuterer, inden barnet er fyldt et år, og skyldes deforme og rigide røde blodceller, som nedbrydes hurtigere end normale blodceller. Det fører til blokering af blodbanen, anæmi og inflammation i blodkarrene. For kandidater til exa-cel er nuværende standardbehandling hydroxyurea (HU), jernkelerende medicin og regelmæssige udskiftningstransfusioner hver 4.-6. uge.

Exa-cel er en genterapi, som patienten skal have én gang, og som har en potentiel livslang effekt. Medicinrådet vurderer, at behandlingen fjerner eller reducerer antallet af VOC betydeligt dokumenteret i op til fem år, og øger hæmoglobinkoncentrationen til et stabilt og normaliseret niveau. Datagrundlaget for vurdering af exa-cels langtidseffekt og -sikkerhed er sparsomt.

Der er akutte forbigående bivirkninger ved exa-cel, men busulfan, som er en del af forbehandlingen, er kendt for at have alvorlige og potentielt kroniske bivirkninger. Der er ligeledes risiko for alvorlige bivirkninger ved SoC.

Medicinrådet anbefaler exa-cel under inddragelse af alvorlighedsprincippet, selvom behandlingen er forbundet med meget høje omkostninger. Det skyldes, at der ses en betydelig effekt af behandlingen, som forventes at gøre patienterne fri for behandling livslangt og resultere i mange vundne kvalitetsjusterede leveår for en gruppe patienter med en alvorlig sygdom, der debuterer hos børn og unge.

De europæiske myndigheder har givet en betinget godkendelse af exa-cel, og virksomheden er forpligtet til at levere både studie- og registerdata de kommende år. Medicinrådet opfordrer virksomheden til også at levere data vedr. effekt og sikkerhed til Medicinrådet. Baseret herpå, vil Medicinrådet om to år tage stilling til, om anbefalingen fortsat skal gælde.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet exagamglogene autotemcel (herefter exa-cel) til behandling af patienter over 12 år med svær seglcellesygdom (SCD).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Vertex Pharmaceuticals.

Seglcellesygdom

Seglcellesygdom skyldes en genetisk mutation, som resulterer i hæmoglobinmolekyler kaldet seglcellehæmoglobin (HbS). HbS giver røde blodceller, som har tendens til at polymerisere og blive deforme, hvilket kan blokere blodbanen (vaso-okklusion). Seglceller nedbrydes også hurtigere end normale røde blodceller, hvilket fører til anæmi og inflammation i blodkar. De kliniske manifestationer forekommer både akut og kronisk alle steder i kroppen. De mest almindelige manifestationer er akutte og intense smerteepisoder (vaso-okklusive kriser, VOC), øget risiko for infektioner, smertefulde hævelser af hænder og fødder, akut bryst syndrom (ACS), organskade, slagtilfælde, priapisme (langvarige, smertefulde erektioner), træthed, åndenød og psykiske udfordringer.

Middellevealderen er væsentligt reduceret i forhold til den generelle befolkning. Medicinrådet vurderer, at et rimeligt estimat for middellevealderen i Danmark er mellem 40 og 67 år, men estimatet er behæftet med stor usikkerhed.

I Danmark er SCD sjælden, fordi få kaukasiere bærer mutationen. De fleste SCD-patienter har reducerede muligheder for at uddanne sig og varetage et fuldtidsjob pga. symptomer, hospitalsbesøg, gener ved behandling og langtidseffekter af sygdommen.

Exagamglogene autotemcel (exa-cel)

Exa-cel (Casgevy™) er en infusionsvæske, som indeholder genredigerede autologe CD34+ hæmatopoietiske stam- og progenitorceller. Exa-cel er en gentterapi til éngangsbehandling med potentiel livslang effekt.

Exa-cel er indiceret til behandling af svær SCD hos patienter ældre end 12 år med tilbagevendende VOC, for hvem hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) er velegnet, men hvor en human leukocyt-antigen (HLA)-matchet beslægtet HSCT-donor ikke er tilgængelig.

Exa-cel virker ved at reducere produktionen af HbS og øge produktionen af fetal hæmoglobin (HbF). Dette afhjælper anæmi og risikoen for polymerisering af HbS, som er hovedårsagerne til komplikationer ved SCD.

Sideløbende med denne sag vurderes exa-cel til behandling af β -talassæmi.



Nuværende behandling i Danmark

Nuværende standardbehandling omfatter hydroxyurea (HU), jernkelerende medicin og regelmæssige udskiftningstransfusioner hver 4.-6. uge. Ved udskiftningstransfusioner fjernes HbS-holdige erythrocytter, og HbA-holdige tilføres, mens resten af blodets komponenter bevares. Patienten modtager 10-12 portioner blod pr. behandling over ca. 6 timer. Transfusionerne fører til jernophobning, som afhjælpes med jernkelerende behandling for at undgå alvorlige komplikationer. HU er kemobehandling, som øger mængden af HbF og mindsker den kroniske inflammation i karvæggen.

Der er visse relevante forhold vedr. SoC, som bør indgå i vurderingen, herunder at regelmæssige blodtransfusioner kan medføre immunisering, hvor patienten kan opleve kvalme, feber, smerter og anæmi pga. antistoffer med donorblod ifm. transfusion. Dette kan forsinke eller umuliggøre transfusionsbehandling. Samtidig har blodbankerne i Danmark ikke ressourcer og kapacitet til at behandle alle SCD-patienter med indikation for udskiftningsbehandling.

I Danmark er der ca. 15 nøje udvalgte patienter i faste, regelmæssige udskiftningstransfusioner, jernkelering og HU-behandling. Medicinrådet vurderer, at [REDACTED] er kandidater til exa-cel, hvilket resulterer i en forventning om, at maks. [REDACTED] patienter vil behandles inden for de næste 5 år, såfremt exa-cel anbefales.

Effekten af dansk SoC er ikke repræsenteret i ansøgers datamateriale.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af exa-cel er baseret på et ublindet, ukontrolleret studie, CLIMB SCD-121 samt opfølgingsstudiet, CLIMB-131. Den kliniske effekt vurderes med udgangspunkt i en population på 29 patienter med svær SCD (defineret ved tilbagevendende VOC), som alle har min. 16 mdr. opfølgningstid efter exa-cel-behandling (PES-populationen). Den maksimale opfølgningstid for det indsendte datamateriale er ca. 46 mdr. (data-cut april 2023). Nogle effektmål suppleres med data fra data-cut i marts 2024 (PES=39, opfølgningstid maks. 57,4 mdr.). Vurdering af exa-cels langtidseffekt og -sikkerhed baserer sig således på et spinkelt datagrundlag.

Medicinrådet bemærker, at der ikke foreligger data for dansk SoC. Medicinrådet vurderer, at VOC-byrden i den danske population er lavere end baselineniveauet for forsøgspersonerne i CLIMB-studiet, hvilket skyldes, at SoC i Danmark er af meget høj kvalitet. Der foreligger ikke data for den helbredsrelaterede livskvalitet for den danske SoC. Det betyder, at baselineværdierne for patienterne i CLIMB SCD-121 ikke kan betragtes som et udtryk for SoC, da det vil overestimere den kliniske merværdi af exa-cel. Medicinrådet vurderer dog, at der ikke er grund til at tro, at de danske kandidater har mindre udtalt grad af SCD end studiepopulationen, eller at de danske patienter vil reagere betydeligt anderledes på behandlingen med exa-cel end studiepopulationen, men den relative effekt af exa-cel sammenlignet med SoC i dansk klinisk praksis er uvis.



Effekt:

28/29 PES-patienter, svarende til 96,6 % (95 % CI 82,2; 99,9), havde ved data-cuttet i april 2023 været fri for VOC i mindst 12 sammenhængende måneder (VF12) med en gennemsnitsvarighed på 20,7 mdr. Til sammenligning havde patienterne to år op til baseline haft gennemsnitligt [redacted] VOC pr. år. Medicinrådet fremhæver, at flere forsøgspersoner oplever svære VOC efter at have nået VF12, hvilket betyder, at det er relevant at opføre, hvor mange forsøgspersoner der opnår VF12 uden efterfølgende VOC. Ved data-cut i marts 2024 har 33 ud af 39 forsøgspersoner i PES (84,6 %) opnået VF12 uden efterfølgende VOC. De resterende forsøgspersoner oplever også en reduceret VOC-byrde.

Alle forsøgspersoner opnåede en periode på min. 12 sammenhængende måneder uden VOC-relaterede indlæggelser (HF12), og kun 1 person har en VOC-relateret indlæggelse ved data-cut i april 2023. Inden exa-cel-behandling havde personerne gennemsnitligt 2,7 indlæggelser pr. patient pr. år. Medicinrådet bemærker, at senere data-cut (marts 2024, Figur 6) viser, at 3 af 39 (7,7 %) patienter har været indlagt pga. VOC.

Det gennemsnitlige totale hæmoglobin (SD) steg fra [redacted] g/dL ved baseline til [redacted] g/dL 24 mdr. efter behandling, hvilket primært skyldtes en stigning i HbF. Alle målinger af hæmoglobin indikerer et stabilt niveau i opfølgningsperioden. Fraktioneret hæmoglobin viser, at der fortsat er en betydelig andel af HbS. Medicinrådet konstaterer, at hæmoglobinniveauet når et leje, hvor patienterne ikke vil opleve anæmisymptomer. Fra 12 måneder efter behandling og frem til april 2023 modtog ingen forsøgspersoner HU eller blodtransfusioner.

Den gennemsnitlige andel af alleler med den ønskede genredigering i blod og knoglemarv var stigende fra ca. 0 ved baseline til et stabilt niveau på hhv. ca. [redacted].

Målinger af den helbredsrelaterede livskvalitet for voksne viste klinisk relevante forbedringer: EQ-5D-5L viste en stigning i helbredsrelateret livskvalitet (SD) fra [redacted] ved baseline til [redacted] efter 24 mdr., hvilket svarer til en stigning på i alt [redacted]. EQ-visuel analog skala (EQ VAS)-score viste en gennemsnitlig ændring (SD) fra baseline på [redacted] [redacted] efter 24 mdr. FACT-BMT totalscore viste en markant forbedring med en gennemsnitlig ændring (SD) fra baseline på [redacted] point. For børn og unge viste PedsQL også klinisk relevante forbedringer med en ændring fra baseline (SD) på gennemsnitligt [redacted] ved hhv. 6, 12 og 18 mdr. Forbedringerne er bekræftet med længere opfølgningstid og større population ved nyere data-cut i marts 2024. Medicinrådet bemærker dog, at det er uvist, hvorvidt baseline repræsenterer den helbredsrelaterede livskvalitet for den danske population, og at studiet er ublindat og ukontrolleret, hvilket behæfter resultaterne med usikkerhed.

Sikkerhed:

Nuværende sikkerhedsdata viser, at 67 % oplevede mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE) fra studiestart og indtil infusion med exa-cel. Efter exa-cel-infusion oplevede 37 % mindst én SAE, hvoraf de mest almindelige var galdesten, lungebetændelse, mavesmerter, feber og forstoppelse. En sammenligning af exa-cels sikkerhed med



sikkerheden ved nuværende standardbehandling (inkl. HU, som er kemobehandling) er relevant, men der foreligger ikke tilstrækkeligt data til en sammenligning. Medicinrådet vurderer, at sikkerhedsprofilen domineres af forbehandlingen med busulfan (kendt fra HSCT), og at exa-cel-infusion ikke umiddelbart tillægger yderligere bivirkninger. Det samlede behandlingsforløb kan medføre alvorlige bivirkninger, og behandlingen bør overvejes nøje af behandler og patient.

Omkostningseffektivitet

Den sundhedsøkonomiske analyse er udfordret af to vigtige problemstillinger. Dels afspejler datagrundlaget bag nuværende standardbehandling (SoC) ikke retvisende dansk klinisk praksis, og dels estimeres effekten af exa-cel på baggrund af effektmålet VOC som den primære markør for kurering, der samtidig er tæt knyttet til modellering af dødelighed, livskvalitet og komplikationsrater. VOC kan ikke direkte benyttes til at vurdere sværhedsgraden af SCD eller graden af komorbiditeter. Derudover er der ikke, på nuværende tidspunkt effektmål, som kan benyttes til at vurdere, om exa-cel kan standse eller vende forekomsten og udviklingen af komorbiditeter.

Analysens begrænsninger gør, at Medicinrådet har præsenteret to scenarier i stedet for én hovedanalyse. Det ene scenarie er en cost-utility-analyse, som baseres på antagelsen om, at patienter, der bliver VOC-frie efter behandling med exa-cel, er kurerede. I dette scenarie er exa-cel bedre end nuværende SoC, og VOC anvendes som eneste effektmål som udtryk for kurering. Det andet scenarie er en omkostningsanalyse, som bør ses som et relevant supplement til cost-utility-analysen. Omkostningsanalysen illustrerer en situation, hvor effekten af exa-cel og nuværende dansk SoC er klinisk ligeværdige. Dette illustrerer ikke et realistisk scenarie, idet exa-cel viser markante forbedringer på alle effektmål i CLIMB SCD-121 sammenlignet med baseline (ikke dansk SoC), samt at patienterne ikke har haft brug for HU og blodtransfusioner efter exa-cel. Scenariet forholder sig heller ikke til den værdi, som patienten må forventes at opleve, ved at være uafhængig af behandling med SoC. I denne analyse sammenlignes omkostningerne relateret til behandling med exa-cel over for løbende SoC (udskiftningstransfusioner, jernkelerende behandling og hydroxyurea).

Scenarie 1: Cost-utility-analyse

Medicinrådets cost-utility-analyse er baseret på en Markov-model og estimerer omkostningseffektiviteten af exa-cel til behandling af seglcelle-sygdom.

Analysen tager udgangspunkt i CLIMB SCD-121-studiet, hvorfra ansøger har anvendt data vedrørende andelen af behandlede, succesraten for exa-cel samt livskvalitetsdata. SoC baseres på en kombination af data. Mortalitetsrater for SoC-populationen tager udgangspunkt i et amerikansk *burden of illness*-studie samt en rapport vedr. behandling af seglcellesygdom, hvor dødelighedsrater fra studierne knyttes til forskellige VOC-niveauer i den sundhedsøkonomiske model. Dødeligheden for exa-cel-behandlede modelleres ud fra en antagelse om, at kurerede patienter opnår en dødelighed, der er tæt på normalbefolkningens (SMR: 1,25), mens dødelighed for SoC-behandlede er modelleret, så det stemmer overens med forventningen til levealder for dansk SoC, svarende til 53 år. Komplikationsrater er baseret på et engelsk *burden of illness*-studie



sponsoreret af ansøger, data fra NICE's guideline 413 vedr. modellering af behandlingen af seglcellesygdom samt en række andre antagelser.

Cost-utility-analysen resulterer i inkrementelle omkostninger mellem exa-cel og SoC på ca. [REDACTED] DKK og en QALY-gevinst på ca. 6,9 QALY (5,5 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på [REDACTED] DKK pr. QALY. Den primære driver bag QALY-gevinsten er en kombination af leveårsgevinst og en forbedring af livskvaliteten for de kurerede patienter. Omkostningerne drives af omkostninger til exa-cel-behandling, som delvist opvejes af reducerede omkostninger til SoC og komplikationer.

Scenariets resultat er behæftet med væsentlige usikkerheder, hvoraf den vigtigste er ukendt effektvarighed af exa-cel. En stor del af usikkerheden, der relaterer sig til langtidseffekten af exa-cel, er dog håndteret via diskonteringsrenten på 3,5 %. En anden væsentlig usikkerhed er, at danske patienter modtager bedre SoC-behandling end populationerne i de studier, som danner grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådet har derfor udarbejdet to følsomhedsanalyser, som har til formål at undersøge konsekvensen af ændringer i forudsætningerne for de SoC-behandlede mortalitet og komplikationsrater. Medicinrådet har derudover gennemført følsomhedsanalyser for scenariet, herunder bl.a. konsekvenserne af at sætte behandlingsstart til 12 år, jf. exa-cels indikation, anvendelse af mikro-økonomisk tilgang til estimering af blodtransfusionsomkostninger, ændring af dødeligheden for kohorten af patienter i stadiet svær seglcellesygdom samt ændring af komplikationsraternes frekvens. Resultatet er robust over for ændringer i livskvalitet på +/- 20 %.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets cost-utility-analyse, diskonterede tal

	Exa-cel	SoC	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 921.847 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED]		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 733.485 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED]		

Scenarie 2: Omkostningsanalyse

Omkostningsanalysen, der skal tjene som et supplement til cost-utility-analysen, er udført som en *break-even*-analyse imellem omkostningerne knyttet til behandling med exa-cel og de løbende omkostninger forbundet med SoC (udskiftningstransfusion, jernkelerende præparater og hydroxyurea) på hospitalet, fra patienterne er 22 år (gennemsnitsalder i CLIMB SCD-121), og til de er 100 år. Medicinrådet præsenterer en DRG-baseret tilgang og en mikro-økonomisk tilgang til estimering af omkostningerne.



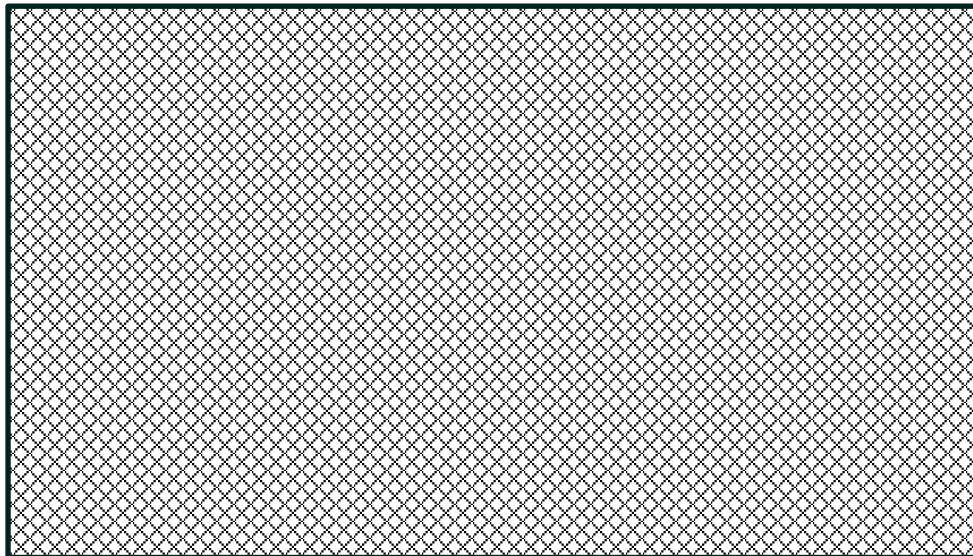
Den DRG-baserede tilgang tilskriver løbende DRG-takst 16MP05 på 28.499 DKK i kombination med lægemiddelomkostninger til hydroxyurea og jernkelerende præparater (se Tabel 30 for de årlige omkostninger af hydroxyurea og jernkelerende præparater). Informationerne er baseret på omkostningerne præsenteret i afsnit 3.6.

Den mikro-økonomiske tilgang tilskriver løbende omkostninger til laboratorietests, indkøb og administration af blod samt lægemiddelomkostninger til hydroxyurea og jernkelerende præparater. Information om omkostninger til laboratorietests og blod er baseret på information fra [REDACTED].

Figur A afspejler, at kurverne krydser efter ca. [REDACTED] fra behandlingsstart (22,2 år), såfremt der tages udgangspunkt i en mikro-økonomisk tilgang.

[REDACTED]. I den mikro-økonomiske sammenligning er der ikke inkluderet omkostninger til senge og/eller stole på transfusionsklinikken, og samtidig er der ikke tillagt administrationsomkostninger for hydroxyurea og jernkelerende behandling, idet langt størstedelen (> 80 %) af patienterne tager behandlingen i eget hjem.

Figur A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske scenarieanalyse, diskonterede tal



Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at op mod [REDACTED] patienter kan kandidere til behandling med exa-cel i år 1. I de efterfølgende år forventes det, at der tilkommer [REDACTED] patienter, mens [REDACTED] patient årligt vil blive vurderet uegnet til behandling. Efter år 5 forventes alle prævalente patienter at være blevet behandlet med exa-cel, hvorfor kun 2 incidente patienter årligt forventes at modtage behandlingen, hvilket vil reducere budgetkonsekvenserne tilsvarende. Overvejelser omkring bivirkninger og komplikationer grundet busulfan og forberedelser ifm. behandling med exa-cel kan afholde visse patienter fra at tage imod behandling. Anvendelse af exa-cel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Udføres analysen med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 82 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	15
1.1	Om vurderingen	15
1.2	Seglcellesygdom.....	15
1.2.1	Kliniske manifestationer	16
1.2.2	Dødelighed	18
1.2.3	Diagnose og forekomst	18
1.3	Nuværende behandling	19
1.3.1	Allogen hæmatopoietisk stamcelle transplantation (allo-HSCT)	19
1.3.2	Standardbehandling (SoC) til patienter med tilbagevendende VOC.....	19
1.3.2.1	Blodtransfusioner	19
1.3.2.2	Jernkелering	20
1.3.2.3	Hydroxyurea (HU)	21
1.3.2.4	Antibiotika	22
1.4	Exagamglogene autotemcel.....	22
1.4.1	Virkningsmekanisme	23
1.4.2	Fremstilling af exa-cel	23
1.4.3	Behandlingsforløb	24
1.4.3.1	Screening og præ-mobiliseringsperiode (fase 1)	24
1.4.3.2	Mobilisering og aferese (fase 2)	25
1.4.3.3	Konditionering og exa-cel infusion (fase 3)	25
1.4.3.4	Opfølgning (fase 4)	25
2.	Effekt og sikkerhed	26
2.1	Litteratursøgning.....	26
2.2	Kliniske studier	27
2.2.1	CLIMB SCD-121 inkl. CLIMB-131	31
2.2.2	HOPE (SoC).....	33
2.2.3	SUSTAIN (SoC)	33
2.2.4	NCT01179217 (SoC)	34
2.2.5	Definition af VOC i studierne CLIMB SCD-121, HOPE, SUSTAIN og NCT011792.....	34
2.2.6	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	35
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	37
2.3.1	Population.....	38
2.3.2	Intervention	41
2.3.3	Komparator	42
2.3.4	Effektmål	43
2.4	Sammenligning af effekt	45
2.4.1	VF12 og varighed heraf	46
2.4.2	HF12 og varighed heraf.....	48
2.4.3	Total og føtal hæmoglobinkoncentration samt behandling med HU og blod	50



2.4.4	Alleler med genredigering.....	53
2.4.5	Helbredsrelateret livskvalitet.....	54
2.5	Sammenligning af sikkerhed	57
2.5.1	Sikkerhed af exa-cel	58
2.5.2	Sikkerhed af SoC.....	60
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	61
2.7	Andre forhold.....	62
2.7.1	Patientinformation.....	62
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	63
3.1	Cost-utility-analyse	64
3.2	Break-even-analyse.....	64
3.3	Analyseperspektiv.....	64
3.4	Cost-utility-model	65
3.4.1	Vaso-okklusive kriser (VOC)	66
3.4.2	Mortalitetsrater	66
3.4.3	Komplikationsrater	67
3.4.4	Modellens output	67
3.5	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	70
3.5.1	Estimering af nytteværdi.....	70
3.5.2	Litteraturbaseret estimering af fald i nytteværdi	71
3.6	Omkostninger	73
3.6.1	Lægemiddelomkostninger til exa-cel	73
3.6.2	Lægemiddelomkostninger til SoC og anden medicinering	74
3.6.3	Administrationsomkostninger	76
3.6.4	Monitoreringsomkostninger	78
3.6.5	Bivirkningsomkostninger	79
3.6.6	Patientomkostninger	80
3.6.7	Komplikationsomkostninger	81
3.7	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets cost-utility-analyse.....	83
3.8	Resultater.....	85
3.8.1	Resultat af cost-utility-scenariet	85
3.8.2	Resultat af omkostningsanalysen	86
3.8.3	Medicinrådets følsomhedsanalyser	88
4.	Budgetkonsekvenser	91
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	91
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	92
5.	Referencer	93
6.	Sammensætning af fagudvalg	99
7.	Versionslog	100



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 99.



Begreber og forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (<i>adverse event</i>)
AIP:	Apotekernes indkøbspris
Allo-HSCT:	Allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation
BL:	<i>Baseline</i>
BMT-score:	<i>Bone Marrow Transplantation score</i>
DFO:	Deferoxamin
DFP:	Deferipron
DFX:	Deferasirox
Exa-cel:	Exagamglogene autotemcel
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FACT-BMT:	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation</i>
FACT-G:	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – general</i>
FAS:	Antal forsøgsdeltagere, som har modtaget exa-cel (<i>full analysis set</i>)
G-CSF:	Granulocyt-kolonistimulerende faktor
GvHD:	<i>Graft-versus-host</i> sygdom
Hb:	Hæmoglobin
HbA:	Hæmoglobin A
HbF:	Føtal hæmoglobin
HLA:	<i>Human leukocyte antigen</i>
HPFH:	<i>Hereditary persistence of fetal hemoglobin</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HSC:	Hæmatopoietisk stamcelle
HSCT:	Hæmatopoietisk stamcelletransplantation



ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ICT:	Jernkelerende behandling (<i>iron chelation therapy</i>)
LIC:	Jernkoncentration i lever (<i>liver iron concentration</i>)
MAIC:	<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>
MCID:	Minimumsgrænsen for klinisk relevans (<i>minimal clinically important difference</i>)
NTDT:	Transfusionsuafhængig β -talassæmi (<i>non-transfusion-dependent</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
PedsQL:	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
PES:	<i>Primary efficacy set</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RBC:	Røde blodceller
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SCD:	Seglcellesygdom (<i>sickle cell disease</i>)
SD:	Spredning eller standardafvigelse
SoC:	Nuværende standardbehandling (<i>standard of care</i>)
TDT:	Transfusionsafhængig β -talassæmi (<i>transfusion-dependent</i>)
TTO:	<i>Time trade-off</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet exagamglogene autotemcel (herefter exa-cel) til behandling af patienter over 12 år med svær seglcellesygdom.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Vertex Pharmaceuticals.

Vertex Pharmaceuticals fik betinget markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 9. februar 2024.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Seglcellesygdom

Seglcellesygdom (herefter kaldet SCD) er en gruppe af arvelige (autosomal recessiv) sygdomme, der er karakteriseret ved genetisk afvigende former for hæmoglobin.

Hæmoglobin hos voksne (HbA) udgøres af to α -globiner og to β -globiner, som hver har en hæmgruppe, der binder ilt vha. en jernion. Hæmoglobin udgør således det iltbindende molekyle i de røde blodceller. Hæmoglobin (Hb) er det iltbindende proteinstof i de røde blodlegemer. Seglcellesygdom skyldes en punktmutation i genet HBB, som koder for β -globin. Hæmoglobinmolekyler, hvor β -globin har denne punktmutation, kaldes seglcelle hæmoglobin (HbS). HbS polymeriserer under lavt ilttryk, hvilket medfører, at de røde blodlegemer bliver deforme og ligner segl, hvilket har givet sygdommen dens navn. Afhængig af arvegangen kan sygdommen optræde i forskellige sværhedsgrader. Patienter, som har arvet mutationen fra begge sine forældre (dvs. homozygot, HbSS), har seglcelleanæmi, som er mest behandlingskrævende. Hvis patienten er heterozygot, er patienten bærer af genet og rask. I kombination med andre hæmoglobinsygdomme kan patienterne også have alvorlig seglcellesygdom, selv om de kun har arvet genet fra en forælder, særligt såkaldt seglcelle-talassæmi. Ved seglcelleanæmi vil HbS udgøre ca. 75-95% af det totale hæmoglobin [1].

Seglceller har en ufleksibel form og har tendens til at klumpe sig sammen, hvilket kan skabe blokeringer i blodbanen (vaso-okklusion). Vaso-okklusion medfører iltmangel (hypoxi) i vævene og giver anledning til smerte og evt. vævsdød. Seglceller er yderligere meget ustabile og lever kortere tid i blodbanen end almindelige blodlegemer. Deres overlevelse er forkortet med 50-85% i forhold til almindelige blodlegemer. Ved accelereret nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolyse) udskilles deres bestanddele i blodbanen og organer, specielt milten. Frit hæmoglobin medfører inflammation i og sammentrækninger af blodkarrene, som kan være skadeligt for organer, f.eks. nyrerne



og hjernen. Hæmolysen medfører (yderligere) anæmi (lav blodprocent), som kompensatorisk øger erythropoiesen (dannelsen af røde blodlegemer).

1.2.1 Kliniske manifestationer

Manifestationerne kan forekomme alle steder i kroppen, og opdeles i akutte og kroniske manifestationer. De hyppigste og væsentligste komplikationer er listet i Tabel 1. De første tegn på sygdommen vil oftest være anæmi, øget infektionstendens, smerter i fingre og tæer, samt sekvestrering (ophobning) af blod i milten. Der ses også forskellige manifestationer hos børn og voksne. Voksne vil kunne opleve tiltagende kronisk organpåvirkning, bl.a. i øjne, hjerte, lever og nyre [1].

Tabel 1. Akutte og kroniske komplikationer ved SCD

Akutte komplikationer	
Vaso-okklusive kriser (VOC)	Pludseligt opstående episoder med stærk smerte, som ofte kræver indlæggelse. Opstår som følge af blokering af de små blodkar, hvor seglcellerne klumper sig sammen. Det medfører lavt oxygen-niveau og vævsskade. En hyppig frekvens har en sammenhæng med en højere rate af andre komplikationer. VOC fremkaldes ofte af anden sygdom så som infektion eller af kulde, stress og smerte.
Akut bryst syndrom (acute chest syndrome, ACS)	En alvorlig komplikation, hvor der opstår mange små blodpropper i lungerne, og patienten får smerte, feber og lungebetændelses-lignende symptomer. Hændelsen kan også forekomme i forlængelse af en VOC [2]. ACS er en hyppig årsag til længerevarende indlæggelse og død [3].
Milt sekvestrering	Rammer typisk børn med SCD. Deforme røde blodlegemer fanges og ophobes i milten, så milten svulmer op, og der sker et pludseligt fald i hæmoglobin. Komplikationen er farlig og kan medføre tidlig død hos børn. ca. 30% af børn med SCD oplever en episode med sekvestering [2].
Priapisme	En langvarig og smertefuld erektion, der opstår som følge af sekvestrering af røde blodlegemer i penis. Svær priapisme defineres som anfald af mere end 3 timers varighed, hvilket medfører risiko for arvæv (fibrose) og manglende erektionsevne. Svær priapisme er indlæggelseskrævende og har høj risiko for varig impotens [4].
Stroke	Kan være blodprop i hjernen (iskæmi), hjerneblødning og silent stroke. Silent stroke er især hyppig hos børn, og kan være svære at opdage, da der ikke ses akutte neurologiske tegn. Screening ved MR-scanning er derfor vigtig. Uden screening optræder akut stroke ved 7% af 14-årige og 11 % af 20-årige [1]. Risikofaktorer for stroke er bl.a. forhøjet blodtryk, lav Hb-niveau, tidligere eller hyppige ACS, HbSS genotype [5].



