



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2025017091

Datum 31 juli 2025  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel exagamglogene autotemcel  
(Casgevy®) voor bèta-thalassemie

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)  
[info@zinl.nl](mailto:info@zinl.nl)

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

Mw. N. Stam  
[warcg@zinl.nl](mailto:warcg@zinl.nl)

**Onze referentie**

2025017091

Geachte mevrouw Jansen,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van exagamglogene autotemcel (exa-cel; Casgevy®) voor de behandeling van transfusieafhankelijke bèta-thalassemie. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van exa-cel in de pakkeetsluit voor dure geneesmiddelen.

Het Zorginstituut adviseert u om exa-cel voor transfusieafhankelijke bèta-thalassemie op te nemen in het basispakket, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met minstens 43% wordt gereduceerd.

Bèta-thalassemie is een erfelijke vorm van bloedarmoede. Er zijn verschillende vormen van bèta-thalassemie, van mild tot ernstig. Bij ernstige bèta-thalassemie zijn patiënten levenslang afhankelijk van bloedtransfusies waarvoor zij elke 3 tot 4 weken naar het ziekenhuis moeten. Dat wordt transfusieafhankelijke bèta-thalassemie genoemd. Naast bloedarmoede kunnen er ook ernstige complicaties optreden. Meer dan de helft van deze patiënten overlijdt voor de leeftijd van 50 jaar. Er zijn ongeveer 350 patiënten in Nederland met bèta-thalassemie. Bèta-thalassemie is opgenomen in de hieprikscreening.

Kinderen met transfusieafhankelijke bèta-thalassemie krijgen stamcellen van een donor wanneer deze beschikbaar is. Dat heet een allogene stamceltransplantatie. Volwassenen met transfusieafhankelijke bèta-thalassemie worden behandeld met chronische bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie om ijzerstapeling tegen te gaan. Luspatercept is een geneesmiddel dat kan worden toegevoegd aan de behandeling om de bloedtransfusiebehoefte te verminderen. Vanwege beperkte effectiviteit en bijwerkingen zoals bot pijn wordt luspatercept echter beperkt ingezet.

Exa-cel is een innovatieve, eenmalige, behandeling van eigen stamcellen, wat een autologe stamceltransplantatie heet, waarbij gebruik gemaakt wordt van een zogenoemde *CRISPR/Cas9*-technologie om de stamcellen genetisch te modificeren.

### Geregistreerde indicatie

Exa-cel is geïndiceerd voor de behandeling van transfusieafhankelijke bèta-thalassemie bij patiënten van 12 jaar en ouder voor wie een hematopoëtische stamceltransplantatie geschikt is en een humaan leukocytenantigeen HLA-gematchte, gerelateerde hematopoëtische stamcel donor niet beschikbaar is.

Exa-cel is daarnaast ook geregistreerd voor bepaalde patiënten met sikkelcelziekte. Hiervoor loopt de beoordeling door het Zorginstituut nog.

### Claim registratiehouder

Exa-cel heeft voor de hier besproken indicatie een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met levenslange bloedtransfusies, ijzerchelatietherapie, en eventueel luspatercept.

### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om exa-cel voor de genoemde indicatie op te nemen in het basispakket, mits de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met minstens 43% kan worden gereduceerd en afspraken voor gepast gebruik worden gemaakt. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat exa-cel bij genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met levenslange bloedtransfusies, ijzerchelatietherapie en eventueel luspatercept. De kosteneffectiviteit is op basis van de beschikbare data echter ongunstig.

Bij de prijsonderhandelingen dient meer dan 43% korting te worden bedongen, vanwege het zeer hoge macrokostenbeslag wanneer alle 69 patiënten behandeld worden met exa-cel. De totale uitgaven aan exa-cel zullen waarschijnlijk nog meer stijgen vanwege de recente indicatie uitbreiding naar patiënten met sikkelcelziekte, welke momenteel ter beoordeling bij het Zorginstituut ligt. Vanwege onzekerheid over het aanhoudende effect van exa-cel, zou voorafgaand aan een heronderhandeling van de prijs een herbeoordeling van het Zorginstituut gevraagd kunnen worden als er meer lange termijn gegevens beschikbaar zijn.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

### Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het

---

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit van zorg (2024) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

<sup>5</sup> Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

**Datum**  
31 juli 2025

**Onze referentie**  
2025017091

Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Hierbij adviseert de adviescommissie pakket (ACP) de Raad van Bestuur van het Zorginstituut. Deze maatschappelijke weging resulteert in het pakketadvies. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

**Datum**  
31 juli 2025

**Onze referentie**  
2025017091

### Integrale weging pakketcriteria

#### *Effectiviteit*

##### *Stand van de wetenschap en praktijk*

In de enkel-armige CLIM-THAL-111 studie is exa-cel onderzocht bij patiënten met transfusieafhankelijke bèta-thalassemie. Uit de studie blijkt dat 93% van de behandelde patiënten onafhankelijk werd van bloedtransfusies voor ten minste 12 maanden. Het is onbekend of de transfusie-onafhankelijkheid levenslang aanhoudt, maar er zijn vooralsnog geen signalen dat patiënten weer bloedtransfusies nodig hadden. Ook verbeterde de kwaliteit van leven van patiënten. Het behandeltraject van exa-cel duurt meerdere maanden en is intensief, maar vergelijkbaar met het behandeltraject bij een allogene stamceltransplantatie.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat exa-cel bij genoemde indicatie een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling met bloedtransfusies, ijzerchelatietherapie en eventueel luspatercept.

#### *Kosteneffectiviteit*

Het Zorginstituut concludeert dat de ingediende modelstructuur die door de registratiehouder is ingediend voor het bepalen van de kosteneffectiviteit voldoende is, maar dat de aangeleverde base-case analyse niet realistisch is. Naar oordeel van het Zorginstituut dienen andere aannames voor het schatten van de effecten en kosten van exa-cel als uitgangspunt genomen te worden. Dit betreffen de aannames omtrent de leeftijd van de patiënt, het effect op normalisatie van ijzerconcentraties, de utiliteiten, productiviteitskosten, en mantelzorgkosten. De door het Zorginstituut berekende kosteneffectiviteitsschatting ligt boven de voor deze aandoening relevante geachte referentiewaarde en exa-cel is daarom bij de huidige prijs geen kosteneffectieve interventie. De gewogen ICER bedraagt namelijk €168.103 per QALY ten opzichte van de standaardbehandeling. Bij een referentiewaarde van €50.000 zou de prijs van exa-cel met 43% moeten zakken om kosteneffectief te zijn.

#### *Uitvoerbaarheid*

Op dit moment is het vanwege een beperkte capaciteit in de ziekenhuizen niet mogelijk om alle patiënten die in aanmerking komen voor exa-cel direct te behandelen. Er kunnen naar verwachting slechts 6 patiënten in het eerste jaar en 12 patiënten per jaar in de jaren daarna behandeld worden met exa-cel. Daarnaast wordt exa-cel momenteel ook door het Zorginstituut beoordeeld voor vergoeding bij patiënten met sikkelcelziekte. Indien exa-cel tevens beschikbaar

---

zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

komt voor deze indicatie, zal de beperkte capaciteit moeten worden verdeeld tussen patiënten met transfusieafhankelijke bèta-thalassemie en sikkelcelziekte.

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

#### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat er, vanwege de genoemde capaciteitsbeperkingen, 12 patiënten per jaar met exa-cel voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €1.909.500 per patiënt. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €23 miljoen in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van ijzerchelatietherapie en luspatercept komt de budgetimpact in jaar 3 op €22,5 miljoen. Hierbij is geen rekening gehouden met substitutie van kosten voor bloedtransfusies, omdat dit geen geneesmiddelkosten betreffen. De kosten voor bloedtransfusies bedragen €9.876 tot €16.840 per patiënt per jaar, afhankelijk van welke bron wordt gebruikt. Indien alle 69 patiënten behandeld zullen worden met exa-cel, bedraagt het macrokostenbeslag €131 miljoen.

**Datum**  
31 juli 2025

**Onze referentie**  
2025017091

#### **Maatschappelijke weging**

Uit de maatschappelijke weging komt naar voren dat het belangrijk is dat exa-cel voor de behandeling van transfusieafhankelijke bèta-thalassemie op korte termijn beschikbaar komt, echter alleen voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Vanwege de hoge kosten van exa-cel is het cruciaal dat er prijsonderhandelingen plaatsvinden. Daarnaast moeten er afspraken in het kader van gepast gebruik van exa-cel worden gemaakt over de rol van expertisecentra en het instellen van een landelijke, multidisciplinaire indicatiecommissie.