Udvalgte kroniske komplikationer

Kronisk smerte	Kroniske smerter er den hyppigst forekommende komplikation med ca. 1/3 af voksne, der rapporterer daglig smerte [2,6]. Smerterne skyldes bl.a. gentagne VOC, nerveskader, kronisk inflammation og central sensibilisering. Smerterne starter i barndommen og tiltager med alderen.
Organ svigt	Forekommer med stigende alder, men kan også forekomme hos børn og unge. Organsvigt skyldes, at seglcellerne blokerer blodtilførslen til organerne og nedsætter iltkoncentrationen, hvilket medfører infarkter [7]. Nyre og lever er typisk påvirkede.
Øjenproblemer	Seglcellerne kan okkludere de retinale kar, hvilket kan medføre beskadigelse af retina og nedsat syn [8].
Osteonekrose	Nedbrydning af knoglevævet pga. manglende blod- og oxygentilførsel kan forekomme hos både børn og voksne. Det anslås, at ca. 10% har osteonekrose, men hyppigheden kan være højere hos patienter med risikofaktorer så som homozygot genotype og hyppige VOC [9]. Komplikationen kræver ofte, at patienten får udskiftet fx hofte og knæ tidligt i deres liv.
Pulmonal hypertension	Forhøjet blodtryk i lungerne, som anslås at ramme ca. 30% af patienterne med tiden [4]. Forekommer hos børn, men ses hyppigst tiltagende hos voksne, og en hyppig årsag til død hos ældre [3].
Psykiatriske lidelser	Der er højere forekomst af depression, angst og neurokognitive forstyrrelser. Ifølge litteraturen har mellem 24% og 30% af voksne med SCD depression, og patienter med både depression og SCD rapporterer flere indlæggelser, flere VOC og højere smerteintensitet sammenlignet med patienter, der har SCD alene [10,11].

Patienter både med og uden behandling oplever nedsat livskvalitet, som følge af sygdommens mange symptomer og uforudsigelige natur, som kan have stor betydning for det mentale helbred. Sygdommen er kronisk, men i klinikken ser man ofte patienterne i akutte situationer, som følge af pludseligt opståede komplikationer. Akutte indlæggelser og nuværende behandling kan gøre det svært at opretholde en normal livsførelse med arbejde/skole og fritidsaktiviteter. Omsorgspersoner til patienter med SCD, fx forældre men også hele familier, kan også opleve en forringet livskvalitet. En spørgeskemaundersøgelse fra 2021-2022 designet til at forbedre forståelsen af sygdommens indflydelse på både patienters og omsorgspersoners liv, blev besvaret af 919 SCD-patienter og 207 omsorgspersoner fra 10 lande (heriblandt flere europæiske). Studiet fandt at træthed, VOC og knoglesmerter var de hyppigst rapporterede symptomer, og de symptomer som havde størst indflydelse på patienters livskvalitet. Patienternes træthed var derudover også det symptom, som havde størst betydning for omsorgspersonernes liv. Patienterne var i alt fraværende på skole eller job i gennemsnit 7,5 dage pr. måned, mens omsorgspersoner var fraværende i gennemsnit 5 dage pr. måned [12].



1.2.2 Dødelighed

Patienter med seglcelleanæmi har reduceret levetid sammenlignet med den almene befolkning. Dødeligheden afhænger i høj grad af sygdommens sværhedsgrad og af kvaliteten af behandlingen, som er meget afhængig af diagnosetidspunktet, fordi standardbehandlingen er forbedret betydeligt de seneste år, samt af hvor i verden patienten behandles [2]. I afrikanske lande syd for sahara dør 50-95% af børn med HbSS før de fylder 5 år [13]. I industrialiserede lande, hvor patienterne har adgang til behandling af høj kvalitet (hydroxyurea, udskiftningstransfusioner og jernkellering, se afsnit 1.3.2), er børnedødeligheden faldet markant. Et studie fra England med 450 voksne patienter fandt en median levealder på 67 år for patienter af genotype HbSS/HbS⁰ [14]. Dette står i kontrast til registerdata fra 1117 engelske patienter med en SCD-diagnose (mellem 2008-2018) og tilbagevendende VOC (≥ 2 pr. år i to sammenhængende år), som fandt en gennemsnitsalder ved død på ca. 40 år [15]. Et andet studie fra USA finder en forventet levetid for patienter med HbSS genotypen på 54 år [16]. 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. Estimaterne er behæftet med usikkerhed, og det er uvist, hvor meget de seneste årtiers forbedrede standardbehandling fremadrettet vil påvirke middellevealderen for de patienter, der er unge i dag.

1.2.3 Diagnose og forekomst

I Danmark har man siden 1995 haft et nationalt screeningsprogram, som tilbydes i graviditeten, hvis man mistænker, at det gravide par kan være bærer af hæmoglobinopati (fx SCD og β -talassæmi). For nuværende screenes ca. 1/3 af målpopulationen [17,18]

De første kliniske manifestationer på seglcellesygdom ses som regel først fra 4 måneders alder, men allerede fra 2 måneders alder er barnet i øget risiko for at få alvorlige infektioner. VOC, anæmi pga. hæmolyse og/eller sekvestrering i milt, hyppige og/eller alvorlige infektioner, ACS og dårlig trivsel kan være tegn på sygdommen, som leder til at barnet diagnosticeres med SCD.

SCD er globalt en almindelig arvelig sygdom. I 2021 estimerede man, at 7,7 millioner levede med en form for SCD, og at der samme år blev født over en halv million med SCD. Sygdommen er almindelig i ækvatorbæltet og især i Afrika, hvilket skyldes, at individer med seglcelletræk (bærertilstande uden sygdomstegn) er beskyttede over for malaria [19]. Migration har gjort sygdommen globalt forekommende, men er i Danmark sjælden. Idet stadig flere personer i Danmark har blandet etnicitet og oprindelse, bliver det fortsat sværere at vurdere, om en person kan være ukendt bærer af HbS, og således være i risiko for at få børn med diagnosen. Nyere undersøgelser viser en klar stigning i antallet af bærere af sygdomsfremkaldende varianter, og indikerer, at der er et stort skyggetal [20].

I Danmark har ca. 120 patienter en SCD-diagnose. Der findes sandsynligvis en del flere udiagnostiserede patienter, men disse vil ikke have svær SCD.



1.3 Nuværende behandling

Voksne patienter med SCD behandles på Aarhus Universitetshospital, Rigshospitalet eller Odense Universitetshospital. Børn og unge op til 18 år følges på pædiatriske afdelinger på samme hospitaler samt på Aalborg Universitetshospital. Grundet de mange sekundære komplikationer er både børn, unge og voksne patienter i kontakt med mange andre specialister i både primær- og sekundærsektoren, bl.a. kardiologer, hepatologer, øjenlæger, nefrologer, psykologer og socialrådgivere.

Nuværende standardbehandling (SoC) til SCD-patienter med tilbagevendende VOC består primært af hydroxyurea (HU), udskiftningstransfusioner og jernkelerende behandling. Dertil kommer den akutte behandling af VOC, behandling af kroniske følgetilstande og infektionsprofylakse, specielt som følge af funktionel aspleni (tilstand af manglende funktion af milten i immunforsvaret). Den eneste mulighed for kurativ behandling er for nuværende allogen hæmatopoietisk stamcelle transplantation (allo-HSCT). Exa-cel er ikke indiceret til SCD-patienter, som er egnet til HSCT og har en beslægtet og vævstypeforenelig stamcelledonor.

1.3.1 Allogen hæmatopoietisk stamcelle transplantation (allo-HSCT)

Meget få patienter (1-2 patienter årligt på landsplan til TDT og SCD-patienter) får en allo-HSCT, hvilket primært skyldes manglende donor, da man hidtil som hovedregel kun har anvendt søskendedonorer. Egnethed til HSCT afgøres ud fra flere faktorer bl.a. performance score, almen tilstand, vævstype (HLA) og antal komorbiditeter. Allo-HSCT foretages på Rigshospitalet. Proceduren gennemføres primært på patienter under 14 år med god almentilstand og få komorbiditeter, da mortaliteten ved proceduren øges i takt med stigende alder og komorbiditeter. Allo-HSCT indebærer en risiko for transplantationsrelateret sygdom og evt. død, især pga. graft-versus-host sygdom (GvH), hvor stamceller fra donor reagerer immunologisk mod cellerne i patientens krop. Der er en overlevelse på over 95% for unge patienter med god almentilstand og søskendedonor (Forni et al., 2023b; Heilmann & Jacobsen, 2005), og langt de fleste transplanterede (> 90%) opnår sygdomsfrihed efterfølgende [21]. SCD-patienter, som har gennemgået HSCT, har vist forbedret helbredsrelateret livskvalitet inden for næsten alle undersøgte domæner [22].

1.3.2 Standardbehandling (SoC) til patienter med tilbagevendende VOC

Nuværende standardbehandling for de relevante patienter (se afsnit 1.4) er hydroxyurea (HU), udskiftningstransfusioner og jernkelerende behandling. Derudover vil patienter typisk have depotmedicin i eget hjem med fx antibiotika og smertestillende (paracetamol, ibuprofen, morfin) til anvendelse ved akutte behov, fx hvis patienterne fornemmer, at en VOC er på vej.

1.3.2.1 Blodtransfusioner

Der benyttes både simple blodtransfusioner og udskiftningstransfusioner til behandling af seglcellesygdom. Simple transfusioner er nemme at udføre, men anvendes typisk kun lejlighedsvist, fx symptomatisk anæmi, præoperativt, eller ved akut opståede VOC.



Regelmæssige og faste transfusioner har vist sig at reducere risikoen for slagtilfælde, ACS og VOC [23–25]. I Danmark vil de patienter, som er i behandling med regelmæssige transfusioner profylaktisk, typisk få udskiftningstransfusioner, da det er en effektiv måde at opnå kontrol over HbS-niveauet i blodet (mål: HbS < 30%) uden samme grad af jernophobning og hyperviskositet, som ses ved simple transfusioner [26,27]. Ved udskiftningstransfusioner fjernes de HbS-holdige erythrocytter i patientens blod, mens der tilføres HbA-holdige, og de resterende komponenter i blodet inkl. hvide blodceller og plasma forbliver i patienten. En udskiftningstransfusion tager typisk 6 timer pr. gang, og patienten vil komme til behandlingen hver 4.-6. uge for at få 10-12 portioner blod pr. gang. Det er således en omfattende procedure, som kræver mange ressourcer at gennemføre. Udskiftningstransfusioner iværksættes sjældent akut, men er indiceret og bør iværksættes akut iht. internationale guidelines ved særligt alvorlige, akutte komplikationer. Hvis akut maskinel udskiftningstransfusion ikke kan iværksættes, bør der udføres manuel udskiftningstransfusion. Ofte vil det herefter være indiceret at fortsætte faste udskiftningstransfusioner på ubestemt tid, såfremt behandlingen har effekt. Der er risiko for alvorlige seglcellekriser ved behandlingsophør.

Regelmæssige blodtransfusioner medfører en risiko for dannelse af antistoffer mod fremmede antigener kaldet immunisering. Hvis patienten modtager blod med antigener, som patienten tidligere har dannet antistoffer mod, kan det resultere i hæmolytiske transfusionsreaktioner, som kan medføre bl.a. kvalme, opkast, udslæt, feber, smerter og anæmi i tiden efter transfusionen. Den rapporterede prævalens af immunisering for SCD-patienter varierer fra 5 – 75 % [24]. Risikoen for immunisering kan reduceres ved at transfundere patienten med donorblod, som er kompatibelt med patientens antistoffer. Det kan være vanskeligt eller i værste fald umuligt at finde kompatibelt donorblod – især for patienter, som under tiden har modtaget meget blod. Således kan kompatibilitetsproblemer forsinke eller umuliggøre transfusionsbehandling [24,28].

Blodbankerne i Danmark er under et betydeligt ressourcemæssigt pres og har ikke kapacitet til at imødekomme udskiftningsbehandling af alle SCD-patienter, som er indiceret til udskiftningstransfusioner. I Danmark er der således i øjeblikket ca. 15 nøje udvalgte patienter med alvorlige komplikationer i fast behandling med udskiftningstransfusioner hver 4.-6. uge. Nogle – primært børn – modtager behandlingen, mens de venter på transplantation, men de fleste behandles på ubestemt tid, i princippet livslangt, under forudsætning af, at de fortsat tåler og responderer positivt på behandlingen. Nogle børn og unge er så belastede af behandling, at det er nødvendigt, at udskiftningstransfusionerne udføres under bedøvelse på operationsgangen.

1.3.2.2 Jernkelering

Blodtransfusioner giver risiko for jernophobning, som er giftigt for kroppen. Ferritin i blodet, som afspejler kroppens jerndepot, samt jernophobning i hjerte og lever monitoreres derfor regelmæssig ved MR-scanning. Jernkelering opstartes, hvis ferritin vedvarende ligger over 1000 µg/L. Jernkelerende behandling reducerer mængden af overskydende jern, men det er almindeligt, at der på trods af behandlingen vil være en



grad af jernophobning i fx leveren [29]. Medicinrådet skønner, at ca. 75 % af de relevante patienterne er i behandling med jernkelering.

Der findes tre jernkelerende præparater: deferoxamin/DFO, deferipron/DFP og deferasirox/DFX. Medicinrådet estimerer, at omkring 80 % og 5 % af patienterne i behandling benytter henholdsvis deferasirox/DFX og deferipron/DFP, som er peroral behandling. De resterende 15 % benytter deferoxamin/DFO, som indgives subkutant med pumpe 12 timer i døgnet. Generelt gælder det, at voksne får peroral behandling, medmindre de tåler disse præparater dårligt. Subkutan behandling er mere udbredt hos børn. Jernkelerende behandling er forbundet med bivirkninger, som varierer afhængigt af præparatvalg, men inkluderer nyrefunktionsnedsættelse, syns- og høretab, gastrointestinale problemer og øget risiko for infektioner. De tre jernkelerende præparater doseres som beskrevet i Tabel 2.

Tabel 2. Dosis af jernkelerende behandlinger

	Deferoxamin (DFO)	Deferipron (DFP)	Deferasirox (DFX)
Dosis:	Voksne: 40 mg/kg/dag Børn: 30 mg/kg/dag	Børn > 10år + voksne: 75 mg/kg/dag fordelt på 3 doser	Voksne: 14 mg/kg i én dosis Børn > 2 år: 14 mg/kg/dag i én dosis
Administration:	Subkutan infusion over 12 timer	Oral eller mikstur x 3 pr. dag	Oral x 1 pr. dag

1.3.2.3 Hydroxyurea (HU)

HU er en kemoterapi, der hæmmer væksten af de sene forstadier til røde blodlegemer i erytropoiesen, hvorved der sker en øget rekruttering af de mere primitive celler, som producerer en større mængde HbF. Resultatet er en øget mængde HbF i erythrocytterne, hvilket helt eller delvist hindrer polymerisering af HbS. Derudover kan HU også mindske den kroniske inflammation, som foregår i karvæggen [1]. HU reducerer hyppigheden af VOC, slagtilfælde og ACS samt transfusionsbehovet [30].

Behandling med HU er typisk livslang og bør opstartes fra 9-måneders-alderen, men kun til patienter med overvejende alvorlige genotyper, såsom HbSS og HbS-talassæmi. Behandlingen er typisk veltolereret, men der kan være udfordringer med compliance. Langtidskomplikationerne er kroniske hudforandringer og forbigående nedsat sæd kvalitet. Der er ikke data med hensyn til leukæmirisiko eller anden kræft risiko. Der er risiko for fosterskade.

I Danmark behandles alle seglcellepatienter, der tåler behandlingen, med HU, hvilket svarer til ca. 95 %. Dette gælder også for patienterne i fast udskiftningstransfusion, som forventes at være kandidater til exa-cel-behandling.



1.3.2.4 Antibiotika

Patienter med SCD er funktionelt aspleniske pga. følgevirkninger til sygdommen. Børn i alderen 2 måneder til 5 år bør behandles med daglig fast penicillin for at forebygge alvorlige og potentielt livstruende infektioner. Fra 5-års-alderen og resten af livet bør patienterne behandles med penicillin i minimum én uge, hvis de oplever feber.

1.4 Exagamlogene autotemcel

Exagamlogene autotemcel (exa-cel, CasgevyTM) er en infusionsvæske, som indeholder autologe CD34⁺ hæmatopoietiske stam- og progenitorceller. Cellerne er redigeret i *BCL11A*-genet ex vivo ved hjælp af CRISPR/Cas9-teknologien.

Exa-cel er ikke tidligere vurderet af Medicinrådet, men vurderes sideløbende med denne sag vedr. SCD til yderligere én indikation: transfusionsafhængig β -talassæmi (TDT).

Exa-cel er indiceret til behandling af patienter over 12 år med svær SCD, som oplever gentagne VOC, og for hvem hæmatopoietisk stamcelle (HSC)-transplantation er velegnet, men hvor der ikke kan findes en human leukocytantigen (HLA)-matchet donor. Exa-cel er en engangsbehandling, som har til formål at fjerne de symptomer, som patienten oplever pga. punktmutationerne i det β -globin-kodende gen, permanent. Vertex Pharmaceuticals fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa d. 9. februar 2024 og er markedsført under navnet CasgevyTM.

Exa-cel er ikke undersøgt hos patienter < 12 år og > 35 år eller hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Studier, hvor exa-cel benyttes til behandling af pædiatriske patienter < 12 år, er igangværende.

Lægemidlet fik pr. 17. oktober 2019 status som *orphan drug* og *advanced therapy medicinal product (ATMP)* til behandling af svær seglcellesygdom. Exa-cel er godkendt under "betingede omstændigheder", og Vertex Pharmaceuticals skal således levere opfølgningsdata fra flere studier vedr. effekt og sikkerhed på både voksne og pædiatriske patienter med TDT og SCD med varierende tidsfrist mellem 2026 og 2032. Hele listen fremgår i produktinformationen (bilag II, afsnit E) [31]. Vertex Pharmaceuticals er yderligere forpligtet til i 2043 at levere data fra et registerstudie, hvor alle patienter, der behandles med exa-cel, skal opfordres til at indgå. Registerstudiet har til formål at bidrage med real-world data vedr. exa-cels sikkerhed og effekt. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

Af de ca. 120 diagnosticerede patienter i DK, vurderer Medicinrådet, at det er meningsfuldt at behandle omkring ■■■ patienter. Disse patienter har svær SCD og er i øjeblikket i behandling med HU, jernkatering og faste udskiftningstransfusioner (eller faste udskiftningstransfusioner er indiceret). Patienterne er desuden velegnede til HSCT men uden matchet donor. Der er ■■■ incidente patienter årligt. På baggrund af ovenstående, skønner Medicinrådet, at op mod max. ■■■ patienter vil blive behandlet inden for de første 5 år, såfremt exa-cel bliver anbefalet. Dette estimat er dog behæftet med usikkerhed, da det er svært at vide, hvor mange patienter, der ønsker at tage imod



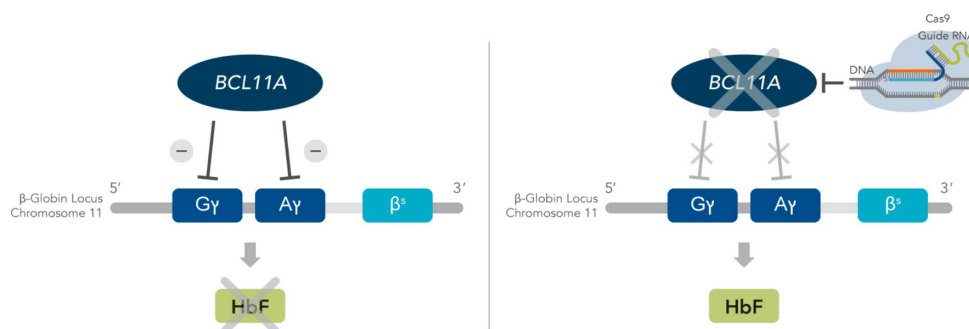
behandlingen. Fra det 6. år, forventes det, at primært incidente patienter behandles. Medicinrådet vurderer således, at exa-cel på sigt må forventes benyttet til behandling af primært unge mellem 12 og 15 år. Dette er hensigtsmæssigt, da erfaringer fra HSCT viser, at tidlig behandling giver et bedre resultat.

1.4.1 Virkningsmekanisme

Som beskrevet i afsnit 1.2, består den dominerende form for hæmoglobin hos voksne (HbA) af 2 β -globin- og 2 α -globinkæder. Før og indtil omkring 12 uger efter fødslen, er det derimod den føtale hæmoglobin (HbF), der dominerer. HbF består af 2 γ -globin- og 2 α -globinkæder. Hos personer med SCD opstår symptomerne typisk få måneder efter fødslen, når HbS bliver dominerende fremfor HbF.

En sjælden, naturligt forekommende genetisk mutation (HPFH, *hereditary persistence of fetal hemoglobin*) forårsager, at HbF fortsætter med at blive udtrykt ind i voksenalderen. HPFH-mutationen reducerer de typiske symptomer forbundet med seglcellesygdom. Personer, der er homozygote for HPFH varianten, danner udelukkende HbF og oplever tilsyneladende ingen anæmi, og forhøjede niveauer af HbF i voksenalderen ser ikke ud til at være forbundet med komplikationer eller bivirkninger [32]. Det er denne HPFH-fænotype, som exa-cel imiterer vha. CRISPR/Cas9-teknologien.

CRISPR/Cas9-systemet består af Cas9-enzymet koblet til enkeltstrenget ribonukleinsyre (RNA), som er i stand til at genkende og binde sig til en specifik DNA-sekvens, hvorefter sekvensen kan modificeres. Teknologien kan således benyttes til at gennemføre præcise og specifikke DNA-modifikationer [33]. Exa-cel er modificeret på en specifik sekvens i *BCL11A*-genet, som medfører reaktivering af produktionen af γ -globin, hvilket resulterer i en stigning i HbF-niveauet (se Figur 1).



Figur 1 *BCL11A* hæmmer produktionen af γ -globinkæder og således også føtal hæmoglobin. Ved at modificere *BCL11A* med CRISPR/Cas9, øges produktionen af γ -globinkæder og HbF, hvilket mindsker mængden af HbS og således polymeriseringen heraf.

1.4.2 Fremstilling af exa-cel

Fremstilling af exa-cel i praksis gennemføres ved at høste patientens egne hæmatopoietiske stam- og forstadieceller. Herefter sendes cellerne til en særlig facilitet, hvor genredigering foretages ex vivo ved at indsætte CRISPR/Cas9-systemet i cellerne



vha. elektroporation. Dette kan tage op mod 6 mdr. De genmodificerede celler (nu exa-cel) kryopræserves og sendes tilbage til hospitalet for at blive infunderet i patienten.

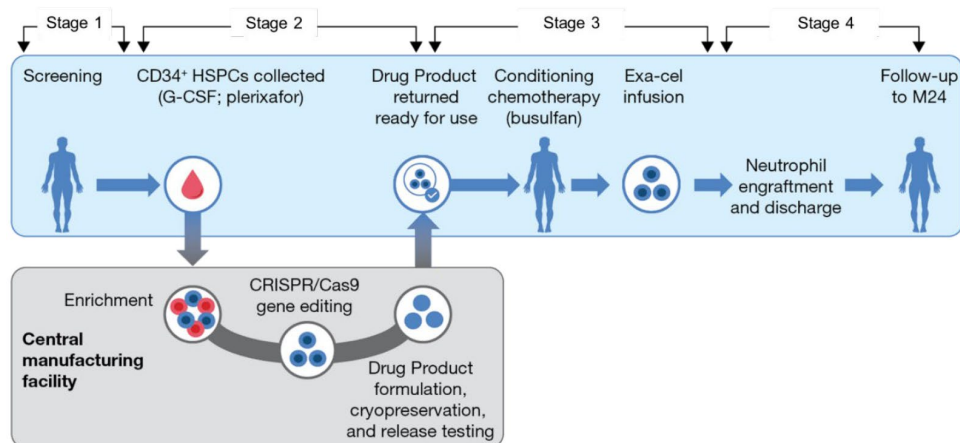
Hvert patientspecifikt hætteglas med exa-cel indeholder 1,5 til 20 ml infusionsvæske med batchafhængig koncentration af en genetisk modificeret autolog CD34⁺-celleberiget population ($4\text{--}13 \times 10^6$ celler/ml). Volumen og koncentration afhænger af cellehøsten.

1.4.3 Behandlingsforløb

Behandlingen består af en enkelt dosis, som skal administreres på et certificeret behandlingscenter af en læge med erfaring inden for HSC-transplantation og inden for behandling af patienter med hæmoglobinopatiser samt med uddannelse i behandling med lægemidlet. I Danmark vil behandlingen foregå på Rigshospitalet. Patienter vil kunne identificeres på regionale afdelinger og henvises til visitationsudvalget på Rigshospitalet, hvor endelig vurdering afgør patienternes egnethed til at gennemgå behandlingen.

Behandlingen forløber i 4 faser (se Figur 2):

- 1) Screening og bekræftelse af at patienten er egnet til HSCT men uden tilgængelig HLA-matchet beslægtet donor
- 2) Mobilisering og aferese (stamcellehøst)
- 3) Myeloablativ konditionering og exa-cel infusion.
- 4) Opfølgning.



CRISPR-Cas9, clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated 9 nuclease; exa-cel, exagamglogene autotemcel; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; HSPC, hematopoietic stem and progenitor cell; M24, month 24.

Figur 2 Overblik over CLIMB SCD-121 forsøgsdesign, som ligeledes illustrerer faserne i behandlingsforløbet for exa-cel [34].

1.4.3.1 Screening og præ-mobiliseringsperiode (fase 1)

I denne periode sikres det, at patienten er egnet til behandling (primært vurdering af almen tilstand, funktionsniveau og komorbiditeter). Der vil også ske udtagning af æg og sædceller i denne periode, som præserves. Dette skyldes, at den myoablative konditionering (fase 3) kan resultere i infertilitet.



Egnede patienter vil også begynde blodtransfusioner (simple eller udskiftningstransfusioner) 8 uger (+/-2 uger) før opstart af fase 2 (mobilisering), og fortsætte dette indtil fase 3 (konditionering med busulfan). Formålet med blodtransfusionerne er at opretholde en hæmoglobinkoncentration på $\geq 6,8$ mmol/L og et HbS niveau på < 30 % af total hæmoglobin. HU skal seponeres 6 uger før planlagt mobilisering (fase 2).

1.4.3.2 Mobilisering og aferese (fase 2)

Forud for stamcellehøsten behandles patienten med en stamcellemobiliserende behandling, som består af lægemidlet, plerixafor. Denne behandling får knoglemarven til at frigive stamceller til blodet, hvorefter celler, der udtrykker overfladeprotein CD34⁺ (blodstamceller), høstes ved aferese. Der anbefales et samlet opsamlingsmål på mindst 20×10^6 CD34⁺-celler/kg til præparatfremstilling. Derudover skal der opsamles mindst 2×10^6 CD34⁺-celler/kg til en reservebeholdning af umodificerede nøddceller, som skal kryopræserves før myeloablative konditionering og infusion med exa-cel. Nøddcellerne kan føres tilbage i patienten mhp. genoprettelse af knoglemarvsfunktion, hvis behandling med exa-cel mislykkes. Der anvendes ikke G-CSF til mobilisering, da der øger risikoen for VOC.

Cellerne opsamles typisk på to på hinanden følgende dage. Der kan bruges en tredje celleopsamlingsdag til opnåelse af back-up-nøddceller, hvis det er nødvendigt. Hvis minimumsdosis af exa-cel ikke opnås ved ovenstående proces (= en cyklus), skal patienten gennemgå yderligere cyklusser af mobilisering og aferese for at opsamle flere celler til yderligere præparatfremstilling. Der skal gå mindst 14 dage mellem hver mobiliserings- og aferesecyklus. Patienterne i CLIMB SCD-121 havde brug for mellem 1 og 6 cykler for at opnå et tilstrækkeligt antal celler. 68 % af patienterne gennemgik 1 eller 2 cykler og de resterende 32 % gennemgik 3 eller flere cykler. Det mediane antal cykler var 2 [35].

1.4.3.3 Konditionering og exa-cel infusion (fase 3)

Konditionering består af fire dages behandling med busulfan (cytostatikum) via et centralt venekateter med en planlagt startdosis på 3,2 mg/kg/dag én gang dagligt eller 0,8 mg/kg hver 6. time. Konditioneringen har til formål at fjerne den defekte knoglemarv. Denne del af behandlingen vil ofte resultere i alvorlige bivirkninger (se mere i afsnit 2.5).

Efter det myeloablative konditioneringsprogram er gennemført, skal der gå mindst 48 timer og maksimalt 7 dage inden infusion med exa-cel.

Exa-cel skal administreres så hurtigt som muligt efter optøning (max 20 minutter) som en intravenøs bolus via et centralt venekateter. Vitale værdier skal monitoreres hver halve time under infusionen og indtil 2 timer efter infusion af sidste hætteglas.