#### **Gepast gebruik**

Het Zorginstituut onderschrijft het belang van het maken van afspraken voor gepast gebruik van exa-cel. Vanwege de zeldzaamheid van de aandoening is centralisatie van zorg in expertisecentra cruciaal. Om te bepalen welke individuele patiënten met de behandeling mogen starten, adviseert het Zorginstituut daarnaast om, gezien de beperkte behandelcapaciteit, een indicatiecommissie in te stellen. Het Zorginstituut zal contact opnemen met de beroepsgroep, patiëntenvereniging en zorgverzekeraars om hier vervolg aan te geven.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport, budgetimpactanalyse, farmaco-economisch rapport).

Hoogachtend,



M.J. Janssen  
Voorzitter Raad van Bestuur

2025016454

**ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over exagamglogene autotemcel (exa-cel) (Casgevy®) voor de behandeling van transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie (TDT) bij patiënten van 12 jaar en ouder voor wie een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.**

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Hoge kosten per QALY gaan gepaard met meer verdringing. Verdringing betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 18 juli 2025 gesproken over de vraag of exa-cel voor de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

**Inspraak**

Tijdens de vergadering hebben de patiëntenorganisatie Oscar Nederland (online), de beroepsgroep van klinisch hematologen en de fabrikant Vertex gebruik gemaakt van de gelegenheid om in te spreken. Hieronder volgt een samenvatting van wat de insprekers hebben ingebracht.

Patiëntenorganisatie Oscar Nederland

De insprekerster is voorzitter van de patiëntenorganisatie én ervaringsdeskundige. Zij geeft aan dat de impact van de ziekte op patiënten zowel fysiek als psychisch groot is en veel onzekerheid geeft over de toekomst. Voor kinderen is er de optie van stamceltransplantatie als er een geschikte donor is, maar bij volwassenen wordt stamceltransplantatie niet toegepast omdat het te veel risico heeft op afstoting, infecties of orgaanschade. Veel patiënten blijven daarom afhankelijk van intensieve zorg. Gentherapie met exa-cel biedt hen perspectief. De insprekerster geeft aan dat zorg geld kost, maar dat dit ook geldt voor niets doen. Dat kost namelijk gemiste kansen in onderwijs en werk en psychische belasting voor patiënten en hun gezinnen. Daarom pleit de insprekerster voor het meewegen van deze maatschappelijke impact.

Beroepsgroep van klinisch hematologen

De inspreker geeft aan dat de ziekte een hoge ziektelast kent die wisselend is, afhankelijk of transfusie net heeft plaatsgevonden of niet. Vlak voor de transfusie kunnen patiënten last hebben van bot pijn en bedlegerig zijn. Voor de ijzerstapeling is veel behandeling nodig die bijwerkingen kent. Dit alles zorgt voor een negatieve invloed op de kwaliteit van leven en voor een lagere levensverwachting. De huidige behandelingen zijn matig effectief en allogene HSCT is voor oudere patiënten te risicovol. Exa-cel is daarom voor deze patiënten een belangrijke therapie omdat deze zorgt voor bijna stabiele hemoglobinewaarden en het geen risico op afstoting heeft.

Op vragen van de commissie antwoordt de inspreker dat:

- Er in het kader van de huidige beperkte behandelcapaciteit ervaring wordt opgedaan in

perifere ziekenhuizen met nazorg van autologe HSCT en dat wordt gekeken naar een korte ligduur. Het capaciteitsprobleem betreft meer het aantal beschikbare bedden dan de techniek, want de aferese lukt meestal in één keer;

- Hij verwacht dat bij kinderen onder de 12 jaar allogene stamceltransplantatie als behandeling de voorkeur blijft en dat voor kinderen tussen de 12 en 18 jaar er per patiënt gekeken zal worden naar factoren zoals ijzerstapeling en HLA-typing om de optimale behandeling te bepalen;
- De behandeling van thalassemie en sikkelcelpatiënten geconcentreerd is in het Amsterdam UMC en het Erasmus MC in Rotterdam.

#### Fabrikant Vertex

Exa-cel is het eerste geneesmiddel op basis van CRISPR-Cas dat is goedgekeurd. Het is een eenmalige behandeling voor patiënten met thalassemie en het is blijvend effectief. Sommige patiënten hebben normale hemoglobinewaarden tot 60 maanden na behandeling. Er loopt nog een studie naar de langetermijnresultaten met een follow-up van 15 jaar. Er komen nu ongeveer 60 patiënten voor exa-cel in aanmerking. Afhankelijk van de capaciteit kunnen deze patiënten in 8-10 jaar behandeld zijn. Daarna is er incidenteel een nieuwe patiënt. De inspreker geeft aan dat hij de kwaliteit van leven verbetering indrukwekkend vindt. Patiënten met een chronische ziekte hebben vaak een relatief lage inschatting van hun eigen kwaliteit van leven.

#### **Vertrekpunten voor de gedachtevorming in de commissie:**

- Exa-cel is een vorm van autologe celtherapie en betreft een eenmalige behandeling. Het betreft een weesgeneesmiddel dat in opzet curatief is.
- Bèta-thalassemie is een erfelijke vorm van bloedarmoede. Bij TDT, de meest ernstige vorm van bèta-thalassemie, zijn patiënten levenslang afhankelijk van transfusies met rode bloedcellen.
- De ziektelast is 0,66 en het absoluut en het absoluut QALY-verlies ten gevolge van de aandoening is 31,69.
- De gemiddelde leeftijd van de patiënten met deze aandoening is 29 jaar
- Exa-cel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Er zijn echter onzekerheden over de effecten op langere termijn: of de transfusieonafhankelijkheid dan wel -reductie levenslang aanhoudt, hoe snel het gebruik van ijzerchelatoren kan worden gestopt en wat het effect is op bèta-thalassemie-gerelateerde complicaties. Hoewel de lange termijn-effecten en de veiligheid nog niet is bevestigd, lijkt dit – ook volgens de beroepsgroep - wel aannemelijk.
- Gezien de ziektelast van 0,66 hanteert het Zorginstituut een maximale referentiewaarde van €50.000 per QALY als uitgangspunt voor de kosteneffectiviteit. Na enkele wijzigingen in de basecase van het model, komt het Zorginstituut tot een gewogen ICER van €168.103 per QALY. De vraagprijs zou dan met tenminste 43% moeten dalen om onder de maximale referentiewaarde van €50.000 te vallen.
- De vraagprijs van exa-cel is €1.900.000 per patiënt. De kosten van bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie bedragen ongeveer €17.000 per patiënt per jaar. De levenslange kosten per patiënt vanuit maatschappelijk perspectief bedragen ruimt 2 miljoen voor exa-cel, en ongeveer 1 miljoen voor de vergelijkende behandeling. Het macrokostenbeslag van exa-cel komt in het derde jaar uit op ongeveer €23 miljoen. Het macrokostenbeslag van alle 69 patiënten bedraagt €131 miljoen.
- De behandelcapaciteit is momenteel beperkt. Door capaciteitsproblemen kunnen maximaal 6-12 patiënten per jaar behandeld worden in de komende drie jaar.
- Op termijn wordt er een indicatie-uitbreiding verwacht voor patiënten ouder dan 5 jaar (in 2028) en daarna vanaf 2 jaar. Exa-cel is ook geregistreerd voor sikkelcelziekte, hiervoor loopt een beoordeling door het Zorginstituut. Wanneer de groep patiënten die in aanmerking komt voor exa-cel groter wordt, ontstaat er nog meer druk op de capaciteit.

### **Overwegingen van de commissie:**

Tijdens de gedachtenvorming in de commissie zijn naast bovenstaande punten de volgende aspecten ingebracht:

- De commissie vindt dat hier sprake is van een effectieve innovatie die aangrijpt op een belangrijk mechanisme van de ziekte en voor patiënten beschikbaar moet komen, maar wel tegen een maatschappelijk aanvaardbare prijs;
- De maximale referentiewaarde van €50.000 per QALY is bedoeld als maximumbedrag om tijdelijk te betalen voor een beloftevolle behandeling. Daar is hier zeker sprake van;
- De commissie vindt het enerzijds aannemelijk dat de winst in de kwaliteit van leven voor patiënten groter is dan door het Zorginstituut is ingeschat, maar anderzijds dat het Zorginstituut mild is ten aanzien van de onzekerheid over de langetermijneffecten. Daarom kan de commissie zich vinden in een reductie van ten minste 43% van de vraagprijs, zoals is voorgesteld door het Zorginstituut;
- Op basis van de inbreng van de beroepsgroep vindt de commissie het belangrijk dat de behandeling geconcentreerd blijft in de huidige twee expertisecentra: het Amsterdam UMC en het Erasmus MC. Daarnaast erkent de commissie de capaciteitsproblemen. De commissie hoopt dan ook dat de beroepsgroep de behandeling snel inregelt;
- De commissie vindt het belangrijk dat er een op korte termijn een nationale, multidisciplinaire indicatiecommissie komt en dat – waar mogelijk - patiënten betrokken worden bij het opstellen van de criteria die deze commissie gaat toepassen;
- Er is onzekerheid over de lange termijnuitkomsten. In het kader van cyclisch pakketbeheer adviseert de commissie het Zorginstituut om over vijf jaar een herbeoordeling van het geneesmiddel te doen.

### **Advies**

De commissie ziet het belang dat exa-cel voor de behandeling van patiënten met deze ziekte beschikbaar komt. Zij vindt echter dat dit alleen kan voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Daarom komt zij, alles afwegende, tot het advies om exa-cel niet te vergoeden tenzij prijsonderhandeling leidt tot een daling van ten minste 43% van de vraagprijs, zoals berekend door het Zorginstituut in de basecase. De commissie adviseert daarnaast om de behandeling te concentreren in de huidige twee expertisecentra en roept de beroepsgroep op om snel over te gaan tot het instellen van een landelijke, multidisciplinaire indicatiecommissie. Tot slot adviseert zij het Zorginstituut om over vijf jaar een herbeoordeling te doen.



Farmacotherapeutisch rapport  
exagamglogene autotemcel  
(Casgevy®) bij de behandeling van  
transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie  
(TDT) bij patiënten van 12 jaar en  
ouder voor wie een  
hematopoëtische  
stamceltransplantatie geschikt is en  
voor wie geen humaan  
leukocytenantigeen (HLA)-identieke  
donor beschikbaar is

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

# Colofon

Zaaknummer 2024013152  
Contactpersoon Mw. N. Stam  
nstam@zinl.nl

Auteur(s) mw. J. Scheffers

Afdeling Sector Zorg, afdeling Pakket

# Inhoudsopgave

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
|          | <b>Colofon</b>   | <b>2</b>  |
|          | <b>Afkortingen</b>   | <b>5</b>  |
|          | <b>Samenvatting</b>  | <b>7</b>  |
| <b>1</b> | <b>Inleiding</b>   | <b>9</b>  |
| 1.1      | Aanleiding   | 9         |
| 1.2      | Achtergronden  | 10        |
| 1.2.1    | Aandoening   | 10        |
| 1.2.2    | Symptomen en ernst   | 10        |
| 1.2.3    | Prevalentie en incidentie  | 10        |
| 1.2.4    | Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling  | 10        |
| <b>2</b> | <b>Methode systematisch literatuuronderzoek</b>  | <b>12</b> |
| 2.1      | Vraagstelling  | 12        |
| 2.1.1    | PICO   | 12        |
| 2.1.2    | Studie-opzet en passend bewijs   | 12        |
| 2.1.3    | Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen   | 13        |
| 2.2      | Zoekstrategie  | 14        |
| 2.3      | Selectiecriteria   | 14        |
| <b>3</b> | <b>Resultaten</b>  | <b>15</b> |
| 3.1      | Resultaten literatuursearch  | 15        |
| 3.2      | Kenmerken geïncludeerde studies  | 15        |
| 3.2.1    | CLIMB THAL-111 <sup>[9]</sup>  | 15        |
| 3.2.2    | CLIMB-131 <sup>[2]</sup>   | 16        |
| 3.2.3    | BELIEVE <sup>[11]</sup>  | 16        |
| 3.3      | Gunstige effecten interventie  | 17        |
| 3.3.1    | Transfusie-onafhankelijkheid   | 17        |
| 3.3.2    | Kwaliteit van leven  | 18        |
| 3.3.3    | Onafhankelijkheid van ICT  | 19        |
| 3.3.4    | Overige overwegingen   | 19        |
| 3.4      | Ongunstige effecten  | 20        |
| 3.4.1    | Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten / Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten | 21        |
| 3.4.2    | Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten  | 21        |
| 3.4.3    | Overige overwegingen   | 22        |
| 3.5      | Ervaring   | 22        |
| 3.6      | Toepasbaarheid   | 22        |
| 3.7      | Gebruiksgemak  | 23        |
| <b>4</b> | <b>Eindbeoordeling</b>   | <b>24</b> |
| 4.1      | Bespreking relevante aspecten  | 24        |
| 4.2      | Eindconclusie  | 25        |
|          | <b>Bijlage 1: Zoekstrategie</b>  | <b>26</b> |
|          | <b>Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies</b>  | <b>27</b> |
|          | <b>Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden</b>   | <b>28</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Bijlage 4: Baselinetabellen</b>           | <b>29</b> |
| <b>Bijlage 5: Beoordeling risico op bias</b> | <b>31</b> |
| <b>Bijlage 6: GRADE-bewijsprofiel</b>        | <b>32</b> |
| <b>Literatuur</b>                            | <b>35</b> |

# Afkortingen

| Afkorting | Omschrijving  |
|-----------|---|
| beti-cel  | betibeglogene autotemcel  |
| BI        | Betrouwbaarheidsinterval  |
| BMTS      | Bone Marrow Transplantation Subscale  |
| CHMP      | Committee for Medicinal Products for Human Use                                |
| EMA       | European Medicine Agency  |
| EPAR      | European public assessment report   |
| EQ-5D     | EuroQol Quality of Life Scale   |
| EQ-5D-5L  | 5-level EQ-5D   |
| EQ-VAS    | EQ Visual Analogue Scale  |
| exa-cel   | exagamglogene autotemcel  |
| FACT      | Functional Assessment of Cancer Therapy                                       |
| FACT-BMT  | FACT- Bone Marrow Transplantation   |
| FACT-G    | FACT- General   |
| FAS       | Full analysis set   |
| GRADE     | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation             |
| Hb        | Hemoglobine   |
| HbA       | Volwassen hemoglobine   |
| HbF       | Foetaal hemoglobine   |
| HLA       | Humaan leukocytenantigeen   |
| HR        | Hazard ratio  |
| HSCT      | Hematopoëtische stamceltransplantatie   |
| HSPC      | Hematopoëtische stam- en progenitorcel  |
| ICT       | IJzerchelatietherapie   |
| MCID      | Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference) |
| OR        | Odds ratio  |
| PES       | Primary efficacy set  |
| RR        | Relatief risico   |

|         |  |
|---------|--|
| SCZ     | Sikkelcelziekte  |
| SD      | Standaarddeviatie  |
| SF-36   | 36-item Short Form Health Survey                                       |
| SMD     | Gestandaardiseerd gemiddelde verschil (standardised mean difference )  |
| SmPC    | Samenvatting van de productkenmerken                                   |
| TDT     | Transfusie-afhankelijke $\beta$ -thalassemie                           |
| TI12    | Transfusie-onafhankelijk gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden |
| TIF     | Thalassaemia International Federation                                  |
| TranQoL | Transfusion-dependent QoL questionnaire                                |

# Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van exagamglogene autotemcel (exa-cel, Casgevy®) bij de behandeling van transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie (TDT) bij patiënten van 12 jaar en ouder voor wie een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) geschikt is en voor wie geen humaan leukocytenantigeen (HLA)-identieke donor beschikbaar is. Exa-cel is daarbij vergeleken met best ondersteunende zorg, bestaande uit behandeling met bloedtransfusies, ijzerchelatietherapie (ICT), en luspatercept op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid, en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Exa-cel is geregistreerd voor de behandeling van TDT bij patiënten van 12 jaar en ouder voor wie een HSCT geschikt is en een HLA-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is. De registratiehouder claimt een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg.