1.4.3.4 Opfølgning (fase 4)

Patienterne er indlagte efter exa-cel-infusionen og skal monitoreres dagligt jf. standardprocedurer for patientovervågning og -behandling efter HSCT herunder



bevidsthed, vejrtrækning, iltmætning, blodtryk, temperatur, samt overvågning af komplet blodbillede og transfusionsbehov. I CLIMB SCD-121 var patienter indlagt indtil opnåelse af neutrofil engraftment ($ANC \geq 500/\mu L$ i 3 på hinanden følgende dage). Nødvendige blodprodukter inden for de første 3 måneder efter infusionen skal bestråles, og det kan være nødvendigt at genstarte jernkelering efter behandling med exa-cel. I de første 3 måneder skal brug af jernkelatorer helt undgås, og brug af myelosuppressive jernkelatorer (primært deferipron/DFP) skal undgås i mindst 6 måneder. Åreladning kan anvendes i stedet for jernkelation, når det er relevant.

HU kan genoptages, hvis en patient oplever VOC eller andre seglcellerrelaterede komplikationer.

Alle patienter skal derudover opfordres til at indgå i et registerstudie mhp. langvarig overvågning i 15 år.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning, da der ikke findes direkte sammenlignende studier mellem exa-cel og nuværende standardbehandling (SoC). Det pivotale studie for exa-cel til SCD er CLIMB SCD-121, som er et enkeltarmet studie. For at indgå i en indirekte analyse med CLIMB SCD-121 var der krav til, at studierne skulle rapportere VOC-relaterede effektmål, have patienter med overlappende alder som i CLIMB, og inkludere mere end 5 individer. Ansøger fandt tre studier vedr. SoC, som de har anvendt i en indirekte sammenligning med CLIMB SCD-121.

Af Tabel 3 ses de identificerede og relevante studier.

Ansøger har yderligere udført litteratursøgninger relateret til den sundhedsøkonomiske model (se afsnit 3.3.2). Disse relaterer sig til nytteværdier, mortalitet og komplikationer.

Ansøger har ikke leveret sikkerhedsdata for nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis, og Medicinrådet har derfor selv suppleret med litteratur herom.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på studierne i Tabel 3.

Tabel 3. Relevante kliniske studier i vurderingen af exa-cel til SCD

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
CLIMB SCD-121 [NCT03745287][36]	Patienter med svær SCD defineret ved: - Dokumenteret SCD-genotype - Sygdomshistorie med ≥ 2 VOC-hændelser pr. år i to år op til studiet - Egnet til HSCT pr. investigators vurdering, men uden egnet donor.	Exa-cel til infusion som enkeltdosis. Anbefalet minimumsdosis: 3×10^6 CD34 ⁺ celler/kg.	Ingen (enkelt-armet studie)	<u>Primære effektmål:</u> • Antal patienter fri for VOC i mindst 12 sammenhængende måneder (VF12) • Antal patienter med engrafment • Tid til engrafment • Frekvens og sværhedsgrad af uønskede hændelser (AEs) • Incidens af transplantationsrelateret mortalitet (TRM) inden for 100 dage post exa-cel infusion • Incidens af TRM inden for 1 år post exa-cel infusion • All-cause dødelighed <u>Sekundære effektmål:</u> • Antal patienter fri for indlæggelseskrævende VOC i mindst 12 sammenhængende måneder (HF12) • Antal patienter fri for VOC i mindst 9 sammenhængende måneder (VF9) • Antal patienter med 90, 80, 75 eller 50% reduktion i årlig VOC-rate • Relativ ændring fra baseline i årlig VOC-rate • Varighed af VOC-frihed i patienter, som opnåede VF12 • Relativ ændring fra baseline i indlæggelses-rate for VOC • Andel patienter med HbF ≥ 20 % i minimum 3, 6 og 12 måneder	Behandlingsophør, engrafment-success rate, VOC-rate og alder



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
				• Ændring i antal blodtransfusioner, som er relateret til SCD • HbF og Hb koncentration over tid • Ændring fra baseline i indirekte bilirubin, retikolocytal, haptoglobin og laktat dehydrogenase (LDH) • Andel af alleler med ønsket genredigering over tid i: ○ Perifert blod ○ Knoglemarv • Ændring i patientrapporterede oplysninger målt ved: ○ NRS ○ EQ-5D-5L ○ EQ-5D-Youth ○ FACT-BMT ○ ASCQ-Me ○ PedsQL ○ PedsQL sickle cell disease modul	
CLIMB-131 [NCT04208529]	Alle forsøgspersoner, der gennemfører eller afbryder deltagelse i exa-cel-studie (CLIMB THAL-111, CLIMB SCD-121, VX21-CTX001-141, VX21-CTX001-151, VX21-CTX001-161 eller VX21-CTX001-171) efter exa-cel infusion, vil blive bedt om at deltage i denne langsigtede opfølgningsundersøgelse.	Ingen yderligere intervention ud over den enkelte exa-cel-infusion administreret i TDT- eller SCD-studie.	-	De primære effektmål er sikkerhedsrelaterede endepunkter, vurderet op til 15 år efter infusion, medmindre andet er angivet nedenfor: <u>Primære effektmål:</u> • Nye maligniteter • Nye eller forværrede hæmatologiske lidelser (f.eks. immunmedierede cytopenier, aplastisk anæmi, primære immundefekter) • Dødelighed (alle årsager) • Alle SAE'er, der opstår op til 5 år efter exa-cel infusion • Exa-cel-relaterede AE'er og SAE'er	Behandlingsophør, engraftment-success rate, VOC-rate og alder



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
				De sekundære effektmål svarer til de effektrelaterede endepunkter for CLIMB SCD-121. De vurderes op til 15 år efter infusion. Der er yderligere sekundære effektmål for TDT-forsøgspersoner, som ikke beskrives i nærværende rapport. Fuld oversigt over effektmål kan ses på clinicaltrials.gov (Search for: NCT04208529 Card Results ClinicalTrials.gov).	
HOPE [NCT03036813][37]	Patienter med SCD, som har haft mindst 1-10 VOC de sidste 12 mdr.	Voxelotor (en gruppe med 1500 mg N=90, og en gruppe med 900 mg N=92)	Placebo/SoC (N=92, heraf fik 93% HU ved baseline)	<u>Primært effektmål:</u> Antal patienter med en stigning i Hb >1 g/dl fra baseline til uge 24 <u>Sekundære effektmål:</u> • VOC i gennemsnit pr. år • Procentændring fra baseline til uge 24 i ukonjugeret bilirubin • Procentændring fra baseline til uge 24 i absolut retikocytaltal • Procentændring fra baseline til uge 24 i retikocyt % • Procentændring fra baseline til uge 24 i LDH	Indgår ikke i cost-utility-analysen
SUSTAIN [NCT01895361] [38]	Patienter med SCD, som har haft mellem 2-10 VOC de sidste 12 mdr.	Crizalizumab (en gruppe med høj-dosis N=67, og en gruppe med lav-dosis N=66)	Placebo/SoC (N=65, heraf fik 62% HU ved baseline)	<u>Primært effektmål:</u> Årlig rate af VOC (beskrevet som <i>Sickle Cell-related Pain Crises</i>) <u>Sekundære effektmål:</u> • Årlig rate af dage på hospitalet • Tid til første VOC	Indgår ikke i cost-utility-analysen



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
				• Tid til anden VOC • Årlig rate af ukompliceret VOC • Årlig rate af ACS • Patientrapporteret outcomes: ændring fra baseline i BPI	
NCT01179217 [39]	Patienter med SCD, som har haft mindst 2 VOC de sidste 12 mdr.	L-Glutamin (N=152)	Placebo/SoC (N=78, heraf fik 66,7% HU ved baseline)	<u>Primært effektmål:</u> Antal VOC-hændelser <u>Sekundære effektmål:</u> • Antal hospitaliseringer relateret til seglcelle smerter • Antal emergency room/medical facility besøg relateret til seglcelle smerte • Ændring fra baseline i hæmoglobinniveau, hæmatokrit og retikocyttal • Ændring fra baseline i blodtryk, puls, temperatur og respiration	Indgår ikke i cost-utility-analysen

Igangværende studier

Der pågår flere studier vedr. exa-cels effekt og sikkerhed i voksne og pædiatriske patienter med SCD og TDT. Exa-cel har en betinget markedsføringstilladelse, og Vertex Pharmaceuticals er således forpligtiget til at indsende resultater for igangværende studier. Læs mere om dette i afsnit 1.4.



2.2.1 CLIMB SCD-121 inkl. CLIMB-131

CLIMB SCD-121 er et ukontrolleret, ublindet fase I/II/III studie, der har til formål at undersøge sikkerhed og effekt af exa-cel [36]. Studiet er stadig igangværende og bliver udført på centre i USA, Canada, Storbritannien, Belgien, Tyskland, Italien og Frankrig.

Studiet inkluderede forsøgspersoner mellem 12 og 35 år med svær SCD defineret ved: 1) genotyperne HbSS, HbS β^0 -talassæmi eller HbS β^+ -talassæmi, 2) ≥ 2 svære VOC pr. år i de sidste 2 år op til screening, 3) være egnet til HSCT, men uden at kunne finde eget donor pr. investigators vurdering.

Den første forsøgsperson blev inkluderet i november 2018. Studiet pågår fortsat, men inklusion af forsøgspersoner er afsluttet med i alt 63 inkluderede forsøgspersoner. Da studiet stadig er igangværende, præsenteres der i Tabel 4 en oversigt over forskellige data-cuts. Protokollen prædefinerede tre valgfrie interimanalyser, hvoraf første interimanalyse ikke blev udført. Af tabellen fremgår også antal patienter ved hvert analysetidspunkt. Patienterne opdeles i 1) antal inkluderede forsøgspersoner, 2) antal forsøgspersoner, som har modtaget exa-cel (FAS = *full analysis set*), 3) antal forsøgspersoner, som har modtaget exa-cel og som ved data-cuttet er fulgt i mindst 16 måneder efter exa-cel-infusion og i mindst 14 måneder efter sidste blodtransfusion til post-transplantationsstøtte (PES = *primary efficacy set*) samt 4) antal forsøgspersoner, som har afsluttet studiets to års opfølgning.

Efter de to års opfølgning kunne patienterne overgå til et langtidsopfølgningsstudie, CLIMB-131 (NCT04208529), hvis primære og sekundære formål er at undersøge henholdsvis langtidssikkerheden og langtidseffekten af exa-cel. Dette studie inkluderer data for patienter med både SCD og TDT i op til yderligere 13 år (dvs. 15 år i alt efter infusion med exa-cel).

Studiets primære effektmål var andelen af forsøgspersoner, som var fri for svære VOC i mindst 12 på hinanden følgende måneder (herefter forkortet VF12). En svær VOC var defineret som en hændelse med:

- akut smerte, som ledte til at forsøgspersonen opsøgte hospitalet og fik smertestillende medicin (opioider eller intravenøs nonsteroid antiinflammatoriske behandling (NSAID)) eller blodtransfusion
- ACS
- priapisme i mindst 2 timer eller
- mildt seksvestring.

Studiet havde dertil et *key* sekundært effektmål: Fri for indlæggelser relateret til svær VOC i mindst 12 sammenhængende måneder (herefter forkortet HF12).

Evaluerings af de to ovennævnte effektmål begyndte 60 dage efter sidste blodtransfusion post-infusion med exa-cel og forløb til 2 år post infusion med exa-cel.

**Tabel 4. Data-cuts i CLIMB SCD-121**

Analyse	Dato for udførelse	Opfølgningstid efter exa-cel infusion	Antal patienter
Interim analyse 1	Ikke udført	-	-
Interim analyse 2	16. september 2022 Anvendt til at søge om markedsføringstilladelse		Inkluderede forsøgsdeltagere: N/A Forsøgsdeltagere, som har modtaget: • Mobilisering: N/A • Exa-cel (FAS): N/A • Exa-cel + min. 16 mdr. opfølgning (PES): n=17
Interim analyse (ikke præspecificeret)	16. april 2023 Anvendt i EMA's assessment report (Day 120 update) og til vurdering af effekt i nærværende rapport	Median: 17,5 mdr. Min - max: 1,2 - 46,2 mdr. (3,8 år)*	Inkluderede forsøgsdeltagere: n=63 Forsøgsdeltagere, som har modtaget: • Mobilisering: n=58 • Exa-cel (FAS): n=43 • Exa-cel + min. 16 mdr. opfølgning (PES): n=29 N=14 har afsluttet studiet, hvoraf 13** overgik til CTX001-131
Interimanalyse (ikke præspecificeret)	14. Juni 2023 Anvendt i NEJM-publikationen [35]	Median: 19,3 mdr. Min – max: 0,8 – 48,1 mdr. (4 år)*	Inkluderede forsøgsdeltagere: n=63 Forsøgsdeltagere, som har modtaget: • Mobilisering: n=58 • Exa-cel (FAS): n=44 • Exa-cel + min. 16 mdr. opfølgning (PES): n=30 N=17 har afsluttet studiet
Afsluttende analyse	19. marts 2024. Præsenteret på European Hematology Association kongres, juni 2024	Median: 29,5 mdr. min – max: 16,1- 57,4 mdr. (4,8 år)*	Inkluderede forsøgsdeltagere: n=63 Forsøgsdeltagere, som har modtaget: • Mobilisering: n=N/A • Exa-cel (FAS): n=46 • Exa-cel + min. 16 mdr. opfølgning (PES): n=39

*varighed af opfølgning inkluderer både studierne CLIMB SCD-121 og CTX001-131. ** én døde af COVID-19 infektion efter exa-cel infusion men inden det primære analysetidspunkt.



2.2.2 HOPE (SoC)

HOPE-studiet er et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase III studie, afsluttet i 2019 og udført i USA, Canada, Egypten, Frankrig, Holland, Storbritannien, Italien, Jamaica, Kenya, Libanon, Tyrkiet og Oman [37]. Studiets formål var at undersøge effekt og sikkerhed af lægemidlet voxelotor sammenlignet med placebo/SoC.

For at indgå i studiet skulle forsøgspersonerne være mellem 12 og 65 år, have et hæmoglobinniveau på 5,5-10,5 g/dl og have haft 1-10 VOC det foregående år. Af Tabel 5 ses det, hvordan studiet definerede VOC. Studiet inkluderede 274 patienter, som blev randomiseret 1:1:1 til voxelotor 1500 mg (n=90), voxelotor 900 mg (n=92) eller placebo (n=92). Patienter i placebo/SoC-gruppen kunne være i behandling med alle godkendte lægemidler til SCD, inkl. smertestillende, L-glutamin (ikke godkendt i Europa), simple blodtransfusioner og HU. For patienter som blev behandlet med HU, skulle dosis have været stabil i mindst 3 måneder. Patienter, som modtager regelmæssige (inkl. kroniske og profylaktiske) blodtransfusioner eller har modtaget en blodtransfusion i de sidste 60 dage op til studiet, var ekskluderet.

Studiets primære endepunkt var andel patienter, som opnåede et hæmoglobinrespons (defineret som en stigning i Hb på ≥ 1 g/dl fra baseline til uge 24). Af interesse for denne vurdering undersøgte studiet også den årlige VOC-rate, defineret som gennemsnitlig antal events med VOC pr. år (tidsramme: baseline til uge 72).

2.2.3 SUSTAIN (SoC)

SUSTAIN-studiet er et dobbeltblindet, randomiseret og placebokontrolleret fase II studie, afsluttet i 2016 og udført i USA, Brasilien og Jamaica [38]. Studiets formål var at undersøge effekt og sikkerhed af lægemidlet crizanlizumab mod placebo i patienter med SCD.

Patienter kunne indgå, hvis de var mellem 16-65 år, havde SCD med genotyperne HbSS, HbSC, HbS β^0 -talassæmi eller HbS β^+ -talassæmi og havde haft mellem 2-10 seglcellerelaterede smertekriser i de sidste 12 måneder op til studiet. Hvis patienterne fik HU eller erythropoietin (EPO), skulle behandlingen have varet i mindst 6 måneder og været i stabil dosis de sidste 3 måneder op til studiet. Patienter kunne ikke indgå, hvis de havde et hæmoglobinniveau på $< 4,0$ g/dl, var i behandling med kroniske antikoagulanter såsom wafarin og heparin, modtog planlagte blodtransfusioner, eller planlagde at modtage en blodtransfusion under studiet.

Studiet inkluderede 198 patienter, randomiseret til enten høj-dosis crizanlizumab (n=67), lav-dosis crizanlizumab (n=66), eller placebo (n=65) i 52 uger.

SUSTAINs primære effektmål var den årlige rate af seglcellerelaterede smertekriser/VOC, hvilket kan relateres til vurderingen af exa-cel. Af Tabel 5 ses det, hvordan seglcellerelaterede smertekriser/VOC var defineret.



2.2.4 NCT01179217 (SoC)

NCT01179217 er et prospektivt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie, hvis formål var at undersøge effekten af oral L-glutamin hos patienter med HbSS eller HbS β^0 -talassæmi [39]. Studiet blev afsluttet i 2014 og er udført i USA.

Studiet inkluderede 230 patienter randomiseret i en 2:1 ratio til enten L-glutamin (n=152) eller placebo (n=78). Patienter kunne indgå i studiet, hvis de var ≥ 5 år og havde haft mindst to episoder med seglcellekriser/VOC inden for de sidste 12 måneder op til studiescreening. Hvis patienterne modtog HU, skulle dosis have været stabil i mindst 3 måneder. Patienter, der havde modtaget en blodtransfusion de sidste 3 uger op til screening eller mellem screening og dag 1 (en periode på max. 4 uger), blev ekskluderet.

Studiets primære effektmål var antallet af seglcellerelaterede kriser mellem uge 0 og uge 48. Se definition af seglcellerelaterede smertekriser af Tabel 5. Dette effektmål er det eneste af relevans for vurderingen af exa-cel.

2.2.5 Definition af VOC i studierne CLIMB SCD-121, HOPE, SUSTAIN og NCT01179217

Tabel 5 lister definitionerne af VOC i CLIMB SCD-121, HOPE, SUSTAIN og NCT01179217.

Tabel 5. Definition af VOC i de omtalte studier

	CLIMB SCD-121	HOPE	SUSTAIN	NCT01179217
Akut smerte	Akut smerteepisode, der kræver et besøg på en medicinsk klinik (medical facility) og administration af smertestillende medicin (opioider eller intravenøs NSAID) eller blodtransfusion	Akut smertefuld krise med moderat til svær smerte, der varer min. 2 timer (uden anden mulig forklaring end VOC). Kræver oral eller parenteral opioid, ketorolac (NSAID) eller andre smertestillende midler ordineret af en sundhedsprofessionel på hospital/klinik/skadestue eller via telefon	Akut smerteepisode uden anden medicinsk bestemt årsag end VOC, som resulterede i et besøg på en medicinsk klinik (medical facility) og behandling med oral eller parenteral narkotikum eller med parenteralt NSAID	Besøg på skadestue/medicinsk klinik (medical facility) mhp. akut smertelindring relateret til okklusion (sickling), som behandles med parenteralt administreret morfika/opioider. Medicinske besøg, hvor kun orale narkotika anvendes, vil blive betragtet som en VOC, hvis oralt narkotikum administreres under besøget, og hvis klinikens retningslinjer foreskriver at parenteral narkotika skal undgås
ACS	Acute chest syndrome	Acute chest syndrome	Acute chest syndrome	Acute chest syndrome



	CLIMB SCD-121	HOPE	SUSTAIN	NCT01179217
Priapisme	Priapisme med en varighed på >2 timer, som kræver besøg på en medicinsk klinik (medical facility)	-	Priapisme	Priapisme
Milt sekvestrering	Milt sekvestrering	-	Milt sekvestrering	Milt sekvestrering

2.2.6 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har på baggrund af CLIMB SCD-121 og de tre omtalte studier (HOPE, SUSTAIN og NCT01179217) udført tre indirekte analyser mellem exa-cel og SoC. De indirekte analyser er uforankrede *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) analyser. MAIC-analyserne vægter individer i CLIMB-studiet baseret på deres *propensity scores*, så de kommer til at ligne patienterne i de komparative studier på de matchede karakteristika. MAIC-analyserne matcher på hver tre forskellige patientkarakteristika, som fremgår af Tabel 6 sammen med effektiv stikprøvestørrelse og effektmål for hver analyse. I bilag A (afsnit 9.1) ses baselinekarakteristika for de komparative studier og CLIMB SCD-121 før og efter vægtning samt histogrammer af vægtene for hver af de tre MAIC-analyser. Vægtningen resulterede i et tab i statistisk styrke således at den effektive stikprøvestørrelse svarer til et studie med henholdsvis [REDACTED] patienter for exa-cel i analyserne med HOPE, SUSTAIN og NCT01179217.

Ansøger har vurderet, at det ikke var muligt at matche for yderligere karakteristika som følge af den lille populationsstørrelse i CLIMB SCD-121. Ansøger har bl.a. ikke matchet på genotype, da næsten alle patienter (97 %) i CLIMB-studiet havde HbSS-genotype.

De komparative studier afviger vedr. tidspunkt for evaluering af effekt i forhold til CLIMB-SCD-121; i CLIMB begynder evaluering af effektmål 60 dage efter sidste blodtransfusion post exa-cel-infusion, hvorimod evalueringen påbegyndes straks efter interventionen i de komparative studier. Den mediane tid fra exa-cel infusion til sidste blodtransfusion er 20 dage (SD 15) [35].

Tabel 6. Oversigt over karakteristika ved de tre MAIC-analyser, som sammenligner behandling med exa-cel med SoC

Studier	CLIMB vs. HOPE	CLIMB vs. SUSTAIN	CLIMB vs. NCT01179217
---------	----------------	-------------------	-----------------------



Matching variable	Race	Andel patienter med årligt antal VOC ≤ 4 vs. >4 ved baseline	Andel patienter med årligt antal VOC ≤ 5 vs. >5 ved baseline
	Median alder		
	Køn	Median alder	Gennemsnitsalder
		Køn	Køn
Effektiv stikprøvestørrelse (efter matching) **	SoC (HOPE): N=92	SoC (SUSTAIN): N=65	SoC (NCT01179217): N=78
	Exa-cel (CLIMB): N=10	Exa-cel (CLIMB): N=19	Exa-cel (CLIMB): N=27
Effektmål	Patienter, som var VOC-fri i min. 6 mdr.	Patienter, som var VOC-fri i min. 12 mdr.	Gennemsnitlig antal VOC i studieperioden (48 uger)*
	Årlig rate af VOC i opfølgningsperioden*	Årlig rate af VOC i opfølgningsperioden*	

*opfølgningsperioden starter i CLIMB-studiet 60 dage efter sidste blodtransfusion efter exa-cel-infusionen. I SUSTAIN, HOPE og NCT01179217 starter den på dag 1 af behandlingen. **Stikprøvestørrelsen ændres kun for CLIMB, da det er CLIMB patienterne, som matches op mod patienterne i SoC-studierne.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at der er markante svagheder ved den indirekte sammenligning af exa-cel og SoC, og at det ikke er meningsfyldt at benytte MAIC-analyserne til vurdering af exa-cels effekt. Følgende ligger til grund for denne vurdering:

Den mest betydelige svaghed ved den indirekte sammenligning består i, at SoC i de tre komparative studier ikke stemmer overens med SoC for de danske kandidater til exa-cel, som behandles med HU (95 %), jernkelering (75 %) og faste, regelmæssige udskiftningstransfusioner. I de komparative studier er der generelt begrænset information om typen og omfanget af blodtransfusioner, men fælles for studierne er, at patienter blev ekskluderet, hvis de var i fast behandling med blod eller havde modtaget blodtransfusioner frem mod studiestart. For de relevante kandidater til exa-cel i dansk klinisk praksis spiller lige præcis faste transfusioner en hovedrolle i SoC, og der er evidens for, at denne type behandling reducerer VOC (se afsnit 1.3.2.1). Medicinerådet forventer således, at transfusionsniveauet påvirker de effektmål, som indgår i MAIC-analyserne, hvilket betyder, at studiedata ikke kan forventes at repræsentere dansk SoC, som er af højere kvalitet end i studier. Det er derfor usandsynligt, at resultaterne af de komparative analyser er retvisende for den kliniske merværdi, som kan forventes ved behandling med exa-cel sammenlignet med SoC i dansk klinisk praksis.

En anden svaghed ved analyserne er matching. Analyserne er uforankrede, hvilket betyder, at det er essentielt at kunne matche på samtlige prognostiske og effektmodificerende faktorer. Dette vurderes ikke at være tilfældet i disse MAIC-analyser, hvor der for hver analyse kun er matchet på tre patientkarakteristika. Medicinerådet mener, at det ud over de valgte karakteristika burde matches på brugen af HU, antal blodtransfusioner eller -enheder og genotype. Derudover afviger definitionen af VOC, effektmålene og tidspunktet for evaluering af effektmålene mellem studierne.



Som eksempel kan det nævnes, at priapisme og miltsekvestrering ikke var indeholdt i VOC-definitionen i HOPE-studiet, hvilket kan have ført til en underrapportering af VOC i HOPE sammenlignet med CLIMB. På baggrund af ovenstående, har Medicinrådet vurderet, at det ikke er meningsfyldt at anvende MAIC-analyserne.

Medicinrådet vil således udelukkende basere vurderingen af exa-cels effekt på ukontrolleret, ublindt data fra CLIMB SCD-121 inkl. data fra opfølgingsstudiet, CLIMB-131, hvor relevant.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 7 beskriver hvordan populationen, interventionen, komparatoren og effektmål er defineret i ansøgningen og i medicinrådets vurdering inkl. den sundhedsøkonomiske analyse.

Tabel 7. Oversigt over PICO i ansøgningen, og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Exa-cel: Patienter ≥ 12 og ≤ 35 år med svær SCD, som er egnet til stamcelletransplantation, men hvor der ikke kan findes en donor. SoC: Patienter med SCD med varierende alder og niveau af VOC.	Medicinrådet vurderer, at populationen i CLIMB SCD-121 og i de tre komparative studier adskiller sig fra exa-cel-kandidaterne i dansk klinisk praksis på flere parametre: Den danske population modtager mere blod, har en større andel i behandling med HU og har færre VOC.	Exa-cel: Svarer til populationen anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed SoC: Baselinekarakteristika, samt VOC-rate baseres på data fra CLIMB SCD-121. ■■■■ ■■■■
Intervention	Exa-cel til infusion som enkeltdosis.	Som forventet i dansk klinisk praksis	Exa-cel til infusion som enkeltdosis
Komparator	Ansøger har vurderet, at SoC bestående af HU, faste udskiftningstransfusioner og jernkatering er den rette komparator. I de valgte komparative studier, er der begrænset information om typen og niveauet af transfusioner, men i alle studier ekskluderes patienter, som er i fast	SoC i dansk klinisk praksis består af faste udskiftningstransfusioner, HU og jernkatering. Effekten af dansk SoC er ikke repræsenteret i ansøgers datamateriale.	SoC bestående af HU, faste udskiftningstransfusioner og jernkatering.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	transfusionsbehandling eller som har fået blodtransfusion i perioden frem til studiestart.		
Effektmål	Den komparative analyse sammenligner VOC-relaterede effektmål, se Tabel 6. Ansøger har yderligere indsendt ukontrollerede effektmål fra CLIMB SCD-121.	Vurderingen baseres udelukkende på udvalgte effektmål fra CLIMB SCD-111: • VF12 • TF12 • Varighed af transfusionsfrihed • Total og føtal hæmoglobin • Andel af alleler med ønsket genredigering: ○ Perifert blod ○ Knoglemarv • Patientrapporterede oplysninger: ○ EQ-5D-5L, inkl. EQ-VAS ○ FACT-BMT ○ PedsQL (børn og unge < 18 år)	Primært effektmål: Andel vaso-okklusive kriser (VOC), jf. CLIMB-SCD-121 for exa-cel- og SoC-behandlede. Nytteværdier: Helbredsrelateret livskvalitet for patienter der er kurerede for SCD og for patienter med svær SCD, jf. CLIMB-SCD-121. Fald i nytteværdier: Anden litteratur end CLIMB-SCD-121.

2.3.1 Population

I det følgende sammenlignes populationen i det primære studie, CLIMB SCD-121, med den danske population. Tabel 8 lister baselinekarakteristika for CLIMB-populationen.

Tabel 8. Baselinekarakteristik for patienterne i CLIMB SCD-121 (PES- og FAS-population). Data-cut: 16. april 2023

	PES (n=29)	FAS (n=43)
Alder		
Gennemsnit (SD)	22,6 (6,1)	-
Median	21	-
Min; max	12; 34	-



	PES (n=29)	FAS (n=43)
Køn		
Mænd, n (%)	16 (55,2)	-
Genotype, n (%)		
HbSS	28 (96,6)	39 (90,7)
HbS β^0 -talassæmi	1 (3,4)	3 (7,0)
HbS β^+ -talassæmi	0	1 (2,3)
Etnicitet, n (%)		
Sort eller afroamerikansk	26 (89,7)	-
Andet	3 (10,3)	-
HbF (%)		
Gennemsnit (SD)	■	■
Median	■	■
Min; max	■	■
Total Hb (g/dL)*		
Gennemsnit (SD)	■	■
Median	■	■
Min; max	■	■
Årlig rate af svære VOC		
Gennemsnit (SD)	■	■
Median	■	■
Min; max	■	■
Årlig rate af indlæggelser som følge af svære VOC		
Gennemsnit (SD)	■	■
Median	■	■
Min; max	■	■



	PES (n=29)	FAS (n=43)
Varighed af indlæggelser som følge af svære VOC (dage) pr. år		
Gennemsnit (SD)	■	■
Median	■	■
Min; max	■	■
Antal enheder af pakkede røde blodceller anvendt til SCD-relaterede indikationer pr. år		
Gennemsnit (SD)	■	■
Median	■	■
Min; max	■	■
Vægt (kg)		
Gennemsnit (SD)	■	■
Median	■	■
Min; max	■	■
Hydroxyurea, n (%)		
Ja	■	■

Noter: Baseline blev defineret som den nyeste måling uden manglende data (planlagt eller uplanlagt), der blev indsamlet før starten af mobiliseringen, medmindre andet er angivet. Baseline for svær VOC, hospitalsindlæggelser relateret til svær VOC og blodtransfusioner blev baseret på de sidste 2 år før screening. Kun svære VOC, som en gruppe af eksperter vurderede var i overensstemmelse med protokoldefinitionen for svær VOC, blev inkluderet. Årlig rate = samlet antal hændelser/antal år. * = n for PES og FAS er hhv. 28 og 42.