De effectiviteit en veiligheid van exa-cel zijn onderzocht in CLIMB THAL-111, een enkelarmige studie waarin elke patiënt zijn eigen controle was. Data van de 2 jaar vóór infusie met exa-cel werden vergeleken met een periode van ten minste 16 maanden na transfusie. Geen van de patiënten in CLIMB THAL-111 kreeg luspatercept als best ondersteunende zorg. Transfusie-onafhankelijkheid gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden werd bereikt bij 92,9% van de patiënten. Al deze patiënten bleven transfusie-onafhankelijk gedurende de gehele follow-up. Het is onbekend hoe lang de transfusie-onafhankelijkheid zal aanhouden. Exa-cel heeft mogelijk een klinisch relevant effect op het aantal patiënten dat transfusie-onafhankelijk is en de kwaliteit van leven. Dit bewijs is van lage kwaliteit wegens het enkelarmige studie-ontwerp. Gezien het progressieve, irreversibele karakter van de aandoening is natuurlijke verbetering door behandeling met best ondersteunende zorg tot een staat van transfusie-onafhankelijkheid echter zeer onwaarschijnlijk.

De effectiviteit en veiligheid van luspatercept zijn onderzocht in de placebogecontroleerde fase-III-studie BELIEVE, waarin luspatercept als toevoeging aan bloedtransfusies en ICT werd vergeleken met placebo als toevoeging aan bloedtransfusies en ICT. In BELIEVE werd het bereiken van transfusie-onafhankelijkheid ook meegenomen als uitkomstmaat. Het ging hier echter om het bereiken van transfusie-onafhankelijkheid tijdens enig interval van 12 weken, in plaats van 12 maanden zoals in CLIMB THAL-111. Slechts 4,0% van de patiënten die behandeld werden met luspatercept bereikten transfusie-onafhankelijkheid voor een duur van tenminste 12 weken. Geen enkele patiënt bereikte transfusie-onafhankelijkheid van >12 maanden. Er was geen verschil in kwaliteit van leven tussen luspatercept en placebo.

Het veiligheidsprofiel van exa-cel op de korte termijn is in lijn met het veiligheidsprofiel dat wordt verwacht van myeloablatie en HSCT. Exa-cel werd over het algemeen goed verdragen. De effectiviteit en veiligheid op de lange termijn zijn nog niet bevestigd.

Het gebruiksgemak van exa-cel is, gezien de natuur van een autologe HSCT, ongunstig. Wel gaat het om een eenmalige therapie. De standaardbehandeling met levenslange bloedtransfusies, ICT, of luspatercept kent ook een laag gebruiksgemak wegens de frequente ziekenhuisbezoeken en strikte therapietrouw.

Ondanks de lage kwaliteit van bewijs en de korte follow-upduur is het effect van exa-cel op de transfusie-onafhankelijkheid groot. Het Zorginstituut concludeert daarom dat exa-cel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder met TDT voor wie een HSCT geschikt is en voor wie geen HLA-identieke donor beschikbaar is. Exa-cel heeft een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg met bloedtransfusies, ICT, en luspatercept.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de WAR van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 23 juni 2025*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van exagamglogene autotemcel (exa-cel, Casgevy®) bij transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie (TDT) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

### exagamglogene autotemcel (Casgevy®)

#### *Toedieningsvorm<sup>[1]</sup>*

Dispersie voor intraveneuze infusie

#### *Geregistreerde indicatie<sup>[1]</sup>*

Exa-cel is geïndiceerd voor de behandeling van TDT bij patiënten van 12 jaar en ouder voor wie een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.

#### *Claim van de registratiehouder*

Bij de behandeling van TDT bij patiënten van 12 jaar en ouder voor wie een HSCT geschikt is en voor wie geen HLA-identieke donor beschikbaar is, heeft exa-cel een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling, bestaande uit de combinatie van levenslange bloedtransfusies, ijzerchelatietherapie (ICT), eventueel luspatercept, en de symptomatische en/of preventieve behandeling van complicaties.

#### *Doseringsadvies<sup>[1]</sup>*

Exa-cel is een gentherapie die eenmalig wordt toegediend. De minimale aanbevolen dosis exa-cel is  $3 \times 10^6$  CD34+-cellen/kg lichaamsgewicht.

#### *Samenstelling<sup>[1]</sup>*

Exa-cel is een genetisch gemodificeerde, autologe, met CD34+-cellen verrijkte populatie die hematopoëtische stam- en progenitorcellen (HSPC's) bevat die ex vivo zijn bewerkt met behulp van CRISPR/Cas9 in de regio met erytroïdespecifieke versterkers van het BCL11A-gen.

Het geneesmiddel is verpakt in een of meerdere injectieflacons met in totaal een dispersie voor infusie van  $4-13 \times 10^6$  cellen/ml van een levensvatbare, met CD34+-cellen verrijkte populatie, gesuspendeerd in een cryopreservatieve oplossing. Elke injectieflacon bevat 1,5 tot 20 ml dispersie voor infusie.

#### *Werkingsmechanisme<sup>[1]</sup>*

Om exa-cel te maken worden stamcellen van de patiënt zelf gemodificeerd met CRISPR/Cas9-technologie om zo meer rode bloedcellen met foetaal hemoglobine (HbF) te produceren. HbF is een type Hb dat vooral voorkomt bij baby's in de baarmoeder, maar ook in kleine hoeveelheden bij volwassenen aanwezig is. Omdat HbF het gebrek aan normaal Hb bij volwassenen kan compenseren, kunnen de gemodificeerde stamcellen, wanneer ze bij patiënten worden geïnjecteerd, het aantal rode bloedcellen bij patiënten met  $\beta$ -thalassemie verhogen.

#### *Bijzonderheden*

Exa-cel is een weesgeneesmiddel dat onder voorwaarden is toegelaten tot de Europese markt (conditional approval).

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

B-thalassemie is een erfelijke vorm van bloedarmoede die veroorzaakt wordt door een tekort aan Hb. Hb bestaat uit vier eiwitketens en een heemmolecuul dat zuurstof bindt. Tijdens de embryonale ontwikkeling wordt vooral HbF aangemaakt, dat bestaat uit twee alfavoglobineketens en twee gammaglobineketens. Kort na de geboorte wordt HbF vervangen door volwassen hemoglobine (HbA), bestaande uit twee alfavoglobineketens en twee bètaglobineketens.<sup>[2]</sup>

Afwijkingen in Hb kunnen leiden tot verscheidene ziektebeelden. Een vermindering in expressie van globineketens leidt tot thalassemie, terwijl afwijkende globineketens de oorzaak zijn van sikkelcelziekte (SCZ). De belangrijkste vormen van thalassemie zijn alfa- en  $\beta$ -thalassemie. B-thalassemie is een erfelijke automaal recessieve ziekte die wordt veroorzaakt door mutaties die de expressie van bètaglobine verlagen of geheel remmen. Door de verminderde expressie van bètaglobine ontstaat een disbalans tussen alfavoglobineketens en bètaglobineketens.<sup>[2]</sup>

### 1.2.2 Symptomen en ernst

De ernst en symptomen van  $\beta$ -thalassemie worden bepaald door de precieze mutaties en de hoeveelheid bètaglobine die nog tot expressie komt. Een verlaging van de productie van bètaglobineketens leidt tot verlaagde expressie van HbA. Daarnaast is de ophoping van alfavoglobineketens toxisch voor de rode bloedcellen. Dit veroorzaakt celdood van immature rode bloedcellen in het beenmerg, ineffectieve erytropoëse (vorming van rode bloedcellen), en vernietiging van mature rode bloedcellen in de circulatie (hemolyse). De mate van bloedarmoede wordt gediagnosticeerd aan de hand van de Hb-waarden in het bloed. De ineffectieve erytropoëse veroorzaakt niet alleen bloedarmoede, maar leidt ook tot extra complicaties zoals een vergrootte milt, beenmergexpansie, botafwijkingen, en ijzerstapeling.

Bij TDT, de meest ernstige vorm van  $\beta$ -thalassemie, zijn patiënten levenslang afhankelijk van transfusies met rode bloedcellen om de chronische bloedarmoede te verminderen<sup>[2]</sup>. De levensverwachting van patiënten met TDT is verlaagd als gevolg van orgaanschade door ijzerstapeling<sup>[3]</sup>. Meer dan de helft van deze patiënten sterft voor de leeftijd van 50 jaar<sup>[4]</sup>.

### 1.2.3 Prevalentie en incidentie

Uit een rapport van de *Thalassaemia International Federation* (TIF) over de wereldwijde epidemiologie van thalassemie wordt de prevalentie van  $\beta$ -thalassemie in Nederland geschat op 350 patiënten.<sup>[5]</sup> Het rapport gaat ervan uit dat dit nog een onderschatting is. Volgens de patiëntenorganisatie OSCAR zijn er in Nederland naar schatting 250-300 patiënten met thalassemie (alle vormen). Ook OSCAR geeft aan dat het aantal patiënten met thalassemie groeiende is. Omdat het aantal thalassemiepatiënten groeiende is en thalassemie ook voor kan komen bij nieuwe vluchtelingen/asielzoekers en adoptiekinderen die niet bij de hielprikscreening meegenomen worden gaat het Zorginstituut uit van een prevalentie van 350  $\beta$ -thalassemiepatiënten in Nederland zoals genoemd in het TIF-rapport.

### 1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De Landelijke Werkgroep van Hemoglobinopathie Behandelaren (LWHB) van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) heeft in 2023 een richtlijn gepubliceerd voor het beleid bij patiënten met thalassemie. Allogene HSCT is de enige curatieve behandeling voor TDT. De resultaten van een allogene HSCT zijn significant beter bij kinderen dan bij volwassenen. Het wordt daarom op een zo vroeg mogelijke leeftijd uitgevoerd, bij voorkeur in het eerste jaar na diagnose. Voor volwassen patiënten is in Nederland momenteel geen allogeen HSCT-programma beschikbaar. Bij voorkeur wordt er bij kinderen getransplanteerd met een HLA-identieke donor, maar wegens verbetering van transplantatietechnieken en vooral verbetering van de preventie en beheersing van graft-versus-hostziekte zijn de resultaten met *matched unrelated* donoren, *mismatched unrelated* donoren en *haplo-identical family* donoren inmiddels vergelijkbaar.<sup>[3]</sup>

Indien er geen geschikte donor beschikbaar is voor een HSCT zijn er verschillende behandelingen voor patiënten met TDT om de bloedarmoede te beperken en complicaties van anemie te voorkomen. Deze ondersteunende zorg bestaat uit bloedtransfusies, ICT, en het geneesmiddel luspatercept.

#### Bloedtransfusies:

Bloedtransfusies met rode bloedcellen (erythrocytentransfusies) worden gegeven om het Hb-gehalte in het bloed te verhogen en chronische bloedarmoede te bestrijden. De frequentie van de erythrocytentransfusies wordt bepaald door het Hb-gehalte in het bloed en symptomen die wijzen op chronische bloedarmoede (o.a. groeiretardatie). Een van de ongunstige effecten van bloedtransfusies is het optreden van ijzerstapeling die orgaanschade kan veroorzaken.<sup>[3]</sup>

#### IJzerchelatietherapie (ICT)

IJzerstapeling bij patiënten met TDT wordt veroorzaakt door twee verschillende processen. Ten eerste leidt chronische bloedarmoede tot een verhoogde opname van ijzer in de darmen en ten tweede treedt ijzerstapeling op bij bloedtransfusies door afbraak van rode bloedcellen. Het menselijk lichaam heeft geen fysiologisch mechanisme om een teveel aan ijzer uit te scheiden en onbehandelde ijzerstapeling kan leiden tot schade aan organen, waaronder hartfalen en levercirrose. Bij patiënten met TDT wordt ijzerstapeling in de lever en het hart middels een MRI gemeten. Op basis van de mate van ijzerstapeling worden ICT-middelen gegeven. Dit zijn medicijnen die ijzer binden, waarna ze het lichaam verlaten via de nieren of de darmen. ICT bij TDT bestaat bij voorkeur uit monotherapie deferasirox, maar deferoxamine of deferipron kunnen ook overwogen worden.<sup>[3]</sup>

#### Luspatercept

Luspatercept is een recombinant fusie-eiwit dat bindt aan liganden van de TGF- $\beta$ -superfamilie en Smad2/3-signalering remt. Dit resulteert in differentiatie en erythroïderijping van erythroïde voorlopers in het beenmerg en een verhoging van het aantal rode bloedcellen in de circulatie.<sup>[6]</sup> Luspatercept is geïndiceerd voor alle transfusie-afhankelijke volwassen patiënten met TDT die een transfusiebehoefte van >4 erythrocytenconcentraten/8 weken hebben<sup>[7]</sup>. De LWHB geeft aan dat door te behandelen met luspatercept in 20-30% van de patiënten een reductie van >33% van de transfusiebehoefte kan worden bereikt, maar dat bij circa 50% van de patiënten er geen reductie van transfusiebehoefte optreedt na 24 weken behandeling. Transfusieonafhankelijkheid wordt niet bereikt door behandeling met luspatercept. Ook wordt de behandeling met luspatercept soms gecompliceerd door botpijnen, wat voor patiënten een reden is om met dit geneesmiddel te stoppen<sup>[3]</sup>.

Betibeglogene autotemcel (beti-cel, Zynteglo®) is ook geregistreerd voor de behandeling van patiënten met TDT. Na positieve beoordeling door het Zorginstituut heeft de fabrikant van beti-cel in 2021 echter zijn aanvraag voor vergoeding in Nederland teruggetrokken. Dit middel is dus niet beschikbaar voor patiënten met TDT<sup>[4]</sup>.

In dit rapport wordt exa-cel vergeleken met best ondersteunende zorg bestaande uit levenslange frequente bloedtransfusies, ICT, en eventueel aanvullende behandeling met luspatercept.

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet exa-cel bij patiënten van 12 jaar en ouder met TDT voor wie een HSCT geschikt is en voor wie geen HLA-identieke donor beschikbaar is aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1. PICO

| PICO                    |  |
|-------------------------|--|
| Patiëntenpopulatie      | Patiënten van 12 jaar en ouder met TDT voor wie een HSCT geschikt is en voor wie geen HLA-identieke donor beschikbaar is   |
| Interventie             | Exa-cel  |
| Controle-interventie    | Best ondersteunende zorg: behandeling met bloedtransfusies, ICT, en eventueel aanvullende behandeling met luspatercept   |
| Uitkomsten              | <p><i>Gunstige effecten</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Onafhankelijkheid van bloedtransfusies (cruciaal)</li><li>• Kwaliteit van leven (cruciaal)</li><li>• Onafhankelijkheid van ICT (belangrijk)</li></ul> <p><i>Ongunstige effecten</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (cruciaal)</li><li>• Stakers als gevolg van ongunstige effecten (cruciaal)</li></ul>  |
| Relevante follow-upduur | <p><i>Kortetermijneffect:</i><br/>Gebaseerd op de primaire uitkomstmaat (onafhankelijkheid van bloedtransfusies) is 12 maanden een relevante follow-upduur.</p> <p><i>Langetermijneffect:</i><br/>Exa-cel is echter een gentherapie die eenmalig wordt toegediend en waarvan het effect irreversibel is. Het risico op oncogenese en andere potentiële, nog onbekende ernstige bijwerkingen kan pas op de lange termijn geëvalueerd worden. Een follow-up met een minimum van 10-15 jaar is hiervoor noodzakelijk.</p> |

Exa-cel, exagamglogene autotemcel; HLA, humaan leukocytenantigeen; HSCT, hematopoëtische stamceltransplantatie; ICT, ijzerchelatietherapie; TDT, transfusie-afhankelijke  $\beta$ -thalassemie

#### 2.1.2 Studie-opzet en passend bewijs

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend-onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, gecontroleerde, en geblindeerde studie wenselijk is. Blindering is wegens het uitgebreide behandelprotocol van exa-cel niet mogelijk. Gezien het progressieve, irreversibele karakter van TDT is natuurlijke verbetering door behandeling met best

ondersteunende zorg tot een staat van transfusie-onafhankelijkheid onwaarschijnlijk. Om deze reden is de enkelarmige studie-opzet acceptabel.

### 2.1.3 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

#### Transfusie-onafhankelijkheid

Transfusie-onafhankelijkheid is een cruciale uitkomstmaat en wordt gedefinieerd als een  $Hb \geq 9$  g/dL zonder bloedtransfusies gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden (TI12) op enig moment na infusie met exa-cel. Dit is in lijn met het pakketadvies van beti-cel bij TDT. Nederlandse klinische experts die zijn geraadpleegd tijdens de beoordeling van beti-cel hebben aangegeven dat 100% transfusie-onafhankelijk worden de voorkeur heeft. Een vermindering van 50% van de transfusiefrequentie is echter ook klinisch relevant, aangezien de patiënt baat heeft bij mindere of kortere bezoeken aan de kliniek en een lagere ijzerbelasting met een bijbehorende lagere dosering ICT.<sup>[4]</sup>

Klinische relevantiegrens: Er bestaat geen klinische relevantiegrens voor het percentage patiënten dat transfusie-onafhankelijk is.

#### Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven is een cruciale uitkomstmaat. De *EuroQol Quality of Life Scale* (EQ-5D) is een veelgebruikte vragenlijst om de gezondheidstoestand en kwaliteit van leven bij patiënten met TDT te meten. De EQ-5D bestaat uit de 5-level EQ-5D (EQ-5D-5L) en de *EQ Visual Analogue Scale* (EQ VAS). De *Functional Assessment of Cancer Therapy – General* (FACT-G) is een vragenlijst die kan worden gebruikt kankerpatiënten. De *FACT- Bone Marrow Transplantation* (FACT-BMT) wordt vaak gebruikt bij volwassen patiënten die HSCT ondergaan, en bestaat uit de FACT-G en de *Bone Marrow Transplantation Subscale* (BMTS). Ten slotte kan de *Pediatric Quality of Life* (PedsQL) worden ingezet om de percepties van patiënten en verzorgers over de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij pediatrische patiënten te beoordelen.<sup>[8]</sup>

Klinische relevantiegrens: Het minimaal klinisch relevante verschil (minimal clinically important difference, MCID) voor de EQ-VAS is 7-10 punten, voor de FACT-G 3-7 punten, en voor de BMTS 2-3 punten<sup>[9]</sup>.

#### Onafhankelijkheid van ICT

De beroepsgroep geeft aan dat ICT nog enige tijd na het stopzetten van transfusies gecontinueerd moet worden om patiënten helemaal van hun ijzerstapeling te ontdoen. Om die reden wordt onafhankelijkheid niet gezien als een cruciale, maar als een belangrijke uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: Volgens de beroepsgroep is een klinische relevant effect bereikt wanneer na 24-36 maanden 50% van de patiënten ICT-onafhankelijk is.

#### Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten is een cruciale uitkomstmaat.

#### Stakers ten gevolge van ongunstige effecten

De incidentie stakers ten gevolge van ongunstige effecten is een cruciale uitkomstmaat.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen MCID's zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een gestandaardiseerd gemiddelde verschil (standardised mean difference, SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

## 2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in december 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over exa-cel. De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en het European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

## 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Inclusiecriteria:

- Gerandomiseerd onderzoek heeft de voorkeur
- Engelstalige artikelen

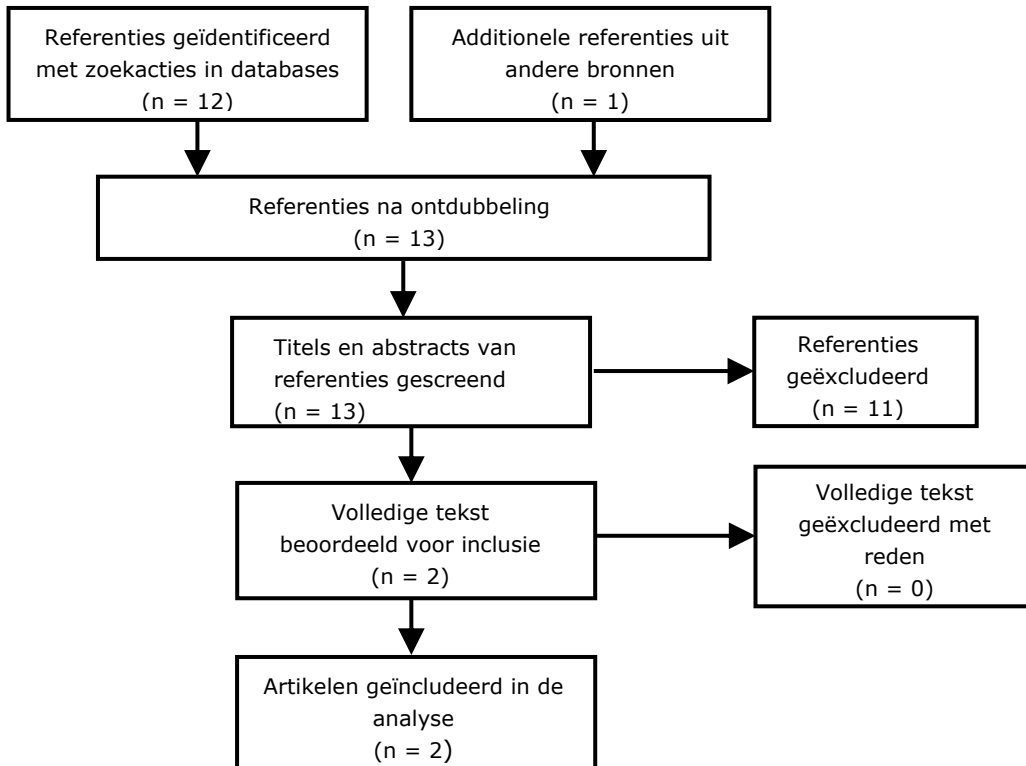
Exclusiecriteria:

- Congresbijdragen
- Beschouwende artikelen (expertopinions, niet-systematische reviews)
- Case reports

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 12 referenties, waarvan 1 publicatie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



Uit de literatuursearch kwam een publicatie over de CLIMB THAL-111-studie met exa-cel bij patiënten met TDT<sup>[9]</sup>. Ook zijn de SmPC en EPAR van exa-cel geïncludeerd<sup>[1, 2]</sup>. In de EPAR wordt de langetermijnstudie CLIMB-131 beschreven.

In CLIMB THAL-111 wordt de effectiviteit van exa-cel t.o.v. best ondersteunende zorg vergeleken aan de hand van een intra-patiëntvergelijking. Geen van de patiënten in deze studie kreeg luspatercept als best ondersteunende zorg. Om deze reden is in deze beoordeling de registratiestudie van luspatercept (BELIEVE) toegevoegd<sup>[10]</sup>. Ook wordt de EPAR van luspatercept meegenomen<sup>[11]</sup>.

De kenmerken van CLIMB THAL-111, CLIMB-131, en BELIEVE zijn weergegeven in Bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in Bijlage 3.

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

#### 3.2.1 CLIMB THAL-111<sup>[9]</sup>

CLIMB THAL-111 is een open-label, enkelarmige fase-1/2/3-studie bij patiënten van 12-35 jaar met TDT in 13 studiecentra in Canada, Duitsland, Italië, het Verenigd Koninkrijk, en de Verenigde Staten. Patiënten ondergingen een mobilisatie van CD34+-cellen gevolgd door aferese. Patiënten van 12 tot 35 jaar kwamen in aanmerking voor inclusie als ze een transfusiegeschiedenis hadden van minimaal 100 ml verpakte rode bloedcellen per kg lichaamsgewicht per jaar of 10 eenheden rode bloedcellen per jaar gedurende 2 jaar vóór screening. Exa-cel werd vervaardigd uit deze CD34+-cellen met behulp van CRISPR/Cas9 en een gRNA. Vóór de infusie met exa-cel ondergingen patiënten een myeloblatie met busulfan. Na de

studieperiode van 2 jaar konden patiënten geïnccludeerd worden in de langetermijnstudie CLIMB-131.

Het primaire eindpunt van CLIMB THAL-111 was transfusie-onafhankelijkheid, gedefinieerd als een gewogen gemiddeld Hb-niveau van minimaal 9 g/dL zonder erythrocytentransfusies gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden. Het belangrijkste secundaire eindpunt was een gewogen gemiddeld Hb-gehalte van minimaal 9 g/dL zonder erythrocytentransfusies gedurende minimaal 6 maanden. De evaluatie van deze twee eindpunten begon 60 dagen na de laatste erythrocytentransfusie. Een follow-upduur van minimaal 16 maanden was nodig om een patiënt te includeren in de analyse van deze eindpunten.

Andere secundaire eindpunten waren onder meer de duur van transfusie-onafhankelijkheid, totale en foetale Hb-concentraties, reductie van erythrocytentransfusies, percentage allelen met beoogde genetische modificatie in perifeer bloed en beenmergcellen, verandering in maatregelen voor ijzerstapeling en ineffektieve erythropoëse, en verandering in kwaliteit van leven (gemeten met de EQ VAS, FACT-G, en BMTS).

De full analysis set (FAS) bestaat uit alle patiënten die een infusie met exa-cel ontvingen. De primary efficacy set (PES) is een subset van de FAS die alle patiënten omvat die op het moment van analyse gedurende ten minste 16 maanden na infusie van exa-cel zijn gevolgd. Patiënten die zijn overleden of stopten met de studie wegens bijwerkingen gerelateerd aan exa-cel, maar een follow-upduur van minder dan 16 maanden na exa-cel-infusie hadden, waren ook opgenomen in de PES. Deze patiënten werden gezien als non-responders. De hoofanalyses van de effectiviteitseindpunten waren gebaseerd op de PES.