Medicinerådet har efterspurgt yderligere information om transfusioner for populationen i CLIMB mhp. at afklare, om de patienterne var i behandling med faste (forebyggende) udskiftningsbehandling eller akutte simple transfusioner. Ansøger har begrænset information om patienternes blodtransfusioner inden studiestart, men har leveret information fra de sidste 2 år inden screening til CLIMB-studiet for ■ af de 43 patienter i FAS-populationen:

- ■ patienter fik udelukkende udskiftningstransfusioner (gennemsnitlig ■ udskiftningstransfusioner pr. patient pr. 2 år).
- ■ patienter fik udelukkende simple transfusioner (gennemsnitlig ■ transfusioner pr. patient pr. 2 år).
- ■ fik både simple transfusioner og udskiftningstransfusioner (gennemsnitlig 5,7 pr. patient pr. 2 år).



Medicinrådets vurdering af populationen

Medicinrådet vurderer, at der er betydelige forskelle mellem populationen i studiet og kandidaterne til exa-cel i dansk klinisk praksis på følgende parametre: antal enheder af pakkede røde blodceller pr. år, VOC-relaterede karakteristika og andelen i HU-behandling.

Medicinrådet mener, at forskellene afspejler, at de danske seglcellepatienter, som vil være kandidater til exa-cel, får en meget høj standard af SoC sammenlignet med studiepopulationen i CLIMB SCD-121. De danske kandidater vil langt overvejende være i faste, regelmæssige udskiftningstransfusioner hver 4.-6. uge, hvor der typisk indgives ca. 10 enheder røde blodceller. Den årlige mængde røde blodceller vil således være over 100 enheder for de fleste patienter, hvilket er langt højere end i studiet, hvor patienterne i gennemsnit fik [redacted] enheder pr. år. På baggrund af den tilgængelig information om transfusionsbehandling forud for studiestart for studiepopulationen i CLIMB SCD-121, vurderer Medicinrådet, at populationen kun i begrænset omfang repræsenterer de danske kandidater til exa-cel-behandling. Dette skyldes, at flere forsøgspersoner udelukkende behandles med simple transfusioner, samt at de personer, som får udskiftningsbehandling, får langt færre blod-enheder end for den danske population. Faste udskiftningstransfusioner benyttes til at forebygge SCD-relaterede komplikationer, bl.a. VOC, og udover af de beskrevne forskelle i antallet af blod-enheder, afspejler forskellene i transfusionsbehandling sig også i antallet af VOC: De danske kandidater har pga. regelmæssige udskiftningstransfusioner færre end [redacted] VOC, som er gennemsnittet for patienter i CLIMB-studiet ved baseline. Medicinrådet skønner, at den relevante danske population gennemsnitligt har 2 eller færre VOC årligt. Medicinrådet har drøftet, hvorvidt forskellene i VOC-niveauerne kunne være et resultat af udelukkende definitionsforskelle og opfattelsen af, hvad der defineres som en svær VOC. Dette vurderes dog ikke tilfældet, da også antallet af VOC-relaterede indlæggelser ligger højere for studiepopulationen end for de relevante danske patienter.

En anden uoverensstemmelse er andelen af forsøgspersoner, som benytter HU. I CLIMB-studiet er ca. [redacted] i behandling, hvilket er markant lavere end i Danmark, hvor 95 % af de relevante patienter behandles med HU. HU har vist sig at reducere VOC, og derfor kan dette også være en del af forklaring på, at studiepopulationen har flere VOC end de relevante danske patienter.

På baggrund af ovenstående, vurderer Medicinrådet, at det lavere antal af VOC skyldes den høje kvalitet af standardbehandlingen i Danmark. Der er ikke grund til at tro, at de danske kandidater har mindre udtalt grad af SCD end studiepopulationen, eller at de danske patienter vil reagere betydeligt anderledes på behandlingen med exa-cel end studiepopulationen rent mekanistisk. Betydningen af uoverensstemmelserne vedr. VOC-byrden og SoC for vurderingen af exa-cels effekt diskuteres yderligere i afsnit 2.3.3.

2.3.2 Intervention

Interventionen består af en enkeltdosis exa-cel på min. 3×10^6 CD34⁺celler/kg. Ved data-cut i april 2023, hvor 43 patienter var blevet behandlet med exa-cel (FAS), var medianen (min - maks) for exa-cel-dosis [redacted] – CD34⁺ celler/kg ([redacted]). Behandlingen med exa-cel kræver forudgående mobilisering af stamceller, stamcellehøst og



konditionering med busulfan for at fjerne patientens knoglemarvsstamceller. Det mediane antal mobiliseringscykler var ■ (spredning: ■), og gennemsnitligt antal var ■ cykler. Hele behandlingsforløbet foregår som beskrevet i afsnit 1.4.3.

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet vurderer, at behandlingen afspejler forventet dansk klinisk praksis.

Rigshospitalet vil skulle oplæres og godkendes til administration af behandlingen af ansøger. Certificering vil afvente Medicinerådets beslutning vedr. exa-cel.

Produktresuméet fra EMA foreskriver, at standardprocedurer for patientovervågning og -behandling efter HSCT skal følges efter infusion af exa-cel, herunder overvågning af et komplet blodbillede og transfusionsbehov. Når Rigshospitalet har fået erfaring med exa-cel, forventes det, at patienter kan udskrives og monitoreres/behandles ambulant efter infusion.

Medicinerådet vurderer, at kandidater til exa-cel-behandling vil være identificerede allerede i barndommen. Jf. indikationen er der ingen øvre aldersgrænse for behandling, men der findes ingen data vedr. behandling med exa-cel af patienter over 35 år. Hvis exa-cel anbefales, forventes det, at behandlingen de første år efter anbefalingen vil benyttes til patienter af varierende alder, men efterfølgende forventes det, at de fleste patienter vil behandles, så tidligt som indikationen tillader. Det kan ikke udelukkes, at der i dansk klinisk praksis kan være relevante patienter til behandlingen, som er over 35 år.

2.3.3 Komparator

Komparator i vurderingen er *Standard of Care* (SoC). SoC for de relevante patienter (se afsnit 1.4) er hydroxyurea (HU), udskiftningstransfusioner og jernkelerende behandling. Læs evt. afsnit 1.3 for mere information om nuværende standardbehandling.

Det pivotale studie, CLIMB SCD-121, er ukontrolleret, men Medicinerådet har forholdt sig til den standardbehandling, som studiepopulationen har modtaget frem mod studiestart. Medicinerådet har ikke adgang til information om jernkelerende behandling for studiepopulationen. Andelen af personer, som modtager HU frem mod studiestart, ligger på 67 %. Medicinerådet estimerer, at 95 % af kandidaterne til exa-cel i Danmark behandles med HU. Ift. Blodtransfusioner, har forsøgspersonerne i gennemsnit modtaget 8,7 enheder pr. år. 12 af 30 patienter fik udskiftningstransfusioner evt. inkl. simple transfusioner, og 18 af 30 patienter fik udelukkende simple transfusioner. De resterende patienter har Medicinerådet ingen information omkring.

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet vurderer, at der er betydelige uoverensstemmelser mellem SoC for populationen i CLIMB SCD-121 forud for studiestart sammenlignet med SoC for kandidaterne til exa-cel-behandling i Danmark. Studiepopulationen i CLIMB SCD-121 har frem mod studiestart modtaget SoC af lavere kvalitet end SoC i dansk klinisk praksis; andelen, der modtager HU og udskiftningstransfusioner er lavere, og den årlige mængde røde blodceller er ligeledes markant lavere (se evt. afsnit 2.3.1). Faste



udskiftningstransfusioner og HU er en meget effektiv behandling til at reducere VOC. Den lavere kvalitet af SoC forud for CLIMB SCD-121 afspejles ved, at baseline-niveauet af VOC i CLIMB SCD-121 på gennemsnitligt [redacted] VOC pr. år er højere end antal VOC for danske kandidater, som er estimeret til 2 eller færre VOC årligt. Derfor understreger Medicinrådet, at intrapatientforskelle i forhold til baseline i CLIMB SCD-121 ikke kan benyttes til at vurdere forskellen mellem exa-cel-behandling og SoC i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet bemærker, at de danske patienter i regelmæssig udskiftningstransfusion, på trods af få VOC, fortsat oplever mange andre komplikationer såsom fx kroniske smerter, nyresygdom, hjertesvigt/arytmi, galdesten og blodpropper, og de kan ikke betragtes som kurerede. Komplikationerne er flest op mod den planlagte udskiftningsbehandling, hvor niveauet af HbS er højt. Medicinrådet er desuden opmærksom på, at faste udskiftningstransfusioner medfører andre udfordringer som fx høj behandlingsbyrde, jernkelering og immunisering. Immunisering kan betyde, at der med tiden kan opstå transfusionskomplikationer og udfordringer med at skaffe tilstrækkelige mængder forligeligt blod. Derfor er det ikke nødvendigvis muligt at tilbyde patienterne den samme høje kvalitet af SoC livslangt (se afsnit 1.3.2.1).

Medicinrådet bemærker, at der er risiko for, at antallet af VOC i dansk klinisk praksis kan være underestimeret, da patienterne oplæres i selv at genkende tegn på kriser og starte behandling med antibiotika, væske og smertestillende medicin inkl. morfin i hjemmet. Det kan derfor ikke afvises, at nogle VOC forebygges og dermed ikke udvikler sig til kriser af alvorlig og indlæggelseskrævende karakter.

Medicinrådet vurderer, at de beskrevne forskelle i SoC og VOC-byrde mellem studiepopulationen i CLIMB SCD-121 og de danske kandidater til exa-cel-behandling er meget relevante for vurderingen af den kliniske effekt af exa-cel sammenlignet med SoC. Dette skyldes, at de primære effektmål (VF12 og HF12) bygger på antallet af VOC. Medicinrådet mener fx, at det er sandsynligt, at nogle danske patienter vil nå effektmålene VF12 og HF12 ved behandling med SoC. Der foreligger heller ikke data for helbredsrelateret livskvalitet for en relevant SoC. Derfor er vurderingen af den relative kliniske effekt i nærværende vurdering behæftet med stor usikkerhed, og Medicinrådet bemærker, at baselineværdierne for patienterne i CLIMB SCD-121 ikke kan betragtes som et udtryk for SoC, da det vil overestimere den kliniske merværdi af exa-cel.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data til vurdering af exa-cels effekt fra CLIMB SCD-121 data-cut i april 2023, hvor 43 forsøgsdeltagere (=FAS) havde modtaget behandling med exa-cel. 29 af forsøgsdeltagerne havde mindst 16 måneders opfølgning (=PES), og det er primært denne population, der tages udgangspunkt i vurderingen af effekt. På nogle mål benyttes FAS-populationen og for andre inkluderes data fra opfølgningsstudiet CLIMB-131.

Se oversigt over studiets effektmål i Tabel 3.



I udvælgelsen af tilgængelige effektmål er der lagt vægt på, at målene skal afspejle, om genredigeringen har været succesfuld rent teknisk, samt hvilken effekt redigeringen har haft på patientens sygdom og behandling.

Medicinrådet har benyttet følgende effektmål til vurdering af exa-cels effekt på symptomer og SCD-behandling:

- Andel forsøgspersoner, der opnår 12 sammenhængende måneder uden svære VOC (VF12) og varighed heraf (afsnit 2.4.1)
- Andel forsøgspersoner, der opnår 12 sammenhængende måneder uden VOC-relaterede indlæggelser (HF12) og varighed heraf (afsnit 2.4.2)
- Total Hb ved 3, 6, 12 og 24 mdr. (afsnit 2.4.3)
- HbF ved 3, 6, 12 og 24 mdr. (afsnit 2.4.3)
- Andel forsøgspersoner, som modtager blodtransfusioner efter exa-cel-behandling (afsnit 2.4.3)
- Patientrapporterede oplysninger vedr. helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 2.4.5);
 - EQ-5D-5L inkl. EQ-VAS (voksne)
 - *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation questionnaire* (FACT-BMT) (voksne)
 - *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) (børn og unge)

Til vurdering af den tekniske gennemførelse af genredigeringsteknologien:

- Andel af alleler med ønsket genredigering ved 3, 6, 12, 18 og 24 mdr. i:
 - Perifert blod (afsnit 2.4.5)
 - Knoglemarv (afsnit 2.4.5)

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet bemærker, at opfølgningstiden forsat er meget begrænset, og at det er uvist, hvordan det vil gå forsøgspersonerne på længere sigt.

De primære effektmål bygger på VOC, hvilket er meget relevant for patienten og til dels afspejler patientens sygdomstilstand. Medicinrådet vurderer dog, at der er visse udfordringer forbundet med de VOC-relaterede effektmål. Dels er det svært at sikre, at definitionen af VOC er ens på tværs af lande og centre. Det er i CLIMB-studiet imødekommet vha. en gruppe af eksperter, som vurderede om en hændelse var i overensstemmelse med protokoldefinitionen for svær VOC, men det er forsat svært at vurdere, om definitionen stemmer overens med forståelsen af VOC i dansk klinisk praksis, og om en direkte sammenligning af niveauet er rimelig. Medicinrådet vurderer desuden, at de VOC-relaterede mål, VF12 og HF12, beror på en tilfældig afgrænset periode på 12 måneder, som virker kort i et livstidsperspektiv. Medicinrådet mener, at der er risiko for, at forsøgspersoner når effektmålet og efterfølgende oplever VOC. På den baggrund vurderer Medicinrådet, at det ville have været mere relevant at opføre



antallet af VOC i hele opfølgingsperioden fremfor i en afgrænset periode. Medicinrådet anvender dog ansøgers tilgang, da det er sådan effektmålene er defineret i studiet. Det nuværende datagrundlag kan ikke konkludere, om exa-cel resulterer i en bedre overlevelse og et generelt bedre helbred på sigt, da der ikke foreligger data på om behandlingen kan standse eller vende forekomsten og udviklingen af komorbiditeter. Medicinrådet vurderer, at det vil styrke vurderingen af exa-cels effekt markant, når der foreligger data med længere opfølgningstid og på flere effektmål som fx overlevelse og komorbiditeter såsom lunge-, hjerte- og nyrefunktion, hudsår og retinopati.

2.4 Sammenligning af effekt

Tabel 9 er en opsummering af alle effektmålene fra CLIMB SCD-121 (evt. inkl. CLIMB-131), som Medicinrådet har inkluderet i nærværende vurdering.

Tabel 9. Oversigt over effektmål til vurdering af effekten af exa-cel. Alle effektmål er fra CLIMB SCD-121 og på få effektmål indgår data fra opfølgingsstudiet CLIMB-131. Alle effektmål er ukontrollerede og opgjort for PES- eller FAS-populationen på henholdsvis n = 29 og n=43.

Effektmål	Tid, mdr.	N	Exa-cel
Antal patienter, der var VOC-fri i 12 sammenhængende måneder efter exa-cel-infusion, VF12	-	28	96,6 %
Varighed af VOC-fri periode for patienter med VF12, gennemsnit i mdr. (min; max)	-	28	20,7 (13,6; 43,6) mdr.
Antal patienter, der var fri for VOC-relaterede hospitalsindlæggelser i 12 sammenhængende måneder efter exa-cel-infusion, HF12	-	29	100 %
Total hæmoglobin, g/dL, gennemsnit (SD)	3		
	6		
	12		
	24		
Føtal hæmoglobin, g/dL, gennemsnit (SD)	3		
	6		
	12		
	24		
Relativ reduktion af blodtransfusioner fra 12 mdr. efter exa-cel-behandling	-	29	100,0
Andel af alleler med genredigering i knoglemarv, %, gennemsnit (SD)	6		
	12		
	24		
Andel af alleler med genredigering i perifert blod, %, gennemsnit (SD)	Baseline		
	3		
	6		
	12		
	24		
FACT-BMT for voksne, totalscore, gennemsnit (SD)	Baseline		
	12		
	18		
	24		
EQ-5D-5L for voksne, gennemsnit (SD)	Baseline		
	12		
	18		
	24		



Effektmål	Tid, mdr.	N	Exa-cel
PedsQL for børn/unge, totalscore, gennemsnit (SD)	Baseline		
	12		
	18		
	24		

2.4.1 VF12 og varighed heraf

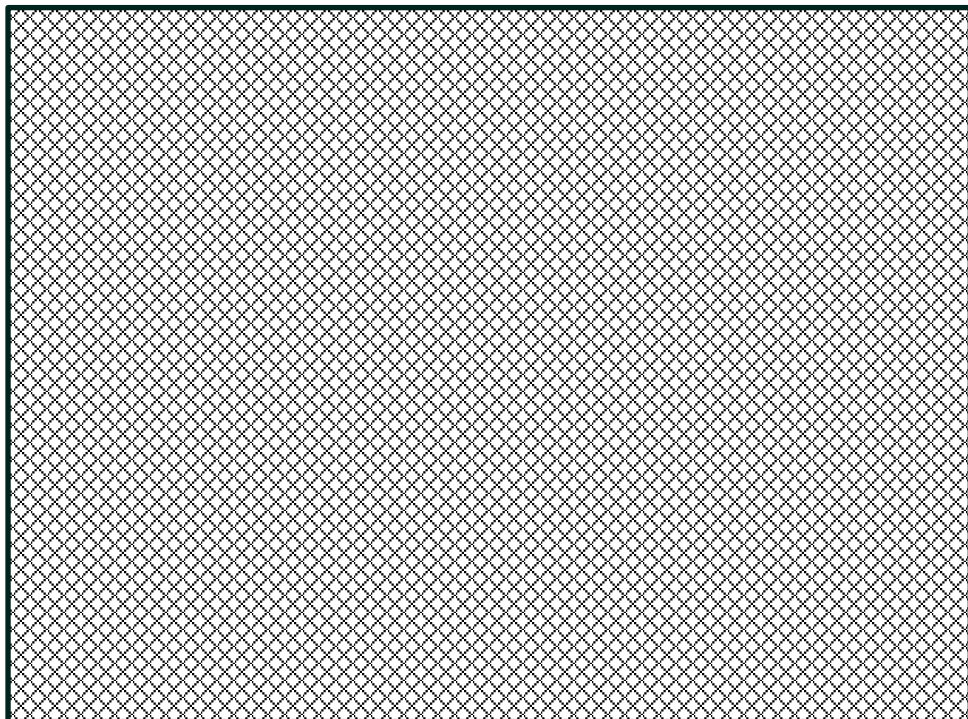
Effektmålet tæller andel af patienter uden svær VOC (defineret som i Tabel 3) i minimum 12 sammenhængende måneder. Evalueringen af effektmålet startede 60 dage efter sidste blodtransfusion efter exa-cel-infusion. 28/29 PES-patienter svarende til 96,6% (95% CI 82,2; 99,9) havde ved data-cuttet i april 2023 været fri for VOC i mindst 12 sammenhængende måneder. Til sammenligning havde patienterne to år op til baseline haft 3,9 VOC pr. år (se Figur 3).

Den gennemsnitlige varighed (SD) af VF12 blandt de 28 patienter var 20,7 (7,1) måneder ved dette data-cut.

Én patient (individ [REDACTED] i Figur 3) ud af de 28 patienter, som opnåede VF12, oplevede efter at have været VOC-fri i ca. [REDACTED] måneder en akut VOC relateret

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]. Ansøger har inkluderet patient [REDACTED] i opgørelsen af VF12-effektmålet, da patienten nåede effektmålet forud for VOC-hændelsen.



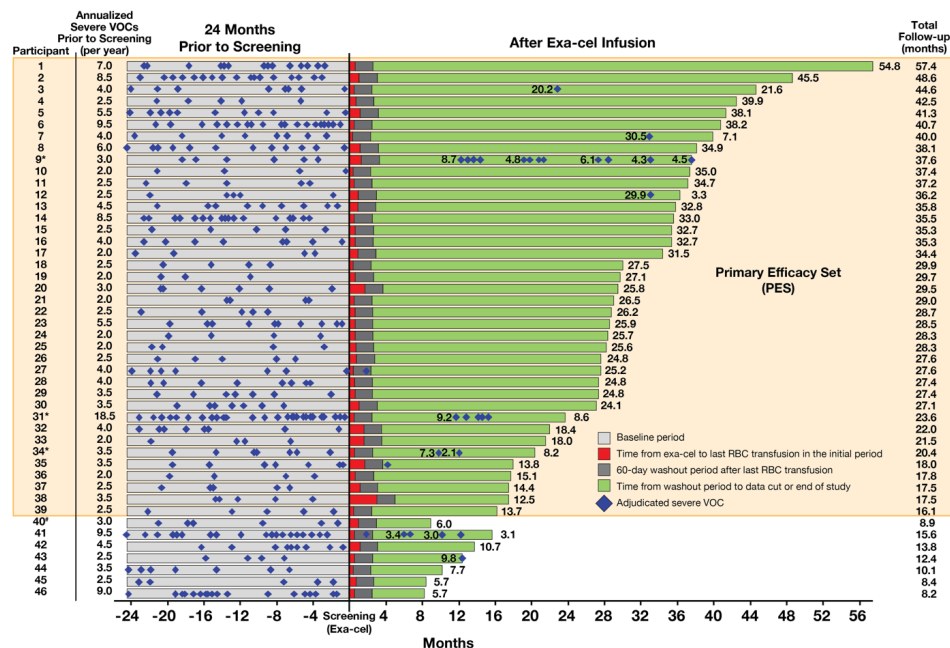
Figur 3. Oversigt over de enkelte forsøgspersoners VOC-hændelser i perioden fra 24 måneder før exa-cel og tiden derefter. Data er for FAS-populationen (i CLIMB SCD-121 og CLIMB-131) ved



data-cut i april 2023.

FAS=full analysis set, RBC=red blood cell, VOC=vaso-okklusiv krise.

Ansøger har præsenteret data fra et senere data-cut (marts 2024) ved European Hematology Associations kongres i sommeren 2024. Data bidrager med større population (PES=39, FAS=46) og længere opfølgningstid (max. 57,4 mdr.), se Figur 4. Data viser, at patient [redacted] fra Figur 3 (nr. 9 i Figur 4) fortsat har VOC. Desuden har to af de patienter, som havde opnået VF12 uden tilbagefald ved data-cut april 2023, nu oplevet en VOC ved henholdsvis 30,5 og 29,9 mdr. efter evalueringsstart (wash-out). Figur 4 viser også, at to patienter i PES-populationen (nr. 31 og 34), som ved tidligere data-cut var i FAS-populationen, endnu ikke har opnået VF12. Således har 36 af de 39 (92,3 %) forsøgspersoner i PES-populationen i marts 2024 opnået VF12, men tre af de 36 patienter har senere fået en VOC. Således har 33 ud af 39 patienter i PES været VOC-fri siden wash-out. Hvis man betragter alle exa-cel-behandlede (FAS) ved data-cut i marts 2024, har 38 af de 46 forsøgspersoner (82,6 %) været helt VOC-fri efter wash-out.



Figur 4. Oversigt over de enkelte forsøgspersoners VOC-hændelser i perioden fra 24 måneder før exa-cel og tiden derefter. Data er for FAS-populationen (i CLIMB SCD-121 og CLIMB-131) ved data-cut i marts 2024. PES-populationen er markeret med lysegrøn boks. Forklaring: *patienter i PES, som ikke opnåede VF12. #patient, som døde af respiratorisk svigt som følge af COVID-19. FAS=full analysis set, RBC=red blood cell, VOC=vaso-okklusiv krise.

Medicinerådets vurdering af VF12 og varighed heraf

Medicinerådet finder, at effektmålet er altafgørende for patienterne, da VOC kan være alvorlige, invaliderende og endda dødeligt forløbende for patienter. Data viser, at over 90 % af forsøgspersonerne på et tidspunkt i studieperioden oplever en periode på minimum 12 måneder uden svære VOC (VF12). Dette kan sammenlignes med, at ingen af forsøgspersonerne var VOC-fri i 12 mdr. ved baseline. Forsøgspersonerne havde i



gennemsnit næsten 4 VOC årligt i de sidste 2 år op til exa-cel-behandlingen. Medicinrådet ønsker dog at fremhæve, at flere forsøgspersoner oplever svære VOC efter at have nået VF12, hvilket sår tvivl om, hvor stor en andel af de exa-cel-behandlede patienter, der vil opleve VOC-hændelser i fremtiden. Det betyder også, at man ikke kan betragte forsøgspersonerne som kureret, hvis blot VF12 opnås. Ved data-cut i marts 2024 har 33 ud af 39 forsøgspersoner i PES (84,6 %) opnået VF12 uden efterfølgende VOC. De resterende forsøgspersoner oplever en væsentligt reduceret VOC-byrde – muligvis med undtagelse af patient [REDACTED]/9 (og [REDACTED]/41, som ikke indgår i PES-populationen), som fortsat har mange VOC.

Ansøger vurderer, at de VOC, som flere forsøgspersoner oplever efter exa-cel-behandling i studiet, opstår i forbindelse med infektioner, hospitalsprocedurer (fx knoglemarvsbiopsi) og behandling med kortikosteroid. Ansøger argumenterer for, at de registrerede VOC ikke med sikkerhed er relateret til vaso-okklusion og SCD. Det er kendt fra HSCT, at patienter med kronisk smerte eller tidligere opioidforbrug kan opleve smerter efter HSCT, som ikke er relateret til vaso-okklusion, og således ikke kan defineres som VOC [42]. Medicinrådet kan hverken be- eller afkræfte, om smerteepisoderne efter exa-cel-behandling skyldes vaso-okklusion og er deciderede VOC.

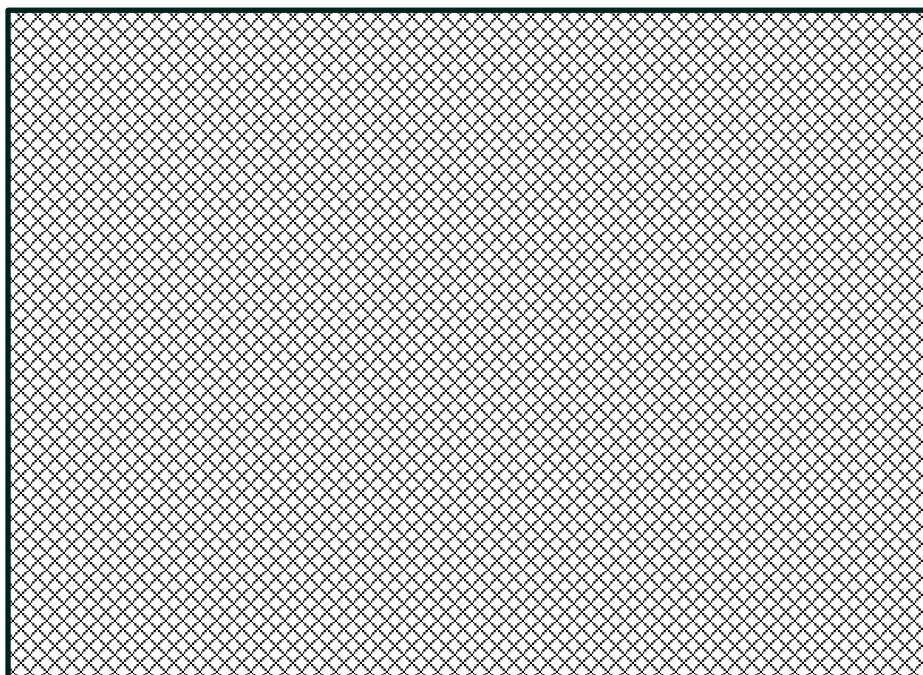
Som beskrevet i afsnit 2.3.1, er niveauet af VOC i den danske population lavere end 3,9 årligt, som var baseline-niveauet for forsøgspersonerne i CLIMB-studiet. De faste udskiftningstransfusioner, som er en central del af SoC i dansk klinisk praksis, er meget effektive ift. at reducere VOC, og kandidaterne til exa-cel i Danmark har omkring 2 eller færre VOC årligt. Medicinrådet mener ikke, at der er grund til at tro, at de danske patienter vil reagere betydeligt anderledes på behandlingen end studiepopulationen, men den relative effekt af exa-cel sammenlignet med SoC må forventes at være overestimeret i CLIMB SCD-121, hvor baseline-niveauet af VOC var gennemsnitligt 3,9 VOC/år.

2.4.2 HF12 og varighed heraf

HF12-effektmålet er et mål for, hvorvidt forsøgspersoner efter behandling med exa-cel opnår en periode på minimum 12 sammenhængende måneder uden VOC-relaterede indlæggelser. Evalueringen af effektmålet startede 60 dage efter sidste blodtransfusion.

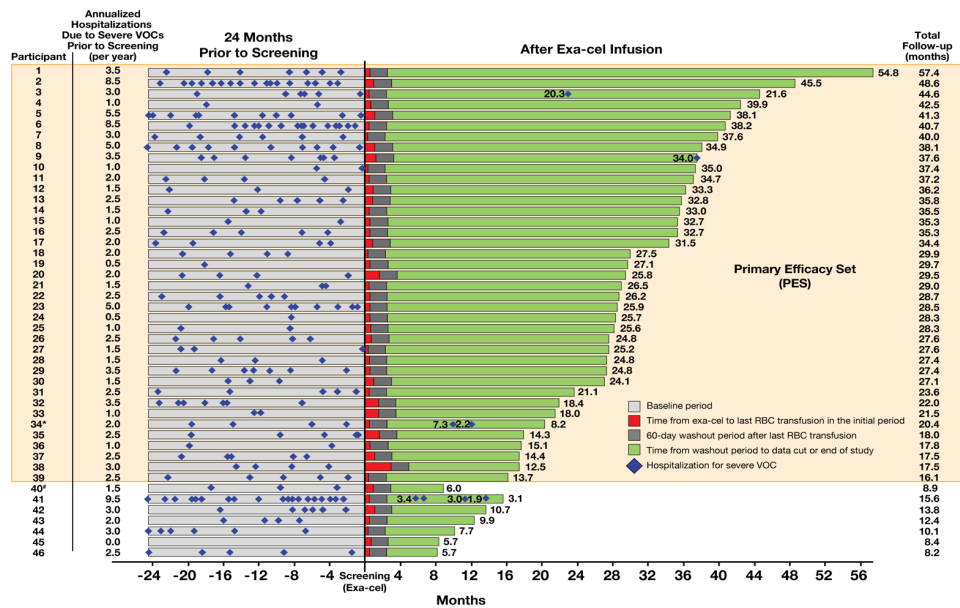
29/29 af PES-patienterne, svarende til 100 % (95% CI 88,1; 100,0), opnåede HF12. Patienterne havde de sidste 2 år op til screening haft i gennemsnit 2,7 hospitalsindlæggelser pga. svære VOC pr. år af i alt 17,4 dages varighed (spredning: 2 – 64,6 dage).