Ten tijde van de vooraf gespecificeerde derde interimanalyse (datacutoff 16 januari 2023) waren 59 patiënten gestart met HSPC-mobilisatie, waarvan 53 patiënten gestart waren met myeloblattie en 52 patiënten exa-cel hadden ontvangen. Op verzoek van de CHMP is een aanvullende, niet vooraf in het statistisch analyseplan gespecificeerde interimanalyse van CLIMB-111 en -131 verstrekt met datacutoff 16 april 2023. Op dat moment hadden 54 patiënten met TDT exa-cel ontvangen.

### 3.2.2 CLIMB-131<sup>[2]</sup>

CLIMB-131 is een open-label, enkelarmige, langetermijn follow-upstudie om de veiligheid en werkzaamheid van exa-cel te evalueren bij patiënten met TDT en SCZ die exa-cel kregen in studie 111 of 121 (de fase 3-studie van exa-cel bij patiënten met SCZ) en deze studie voltooiden of stopten.

Patiënten die overstappen naar studie 131 worden gedurende de eerste drie jaar elke drie maanden geëvalueerd. In jaar vier en vijf is dit elke zes maanden en daarna jaarlijks. Patiënten zullen in totaal tot 15 jaar na exa-cel-infusie worden opgevolgd, een follow-upperiode van 2 jaar in de ouderstudie en tot 13 jaar follow-up in studie 131. Het onderzoek is naar verwachting afgerond in september 2039. Op het moment van de analyse van de dataset van 16 april 2023 waren er in totaal 23 patiënten met TDT die studie 111 hadden voltooid en deelnamen aan studie 131.

### 3.2.3 BELIEVE<sup>[11]</sup>

In de gerandomiseerde, dubbelblinde, fase-III-studie BELIEVE werden volwassen patiënten met TDT 2:1 gerandomiseerd om elke best ondersteunende zorg plus elke 21 dagen luspatcept (N=224) of placebo (N=112) te ontvangen gedurende ten minste 48 weken. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met een afname van de transfusielast van ten minste 33% t.o.v. baseline gedurende week 13 t/m 24 en een afname van ten minste 2 eenheden rode bloedcellen gedurende deze 12 weken. Andere eindpunten waren een afname in transfusielast gedurende enig interval van 12 weken, resultaten van ijzerstudies, en kwaliteit van leven (gemeten met de *Transfusion-dependent QoL questionnaire* [TranQoL] en de *36-item Short Form Health Survey* [SF-36]).

Bijlage 4 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de patiënten in CLIMB THAL-111 en BELIEVE. In CLIMB THAL-111 heeft ongeveer één derde van de patiënten een leeftijd  $\geq 12$  en  $< 18$  jaar. Bijna alle TDT-patiënten tussen de 12 en 18 jaar zullen in Nederland een HSCT ondergaan, waardoor waarschijnlijk weinig kinderen in Nederland met exa-cel zullen worden behandeld. Op leeftijd is CLIMB THAL-111 dus minder representatief voor de Nederlandse praktijk. Er zijn geen klinisch relevante verschillen tussen de FAS en de PES in studie CLIMB THAL-111. De patiëntenpopulatie van BELIEVE verschilt iets van die van CLIMB THAL-111. Zo werden in BELIEVE wel alleen volwassen patiënten geïnccludeerd en bedroeg de mediane leeftijd van de geïnccludeerde patiënten 30 jaar versus 20 jaar in CLIMB THAL-111. Ook waren in BELIEVE iets meer vrouwen geïnccludeerd (58,9%) dan in CLIMB THAL-111 (50,0%) en gebruikten patiënten in BELIEVE bij aanvang van de studie gezien iets minder eenheden bloed dan de patiënten in CLIMB THAL-111 (mediaan 14 eenheden per 24 weken t.o.v. omgerekend 16,1 eenheden per 24 weken in CLIMB THAL 111).

### 3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de CLIMB THAL-111-studie is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de Newcastle-Ottawa Scale gebruikt als checklist.

De beoordeling van het risico op bias staat in Bijlage 5. De effecten van de interventie en de kwaliteit van het bewijs zijn samengevat in het GRADE-bewijsprofiel (Bijlage 6). De kwaliteit van het bewijs is beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risico of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid, en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag, of zeer laag zijn. Voor de gunstige effecten zijn de intra-patiëntvergelijkingen in CLIMB THAL-111 beoordeeld aan de hand van GRADE, aangezien de effectiviteitsuitkomstmaten in de CLIMB THAL-111 en BELIEVE-studie niet overeenkomen. Voor de ongunstige effecten is de indirecte vergelijking tussen exa-cel en luspatercept beoordeeld.

#### 3.3.1 Transfusie-onafhankelijkheid CLIMB THAL-111 en CLIMB-131

Ten tijde van de datacutoff van april 2023 hadden 42 patiënten een follow-up van ten minste 16 maanden na behandeling met exa-cel en waren dus opgenomen in de PES. Na infusie met exa-cel bereikten na een mediane follow-upduur van 22,8 (2,1-51,1) maanden 39/42 (92,9%) patiënten transfusie-onafhankelijkheid gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden (TI12) (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 80,5-98,5;  $p < 0,0001$ ).

Alle patiënten in de PES die het primaire eindpunt bereikten, bleven transfusie-onafhankelijk gedurende de gehele follow-up. In april 2023 hadden 23 patiënten van studie 111 de studieduur van 2 jaar volbracht en waren allemaal overgestapt naar de langetermijnstudie 131. De gemiddelde duur van transfusie-onafhankelijkheid van alle patiënten in studie 111 en 131 was 23,6 (standaarddeviatie [SD] 7,8) maanden met een range van 13,5 tot 48,1 maanden.

De drie patiënten in de PES-analyse die TI12 nog niet bereikt hadden, waren ten tijde van de datacutoff van april 2024 respectievelijk 10,3 maanden, 7,0 maanden, en 2,8 maanden transfusie-vrij (beginnend 60 dagen na de laatste rode bloedceltransfusie).

#### BELIEVE

In BELIEVE werd het bereiken van transfusie-onafhankelijkheid ook meegenomen als uitkomstmaat. Het ging hier echter om het bereiken van transfusie-onafhankelijkheid tijdens enig interval van 12 weken, in plaats van 12 maanden in CLIMB THAL-111. Van de met luspatercept behandelde patiënten bereikte 4,0% dit eindpunt, ten opzichte van 0% van de met

placebo behandelde patiënten. Dit verschil was numeriek in het voordeel van luspatercept, maar was niet statistisch significant.

**GRADE-conclusie:** Exa-cel heeft mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) een klinisch relevant effect op het aantal patiënten dat transfusie-onafhankelijk is ten opzichte van de standaardbehandeling. Er is sprake van bewijs van lage kwaliteit wegens de enkelarmige studie-opzet met intra-patiëntvergelijkingen.

Uit een naïeve vergelijking van de CLIMB THAL-111- en BELIEVE-studies blijkt dat exa-cel zorgt voor transfusie-onafhankelijkheid in een groot deel van de patiënten, in tegenstelling tot luspatercept waarbij geen van de patiënten transfusie-onafhankelijkheid bereikt.

### 3.3.2 *Kwaliteit van leven*

De veranderingen in EQ-VAS-, FACT-G-, en BMTS-scores bij volwassen patiënten in de PES ten tijde van de datacutoff van januari 2023 zijn weergegeven in Tabel 2. Een positieve score wijst op een verbetering. Na 24 maanden laten alle drie de vragenlijsten een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven zien. De EQ-VAS is met 10,2 (MCID 7-10) punten verbeterd, de FACT-G met 10,3 (MCID 3-7) punten, en de BMTS met 6,8 (MCID 2-3) punten.

Tabel 2. Uitkomsten kwaliteit van leven PES CLIMB-THAL-111 (datacutoff januari 2023)<sup>[9]</sup>

|   | <b>EQ-VAS</b><br>(range: 0-100) | <b>FACT-G</b><br>(range: 0-108) | <b>BMTS</b><br>(range: 0-40) |
|---|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| <b>Baseline, gemiddelde (SD)</b>                | 80,8 (18,0)<br>n=24             | 82,4 (15,8)<br>n=24             | 27,3 (4,8)<br>n=24           |
| <b>Verandering op maand 6, gemiddelde (SD)</b>  | +5,3 (17,4)<br>n=24             | +4,1 (16,6)<br>n=24             | +1,8 (6,2)<br>n=24           |
| <b>Verandering op maand 12, gemiddelde (SD)</b> | +8,6 (17,8)<br>n=24             | +5,4 (19,6)<br>n=24             | +3,8 (6,3)<br>n=24           |
| <b>Verandering op maand 18, gemiddelde (SD)</b> | +6,8 (21,2)<br>n=23             | +9,1 (15,6)<br>n=21             | +4,3 (5,7)<br>n=21           |
| <b>Verandering op maand 24, gemiddelde (SD)</b> | +10,2 (20,9)<br>n=15            | +10,3 (17,0)<br>n=15            | +6,8 (4,7)<br>n=15           |
| <b>MCID</b>                                     | 7-10                            | 3-7                             | 2-3                          |

BMTS, Bone Marrow Transplantation Subscale; EQ-VAS, EuroQol Quality of Life Visual Analogue Scale; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy – General; SD, standaarddeviatie

#### **BELIEVE**

Er was geen verschil tussen luspatercept en placebo in kwaliteit van leven (SF-36 en TranQol) gebaseerd op beschrijvende statistieken.<sup>[11]</sup>

**GRADE-conclusie:** Exa-cel heeft mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) een klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven ten opzichte van de standaardbehandeling. Er is sprake van bewijs van lage kwaliteit wegens de enkelarmige studie-opzet met intra-patiëntvergelijkingen.

Uit een naïeve vergelijking van de CLIMB THAL-111- en BELIEVE-studies blijkt dat exa-cel lijkt te zorgen voor een verbetering van de kwaliteit van leven van patiënten, in tegenstelling tot luspatercept waarbij geen verbetering van de kwaliteit van leven werd waargenomen.

### 3.3.3 *Onafhankelijkheid van ICT*

#### CLIMB THAL-111

Alle 35 patiënten die in de PES zaten ten tijde van de datacutoff 16 januari 2023 ontvingen op baseline ICT. Na infusie met exa-cel herstартten 28 van de 35 patiënten ICT. Van deze 28 patiënten konden er 10 (36,7%) uiteindelijk stoppen met ICT. Dit geeft een totaal van 17/35 (48,6%) patiënten die ICT-onafhankelijk waren.

#### BELIEVE

ICT-onafhankelijkheid was geen uitkomstmaat in BELIEVE.

GRADE-conclusie: Exa-cel heeft mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) een klinisch relevant effect op de ICT-onafhankelijkheid ten opzichte van de standaardbehandeling. Er is sprake van bewijs van lage kwaliteit wegens de enkelarmige studie-opzet met intra-patiëntvergelijkingen.

Een naïeve vergelijking van de CLIMB THAL-111- en BELIEVE-studies was niet mogelijk vanwege het ontbreken van gegevens voor deze uitkomst.

### 3.3.4 *Overige overwegingen*

#### CLIMB-THAL-111 en CLIMB-131

Gedurende de studie is er een aantal wijzigingen in het protocol van CLIMB THAL-111 doorgevoerd. De primaire en secundaire eindpunten en de timing van de beoordeling van de effectiviteit zijn aangepast. Ook is de classificatie van de studie gewijzigd van een fase-1/2- naar een fase-1/2/3-studie. Daarnaast werden in eerste instantie alleen volwassen patiënten geïnccludeerd. Nadat bij ten minste twee volwassen patiënten gedurende drie maanden effectiviteits- en veiligheidsgegevens werden verzameld, werd de inclusie uitgebreid met patiënten van 12 tot 18 jaar oud.<sup>[2]</sup>

Het primaire eindpunt in CLIMB THAL-111 was transfusie-onafhankelijkheid, gedefinieerd als een gewogen gemiddeld Hb-niveau van minimaal 9 g/dL zonder erythrocytentransfusies gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden. Dit Hb-niveau is lager dan geslachtsspecifieke referentiewaarden, waardoor transfusie-onafhankelijkheid niet automatisch wijst op normale Hb-waarden. Hierdoor kunnen transfusie-onafhankelijke patiënten nog steeds bloedarmoede hebben. Sensitiviteitsanalyses lieten zien dat het aantal transfusie-onafhankelijke patiënten niet veranderde wanneer het Hb-niveau constant (in plaats van gemiddeld) boven de grens van 9 g/dL moest zijn.<sup>[2]</sup>

De hoofdanalyses van CLIMB THAL-111 zijn gebaseerd op de PES, een subset van alle patiënten die exa-cel ontvingen en ten minste 16 maanden na infusie met exa-cel zijn gevolgd. Ook patiënten die deze follow-upduur niet halen wegens overlijden of omdat ze stoppen met de studie wegens bijwerkingen worden opgenomen in de PES. De timing van inclusie van patiënten in de studie was niet gebaseerd op patiëntkenmerken. Het lijkt daarom niet aannemelijk dat de groep patiënten met een follow-up van ten minste 16 maanden significant afwijkt van de groep die deze follow-upduur nog niet heeft bereikt. Ook zullen niet alle patiënten in de FAS lang genoeg gevolgd zijn om het primaire eindpunt te kunnen bereiken. Om deze redenen is het acceptabel om in deze beoordeling de analyse van de PES te gebruiken. Drie patiënten zijn na start van mobilisatie, maar voor conditionering gestopt met de studie. Deze patiënten hebben geen exa-cel ontvangen en zijn dus niet opgenomen in de PES. Eén patiënt wilde geen tweede afereseprocedure ondergaan, één patiënt had zorgen over verdere deelname aan het onderzoek, en één patiënt had de toestemming teruggetrokken. Geen van de patiënten is gestopt wegens een ongunstig effect.

Subgroepanalyses van het primaire eindpunt van CLIMB THAL-111 naar leeftijd ( $\geq 12$  en  $< 18$  jaar en  $\geq 18$  en  $\leq 35$  jaar), genotype ( $\beta 0/\beta 0$  en niet- $\beta 0/\beta 0$ ), geslacht, en afkomst waren over het algemeen consistent met de resultaten van de primaire analyse (Tabel 3)<sup>[2]</sup>. Ondanks dat er in CLIMB THAL-111 dus patiënten  $< 18$  jaar zijn geïnccludeerd, die mogelijk niet in de Nederlandse praktijk met exa-cel behandeld gaan worden, lijkt er geen verschil in effectiviteit te

zijn tussen de leeftijdsgroepen. Er zijn in CLIMB THAL-111 geen patiënten >35 jaar geïnccludeerd, terwijl exa-cel wel voor deze groep is geregistreerd. Gezien de resultaten van de subgroepanalyse op leeftijd is het niet waarschijnlijk dat er een leeftijdsafhankelijk effect is bij oudere patiënten.

Tabel 3. Subgroepanalyses van het aantal patiënten dat TI12 heeft bereikt naar leeftijd, genotype, geslacht, en afkomst (data-cutoff januari 2023)<sup>[9]</sup>

|                 | Subgroep         | N  | Aantal patiënten dat TI12 heeft bereikt | % (95% BI)         |
|-----------------|------------------|----|---|--------------------|
| <b>Leeftijd</b> | ≥12 en <18 jaar  | 11 | 10                                      | 90,9 (58,7-99,8)   |
|                 | ≥18 en ≤ 35 jaar | 24 | 22                                      | 91,7 (73,0-99,0)   |
| <b>Genotype</b> | β0/β0            | 20 | 17                                      | 85,0 (62,1-96,8)   |
|                 | niet-β0/β0       | 15 | 15                                      | 100,0 (78,2-100,0) |
| <b>Geslacht</b> | Man              | 18 | 16                                      | 88,9 (65,3-98,6)   |
|                 | Vrouw            | 17 | 16                                      | 94,1 (71,3-99,9)   |
| <b>Afkomst</b>  | Aziatisch        | 13 | 11                                      | 84,6 (54,6-98,1)   |
|                 | Wit              | 15 | 14                                      | 93,3 (68,1-99,8)   |
|                 | Anders           | 7  | 7                                       | 100,0 (59,0-100,0) |

BI, betrouwbaarheidsinterval; TI12, transfusie-onafhankelijkheid gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden

De kwaliteit van leven is alleen bij volwassen patiënten beoordeeld. Dit is ook de groep die in de Nederlandse praktijk voornamelijk in