Af Figur 5 kan det ses hvor længe hvert individ indtil videre har været indlæggelsesfri (VOC-relaterede indlæggelser). 41 ud af 43 patienter i FAS-populationen havde mindst 60 dags opfølgning efter sidste blodtransfusion efter exa-cel-infusion. Af disse 41 havde 40 foreløbigt været fri for VOC-relaterede indlæggelser i hele studiets opfølgningsperiode med en gennemsnitlig varighed på 16,2 måneder (min-max = 1,3-43,6). Patienten ([REDACTED] i Figur 5), som initialt havde opnået både VF12 og HF12, men som senere fik en VOC som [REDACTED], der har været indlagt som følge af en svær VOC efter behandling med exa-cel.



Figur 5. Oversigt over de enkelte forsøgspersoners VOC-relaterede hospitalsindlæggelser i perioden fra 24 måneder før exa-cel og tiden derefter. Data er for FAS-populationen (i CLIMB SCD-121 og CLIMB-131) ved data-cut i april 2023. Forklaring: *patienter i PES, som opnåede HF12. #patient, som døde af respiratorisk svigt som følge af COVID-19. FAS=full analysis set, RBC=red blood cell, VOC=vaso-okklusiv krise.

Ansøger har præsenteret data fra et senere data-cut (marts 2024) ved European Hematology Associations kongres i sommeren 2024. Data bidrager med større population (PES=39, FAS=46) og længere opfølgningstid (max. 57,4 mdr.), se Figur 6. Data viser, at patient 026 i Figur 3 og Figur 5 (identisk med patient 9 i Figur 4 og Figur 6), som ikke har opnået VF12, og som ved data-cut i april 2023 ikke havde været indlagt pga. VOC, nu har været indlagt efter at have været HF12 i 34 mdr. (se Figur 6). Desuden viser data, at yderligere to forsøgspersoner (nr. 34 og 41) har været indlagt pga. VOC.



Figur 6. Oversigt over de enkelte forsøgspersoners VOC-relaterede hospitalsindlæggelser i perioden fra 24 måneder før exa-cel og tiden derefter. Data er for FAS-populationen (i CLIMB SCD-121 og CLIMB-131) ved data-cut i marts 2024. PES-populationen er markeret med lysegrøn boks. Forklaring: *patienter i PES, som ikke opnåede VF12. #patient, som døde af respiratorisk svigt som følge af COVID-19. FAS=full analysis set, RBC=red blood cell, VOC=vaso-okklusive kriser.

Medicinerådets vurdering af HF12 og varighed af HF12

Alle forsøgspersoner opnår HF12 og kun 1 person har en VOC-relateret indlæggelse i opfølgningstiden (median opfølgningstid for populationen = 17,5 mdr.) frem mod data-cut i april 2023 (Figur 5). Dette kan sammenlignes med et gennemsnit på 2,7 indlæggelser pr. patient pr. år inden exa-cel-behandling. Det bemærkes dog, at senere data-cut (marts 2024, Figur 6) viser, at 3 af 39 (7,7 %) patienter har været indlagt pga. VOC. Medicinerådet vurderer på baggrund af HF12-effektmålet, at exa-cel-behandling reducerer mængden af VOC-relaterede indlæggelser i studiet markant. Medicinerådet bemærker dog, at der også er meget få VOC-relaterede indlæggelser for patienter i SoC i dansk klinisk praksis, og at det ikke er muligt at vurdere, hvor stor den kliniske merværdi af exa-cel er sammenlignet med SoC.

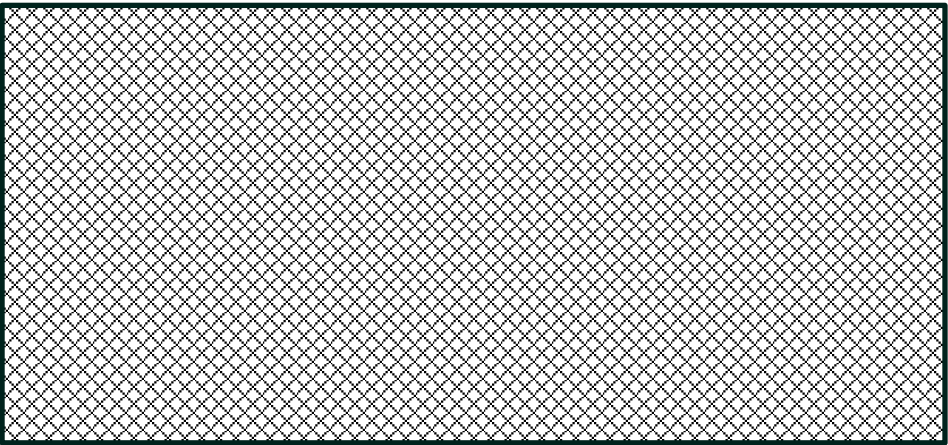
2.4.3 Total og føtal hæmoglobinkoncentration samt behandling med HU og blod

Koncentrationen af total og føtal hæmoglobin steg markant i den første tid efter infusionen og blev derefter stabil efter ca. 4 måneder (se Tabel 10 og Figur 7). Det gennemsnitlige totale hæmoglobin (SD) steg fra [redacted] g/dL ved baseline til [redacted] g/dL ved 24 mdr. Stigning i totalt hæmoglobin skyldtes hovedsageligt stigning i føtal hæmoglobin, som i samme periode gik fra [redacted] g/dL ved baseline til [redacted] g/dL 24 mdr. efter exa-cel. Fra 12 måneder efter exa-cel-behandling og frem til data-cut i april 2023, modtog ingen forsøgspersoner HU eller blodtransfusioner.



Tabel 10. Total og føtal hæmoglobinkoncentration ved baseline og frem til 24 mdr. efter behandling med exa-cel (data-cut april 2023, PES)

Tid	Værdi	Total Hb (g/dL)	HbF (g/dL)
Baseline	n		
	Gennemsnit (SD)		
3 mdr. behandling	n		
	Gennemsnit (SD)		
6 mdr. behandling	n		
	Gennemsnit (SD)		
12 mdr. behandling	n		
	Gennemsnit (SD)		
18 mdr. behandling	n		
	Gennemsnit (SD)		
24 mdr. behandling	n		
	Gennemsnit (SD)		

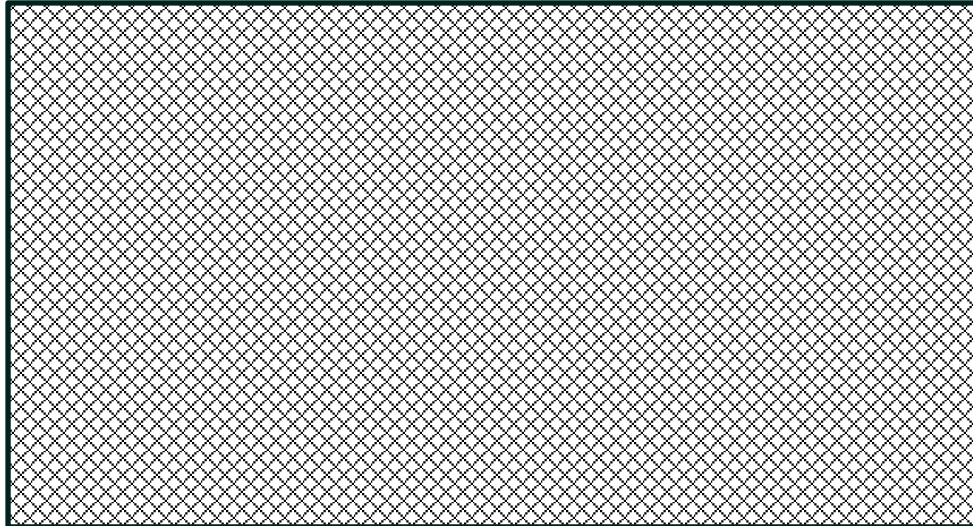


Figur 7. Koncentration af total og føtal hæmoglobin for FAS-populationen efter infusion med exa-cel. Nederst i figuren fremgår det, hvor mange patienter, som data ved de respektive tidspunkter repræsenterer. Forkortelser: Hb = total hæmoglobin, HbF = føtal hæmoglobin.

Figur 8 viser fraktioneret hæmoglobin i studieperioden frem til max 42 måneder. HbF-fraktionen øges fra omkring 2 måneder efter exa-cel-behandling og er stabil på [redacted] fra 4. måned og resten af opfølgningstiden. HbA er først stigende, hvilket Medicinrådet vurderer, skyldes at patienterne får blodtransfusioner i perioden umiddelbart efter exa-



cel-behandlingen, men falder så i takt med at HbF stiger, og forsøgspersonerne kan klare sig uden transfusioner. Fra omkring 12 måneder består den totale hæmoglobin hovedsageligt af HbS og HbF med henholdsvis ca. [redacted] og [redacted].



Figur 8. Overblik over fraktioneret hæmoglobin i studieperioden for FAS-populationen. I store træk viser fraktioneringen, at fraktionen af HbA falder, i takt med at forsøgspersonerne producerer HbF og klarer sig uden blodtransfusioner.

Medicinrådets vurdering af total og føtal hæmoglobin samt behandling med HU og blod

Efter exa-cel ses en gradvis forøgelse af produktionen af føtal hæmoglobin, begyndende fra ca. en måned efter exa-cel-behandling. Efter fire måneder er koncentrationen af HbF stabil i resten af opfølgningstiden, og der er ikke for nuværende data, der indikerer, at HbF vil fluktuere eller være faldende med tiden. Et øget HbF-niveau reducerer risikoen for polymeriseringen af HbS [43,44]. På baggrund af dette forventer Medicinrådet, at exa-cel vil medføre en reduktion af SCD-relaterede komplikationer, hvilket også er i overensstemmelse med observationerne vedr. de VOC-relaterede effektmål (VF12 og HF12). Fraktionen af HbS er dog stadig betydelig, hvilket udgør en forskel mellem exa-cel-behandling og HSCT, hvor HbS-niveauet for de fleste patienter er tilnærmelsesvis 0 efter transplantation. Medicinrådet kan ikke vurdere, om det observerede HbS-niveau kan resultere i VOC, og om det har relation til de smertekriser, som nogle forsøgspersoner oplever efter exa-cel-behandling i studiet. Det skal bemærkes, at exa-cel ved hjælp af genredigeringen åbner produktionen af HbF, men ikke lukker HbS-produktionen. Da den helt dominerende cellype vil være redigerede celler (se afsnit 2.4.4), forventer Medicinrådet at de redigerede celler vil have en fænotype med nogenlunde ligeligt indhold af HbF og HbS, og at denne fænotype vil være analog med den heterozygote celle med ligelig forekomst af HbA og HbS, som er den typiske celle ved "seglcelletræk", hvor VOC er overordentlig sjældent.

Medicinrådet konstaterer, at det totale hæmoglobinniveau når et leje, hvor patienterne ikke forventes at opleve anæmi-symptomer. Dette opnås uden behandling med HU og uden blodtransfusioner fra 12 måneder efter exa-cel-behandling og frem til data-cuttet.

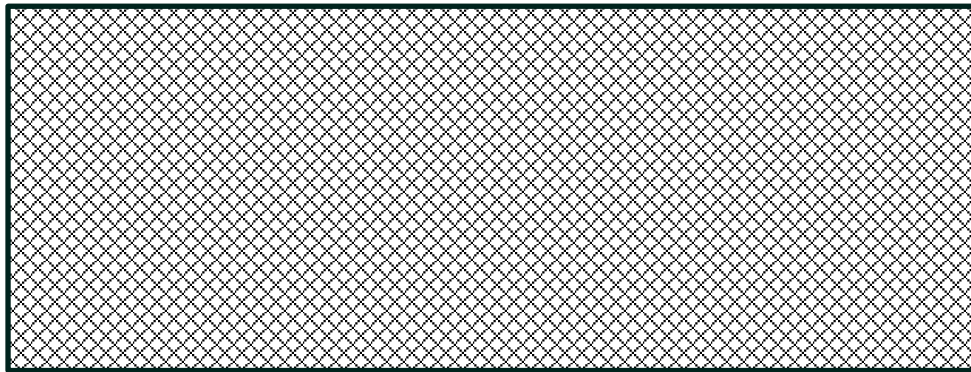


2.4.4 Alleler med genredigering

I PES-populationen var den gennemsnitlige andel (SD) af alleler med den ønskede genredigering i blodet s kærneholdige celler stigende fra [redacted] ved baseline til [redacted] ved 3 mdr. behandling, hvorefter det forblev stabilt højt over [redacted] indtil 24 måneders behandling (se Tabel 11). I de kærneholdige celler indgår lymfocytter, som ikke har været behandlet med genredigering. CD34⁺-celler i knoglemarven havde en gennemsnitlig andel af alleler med den ønskede genredigering på [redacted] efter 6 mdr. behandling, hvilket var stabilt i resten af perioden frem til 24 måneders behandling (se Tabel 11). Redigeringen af alleler i individuelle patienter var stabilt fra 3 mdr. behandling, og ingen patienter havde et progressivt fald i allel-redigering over tid (se Figur 7).

Tabel 11. Andel af alleler med den ønskede genredigering i knoglemarv og blod fra baseline til 24 mdr. efter exa-cel-behandling, PES=29

Tid	Værdi	Genetisk redigerede alleler, knoglemarv (%)	Genetisk redigerede alleler, blod (%)
Baseline	n	--	[redacted]
	Gennemsnit (SD)	--	[redacted]
3 mdr. behandling	N	--	[redacted]
	Gennemsnit (SD)	--	[redacted]
6 mdr. behandling	N	[redacted]	[redacted]
	Gennemsnit (SD)	[redacted]	[redacted]
12 mdr. behandling	N	[redacted]	[redacted]
	Gennemsnit (SD)	[redacted]	[redacted]
24 mdr. behandling	N	[redacted]	[redacted]
	Gennemsnit (SD)	[redacted]	[redacted]



Figur 9. Oversigt over forsøgspersonernes (FAS) individuelle målinger for andel af alleler (%) med den ønskede genredigering i blod og knoglemarv fra baseline og resten af opfølgningstiden. Data fra CLIMB SCD-121 og -131 (april 2023).

Medicinrådets vurdering af andel med alleler med genetisk modikation

Medicinrådet vurderer, at data for andelen af genredigerede viser, at genredigeringsproceduren har været succesfuld, og at genredigeringen ikke aftager over tid inden for den nuværende opfølgningsperiode, som er 24 mdr. Andelen af redigerede alleler er ikke anderledes for den forsøgsperson, som ikke opnåede VF12. Medicinrådet vurderer, at dette kan indikere, at der ikke nødvendigvis er korrelation mellem andelen af alleler med genetisk modikation og klinisk effekt, eller at denne patient rent teknisk også har haft en succesfuld behandling, hvilket bakkes op af en markant reduktion i indlæggelseskrævende VOC (se vedr. patient [REDACTED]/9 i afsnit 2.4.1 og 2.4.2).

Der foreligger i øvrigt et studie, som beskriver en grundig undersøgelse af risikoen for off-target genredigering ved produktion af exa-cel. Undersøgelsen har ikke identificeret en risiko for off-target redigering [45].

2.4.5 Helbredsrelateret livskvalitet

I CLIMB SCD-121/131 blev forsøgspersonernes helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL) undersøgt med flere forskellige instrumenter/værktøjer. Alle resultater er baseret på PES-populationen ved data-cut i april 2023.

For voksne (≥ 18 år) blev følgende instrumenter anvendt:

- Functional assessment of cancer therapy bone marrow transplant (FACT-BMT)
- Smerteskala: 11-point numerisk rangerings skala (NRS)
- Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System (ASCQ-Me)
- EuroQoL Quality of Life Scale (EQ-5D-5L) inkl. EQ-VAS.

For børn og unge (< 18 år) blev følgende instrumenter anvendt:

- Smerteskala: 11-point numerisk rangerings skala (NRS)
- Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)
- PedsQL SCD modul
- EQ-5D-Y.



Medicinerådet har benyttet data fra FACT-BMT og EQ-5D-5L (inkl. EQ-VAS) for voksne og PedsQL for børn og unge til vurdering af ændringer i helbredsrelateret livskvalitet. Se Tabel 12 for resultater, antal patienter og besvarelsesprocent.

EQ-5D-5L (med danske vægte) viste en stigning i helbredsrelateret livskvalitet (SD) inden for de første 12 måneder på [redacted] med en stigning fra [redacted] ved baseline til [redacted]. Efter 24 måneder var værdien faldet lidt igen til [redacted], hvilket svarer til en stigning på i alt [redacted] fra baseline. EQ-visuel analog skala (EQ VAS)-scorer viste en gennemsnitlig ændring (SD) fra baseline på [redacted] point inden for de første 12 måneder, som var steget yderligere ved måned 24 (gennemsnitlig ændring på [redacted] point, MCID = 7 til 10 point).

FACT-BMT består af to komponenter: 1) FACT-G (score 0-108), som måler HRQoL på et overordnet plan vha. følgende domæner: fysisk, social/familie, følelsesmæssigt og funktionelt velbefindende og 2) Bone Marrow Transplantation-score (BMT-score, 0-40), som måler knoglemarvs-relateret påvirkning. Hvert spørgsmål kan scores på en 5 point LIKERT-skala rangerende fra 0-4, hvor 0 er *slet ikke* og 4 er *meget*. Spørgeskemaet beder patienten huske 7 dage tilbage. Medicinerådet præsenterer her den samlede score, FACT-BMT (score 0-148). En høj score i spørgeskemaet betyder høj livskvalitet. En forbedring på 3-7 point for FACT-G og 2-3 point for BMT-score betragtes som klinisk relevant (= *minimal clinically important difference*, MCID). FACT-BMT blev udfyldt ved baseline samt 6, 12, 18 og 24 måneder efter exa-cel.

Den gennemsnitlige FACT-BMT totalscore forbedrede sig markant allerede inden for de første 6 mdr. efter exa-cel-behandling og forbliver derefter nogenlunde stabil indtil måned 24, hvor den gennemsnitlige ændring fra baseline er på [redacted] point for de [redacted] forsøgspersoner, som er vurderet ved både baseline og 24 måneder (se Tabel 12).

Tabel 12. Resultater for måling af helbredsrelateret livskvalitet målt ved FACT-BMT, EQ VAS, EQ-5D-5L og PedsQL fra baseline og op til 24 mdr. efter exa-cel-behandling. Ændringer fra baseline er udregnet for de specifikke patienter, som er evalueret ved både baseline og specifikke tidspunkt.

Besøg		FACT-BMT total score	EQ VAS	EQ-5D-5L DK vægte	PedsQL total score
Baseline	N (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Gennemsnit (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Median (min-max)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Måned 6	N (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Gennemsnit (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Median (min-max)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Besøg		FACT-BMT total score	EQ VAS	EQ-5D-5L DK vægte	PedsQL total score
	Ændring fra baseline (SD)				
Måned 12	N (%)				
	Gennemsnit (SD)				
	Median (min-max)				
	Ændring fra baseline (SD)				
Måned 18	N (%)				
	Gennemsnit (SD)				
	Median (min-max)				
	Ændring fra baseline (SD)				
Måned 24	N (%)				
	Gennemsnit (SD)				
	Median (min-max)				
	Ændring fra baseline (SD)				

Hos børn og unge (< 18 år) blev den helbredsrelaterede livskvalitet målt ved PedsQL (teen-version). PedsQL er et kort, standardiseret, generisk instrument, der systematisk vurderer patienters og forældres opfattelse af sundhedsrelateret livskvalitet vha. 23 spørgsmål fordelt på 4 domæner: fysisk, følelsesmæssig, social og velvære i skole. Hvert spørgsmål scores fra 0 til 4 point, hvorefter scorerne fra de enkelte spørgsmål transformeres til en samlet score fra 0 til 100, hvor 100 er bedst. En forbedring på 4,36 point betragtes som klinisk relevant [46].

Den gennemsnitlige (SD) baseline-totalscore for de unge patienter på [REDACTED] point var betydeligt lavere end normen for aldersgruppen, som ligger på 82,87 point [47,48]. Totalscorer viste klinisk meningsfulde forbedringer ([REDACTED]) allerede inden for 6 måneder efter exa-cel. Scoren steg yderligere til en forbedring på gennemsnitligt [REDACTED] ved 12 måneder, hvilket dog var faldet til en samlet ændring fra baseline



på [REDACTED] ved 18 måneder. Der er ikke målinger for måned 24 ved det aktuelle data-cut.

Nyere data fra marts 2024 bekræfter, at de klinisk relevante forbedringerne er vedvarende over længere opfølgningstid (36 mdr.) samt i en større population (n=39).

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet mener, at helbredsrelateret livskvalitet er et centralt effektmål, som forventes at være væsentligt forringet af både sygdom og behandlingsforløb [49].

Punktestimaterne af den helbredsrelaterede livskvalitet med EQ-5D-5L inkl. EQ-VAS og FACT-BMT for voksne samt PedsQL for børn og unge viser forbedringer af en størrelse, der betragtes som klinisk relevante. Medicinrådet mener, at det er sandsynligt, at den helbredsrelaterede livskvalitet øges efter behandling med exa-cel. SCD påvirker alle aspekter af patientens liv, herunder fysisk, mental og social funktion. Patienter med SCD rapporterer nedsat livskvalitet relateret til fysisk velvære med et fysiske funktionsniveau rapporteret som værre end eller sammenligneligt med patienter med andre kroniske sygdomme eller kræft [50]. SCD er meget uforudsigelig, og de akutte komplikationer, som ofte rammer uden varsel, må forventes at begrænse patienter i deres daglige funktion betydeligt. At forsøgspersonerne oplever en bedre helbredsrelateret livskvalitet, er i overensstemmelse med erfaringerne med HSCT: SCD-patienter, der har gennemgået HSCT, rapporterer forbedret helbredsrelateret livskvalitet inden for næsten alle undersøgte domæner [22]. Litteraturen indikerer, at patienter uden kroniske SCD-komorbiditeter, der er blevet transplanteret i barndommen og har gennemgået HSCT uden GvHD, oplever de største forbedringer af livskvalitet [22]. Der er ikke GvHD forbundet med exa-cel-behandling, og man risikerer således ikke, at denne komplikation forringer udbyttet af behandlingen for patienten. Nogle undersøgelser tyder på, at SCD-patienter, som har gennemgået en succesfuld HSCT, har tilsvarende helbredsrelateret livskvalitet som den generelle befolkning [22]. Medicinrådet bemærker dog, at resultaterne af de to behandlinger ikke nødvendigvis kan sidestilles, da der er betydelige forskelle i bl.a. hæmoglobinfraktionerne.

Medicinrådet vurderer, at de betydelige stigninger i HRQoL og erfaringerne fra HSCT indikerer, at de exa-cel-behandlede vil opleve en markant forbedret helbredsrelateret livskvalitet efter behandling sammenlignet med SCD med gentagne VOC. Medicinrådet kan dog ikke med sikkerhed konkludere, at de præsenterede forbedringer er et resultat af behandlingen med exa-cel, da CLIMB-studiet er ublindat og ukontrolleret. Derudover foreligger der ikke data for helbredsrelateret livskvalitet for en relevant SoC, som, sammenlignet med CLIMB-populationen, har mindre VOC-byrde men en større behandlingsbyrde i form af regelmæssige udskiftningstransfusioner (se evt. afsnit 2.3.3).

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsprofilen af exa-cel er beskrevet deskriptivt og baserer sig på FAS-populationen (n=43) fra CLIMB SCD-121. Der forventes yderligere data vedr. langtidssikkerhed fra studiet CLIMB-131, som opsamler data for i alt 15 år (CLIMB SCD-121 inklusiv). Til sammenligning er sikkerhedsprofilen for SoC forsøgt beskrevet pba. litteraturen.



sammenhæng mellem blødningshændelser og tiden til trombocyt engraftment efter behandling.

Uønskede hændelser

I perioden mellem exa-cel-behandling og 24 måneders opfølgning oplevede alle patienter i CLIMB SCD-121 mindst én uønsket hændelse (AE). ■ af patienter oplevede mindst én AE af grad ≥ 3 , hvoraf de mest almindelige var betændelse i mundslimhinden, fald i blodplader, trombocytopeni, neutrofilt fald, neutropeni, fald i hvide blodlegemer og anæmi.

■/58 patienter (■) oplevede mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE) fra studiestart og indtil infusion med exa-cel. ■/43 patienter (37 %) oplevede mindst én SAE efter exa-cel infusion. De mest almindelige SAE efter exa-cel-behandling kan ses af Tabel 14. Én patient døde som følge af COVID-19 og efterfølgende respirationssvigt, men investigator vurderede, at dette ikke var ikke relateret til exa-cel.

Tabel 14. Alvorlige uønskede hændelser (SAE) efter exa-cel-behandling, som forekom i ≥ 2 af patienterne i FAS-populationen, data cut april 2023, median opfølgningstid 17,5 måneder (spredning 1,2 – 25,6 måneder)

Alvorlige uønskede hændelser	
Periode: Exa-cel-infusion til 24 mdr.	
Evaluerede patienter	43
Patienter med hvilken som helst SAE	■
Galdesten	■
Lungebetændelse	■
Mavesmerter	■
Forstoppelse	■
Feber	■
Mavesmerter, øvre del af maven	■
Brystsmerter – ikke relateret til hjertet	■
Smerter i svælget	■
Smerter	■
Sepsis	■
Seglcelleanæmi med kriser	■

EMA har vurderet, at ingen patienter med SCD havde alvorlige bivirkninger, der kunne tilskrives exa-cel. Dette skyldes, at de observerede AE var i overensstemmelse med dem,



der forventes ved myeloablative konditionering med busulfan og HSCT efter mobilisering og aferese, bl.a. lungebetændelse, feber og smerter.

Efter CLIMB-121 kunne patienterne overgå til CLIMB-131. Ved data-cuttet i april 2023 var 13 patienter overgået til dette studie. Ingen dødsfald er observeret i CLIMB-131, lige som der heller ikke er observeret nogen hændelser relateret til sekundære maligniteter eller nye hæmatologiske sygdomme. Infertilitet må påregnes efter behandling med busulfan, hvorfor forsøg på fertilitetsbevarende behandling bør tilbydes, dvs. sæddeponering eller kryopræservering af ovarie-væv. Hos drenge før pubertet kan eksperimentel kryopræservering af testikelvæv tilbydes.

2.5.2 Sikkerhed af SoC

Jernkelerende behandling

Bivirkninger ved jernkelering er en væsentlig årsag til dårlig compliance til behandlingen. Desfeasirox er forbundet med en høj frekvens af gastrointestinale bivirkninger, derudover hovedpine, kløe, kreatininstigning, proteinuri, forhøjede leverenzymers og neutropeni.

Blodtransfusion

Der er flere risici forbundet med blodtransfusioner. Der er risiko for immunisering (se afsnit 1.3.2.1), forsinket hæmolytisk transfusionsreaktion, jernophobning og infektioner [51]. Ved fast udskiftningstransfusioner har nogle patienter brug for at få indopereret veneporte, hvilket kan indebære en risiko for infektion [52]. Risikoen for immunisering menes at stige med mængden af modtaget donorblod, og forekomsten af immunisering er blevet rapporteret til mellem 5-75% blandt SCD-patienter [53].

HU

HU, som er myelosuppressivt, har været anbefalet i internationale guidelines i mere end 10 år, men man kender fortsat ikke det fulde billede af langtidskonsekvenserne af behandlingen. Det vides således ikke, om der kan opstå andre maligniteter relateret til behandlingen, men indtil videre findes der ingen sikker evidens for, at anvendelse af HU medfører en sådan risiko. Der findes kun få case-reports på myelodysplasi og akut leukæmi. Der er også tvivl om, hvorvidt HU resulterer i dårlig sædkvalitet, men data kan hverken af- eller bekræfte dette. HU kan resultere i hæmatologisk toksicitet, såsom neutropeni. HU er også kendt for at give bensår i patienter med myeloproliferative sygdomme, men forekomsten i SCD er uvis [30].

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet mener, at vurdering af behandlingens sikkerhed er særligt relevant, da genredigeringen forventes at være permanent uden mulighed for at stoppe eller fortryde behandlingen samt dennes positive så vel som negative effekter.

Neutrofil engraftment opnås efter ■ dage (median), hvilket stemmer godt overens med den tid, det tager før HbF-niveauet begynder at stige hos patienterne. Medicinerådet mener, at den neutrofile engraftment indtræder lidt sent sammenlignet med erfaringerne fra HSCT, men det kan muligvis tilskrives en høj busulfan-dosis, grundsygdom, og at det er forsøgspersonernes egen marv, der skal komme sig. Det



vurderes ikke at være bekymrende, og perioden frem til engraftment (peni-perioden) kan håndteres med støttebehandling.

Alle patienter oplevede en uønsket hændelse i løbet af studieperioden, og ■■■ % oplevede en hændelse af grad 3 eller derover. ■■■ % oplevede en alvorlig uønsket hændelse inden exa-cel-infusionen, og ■■■ % oplevede en alvorlig uønsket hændelse efter exa-cel infusion. Risikoen for sekundær malignitet ved behandling med busulfan er estimeret til under 1 % [54].

En sammenligning af exa-cels sikkerhed med sikkerheden ved nuværende standardbehandling er relevant, men der foreligger ikke tilstrækkelig data til en sammenligning. Nuværende standardbehandling er forbundet med bivirkninger og uvished om langtidssikkerhed. Risikoen for immunisering er også relevant, idet det på sigt kan betyde, at patienten ikke længere kan tilbydes transfusioner.

Vurdering af exa-cels sikkerhed baserer sig på et spinkelt datagrundlag og skal tolkes med forbehold. Derudover er exa-cel baseret på en ny teknologi, som der er meget begrænsede erfaringer med, og derfor kan det ikke udelukkes, at der med tiden kan opstå hidtil usete bivirkninger. Baseret på nuværende datagrundlag, vurderer Medicinrådet, at der er flere alvorlige bivirkninger forbundet med behandlingsforløbet inkl. forbehandling og exa-cel-infusion. Idet de rapporterede AE og SAE repræsenterer bivirkningsprofilen ved HSCT, vurderer Medicinrådet, at sikkerhedsprofilen ved exa-cel-behandling domineres af busulfanbehandlingen, som bl.a. kan medføre infertilitet. Baseret på ovenstående mener Medicinrådet, at behandling med exa-cel (inkl. busulfan) bør overvejes nøje af behandler og patient, da det potentielt kan resultere i mange, alvorlige bivirkninger, deriblandt en risiko for infertilitet. Exa-cel er baseret på en ny teknologi, som der er meget begrænsede erfaringer med, og derfor kan det ikke udelukkes, at der med tiden kan opstå hidtil usete bivirkninger.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen af exa-cel er primært baseret på data fra et ublindet, ukontrolleret design, CLIMB SCD-121. Ansøger har indsendt tre komparative analyser (uforankret MAIC) baseret på VOC-relaterede effektmål. Medicinrådet har vurderet, at MAIC-analyserne ikke bidrager med en meningsfuld indirekte sammenligning mellem exa-cel og SoC, da de tre studier, som analyserne er baseret på, benytter en standardbehandling, som er af markant lavere kvalitet end SoC i dansk klinisk praksis. Således er der ingen data, som repræsenterer effekt og sikkerhed af SoC i dansk klinisk praksis, og nærværende vurdering baserer sig udelukkende på udvalgte ukontrollerede effektmål fra CLIMB SCD-121, hvilket naturligvis udgør en usikkerhed.

Der er en betydelig forskel i baselinekarakteristika mellem studiepopulationen og den danske population mht. antal enheder af pakkede røde blodceller pr. år, VOC-relaterede karakteristika og andelen i HU-behandling. Medicinrådet vurderer, at disse forskelle er et resultat af, at standardbehandlingen i Danmark er af meget høj kvalitet, hvilket betyder at de danske patienter oplever færre VOC og dermed færre akutte smerter.



Medicinrådet mener ikke, at det lavere antal af VOC indikerer, at de danske kandidater har mindre udtalt grad af SCD end studiepopulationen, og der er ikke grund til at tro, at de danske patienter vil reagere betydeligt anderledes på behandlingen end studiepopulationen. Medicinrådet vurderer, at de beskrevne forskelle behæfter vurderingen af den kliniske merværdi af exa-cel sammenlignet med SoC med stor usikkerhed. Der er risiko for, at effekten af exa-cel ift. SoC i dansk klinisk praksis overestimeres, hvis baseline for populationen i CLIMB SCD-121 betragtes som et udtryk for SoC.

En anden usikkerhed består i, at der endnu er et sparsomt datagrundlag for exa-cels langtidseffekter og -sikkerhed. Dette er særligt centralt, da exa-cel er en genterapi, som består af en enkelt administration med forventet permanent genredigering til følge. Efterfølgende kan behandlingen og effekten deraf således ikke stoppes. Det betyder også, at man i værste fald risikerer, at patienten ikke får den ønskede langtids effekt, men stadig oplever langsigtede bivirkninger. Det er naturligvis også meget relevant for vurderingen af exa-cels omkostningseffektivitet, at antagelsen for en livslang effekt er baseret på data med en maksimal opfølgningstid på ca. fem år. Dette skal vurderes i forhold til, at den danske SoC må forventes at være belastende for patienterne, omkostningstung samt potentient medfører langtidsbivirkninger. Derudover er der risiko for immunisering, hvilket i værste fald kan forsinke eller umuliggøre transfusionsbehandling permanent.

2.7 Andre forhold

Medicinrådet understreger, at vurderingen af exa-cel bygger på et begrænset datagrundlag, og at det på nuværende tidspunkt ikke kan konkluderes, hvordan langtidseffekt og -sikkerhed af behandlingen er. Dette er særligt centralt, da exa-cel er en genterapi, og at behandlingen ikke kan trækkes tilbage eller stoppes efter infusionen.

2.7.1 Patientinformation

Det er vigtigt, at patienterne/omsorgspersoner bliver grundigt informeret om fordele og risici ved exa-cel-behandling, samt om at der er begrænsede oplysninger om langtidsvirkningerne.

Ifølge EMA's betingelser skal patienten bl.a. informeres om følgende:

- Hvordan den potentielle risiko for forsinket trombocyt engraftment og mislykket neutrofil engraftment kan genkendes og minimeres, herunder behovet for regelmæssig overvågning af trombocytter og neutrofiler med regelmæssige blodprøver, indtil de er vendt tilbage til et sikkert niveau.
- Der er en teoretisk risiko for genredigeringsrelateret onkogenese, og derfor behov for at overvåge årligt.
- Der vil blive infunderet umodificerede nødceller i tilfælde af mislykket neutrofil engraftment efter behandling med exa-cel, og patienten vil i så fald ikke drage fordel af exa-cel, men vil stadig være udsat for mulige langsigtede risici.



- Anbefaling om at søge lægehjælp ved tegn på et lavt niveau af trombocytter: svær hovedpine, unormale blå mærker, langvarig blødning eller blødning uden skade (såsom næseblod, blødning fra tandkød, blod i urin, afføring eller opkast eller ophostning af blod).
- Anbefaling om at søge lægehjælp ved tegn på et lavt antal hvide blodlegemer: feber, kulderystelser eller infektioner.
- Da blodkræft er en teoretisk risiko, rådgives om at søge lægehjælp ved tegn på blodkræft såsom træthed, uforklarlig feber, nattesved, uforklarligt vægttab, hyppige infektioner, åndenød eller hævede lymfekirtler.
- Patienten vil få udleveret et patientkort, der skal vises til en læge eller sygeplejerske, når de er hos lægen.
- Der er begrænsede oplysninger om langtidsvirkninger ved exa-cel, og det er vigtigt at indgå i det registerbaserede studie for langvarig overvågning i 15 år.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er udfordret af to vigtige problemstillinger. Dels afspejler datagrundlaget bag nuværende standardbehandling (SoC) ikke retvisende dansk klinisk praksis, og dels estimeres effekten af exa-cel på baggrund af effektmålet VOC, som den primære markør for kurering, der samtidigt er tæt knyttet til modellering af dødelighed, livskvalitet og komplikationsrater. Som beskrevet i den kliniske gennemgang, så kan VOC ikke direkte benyttes til at vurdere sværhedsgraden af SCD, eller graden af komorbiditeter. Derudover er der ikke, på nuværende tidspunkt, effektmål, som kan benyttes til at vurdere, om exa-cel kan standse eller vende forekomsten og udviklingen af komorbiditeter.

Analysens begrænsninger gør, at Medicinrådet har præsenteret to scenarier i stedet for én hovedanalyse.

Det ene scenarie er en cost-utility analyse, som baseres på antagelsen om, at patienter, der bliver VOC-frie efter behandling med exa-cel er kurerede. I dette scenarie er exa-cel bedre end nuværende SoC, og VOC anvendes som eneste effektmål som udtryk for kurering.

Det andet scenarie er en omkostningsanalyse, som bør ses som et relevant supplement til cost-utility analysen. Omkostningsanalysen illustrerer en situation, hvor effekten af exa-cel og nuværende dansk SoC er klinisk ligeværdige. Dette illustrerer ikke et realistisk scenarie, idet exa-cel viser markante forbedringer på alle effektmål i CLIMB SCD-121 sammenlignet med baseline (ikke dansk SoC), samt at patienterne ikke har haft brug for HU og blodtransfusioner efter exa-cel. Scenariet forholder sig heller ikke til den værdi, som patienten må forventes at opleve, ved at være uafhængig af behandling med SoC. I denne analyse sammenlignes omkostningerne relateret til behandling med exa-cel



overfor løbende SoC (udskiftningstransfusioner, jernkelerende behandling og hydroxyurea).

I vurderingsrapporten gennemgås primært forholdene vedrørende Medicinrådets cost-utility-analyse. Break-even-analysen er baseret på en række af de forhold som gennemgås for cost-utility-analysen og fremstår med separat resultatafsnit i 3.8.2.

3.1 Cost-utility-analyse

Analysen er en Markov-model og estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med exa-cel sammenlignet med nuværende behandling, bestående primært af HU, udskiftningstransfusioner og jernkelering (SoC).

Analysen er bl.a. baseret på CLIMB SCD-121-studiet, hvorfra ansøger har anvendt data vedrørende andelen af behandlede og succesraten for exa-cel.

Præmissen for scenariet er, at der er tiltro til exa-cels kurative potentiale, vurderet på en VOC-fri periode på mindst 12 måneder sammenhængende måneder (VF12). I denne analyse modelleres derfor på baggrund af en effektforskel imellem exa-cel og SoC, som i overvejende grad baserer sig på ansøgers antagelser.

3.2 Break-even-analyse

Det andet scenarie er en omkostningsanalyse der sammenligner behandlingsomkostningerne knyttet til exa-cel med løbende behandling med SoC (udskiftningstransfusioner, jernkelerende præparater og hydroxyurea), i hele patientens liv. Analysen har til formål at undersøge hvornår de to kurver krydser hinanden. Medicinrådet understreger, at scenariet er konservativt, da exa-cel viser markante forbedringer på alle effektmål i CLIMB SCD-121 sammenlignet med baseline (ikke dansk SoC), og at patienterne ikke har haft brug for HU og blodtransfusioner efter exa-cel.

3.3 Analyseperspektiv

Ansøger anvender i sin cost-utility-analyse et begrænset samfundsperspektiv, svarende til rammerne beskrevet i Medicinrådets metodevejledning, og foretager analysen over en livstidshorisont som i modellen svarer til 78 år. I CLIMB SCD-121 var gennemsnitsalderen for patientpopulationen 22,2 år.



Ansøger anvender en diskonteringsrente på 3,5 % i hele modellens tidshorisont, og inkluderer samtidigt et scenarie hvor diskonteringsrenten er 1,5 % i hele tidshorisonten, med argumentet om, at det er relevant at anvende en lavere diskonteringsrente for f.eks. genterapier, hvor omkostningerne ligger i år 1. Da hovedparten af omkostningerne til behandlingen finder sted i modellens begyndelse, mens effekterne opnås senere i forløbet, vil en højere diskonteringsrate ikke påvirke omkostningerne, men derimod få betydning for hvor stor en effekt der opnås over tid.

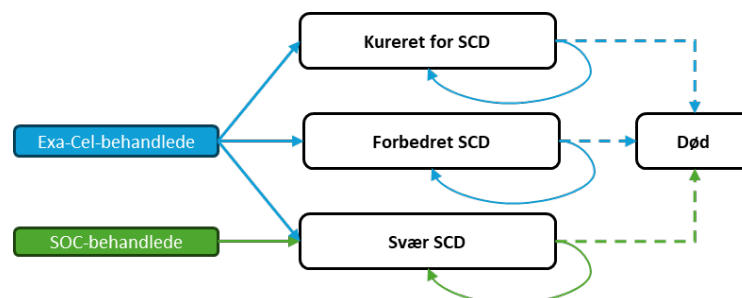
Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet anvender overordnet set ansøgers analyseperspektiv, idet det stemmer overens med Medicinerådets metodevejledning. Diskonteringsrenten fastholdes til 3,5 % i hele tidshorisonten, jf. Medicinerådets metodevejledning.

Medicinerådet vurderer, efter dialog med både ansøger og fagudvalg, at det er rimeligt at antage samme effekt- og sikkerhedsprofil for behandling af 12-årige (jf. indikation) som 22-årige (jf. CLIMB SCD-121), og at det er meningsfuldt at afspejle betydningen af behandlingsstart for denne population i vurderingsrapporten. Der er en klinisk forventning om, at behandlingen med exa-cel indledningsvist vil blive tilbudt patienter med en gennemsnitlig alder, som matcher alderen i CLIMB SCD-121, men at der med tiden vil ske et skift hen imod yngre patienter, svarende til indikationens nedre aldersgrænse på 12 år. Medicinerådet beholder derfor gennemsnitsalderen på 22,2 år i sin cost-utility-analyse, og præsenterer derudover en følsomhedsanalyse, hvor gennemsnitsalderen ved behandlingsopstart matcher aldersgrænsen på 12 år jf. indikationens nedre aldersgrænse. Tidspunktet for behandlingsstart har begrænset betydning for analysens resultat.

3.4 Cost-utility-model

Ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en Markov-model og har til formål at afspejle exa-cels evne til at reducere antallet af VOC'er og sygdomsrelaterede komplikationer, og dermed også til at reducere behovet for HU, udskiftningstransfusion og jernkelering (SoC). Modellen består af fire helbredsstadier, se Figur 10, og har en cykluslængde på én måned. Der anvendes *half-cycle correction*.



Figur 10. Ansøgers sundhedsøkonomiske model, figur modificeret af Medicinerådet.

I modellen indtræder alle patienter i helbredsstadiet svær SCD, hvor de oplever jævnlige VOC og har behov for kontinuerlig behandling med HU, blod og jern. Transitionssandsynligheder imellem de forskellige stadier er baseret på CLIMB SCD-121.



SoC-behandlede antages i mangel på kurativ behandling at forblive i svær SCD-stadiet, indtil de overgår til det opsamlende stadiet død. Exa-cel-behandlede antages at kunne overgå fra stadiet svær SCD til stadiet kureret SCD, forbedret SCD eller det opsamlende stadiet død. I ansøgers analyse overgår ingen patienter fra svær SCD-stadie til det forbedrede SCD-stadie, baseret på data fra CLIMB SCD-121.

Modellen inkluderer bl.a. effekten af ændringer i en række akutte og kroniske komplikationer relateret til SCD. De kroniske komplikationer dækker over kronisk nyresvigt, hypertension, avaskulær nekrose, hjertesvigt, nedsat kognitiv funktion, senfølger af slagtilfælde, retinopati og leverkomplikationer. Kroniske komplikationer er i sagens natur permanente, og da ansøger ikke har dokumentation for, hvordan flere kroniske komplikationer indvirker på hinanden ift. overordnet dødelighed, modelleres de enkeltvis. En patient kan derfor erhverve flere kroniske komplikationer med kumulativ effekt på dødelighed, omkostninger og effekter. De akutte komplikationer dækker over slagtilfælde, akut koronarsyndrom, akutte infektioner, akut nyresvigt eller -infarkt, galdesten, blodprop i lungerne og sår på benene. Akutte komplikationer indgår i modellen i én cyklus' varighed.

Kun de patienter i exa-cel-armen, der i CLIMB SCD-121 modtog exa-cel er inkluderet i den modellerede kohorte. Det betyder, at patienter, der har trukket sig før infusion i CLIMB SCD-121, ikke indgår i modellen (18,9 % af populationen). Omkostninger til præ-mobilisering, mobilisering og aferese for de ekskluderede patienter er dog medregnet i modellen. Endelig anvender ansøger sin MAIC-analyse som udgangspunkt for estimering af andel kurerede patienter.

3.4.1 Vaso-okklusive kriser (VOC)

Modellens primære effektmål, VOC, driver bl.a. mortalitetsraten hos patienter, der oplever VOC; fald i nytteværdier for de VOC-relaterede komplikationer samt omkostninger til udskiftningstransfusion, jernkelerende behandling og patientomkostninger. I ansøgers analyse er den gennemsnitlige VOC-rate pr. år baseret på data fra CLIMB-SCD-121, hvor patienterne oplevede ■ VOC årligt. Værdien er baseret på definitionen af VOC fra CLIMB SCD-121, se evt. afsnit 2.2.5.

3.4.2 Mortalitetsrater

Mortalitetsraterne er i modellen delt i tre kohorter afhængigt af antallet af årlige VOC, jf. Tabel 15. Mortalitetsraterne påvirkes foruden den aldersspecifikke dødelighed også af andelen af akutte og kroniske komplikationer for SoC-behandlede.

Tabel 15. Mortalitetsrater på tværs af de tre kohorter i ansøgers analyse

Aldersgruppe	SMR for Svær SCD (≥ 2 VOC/år)	SMR for Forbedret SCD (< 2 VOC/år)	SMR for Kureret SCD (0 VOC/år)
Alder: 13-18 år	■	■	■
Alder 19-35 år	■	■	■



Alder 35+ [redacted] [redacted] [redacted]

Ansøger antager i sin analyse, at mortalitetsraten (SMR) for det kurerede SCD-stadie er [redacted], men har muliggjort en analyse baseret på en SMR på [redacted] for kurerede patienter. Ansøger argumenterer for, at det repræsenterer, at der efter behandling med exa-cel fortsat er en lille overdødelighed hos de behandlede, relativt til baggrundsbefolkningen. En SMR på [redacted] bliver dermed et udtryk for, at exa-cel ikke forventes at rette op på eksisterende komplikationer patienterne har erhvervet sig.

3.4.3 Komplikationsrater

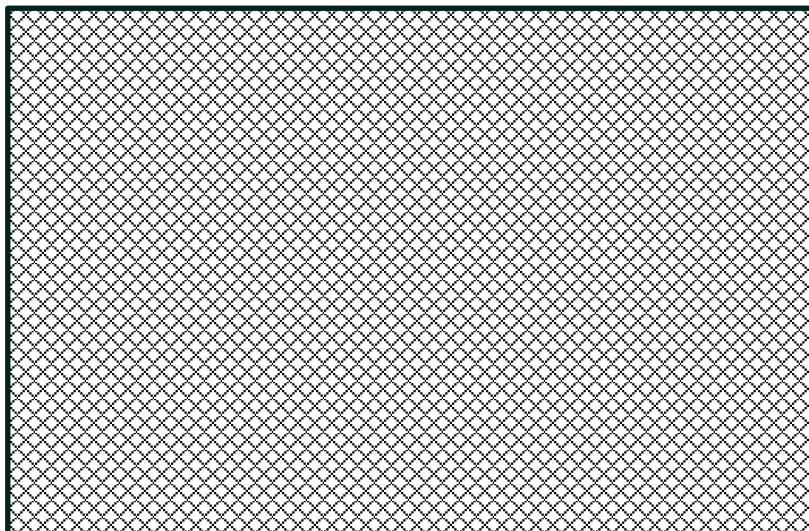
Akutte og kroniske komplikationsrater er i modellen baseret på de samme tre kohorter som beskrevet i afsnit 3.2.2, og raterne er derfor påvirkede af antallet af årlige VOC. Ansøger har omregnet til månedlige rater i modellen. For patienter i kohorten *Kureret SCD* antager ansøger [redacted] risiko for at opleve en akut eller kronisk komplikation. Raterne i de to resterende kohorter er baseret på et

[redacted] En nærmere gennemgang af de enkelte komplikationsrater kan findes i ansøgningens appendiks J.2 – Transition Probabilities.

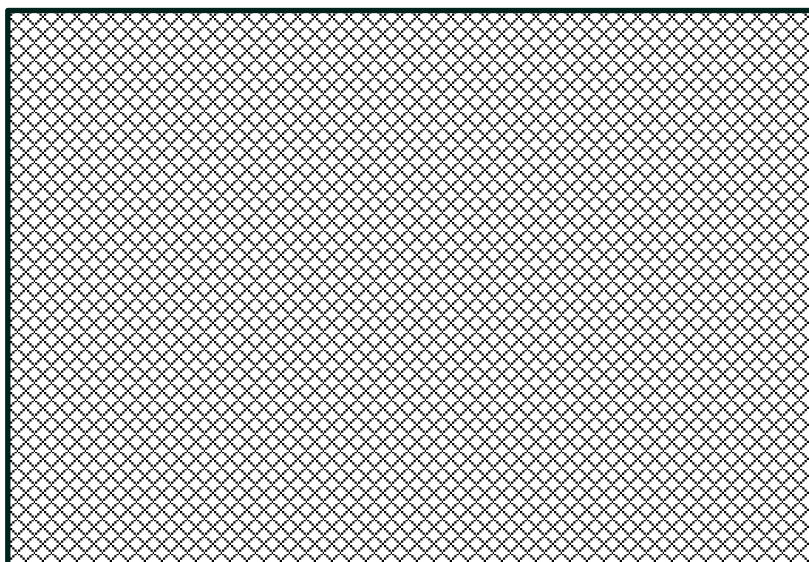
3.4.4 Modellens output

Figur 11 og Figur 12 viser fordelingen af patienter i hvert helbredsstadie over tid for hhv. exa-cel-armen og SoC-armen i Medicinrådets cost-utility-analyse.

Fordelingen er baseret på seneste data-cut fra CLIMB SCD-121 i marts 2024, hvor 33 af 39 forsøgspersoner i PES (84,6 %) opnåede VF12 uden efterfølgende VOC. Medicinrådet ser bort fra den indirekte sammenligning (MAIC), jf. vurderingen af ansøgers analysemetode i afsnit 2.2.6, og forholder sig i stedet til data vedrørende VF12, uddybet i afsnit 2.4.1.



Figur 11. Fordeling af patienter i hvert helbredsstadie i modellens tidshorisont for patienter i exa-cel-armen. X-aksen angiver tid i år fra behandlingsstart (22,2 år).



Figur 12. Fordeling af patienter i hvert helbredsstadie i modellens tidshorisont for patienter i SoC-armen. X-aksen angiver tid i år fra behandlingsstart (22,2 år).

Tabel 16 viser de modellerede gennemsnitlige varigheder i Medicinrådets analyse. Tabellen afspejler, at exa-cel-behandlede i gennemsnit lever ca. ■■■ år relativt til SoC-behandlede, som gennemsnitligt lever ca. ■■■ år.

Tabel 16. Modelleret gennemsnitlig varighed af tid i helbredsstadierne

Behandling	Total tid i live [år]	Tid i stadiet kureret [år]	Tid i forbedret [år]	Tid i svær SCD [år]	Tid i stadiet død [år]
Exa-cel	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
SoC	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Patienter indtræder i modellen i en alder af 22,2 år. Total tid i live = 22,2 + tid i stadiet kureret, forbedret og svær SCD. Modellens tidshorisont er 78 år. SCD; seglcellesygdom.



Medicinrådets vurdering af model

At VOC spiller ind på visse komplikationer i ansøgers model er klinisk meningsfuldt, men Medicinrådet finder det, på baggrund af CLIMB SCD-121, tvivlsomt, i hvilket omfang ændringer i VOC er et godt surrogatmål for ændringer i patienternes sygdomsbyrde og livskvalitet i forbindelse med behandling med exa-cel.

En anden relevant begrænsning ved modellens brug af VOC er, at raten for VOC er konstant i hele modellens tidshorisont. Dermed er patienternes behov for behandling med SoC også uændret. Når mortaliteten stiger i relation til stigninger i VOC-frekvensen, er det nærliggende at antage, at patienter med en høj VOC-frekvens ved baseline også har større sandsynlighed for at dø i modellens tidshorisont, hvilket dermed burde skifte fordelingen på tværs af patienternes VOC-frekvens mod en population med lavere VOC-rate end ved baseline. Konsekvensen er, at omkostninger og effekter knyttet til VOC risikerer at blive overestimerede for SoC-behandlede. Samlet set udfordrer brugen af VOC anvendeligheden af ansøgers model som et redskab til beslutningsstøtte, og Medicinrådet understreger, at det afføder en betydelig og ikke kvantificerbar usikkerhed omkring analysens ICER-estimat.

Definitionen af VOC varierer, både på tværs af studier, der undersøger VOC, og på tværs af forskellige sundhedssystemer. Jo bedre SoC-behandling en SCD-patient modtager, jo mindre sandsynlighed er der for at opleve en VOC, som er behandlings- eller indlæggelseskrævende. Medicinrådet vurderer, at danske SCD-patienter modtager en SoC-behandling, der er bedre end i en række andre lande, som bl.a. har været grundlaget for de *burden of illness*-studier, som udgør grundlaget for ansøgers modellering af SoC-armen. Konsekvensen er, at SoC-armen ikke repræsenterer den danske population, bl.a. fordi behandling med blod og HU er lavere i studierne, og at antallet af VOC er højere. Derudover har Medicinrådet kun i begrænset omfang kendskab til omfanget og typen af blodtransfusioner inden studieperioden for exa-cel-behandlede i CLIMB SCD-121, og ingen kendskab til den forudgående behandling for patienterne, der udgør datagrundlaget for SoC-armen. Konsekvensen er, at det ikke er muligt for Medicinrådet at vurdere, i hvor høj grad patienterne i begge behandlingsarme har modtaget behandling, der svarer til dansk klinisk praksis, hvilket skaber usikkerhed om exa-cels faktiske effekt i den danske population. Læs mere om dette i afsnit 2.2.6, 2.3.1 og 2.3.3

Fordi Medicinrådet vurderer, at der er afgørende ubekendte ved det samlede kliniske vurderingsgrundlag, som ansøgers model baserer sig på, vælger Medicinrådet at præsentere en særskilt scenarie-analyse, hvor effekten af exa-cel og udskiftningstransfusioner antages ligeværdige, og hvor tidspunktet for *break-even* mellem omkostningerne til exa-cel og gentagne udskiftningstransfusioner sammenlignes. Sammenligningen fremstiller SoC meget konservativt, og skal derfor tolkes med stor forsigtighed, da der er en række omkostninger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse, som ikke indgår i opgørelsen.

Ansøger har valgt at præsentere en sundhedsøkonomisk analyse baseret på en Markov-model. En sådan er per definition ikke i stand til at lagre (huske) det enkelte patientforløb. Det begrænser yderligere modellens anvendelighed, fordi patienthistorikken har stor betydning for det efterfølgende patientforløb. Markov-



modellen er med andre ord et forsimplet modelleringsværktøj til en meget kompleks sygdom med meget individuelle patientforløb.

Ansøger har leveret to scenarier for modelleringen af dødeligheden i det kurerede stadie. Medicinrådet anerkender, at det er klinisk meningsfyldt at forvente, at exa-cel-behandlede patienter fortsat kan være påvirkede af de sygdomskomplikationer, som de pådrog sig før behandling. Dermed giver en SMR på [REDACTED] klinisk set bedre mening end en SMR på [REDACTED]. Medicinrådet vurderer, at danske patienter med SCD har en middellevealder, som ligger et sted imellem 40 og 67 år (se afsnit 1.2.2). Dette estimat gælder for hele patientgruppen - både patienter i fast udskiftningstransfusion og patienter, der kun modtager simpel blodtransfusionsbehandling i akutte tilfælde. Medicinrådet finder det meningsfuldt at afspejle uvisheden vedr. middellevetid i en følsomhedsanalyse, hvor mortalitetsraten for svær SCD-stadiet varieres således at gennemsnitsalderen for patienter i SoC-armen er hhv. 40 år og 67 år, svarende til erfaringerne fra dansk klinisk praksis.

Endelig er tiltroen til modellens resultater i høj grad afhængig af tiltroen til langtidseffekterne og -bivirkningerne forbundet med exa-cel. På det eksisterende datagrundlag er det ikke muligt at konkludere, hvilken langsigtet effekt og bivirkningsprofil exa-cel-behandlede patienter vil opleve, og usikkerheden omkring analysens resultat kan derfor påvirke resultatet i begge retninger.

3.5 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

3.5.1 Estimering af nytteværdi

I CLIMB SCD-121 blev data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet indsamlet via EQ-5D-5L-spørgeskemaet, jf. afsnit **Fejl! Bogmærke er ikke defineret.** 2.4.5. Resultaterne fra studiet er præsenteret i Tabel 17 og viser, at HRQOL ved baseline var [REDACTED] (CI: [REDACTED]), og at niveauet efter 2 års opfølgning var ændret til [REDACTED] (CI: [REDACTED]) for exa-cel-behandlede (svarende til det kurerede stadie). Niveauet for den danske baggrundsbefolkning er ca. 0,9.

Tabel 17. Helbredsrelateret livskvalitet målt med EQ-5D-5L i CLIMB SCD-121

	Exa-cel		SOC		Forskel
	N	Gennemsnit (SE)	N	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI) p-værdi
Baseline	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1 år (ændring fra baseline)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1½ år (ændring fra baseline)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2 år (ændring fra baseline)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Ansøgers EQ-5D-5L-livskvalitetsdata fra CLIMB SCD-121 danner grundlaget for estimeringen af nytteværdier i analysen. Data er alders- og præferencevægtjusteret jf. Medicinrådets metodevejledning. Ansøger argumenterer for, at nytteværdien på [REDACTED] svarer til ukompliceret SCD (SCD uden tilknyttede akutte eller kroniske komplikationer). Hertil tillægger ansøger løbende fald i nytteværdi som konsekvens af de akutte og kroniske komplikationer som opleves og erhverves igennem tidshorisonten. Faldene er nærmere beskrevet i næste afsnit.

3.5.2 Litteraturbaseret estimering af fald i nytteværdi

Ansøger har inkluderet en række fald i nytteværdi som følge af især VOC og SCD-relaterede akutte og kroniske komplikationer, men inddrager også fald relateret til behandling med exa-cel samt infertilitet. Alle fald i nytteværdier stammer fra studier og cost-utility-analyser, som ikke har direkte relation til CLIMB SCD-121.

Fald i nytteværdi associeret med infertilitet stammer fra et studie gennemført med en Hollandsk population, hvor nytteværdier forbundet med infertilitet blev undersøgt. Ansøger har i sin model anvendt et fald i nytteværdi svarende til forskellen mellem nytteværdien, der blev rapporteret for den generelle befolkning (0,78) og primær infertilitet (0,73). Ansøger tillægger, på baggrund af Matza et al., et fald i nytteværdi på 0,11 som resultat af behandling med exa-cel samt et fald i nytteværdi på 0,4 forårsaget af graft-fejl, baseret på O'Brien and Hankins et al. [56,57].

En samlet opgørelse af de forhold, som ansøger forventer påvirker livskvaliteten ses i Tabel 18.

Tabel 18. Oversigt over inkluderede fald i nytteværdi i ansøgers analyse

	Resultater [95 % CI, SD]	Måle- instrument	Præference- vægt	Kilde/kommentar
Fald i nytteværdi, behandling med Exa-cel				
Behandling med Exa-cel	-0,11	EQ-5D-3L	UK	Matza et al 2020 [56]
Graft-fejl (påvirker I transplantationsår et)	-0,4	EQ-5D-3L	UK	O'Brien and Hankins 2009 [57]
Fald i nytteværdi, infertilitet				
Infertilitet	-0,06	EQ-5D-3L	UK	Krol 2019 [58]
Fald i nytteværdi, akutte komplikationer				
VOC	-0,18	EQ-5D-3L	UK	NICE Crizanlizumab STA [59]



	Resultater [95 % CI, SD]	Måle- instrument	Præference- vægt	Kilde/kommentar
Akut bryst- syndrom	-0,56	EQ-5D-3L	UK	Lloyd 2007 [60]
Slagtilfælde	-0,57	EQ-5D-3L	UK	Jiao 2022 [61]
Akut nyreskade	-0,14	EQ-5D-3L	UK	Bradt 2020 (ICER SCD rapport) [62]
Lungeemboli	-0,05	EQ-5D-3L	UK	Ojelabi 2019 (generelle komplikationer) [63]
Akut infektion	-0,16	EQ-5D-3L	UK	Drabinski 2001 [64]
Galdesten	-0,12	EQ-5D-3L	UK	NICE CG188 [65]
Bensår	-0,11	EQ-5D-3L	UK	Michaels 2009 [66]
Fald i nytteværdi, kroniske komplikationer				
Pulmonal hypertension	-0,21	EQ-5D-3L	UK	Keogh 2007 [67]
Kronisk nyresygdom	-0,14	EQ-5D-3L	UK	Bradt 2020 (ICER SCD report)[62]
Avaskulær nekrose	-0,05	EQ-5D-3L	UK	Ojelabi 2019 (generelle komplikationer) [63]
Senfølger af slagtilfælde	-0,13	EQ-5D-3L	UK	Cherry 2012 [68]
Nedsat kognitiv funktion	-0,05	EQ-5D-3L	UK	Stites 2018 [69]
Retinopati	-0,05	EQ-5D-3L	UK	Ojelabi 2019 (general complications) [63]
Hjertesvigt	-0,12	EQ-5D-3L	UK	Bradt 2020 (ICER SCD rapport) [62]
Leversygdom	-0,05	EQ-5D-3L	UK	Ojelabi 2019 (generelle komplikationer) [63]

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet anvender ansøgers data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet fra CLIMB SCD-121 som udgangspunkt for estimering af nytteværdier i analysen.

Generelt er ansøgers tilgang til estimering af fald i nytteværdier udfordret af, at der indgår mange enkeltværdier med ophav i studier hvis baselinekarakteristika og tilgang til



dataindsamling varierer. Det indebærer en bl.a. en høj risiko for, at forskelle i studiedesigns giver forskellige forudsætninger for resultaterne.

For de konkrete estimerede fald i nytteværdi bemærker Medicinrådet, at faldet relateret til infertilitet er mindre end en række andre fald i nytteværdi, hvilket ikke hænger sammen med den kliniske opfattelse af virkeligheden, hvor denne faktor vejer tungt i beslutningsgrundlaget for mange, både før og efter infertiliteten indtræder ifm. behandlingsforløbet. Endelig har ansøger valgt at inkludere fald i nytteværdi relateret både til VOC og til akut brystsyndrom, hvilket Medicinrådet vurderer udgør en risiko for dobbelttælling, da akut brystsyndrom er en del af definitionen af en VOC. Medicinrådet ekskluderer derfor det VOC-relaterede fald i nytteværdi og beholder de diagnosespecifikke fald i nytteværdi. Dette er i tråd med Medicinrådets metode i afsnit 3.4.7 vedr. komplikationsomkostninger.

Samlet set vurderer Medicinrådet at forholdene omkring fald i nytteværdi er behæftede med store usikkerheder vedrørende dels validiteten af de anvendte værdier, og varigheden af dem. Medicinrådet finder det nødvendigt at afspejle påvirkningen på cost-utility-analysens resultat i en følsomhedsanalyse. Specifikt varierer Medicinrådet alle fald i nytteværdi med +/- 20 % for alle akutte og kroniske komplikationer.

3.6 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, patientomkostninger samt omkostninger til komplikationer relateret til sygdommen.

For exa-cel er det fra et omkostningsperspektiv altovervejende lægemiddelprisen og fraværet af komplikationer der er drivende for resultaterne af ansøgers analyse. For SoC-behandlede fordeler de mest betydende omkostninger sig over omkostninger til akutte og kroniske komplikationer, samt blod- og jernbehandling.

3.6.1 Lægemiddelomkostninger til exa-cel

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for exa-cel og SoC som beskrevet i hhv. afsnit 1.3 og 1.4, og inkluderer ikke lægemiddelspild forbundet med mobiliseringsomkostninger, myeloablationsomkostninger og jernkellering. Muligheden for at medregne lægemiddelspild er dog indbygget i modellen.

For vægtbaserede lægemidler anvender ansøger data fra Health Survey for England 2019, hvor den britiske baggrundsbefolknings vægt estimeres for alle aldre imellem 0-100 år [70]. Ansøger justerer efterfølgende vægten i aldersgrupperne med en faktor 0,9 på baggrund af en klinisk ekspertvurdering, som udtryk for forskellen mellem patienter med SCD og den engelske baggrundsbefolkning. Resultatet er en gennemsnitlig kropsvægt på 65 kg.



Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger til exa-cel

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger, men udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 19.

Medicinrådet er enig i ansøgers tilgang til spild, idet hverken blodbank eller behandlende klinikere vurderer, at det er en faktor i daglig praksis.

Ansøgers tilgang til beregning af gennemsnitsvægt vurderes at være rimelig, men kan være udfordret af, at patienterne i dansk klinisk praksis ofte er repræsenteret ved en overvægt af patienter med anden etnisk herkomst og dermed også en usikkerhed i forhold til, hvor godt vægtkurverne fra den britiske befolkning kan bruges som udgangspunkt for en justering af patientpopulationen. Kropsvægt har minimal betydning for analysens resultat.

Tabel 19. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets analyser (februar, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Exa-cel	3 x 10 ⁶ CD34+ celler/kg (minimumsdosis)	Ikke relevant	■	Amgro

3.6.2 Lægemiddelomkostninger til SoC og anden medicinering

Ansøger medregner omkostninger til SoC (udskiftningstransfusion og jernkatering) samt transplantationsrelaterede omkostninger (medicin, som gives sideløbende med exa-cel transplantationen).

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af AIP.

Transplantationsrelaterede omkostninger dækker over plerixafor ifm. mobilisering forud for transplantation med Exa-cel, samt over busulfan (myeloablative behandling). Plerixafor gives i en dosis på ■ mg/kg over ■ dage og busulfan gives i en dosis på ■ mg/kg over ■ dage.

Omkostninger til udskiftningstransfusion til SoC udgøres primært af omkostningerne til blodposer. Ansøger benytter tal fra ■ til estimering af en enhedspris pr. blodpose (SAG-M) svarende til ■ DKK, se Tabel 20. Ansøger har via en dansk klinisk ekspert vurderet, at en gennemsnitspatient skal have ■ udskiftningstransfusioner om året, og at der, på baggrund af CLIMB SCD-111, gives ■ blod pr. transfusion.

Tabel 20. Direkte omkostninger til blodposer ifm. blodtransfusion i ansøgers model

Enhed	Pakning	SAIP [DKK]	Kilde
Blodpose (SAG-M)	1 portion	■	■



Omkostninger til jernkelering og HU ved SoC-behandling dækker over behandling med HU og enten deferiasirox (DFX), deferipron (DFP) eller deferoxamin (DFO). Ansøger har via en dansk klinisk ekspert fået estimeret en fordeling på tværs af jernkelerende behandlinger svarende til opgørelsen i Tabel 21.

Tabel 21. Fordeling af jernkeleringsbehandlinger i ansøgers model

Jernkeleringsbehandling	Andel patienter i behandling i modellen (%)	Kilder
Hydroxyurea (HU)		
Deferiasirox (DFX)	76 %	
Deferipron (DFP)	4 %	
Deferoxamin (DFO)	10 %	Dansk klinisk ekspertvurdering
DFP + DFO	8 %	
DFP + DFC	2 %	
DFX + DFO	0 %	

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger til anden medicinering

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 22. Ansøger har anvendt en AIP for plerixafor (Mozobil) som ikke svarer til den lavest mulige AIP (Vivanta), hvilket Medicinrådet retter til i analyserne, baseret på AIP.

SCD-behandlede patienter vurderes af Medicinrådet til at gennemgå ca. 1 månedlig udskiftningstransfusion, hvilket anvendes i stedet for ansøgers 0,8 udskiftningstransfusioner på månedsbasis. Antallet af udskiftningstransfusioner har væsentlig betydning for analysens resultat.

Medicinrådet vurderer derudover, at fordelingen af jernkelerende behandling i praksis stemmer nogenlunde overens med ansøgers fordeling. Denne er ca. 80 % DFX, 5 % DFP og 15 % DFO, som Medicinrådet anvender i sin cost-utility-analyse. Dog er det ikke en del af dansk klinisk praksis, at behandlingerne kombineres, hvorfor disse parametre i Medicinrådets cost-utility-analyse sættes til 0 %. Endelig er langt størstedelen (95 %) af patienterne i dansk klinisk praksis i behandling med HU, hvilket Medicinrådet anvender i stedet for 64 %.

Medicinrådet bemærker, at ansøger i sin analyse har dobbelttalt omkostningerne til udskiftningstransfusioner ved både at inkludere en pris pr. blodpose og en DRG-takst for blodtransfusion (gennemgås i afsnit 3.4.3). Medicinrådets analyser baseres på en DRG-tilgang med anvendelse af takst 16MP05 på 28.499 DKK. Taksten vurderes at dække proceduren vedr. udskiftningstransfusion via maskinel eller manuel proces, og svarer til den takst, som SCD-patienter typisk kodes til i klinisk praksis. Det betyder, at ansøgers takst 16MA04 på 6.530 DKK udgår af analysen. Som en konsekvens af, at Medicinrådet



anvender en takst-baseret tilgang udgår derfor også særskilte omkostninger til indkøb af blodposer.

Ansøger har i løbet af vurderingsprocessen været i dialog med Medicinrådet om tilgangen til estimering af omkostninger ifm. udskiftningstransfusioner. Ansøger argumenterer for, at en makroøkonomisk tilgang, baseret på DRG-takst alene, vil underestimere de faktiske omkostninger til blod, og at taksten i kraft af sin funktion som gennemsnitsomkostning ikke tager højde for, at SCD-populationen udgør en subpopulation, som i særlig høj grad kan have behov for mere blod end gennemsnittet. Ansøger har derfor præsenteret opdaterede tal på antallet af blodposer pr. transfusion (█ poser) og en mikro-økonomisk tilgang til estimering af omkostninger pr. blodtransfusion (█, inkl. laboratorieprøver), baseret på dialog med █.

Medicinrådet finder det på baggrund af ansøgers opgørelse relevant, af afspejle betydningen af hhv. takst-baseret og mikroøkonomisk tilgang til estimering af omkostninger ifm. udskiftningstransfusion i en følsomhedsanalyse, med udgangspunkt i ansøgers mikro-økonomiske tilgang. Medicinrådet inkluderer antagelser om personalegruppers tidsforbrug ifm. proceduren.

Tabel 22. Lægemiddelpriiser anvendt i Medicinrådets cost-utility-analyse (august, 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Hydroxyurea	500 mg	100 stk. (blister) filmovertrukne tabl.	█	Amgros
Plerixafor (Mozobil)	20 mg/ml	1,2 ml inj.væske, opløsning	█	Amgros
Busulfan "Fresenius Kabi"	6 mg/ml	8 x 10 ml konc.t.inf.væsk.opl.	█	Amgros
Deferoxamin, DFO	500 mg	10 stk. pul.t.inj.+inf.,opl.	█	Amgros
Deferasirox "Glenmark", DFX	360 mg	90 stk. (blister) filmovertrukne tabl.	█	Amgros
Deferipron "Orifarm", DFP	500 mg	100 stk. filmovertrukne tabl.	█	Amgros

3.6.3 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af exa-cel og SoC på hospitalet. Omkostningerne er præsenteret i Tabel 23.



Tabel 23. Administrationsomkostninger i ansøgers model

Omkostnings- element	Frekvens	Enhedsom- kostning, DKK	DRG- kode	Kilde
Subkutan infusion af deferasirox	5 dage om ugen	1.989	17MA98	DRG 2024: 17MA98 - MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Udskiftnings- transfusion	■ om året (■ pr. uge)	6.530	16MA04	DRG 2024, 16MA04 (DD561A)Thalassaemia major+(BOQA5)Udskiftningstransfusion
Hospitalisering ifm. høst af stamceller (mobilisering)	■ gang ifm. mobilisering	3.548	30SP04	DRG 2024 30SP04 – Sammedagspakke: UL, flere procedurer, meget kompl. + kompl.
Hospitals- besøg ifm. vurdering af egnethed til transplantation	■ gange ifm. myeloablative behandling	1.066	-	Ansøgers estimat, timeløn for overlæge, Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger
Ekstra hospitalsbesøg ifm. behandling med busulfan (konditionering)	■ ekstra besøg ifm. myeloablative behandling	1.066	-	Ansøgers estimat, timeløn for overlæge, Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger
Hospitalisering ifm. exa-cel- behandlingen	1 gang	100.181	26MP24	DRG 2024: 26MP24 (DD572D) Seglcelle talassæmi+(BOQF0) Autolog knoglemarvs- transplantation

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådets vurdering af dansk klinisk praksis er, at den subkutane infusion af deferasirox for langt størstedelen af patienterne foregår i eget hjem, typisk administreret af patienten selv, eller af forældrene, hvorfor denne omkostning ekskluderes i Medicinerådets analyse.

Ansøger har medregnet blodtransfusioner som en DRG-takst ifm. administrationsomkostningerne, og samtidigt tillagt omkostninger til SAG-M, hvilket Medicinerådet vurderer udgør en dobbelttælling af omkostninger. Som beskrevet i afsnit 3.4.2 anvender Medicinerådet DRG-taksten 16MP05 som et udtryk for den samlede omkostning pr. udskiftningstransfusion.

Ansøger har gennemgående i rapporten anvendt en omkostning på 1.066 DKK for hospitalsbesøg, hvilket udgør et estimat for timelønnen for en overlæge jf.



Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Medicinrådet vurderer at det er mere retvisende, og i tråd med Medicinrådets tidligere vurderingsrapporter, at anvende DRG-taksten 01MA98 (MDC01 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) svarende til 1.941 DKK som et udtryk for omkostningerne i disse tilfælde. Som et resultat af Medicinrådets ændringer i dette afsnit vil administrationsomkostninger kun rette sig mod omkostninger tilknyttet exa-cel.

3.6.4 Monitoreringsomkostninger

Ansøgers model inkluderer omkostninger til monitorering af patienter der ikke er kureret for SCD. Ansøger medregner omkostninger til blod- og laboratorieprøver, som forventes at være inkluderet i de anvendte DRG-takster. For at undgå dobbelttælling inkluderer og præsenterer Medicinrådet kun DRG-taksterne som indgår i cost-utility-analysen.

Omkostninger til en række rutineundersøgelser og procedurer, herunder bl.a. DEXA-scan, urin protein/kreatinin-ratio, glukose-tolerance-test og hepatitis A+B-vaccination forventes at være ens uanset behandlingsarm og inkluderes derfor ikke i analysen. Forudsætningerne bag monitoreringsomkostningerne er præsenteret i Tabel 24.

Tabel 24. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinrådets cost-utility-analyse

Aktivitet	Frekvens	Enheds- omkostning (DKK)	DRG-takst	Kilde
MR-scanning af hjerte og lever	■	5.022	30PR02	DRG 2024:(DD572D)Seglcelle talassæmi + (UXMC80)MR-scanning af hjertet + (UXMD40)MR-scanning af lever (2511 DKK * 2)
Echocardiography	■	3.543	05PR03	DRG 2024: (DD572D)Seglcelle talassæmi+ (UXUC80C)Transtorakal ekkokardiografi med kontrast
Fibroscan	■	6.530	16MA04	(DD572D) Seglcelle talassæmi + (DH350)Retinopati og angiopati i retina
Ambulant hospitalsbesøg (kontrol)	Hver 4. måned	1.066	N/A	Værdisætning af enhedsomkostninger v.1.7 Ledende overlæger/professorer Timeløn 2021

Foruden hospitaliseringsomkostningerne, repræsenteret for exa-cel ved DRG-takst 26MP24 i Tabel 23, har ansøger inkluderet omkostninger til efterfølgende monitorering



af patienterne i ■■■ år. Omkostningen, der tillægges hver måned, er 1.117 DKK og omfatter en blodprøve, analyse af β -hæmoglobin samt en overlæges timeløn.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af monitoreringsomkostninger, men ændrer som beskrevet i tidligere afsnit enhedsomkostningen for et ambulant kontrolbesøg til 1.989 DKK, og vurderer at diverse omkostninger til blod- og laboratorieprøver indgår heri. Derudover ændrer Medicinrådet enhedsomkostning og DRG-takst for MR-skanning af hjerte og lever til DRG 30PR02 på 2.511 DKK med diagnosekode DD572D og procedurekoder UXMD40 + UXMC80 og bemærker, at ansøger i sin analyse har tillagt 2 x taksten på trods af, at procedurerne må forventes at kunne gennemføres inden for samme tidsramme. I Medicinrådets cost-utility-analyse indgår taksten derfor kun én gang.

3.6.5 Bivirkningsomkostninger

Ansøger argumenterer for, at bivirkningsomkostninger for exa-cel-behandlede er omfattet af omkostningerne til transplantation eller transplantations-relateret hospitalisering, fordi det antages at bivirkningerne opstår i denne del af behandlingen.

Tilbagevendende bivirkninger for SoC-behandlede estimeres på baggrund af en månedlig rate på 2,19 %. Ansøger har anvendt gennemsnitlige bivirkningsrater fra patienter i placebo-armene fra de pivotale studier bag crizanlizumab, voxelotor og L-glutamin som et udtryk for bivirkningsbyrden for grad 3+ bivirkninger SoC-armen i sin analyse.

Omkostninger til grad 3+ bivirkninger antager ansøger afspejler timelønnen for en overlæge, 1.066 DKK, multipliceret med den månedlige rate på 2,19 %, svarende til bivirkningsomkostninger for SoC-behandlede på 23,3 DKK pr. cyklus ($1,15 \% \cdot 1.066$ DKK).

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ansøgers tilgang til estimering af bivirkningsomkostninger afspejler en meget forsimplet repræsentation af bivirkningernes indflydelse på de samlede omkostninger. Den kliniske vurdering er, at der over en livstidshorisont vil være en række udgifter til organspecifikke skader som vil løbe op, men at disse forventes afspejlet i komplikationerne inkluderet i analysen. Samtidigt er en vigtig forudsætning for, at den månedlige bivirkningsrate skal fremstå troværdig, at ansøger i tilstrækkelig grad har argumenteret for, at baselinekarakteristika og studierne som værdierne baserer sig på er sammenlignelige, og matcher en dansk patientpopulation. Ansøger har ikke præsenteret argumenter for dette i sin gennemgang og brug af raten.

Det er Medicinrådets vurdering, at en række af de bivirkninger der er rapporteret i CLIMB SCD-121 for exa-cel-behandling overvejende relaterer sig til bivirkninger ved bl.a. busulfan-behandling, se evt. afsnit 2.5. Medicinrådet vurderer det rimeligt i denne sag at antage, at størstedelen af bivirkningerne forbundet med exa-cel-behandling er dækket af DRG-takst 26MP24, der indgår i administrationsomkostningerne.



3.6.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til besøg på sygehuset ifm. behandling, samt transport, men specificerer ikke, hvilke behandlinger der er tale om, eller hvilken frekvens der anvendes.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 149,2 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøger antager at patienterne bruger ■ timer pr. blodtransfusion på sygehuset. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 25.

Tabel 25. Patienters tidsforbrug i forbindelse med hospitalsbesøg eller administration

Aktivitet	Tidsforbrug [timer]	Enhedsomkostninger [DKK]
Hospitalsbesøg eller administration	■	203,0
Tur/retur til hospital	-	149,2

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet bemærker, at ansøger udelukkende har inkluderet patientomkostninger til udskiftningstransfusioner. Det betyder, at patientrelaterede omkostninger til udskiftningstransfusion tillægges for exa-cel-behandlede i det første år (behandlingsfasen) og SoC-behandlede, hvorefter kun SoC-behandlede tillægges nogen former for patientrelaterede omkostninger. Konsekvensen for analysens resultat er, at patientomkostningerne for begge behandlinger formentlig er underestimerede.

I ansøgers model indgår ■ timers samlet patienttid pr. udskiftningstransfusion, mens der i ansøgningen er angivet ■ timer. Medicinrådet ensretter disse værdier med udgangspunkt i ■ timers samlet tid pr. blodtransfusion.

Samtidigt har ansøger ikke inkluderet nogen patientomkostninger relateret til behandling med eller monitorering af exa-cel-behandlede, hvilket Medicinrådet ikke vurderer rimeligt. Medicinrådet tillægger derfor patientomkostninger for ■ års monitoreringsforløb for exa-cel-behandlede, svarende til en månedlig hospitalskonsultation ad 2 timers samlet varighed, inklusive transporttiden til og fra hospitalet. Frekvensen er månedlig de første ■ år, og herefter årlig i de næste ■ år. Dette er i tråd med de anvendte frekvenser for monitoreringsomkostninger som ansøger har tillagt for exa-cel-behandlingen i afsnit 3.4.4. Det giver en samlet meromkostning på 99.936 DKK for exa-cel-behandlede i de ■ år, eller ■ kr. pr. måned. Disse indeholder 26.855 DKK til transportomkostninger (■ DKK hver måned i ■ år) og 73.080 DKK til patientens tidsforbrug (203 DKK i 2 timer hver måned i ■ år). Det er Medicinrådets vurdering, at denne meromkostning repræsenterer et konservativt estimat, idet der ikke er taget højde for patientomkostninger ifm. den indledende behandling med exa-cel.



3.6.7 Komplikationsomkostninger

Ansøgers model indeholder omkostninger til komplikationer relateret til det at have SCD, baseret på anden litteratur end CLIMB SCD-121-studiet. Risikoen for, at man oplever en af de inkluderede komplikationer, er baseret på ansøgers eget *burden-of-illness*-studie af Udeze et al 2023 i en engelsk population samt NICEs guideline 413 vedr. seglcellesygdom [15,55]. Modellen inkluderer omkostninger til akutte komplikationer, som udløser en omkostning pr. hændelse i den cyklus den forekommer, og kroniske komplikationer, som udløser en livslang og løbende omkostning hver cyklus. Omkostningerne i ansøgers model er præsenteret i Tabel 26.

Tabel 26. Omkostningselementer til komplikationer og fertilitetsbevarelse i ansøgers model

Komplikation	Enhedsomkostning (DKK)	DRG-takst
Akutte komplikationer (omkostning pr. hændelse)		
VOC	6.530	DRG 2024, 16MA04, (DD570) Seglcelleanæmi med krise
Akut brystsyndrom	35.426	Antages ens med lungesygdom: DRG gruppe 04MA14 (DJ110), Influenza med lungebetændelse uden påvist influenzavirus
Slagtilfælde	44.492	DRG 2024 01MA05, DI619) Hjerneblødning UNS
Akut nyresygdom	49.298	DRG 2024, 11MA01, Akutte medicinske nyresygdomme uden dialyse og uden plasmaferese
Lungeemboli	33.516	DRG 2024 04MA04, (DI260) Lungeemboli med akut cor pulmonale),
Akut infektion	46.094	DRG 2024, 18MA08, Andre infektioner eller parasitære sygdomme
Galdesten	24.496	DRG 2024 07MA13, (DK805) Galdesten uden kolangitis ellerolecystitis)
Bensår	58.089	DRG 2024, 09MA06, Kroniske sår i huden
Kroniske komplikationer (omkostning pr. måned)		
Kronisk nyresygdom	■	Eriksson et al 2017, Antagelse om omkostninger for CKD stadie 1-3, kun direkte omkostninger [71].
Hjertesvigt	■	Bundgaard et al. [72].
Monitorering ifm. senfølger af slagtilfælde	■	Vestergaard et al. Årlige omkostninger for en prevalent kohorte med forbruger-index-justerede priser til 2023 [73].



Komplikation	Enheds- omkostning (DKK)	DRG-takst
Hypertension	■	Antagelse baseret på omkostninger til medicinsk behandling af hypertension og behov for to årlige sygehusbesøg.
Avaskulær nekrose	■	Antaget 2 hospitalsbesøg om året.
Nedsat kognitiv funktion	■	
Retinopati	■	
Leversygdom	■	

Medicinrådets vurdering af komplikationsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at estimeringen af komplikationsomkostningerne er udfordret af tiltroen til det underliggende datagrundlag, som primært baseres på ansøgers eget BOI-studie med patienter hvis SoC-behandling vurderes at være forskellig fra danske patienters. Ansøger har på baggrund heraf inddelt patienterne i tre kohorter (svær SCD, forbedret SCD og kureret SCD), hvor det afgørende er antal VOC som opleves. For stadiet kureret SCD er der antaget kurative forhold (ingen risiko for komplikationer) hvilket kan være plausibelt, men som grundet manglende langtidsdata fortsat er ubekendt.

Helt grundlæggende betyder det, at frekvenserne, der indgår for de individuelt modellerede komplikationer, kan være forskellig fra en dansk populations frekvens. Den individuelle modellering af akutte og kroniske komplikationer komplicerer yderligere beslutningsgrundlaget og tilknytningen af omkostninger. Dels fordi den potentielle relation imellem en eller flere komplikationer ikke inddrages, og dels fordi det risikerer at danne grundlag for dobbelttælling af omkostninger.

For de akutte komplikationer vurderer Medicinrådet, at en VOC med rimelighed kan resultere i en akut komplikation jf. Tabel 26. Dog ekskluderes den VOC-specifikke takst på 6.530 DKK, da ansøger har tillagt denne i kombination med en af de mere specifikke takster, f.eks. akut brystsyndrom som allerede indgår som en del af definitionen bag en VOC, hvilket danner grundlag for dobbelttælling af omkostningerne. Ansøger har valgt at anvende takster, som baserer sig på en indlæggelse af mere end 12 timers varighed. Medicinrådet anvender ansøgers takster for akutte komplikationer, men understreger, at der er betydelig usikkerhed forbundet med de reelle omkostninger herfor.

For de kroniske komplikationer har ansøger ikke argumenteret for, hvornår der anvendes antagelser om omkostninger, og hvornår anden litteratur har været anvendt som grundlaget for estimering af omkostningerne. Medicinrådet ændrer i omkostningsestimeringen med udgangspunkt i en DRG-drevet tilgang, tilsvarende de akutte komplikationer. Da der er tale om kroniske komplikationer, antager Medicinrådet, at langt de fleste kontakter kan foretages på et hospitalsbesøg under 12 timers varighed. Medicinrådets brug af takster fremgår af Tabel 27.



Tabel 27. Medicinrådets brug af DRG-takster til estimering af kroniske komplikationer

Kronisk komplikation	Aktionsdiagnose	DRG	Takst (DKK)	Kilde
Kronisk nyresygdom	DN183 (kronisk nyreinsufficiens, stadie 3)	11MA98	1.550	DRG 2024
Hjertesvigt	DI509 (hjertesvigt UNS*)	05MA98	1.183	
Monitorering ifm. senfølger af slagtilfælde	DI691 (senfølge efter tidligere hjerneblødning)	01MA98	1.941	
Hypertension	DR030A (forbigående blodtryksforhøjelse)	05MA08	2.167	
Avaskulær nekrose	DI775 (arterienekrose)	05MA98	1.183	
Nedsat kognitiv funktion	DF0671 (organisk kognitiv forstyrrelse, let grad associeret med somatisk sygdom)	19MA98	2.555	
Retinopati	DH350I (retinopati, UNS)	02MA01	1.068	
Leversygdom	DK769 (leversygdom UNS)	07MA98	1.947	

UNS; unspecified.

Medicinrådet understreger at der også for estimeringen af de kroniske komplikationer er betydelig usikkerhed forbundet med de reelle omkostninger herfor.

Fordi omkostningerne er forbundet med en vis usikkerhed, vurderer Medicinrådet, at det er relevant af præsentere en følsomhedsanalyse hvor komplikationsfrekvensen for akutte og kroniske komplikationer varierer med +/- 20 % fra udgangspunktet i Medicinrådets cost-utility-analyse.

Endelig bemærker Medicinrådet, at der ikke er medregnet engangsudgifter til vaccinationer (herunder meningokok, Hib-Abc og prevenar). Omkostningerne har minimal betydning for analysens resultat, og der ses derfor bort fra dem i sammenligningen. Medicinrådet accepterer i denne situation omkostningerne til fertilitetsbevarelse, som har minimal betydning for analysens resultat.

3.7 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets cost-utility-analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers analyse, som kan ses i Tabel 28.

Tabel 28. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets cost-utility-analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Diskonteringsrate	1,5 % og 3,5 %	3,5 %	Afsnit 3.3



Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvisning
Antal udskiftningstransfusioner om året	10	12	Afsnit 3.4.2
Enhedsomkostning for udskiftningstransfusion	DRG 16MA04: 6.530 DKK	DRG 16MP05: 28.499 DKK	Afsnit 3.4.2
Enhedsomkostninger, for kroniske komplikationer (pr. måned)	Nyresygdom: ■■■ DKK Hjertesvigt: ■■■ DKK Monitorering ifm. senfølger af slagtilfælde: ■■■ DKK Hypertension: ■■■ DKK Avaskulær nekrose: ■■■ DKK Nedsat kognitiv funktion: ■■■ DKK Retinopati: ■■■ DKK Leversygdom: ■■■ DKK	Nyresygdom: 1.550 DKK Hjertesvigt: 1.183 DKK Monitorering ifm. senfølger af slagtilfælde: 1.941 DKK Hypertension: 2.167 DKK Avaskulær nekrose: 1.183 DKK Nedsat kognitiv funktion: 2.555 DKK Retinopati: 1.068 DKK Leversygdom: 1.947 DKK	Afsnit 3.4.7
Enhedsomkostning for VOC (akut komplikation, pr. måned)	DRG 16MA04: 6.530 DKK	Ekskluderet pga. risiko for dobbelttælling med andre akutte komplikationer	Afsnit 3.4.7
Kureret population efter exa-cel behandling	97,1 %	84,6 %	Afsnit 3.2.4
Mortalitetsrate for stadiet Kureret SCD	■■■	■■■	Afsnit 3.4.2
Plerixafor AIP-pris	Plerixafor Mozobil (v.nr. 048505) AIP: 34.472,86 DKK	Plerixafor "Vivanta" (v.nr. 595968) AIP: 20.000 DKK	Afsnit 3.4.1
Enhedsforbrug pr. blodtransfusion	■■■ SAG-M-poste	Ekskluderet, DRG-baseret estimering anvendt i stedet	Afsnit 3.4.2
Andel hydroxyurea-behandlede	■■■ %	95 %	Afsnit 3.4.2
Fordeling af jernkelerende behandling	DFX, Deferasirox: 76 % DFP, Deferipron: 4 % DFO, Deferoxamin : 10 %	DFX, Deferasirox: 80 % DFP, Deferipron: 5 % DFO, Deferoxamin : 15 %	Afsnit 3.4.2



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
	DFP+DFO: 8 % DFP+DFX: 2 %	DFP+DFO: 0 % DFP+DFX: 0 %	
Enhedsomkostning, post-transplantations monitorering (Exa-cel)	1.117 DKK/mnd. i 15 år	1.941 DKK/mnd., år 1+2 1941 DKK/år, år 3-15	Afsnit 3.6.4
Fald i nytteværdi pga. VOC	Inkluderet med - 0,18 pr. hændelse	Ekskluderet pga. risiko for dobbelttælling af fald i nytteværdier fra andre akutte komplikationers fald i nytteværdi	Afsnit 3.3.2
Enhedsomkostning pr. blodpose	■ DKK	Ekskluderet fra analysen	Afsnit 3.4.2
Enhedsomkostning til hospitalsbesøg ifm. monitorering (alm. konsultation)	1.066 DKK (Timeløn for ledende overlæge)	1.941 DKK DRG2024 Takst 17MA98	Afsnit 3.6.4
Antal hospitalsbesøg ifm. monitorering af patienter i TI-stadiet	12 besøg årligt i ■ år	12 besøg årligt, år ■ 1 besøg årligt, år ■	Afsnit 3.6.4
Blodprøver og laboratorietests ifm. monitorering	Inkluderet	Ekskluderet, dækket af ambulant DRG-takst	Afsnit 3.6.4
Patient-omkostninger for SoC-behandlede	Inkluderet, ■ timer pr. blodtransfusion	Inkluderet, ■ timer pr. blodtransfusion	Afsnit 3.6.6
Patient-omkostninger for exa-cel-behandlede	Ikke inkluderet	12 besøg årligt i år ■ 1 besøg årligt i år ■	Afsnit 3.6.6

3.8 Resultater

3.8.1 Resultat af cost-utility-scenariet

Resultaterne af Medicinrådets cost-utility-analyse er præsenteret i Tabel 29.



Tabel 29. Resultatet af Medicinrådets cost-utility-analyse, diskonterede tal

Omkostningselement	Exa-cel	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Prætransplantationsomkostninger	■	-	■
Blodtransfusionsomkostninger	413.608	6.063.543	-5.649.935
Jernkeleringsomkostninger (inkl. åreladning)	■	■	■
Fertilitetsbevarende omkostninger	35.451	24.042	11.409
Administrationsomkostninger	-	-	-
Monitoreringsomkostninger	52.526	255.681	-203.156
Bivirkningsomkostninger	-	9.382	-9.382
Patientomkostninger	18.952	77.817	-58.865
Komplikationsomkostninger	225.696	1.948.196	-1.722.501
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	■	■	■
Totale QALY	■	■	■
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 921.847 DKK Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 733.485 DKK Beregnet med SAIP: ■		

3.8.2 Resultat af omkostningsanalysen

Omkostningsanalysen, der skal tjene som et supplement til cost-utility analysen, er udført som en *break-even* analyse imellem omkostningerne knyttet til behandling med exa-cel, og de løbende omkostninger forbundet med SoC (udskiftningstransfusion, jernkelerende præparater og hydroxyurea) på hospitalet, fra patienterne er 22 år (gennemsnitsalder i CLIMB SCD-121) og til de er 100 år. Medicinrådet præsenterer en DRG-baseret tilgang og en mikroøkonomisk tilgang til estimering af omkostningerne.

Den DRG-baserede tilgang tilskriver løbende DRG-takst 16MP05 på 28.499 DKK i kombination med lægemiddelomkostninger til hydroxyurea og jernkelerende præparater



(se Tabel 30 for de årlige omkostninger af hydroxyurea og jernkelerende præparater). Informationerne er baseret på omkostningerne præsenteret i afsnit 3.6.

Den mikro-økonomiske tilgang tilskriver løbende omkostninger til laboratorietests, indkøb og administration af blod, samt lægemiddelomkostninger til hydroxyurea og jernkelerende præparater. Information om omkostninger til laboratorietests og blod er baseret på information fra [REDACTED]. Tabel 30 indeholder en oversigt over omkostningskomponenterne i analysen.

Tabel 30. Omkostningselementer anvendt i omkostningsanalysen

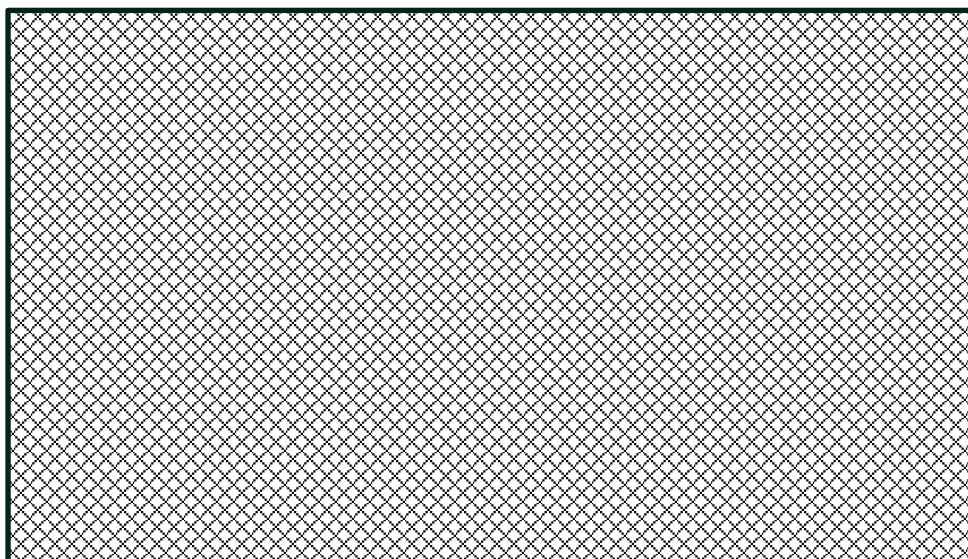
Omkostningselement	Aktiviteter	Tid pr. udskiftningstransfusion (Timer)	Enhedsomkostning (DKK)	Enheder pr. transfusion	Omkostning pr. udskiftningstransfusion (DKK)
Laboratorieprøver	Rutineundersøgelser og tests	-	1.438	1	1.438
Blod	Sammensætning af blodpose	-	3.172	12	38.073
Sygeplejersker	Prøvetagning før, gennemførelse af og administration efter udskiftningstransfusion	4	462	-	1.848
Overlæge	Ordinering af udskiftningstransfusion	0,25	1.044	-	261
Patient	Rejserefusion	-	149	-	149
	Behandling og rejsetid	5,5	203	-	1.117
Omkostninger til hydroxyurea og jernkelerende behandlinger					Årlige omk. (DKK)
Hydroxyurea					[REDACTED]
Jernkelerende behandling					[REDACTED]
Årlige omkostninger ved 12 udskiftningstransfusioner med HU og jern:					[REDACTED]



Figur 13 viser resultatet af omkostningsanalysen, hvor det fremgår, at kurverne efter ca. [REDACTED] fra behandlingsstart (22,2 år), såfremt der tages udgangspunkt i en mikroøkonomisk tilgang.

[REDACTED]

I den mikroøkonomiske sammenligning er der ikke inkluderet omkostninger til senge og/eller stole på transfusionsklinikken, og samtidigt er der ikke tillagt administrationsomkostninger for hydroxyurea og jernkulerende behandling, idet langt størstedelen (>80 % af patienterne) tager behandlingen i eget hjem.



Figur 13. Omkostningsanalyse hvor exa-cel og SoC vurderes ligeværdige med hensyn til effekt og sikkerhed. Estimering af hvornår kurverne krydser imellem behandlingsomkostninger knyttet til exa-cel og SoC. Figurens år 0 svarer til gennemsnitsalderen fra CLIMB SCD-121 på 22,2 år.

3.8.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet har, sideløbende med scenarie-analyserne, udført en række deterministiske følsomhedsanalyser af betydning for tiltroen til ICERens troværdighed i cost-utility-analysen. Disse er præsenteret i Tabel 31.

Tabel 31. Oversigt over deterministiske følsomhedsanalyser udarbejdet af Medicinrådet ifm. cost-utility-analysen

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (mio. DKK)	ICER (DKK) (+/- absolut forskel fra cost-utility-analysen)
Resultatet af cost-utility-analysen		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Behandlingsstart	Behandling startes når patienten er 12 år (jf. indikation)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (mio. DKK)	ICER (DKK) (+/- absolut forskel fra cost-utility-analysen)
Tilgang til omkostnings-opgørelse af udskiftningstransfusioner	Mikro-økonomisk beregning (test og blodposere) for SCD-patienter	■	■	■
SMR for svær SCD-kohorterne 13-18 år, 19-35 år og 35+ skal afspejle middellalder på 40 og 67 år	Levetid på 67 år:	■	■	■
	SMR 13-18 år: ■	■	■	■
	SMR 19-35 år: ■	■	■	■
	SMR 35+: ■	■	■	■
	Levetid på 40 år:			
	SMR 13-18 år: ■			
	SMR 19-35 år: ■			
	SMR 35+: ■			
Komplikationsrates frekvens	+ 20 %	■	■	■
	- 20 %	■	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

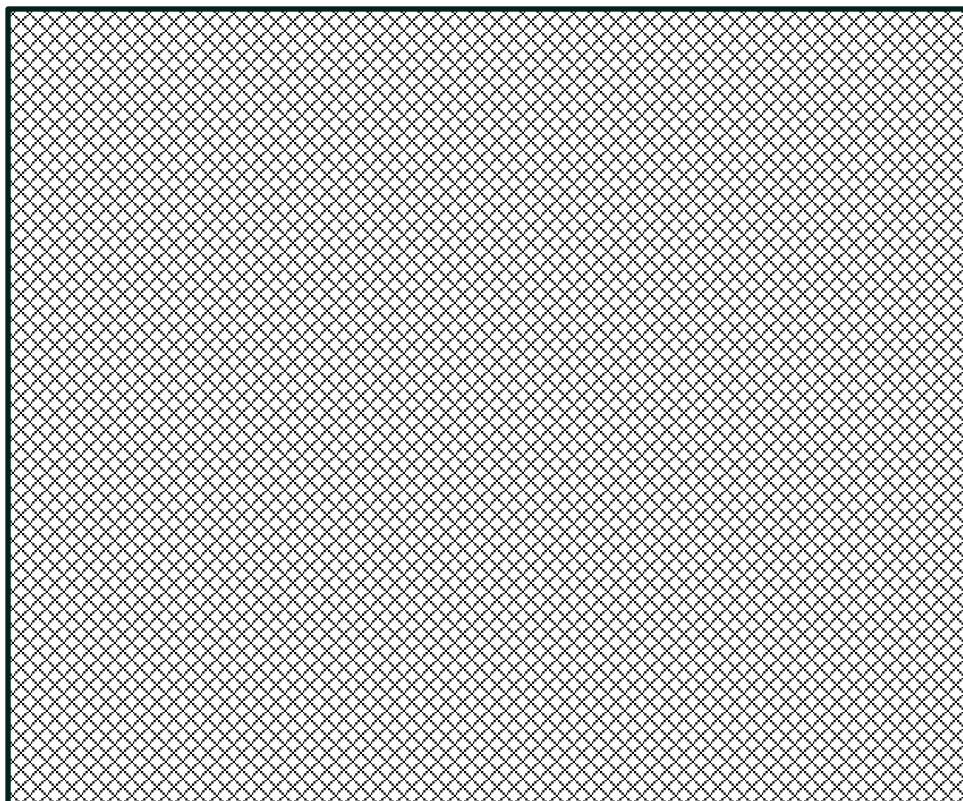
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Hvor relevante udsving ikke kan defineres af data eller litteratur, har ansøger brugt en fordeling på +/- 20 %. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang.

I ansøgers PSA inkluderes der bl.a. flere centrale parametre som f.eks. effektestimater og responsrater ved behandling med exa-cel, mortalitet grundet komplikationer samt HRQoL-værdier. Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets cost-utility-analyse kan ses i Figur 16 for sammenligningen mellem exa-cel og SoC. Figur 17 præsenterer sandsynligheden for, at exa-cel vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 15. Figur 16 afspejler, at de 1.000 simuleringer af exa-cel vs. SoC fordeler sig overvejende i den nordøstlige kvadrant, men også, at en andel af simuleringerne lander i den sydøstlige kvadrant. Det betyder, at exa-cel i de fleste tilfælde estimeres til at være både dyrere og bedre end SoC, men at der også er en række tilfælde hvor exa-cel estimeres til at være både bedre og billigere end SoC. Der ses samtidig et stort spænd i ICER-estimer, både på tværs af de inkrementelle QALYs og inkrementelle omkostninger. Det betyder, at den

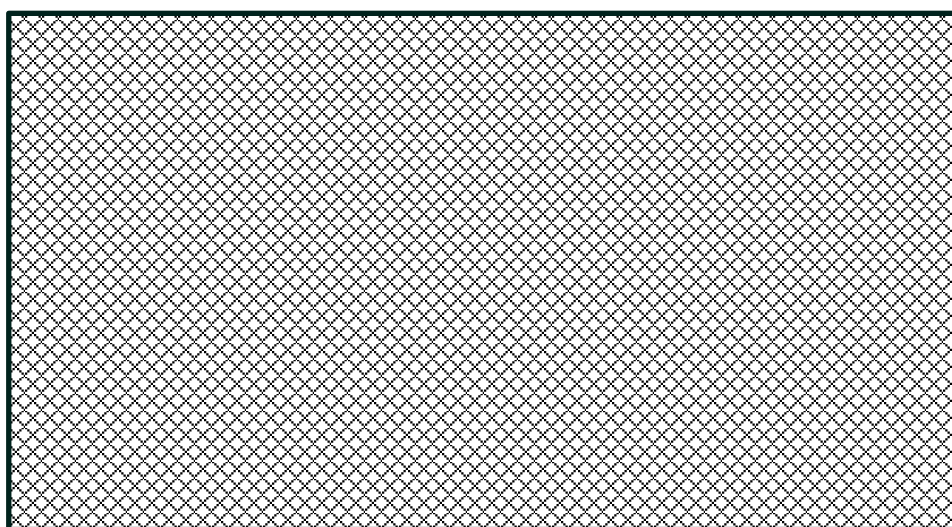


samlede usikkerhed omkring parametrene i analysen er stor, og har en stor indvirkning på, hvilken ICER man kan forvente.

CEA-kurven afspejler, at exa-cel har en sandsynlighed for at være omkostningseffektiv i  af tilfældene, hvis referenceværdien for betalingsvilje er 1 mio. DKK.



Figur 14. Spredningen af de enkelte simuleringer fra den probabilistiske analyse, hvor exa-cel sammenlignes mod SoC, baseret på 1.000 iterationer



Figur 15. CEA-kurve fra den probabilistiske analyse, hvor exa-cel sammenlignes mod SoC, baseret på 1.000 iterationer. I figuren indgår en teoretisk grænse for betalingsvillighed baseret på ansøgers input.



I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder, som relaterer til modellens struktur og validitet, eller hvorvidt patienterne er kurerede ved exa-cel, eller om mortalitetsreduktionen ved at undgå blodtransfusioner er korrekt modelleret. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og Medicinrådets generelle vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har, på baggrund af en dansk kliniske eksperter vurderet, at der vil være ca. ■■■ eksisterende patienter som kan forventes at være kandidater til behandling med exa-cel. Derudover forventes der at tilkomme to nye patienter årligt. Endelig vurderer ansøger også, at en patient hvert andet år ikke længere lever op til behandlingskriterierne for exa-cel, pga. sygdomsforværring.

Ansøger forventer, at én patient vil blive tilbudt behandling med exa-cel i år 1, med stigende markedsoptag til ■■■ patienter (■■■ af estimerede maksimale patientantal) i år 5. Efter 5 år forventer ansøger, at alle prævalente patienter har fået behandling, og budgetkonsekvenserne overgår herefter til at afspejle behandling af ■■■ nye patienter årligt. Derfor forventer ansøger også, at de samlede budgetkonsekvenser vil falde markant fra år 6 og fremefter.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet anvender ansøgers estimater vedrørende nye patienter og patienter som årligt ikke forventes at leve op til behandlingskriterierne for exa-cel. Medicinrådet vurderer dog, at der maksimalt er ■■■ patienter i år 1 kandiderer til behandling med exa-cel. Medicinrådet gør samtidigt opmærksom på, at potentialet på ■■■ patienter i praksis kan være lavere, særligt påvirket af patienternes vilje til at ville modtage behandlingen. Særligt bivirkninger og komplikationer grundet busulfan og forberedelserne til exa-cel-behandling kan for en række patienter være afgørende for, om patienterne tager imod tilbuddet om behandling eller ej. Det er dermed usikkert, i hvor høj grad danske patientpræferencer er afspejlet i de ■■■ patienter.

Tabel 32. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Exa-cel	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
SoC	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales ikke					
Exa-cel	0	0	0	0	0
SoC	15	16	18	19	21

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af exa-cel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 33. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 82 mio. DKK i år 5.

Tabel 33. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser år 1-5, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Referencer

1. Lausen B, Jensen CF, Hasle H, Hoffmann M, Kølbaek AM, Masmas T, et al. Seglcellesygdom. Danish Paediatric Society. 2023;1–22.
2. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):18010.
3. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. New England Journal of Medicine. 2008;359(21):2254–65.
4. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. Blood Rev. 2007;21(1):37–47.
5. Tanabe P, Spratling R, Smith D, Grissom P, Hulihan M. CE: Understanding the Complications of Sickle Cell Disease. American Journal of Nursing. 2019;119(6):26–35.
6. Osunkwo I, O'Connor HF, Saah E. Optimizing the management of chronic pain in sickle cell disease. Hematology. 2020;2020(1):562–9.
7. Vichinsky E. Chronic organ failure in adult sickle cell disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):435–9.
8. Abdalla Elsayed MEA, Mura M, Al Dhibi H, Schellini S, Malik R, Kozak I, et al. Sickle cell retinopathy. A focused review. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2019;257(7):1353–64.
9. Milner PF, Kraus AP, Sebes JJ, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, et al. Sickle Cell Disease as a Cause of Osteonecrosis of the Femoral Head. New England Journal of Medicine. 1991;325(21):1476–81.
10. Oudin Doglioni D, Chabasseur V, Barbot F, Galactéros F, Gay M-C. Depression in adults with sickle cell disease: a systematic review of the methodological issues in assessing prevalence of depression. BMC Psychol. 2021;9(1):54.
11. Mishkin AD, Prince EJ, Leimbach EJ, Mapara MY, Carroll CP. Psychiatric comorbidities in adults with sickle cell disease: A narrative review. Br J Haematol. 2023;203(5):747–59.
12. Anderson A, Costa FF, Jastaniah W, Kunz JB, Tinga B, James J, et al. Sickle Cell Health Awareness , Perspectives , and Experiences (SHAPE) survey : Perspectives of adolescent and adult patients , caregivers , and healthcare professionals on the burden of sickle cell disease. 2024;(March):172–82.
13. Grosse SD, Odame I, Atrash HK, Amendah DD, Piel FB, Williams TN. Sickle Cell Disease in Africa. Am J Prev Med. 2011;41(6):S398–405.



14. Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood*. 2016;128(10):1436–8.
15. Udeze C, Ly NF, Ingleby FC, Fleming SD, Conner S, Howard J et al. Mortality and Clinical Complications Among Patients With Sickle Cell Disease With Recurrent Vaso-Occlusive Crises in England. 63rd British Society for Haematology (BSH) Annual Scientific Meeting; Birmingham, United Kingdom. 2023.
16. Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N, Danese M, Pappu K, Howard R, et al. Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sickle Cell Disease Compared With Those Without Sickle Cell Disease. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1915374.
17. Holm C, Jørgensen FS, Agnethe E, Gravholt E, Petersen J, Nardo-marino A, et al. Optimisation of the Danish national haemoglobinopathy screening programme – A prospective intervention study. 2024;(June):1–8.
18. Gravholt EAE, Petersen J, Mottelson M, Nardo-Marino A, Rathe M, Olsen M, et al. The Danish national haemoglobinopathy screening programme: Report from 16 years of screening in a low-prevalence, non-endemic region. *Br J Haematol*. 2024;204(1):329–36.
19. Thomson AM, McHugh TA, Oron AP, Teply C, Lonberg N, Vilchis Tella V, et al. Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol*. 2023;10(8):e585–99.
20. Hansen DL, Glenthøj A, Möller S, Biemond BJ, Andersen K, Gaist D, et al. <p>Prevalence of Congenital Hemolytic Disorders in Denmark, 2000–2016</p>. *Clin Epidemiol*. 2020;Volume 12:485–95.
21. 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.
22. Badawy SM, Beg U, Liem RI, Chaudhury S, Thompson AA. A systematic review of quality of life in sickle cell disease and thalassemia after stem cell transplant or gene therapy. *Blood Adv*. 2021;5(2):570–83.
23. Saylor RL, Watkins B, Saccente S, Tang X. Comparison of automated red cell exchange transfusion and simple transfusion for the treatment of children with sickle cell disease acute chest syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(12):1952–6.
24. Linder GE, Chou ST. Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Haematologica*. 2021;106(7):1805–15.
25. Miller ST, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Scher CD, et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr*. 2001;139(6):785–9.



26. Porter J, Garbowski M. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. *Hematology*. 2013;2013(1):447–56.
27. Dedeken L, Lê PQ, Rozen L, El Kenz H, Huybrechts S, Devalck C, et al. Automated <scp>RBC</scp> exchange compared to manual exchange transfusion for children with sickle cell disease is cost-effective and reduces iron overload. *Transfusion (Paris)*. 2018;58(6):1356–62.
28. Miller ST, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Scher CD, et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr*. 2001;139(6):785–9.
29. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemias. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(8):727–43.
30. Rankine-Mullings AE, Nevitt SJ. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;2022(10).
31. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Casgevy. 2024.
32. Sharma D, Singhal S, Woike P, Rai S, Yadav M, Gaur R. Hereditary persistence of fetal hemoglobin. *Asian J Transfus Sci*. 2020;14(2):185.
33. Adli M. The CRISPR tool kit for genome editing and beyond. *Nat Commun*. 2018;9(1):1911.
34. Locatelli F, Lang P, Wall D, Meisel R, Corbacioglu S, Li AM, et al. Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(18):1663–76.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL, et al. A Phase 3 Trial of <scp>L</scp>-Glutamine in Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(3):226–35.



40. 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. *Ann Hematol*. 2020;99(11):2497–505.
41. Beaudoin FL, Richardson M, Synnott PG, Lancaster V, Fluetsch N, Herce-Hagiwara B, et al. Betibeglogene Autotemcel for Beta Thalassemia: Effectiveness and Value; Evidence Report: Institute for Clinical and Economic Review. 2022 apr.
42. Darbari DS, Liljencrantz J, Ikechi A, Martin S, Roderick MC, Fitzhugh CD, et al. Pain and opioid use after reversal of sickle cell disease following <sc>HLA</sc> - matched sibling haematopoietic stem cell transplant. *Br J Haematol*. 2019;184(4):690–3.
43. Ngo DA, Aygun B, Akinsheye I, Hankins JS, Bhan I, Luo HY, et al. Fetal haemoglobin levels and haematological characteristics of compound heterozygotes for haemoglobin S and deletional hereditary persistence of fetal haemoglobin. *Br J Haematol*. 2012;156(2):259–64.
44. Steinberg MH, Sebastiani P. Genetic modifiers of sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2012;87(8):795–803.
45. Yen A, Zappala Z, Fine RS, Majarian TD, Sripakdeevong P, Altshuler D. Specificity of CRISPR-Cas9 Editing in Exagamglogene Autotemcel. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(18):1723–5.
46. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL™* 4.0 as a Pediatric Population Health Measure: Feasibility, Reliability, and Validity. *Ambulatory Pediatrics*. 2003;3(6):329–41.
47. Panepinto JA, Pajewski NM, Foerster LM, Hoffmann RG. The Performance of the PedsQL Generic Core Scales in Children With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(9):666–73.
48. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL™* 4.0 as a Pediatric Population Health Measure: Feasibility, Reliability, and Validity. *Ambulatory Pediatrics*. 2003;3(6):329–41.
49. de Montalembert M, Anderson A, Costa FF, Inusa BPD, Jastaniah W, Kunz JB, et al. Sickle <sc>Cell Health Awareness, Perspectives,</sc> and <sc>Experiences</sc> (<sc>SHAPE</sc>) survey: <sc>Perspectives</sc> of adolescent and adult patients, caregivers, and healthcare professionals on the burden of sickle cell disease. *Eur J Haematol* [internet]. 2024;113(2):172–82. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.14211>
50. McClish DK, Penberthy LT, Bovbjerg VE, Roberts JD, Aisiku IP, Levenson JL, et al. Health related quality of life in sickle cell patients: The PiSCES project. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3(1):50.



51. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv.* 2020;4(2):327–55.
52. Howard J. The role of blood transfusion in Sickle Cell Disease. *ISBT Sci Ser.* 2013;8(1):225–8.
53. Linder GE, Chou ST. Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Haematologica.* 2021;106(7):1805–15.
54. Long-Boyle JR, Kohn DB, Shah AJ, Spencer SM, Sevilla J, Booth C, et al. Busulfan and subsequent malignancy: An evidence-based risk assessment. *Pediatr Blood Cancer.* 2024;71(1).
55. NICE. NICE clinical guideline 143 – sickle cell acute painful episode (appendix F). [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg143/evidence/appendix-f-full-health-economic-report-pdf-186634334>]. 2012 jun.
56. Matza LS, Paramore LC, Stewart KD, Karn H, Jobanputra M, Dietz AC. Health state utilities associated with treatment for transfusion-dependent β -thalassemia. *The European Journal of Health Economics.* 2020;21(3):397–407.
57. O’Brien SH, Hankins JS. Decision Analysis of Treatment Strategies in Children With Severe Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(11):873–8.
58. Krol M, Nap A, Michels R, Veraart C, Goossens L. Health state utilities for infertility and subfertility. *Reprod Health.* 2019;16(1):47.
59. NICE. Crizanlizumab for preventing sickle cell crises in sickle cell disease. Committee Papers. Data on file (no longer available online). 2021.
60. Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Primary Care Respiratory Journal.* 2007;16(1):22–7.
61. 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 in Health.* 2022;25(2):276–87.
62. Bradt P, Spackman E, Synnott P, Chapman R, Beinfeld M. Crizanlizumab, Voxelotor, and L-Glutamine for Sickle Cell Disease: Effectiveness and Value. Institute for Clinical and Economic Review [internet]. 2020 jan [citeret 23. januar 2020]. Tilgængelig fra: https://icer.org/wp-content/uploads/2021/02/ICER_SCD_Evidence-Report_031220-FOR-PUBLICATION.pdf
63. 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.



64. Drabinski A, Williams G, Formica C. PID7: OBSERVATIONAL EVALUATION OF HEALTH STATE UTILITIES AMONG A COHORT OF SEPSIS PATIENTS. *Value in Health*. 2001.
65. NICE. Gallstone disease: diagnosis and management - Clinical guideline [CG188]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg188>. 2014.
66. Michaels J, Campbell W, King B, MacIntyre J, Palfreyman S, 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 (Rockv)*. 2009;13(56).
67. Keogh AM, McNeil KD, Wlodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of Life in Pulmonary Arterial Hypertension: Improvement and Maintenance With Bosentan. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2007;26(2):181–7.
68. Cherry M, 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 (Rockv)*. 2012;16(43).
69. 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.
70. NHS. Health Survey for England. Available from: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/health-survey-for-england/2019/health-survey-for-england-2019-data-tables>. 2019.
71. Eriksson D, Karlsson L, Eklund O, Dieperink H, Honkanen E, Melin J, et al. Real-world costs of autosomal dominant polycystic kidney disease in the Nordics. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):560.
72. Bundgaard JS, Mogensen UM, Christensen S, Ploug U, Rørth R, Ibsen R, et al. Healthcare cost variation in patients with heart failure: a nationwide study. *Public Health*. 2022;207:88–93.
73. Vestergaard SV, Rasmussen TB, Stallknecht S, Olsen J, Skipper N, Sørensen HT, et al. Occurrence, mortality and cost of brain disorders in Denmark: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(11):e037564.



6. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 3, stk. 2, og § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi	
Forperson	Indstillet af
Jesper Stentoft <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab samt udpeget som medlem af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
<i>Deltager ikke</i>	Region Nordjylland
Dennis Lund Hansen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Mikkel Helleberg Dorff (næstforperson) <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Eva Leinøe <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Nina Toft <i>Læge</i>	Inviteret af forpersonen
Marianne Hoffmann <i>Overlæge</i>	Inviteret af forpersonen
Anders Vidstrup <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Ann Kjersgaard Meldal <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Eksterne eksperter, som har bidraget til arbejdet	

Professor, Jacob Geihm Mikkelsen, har bidraget med et oplæg om CRISPR/CAS-teknologien.



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. februar 2025	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk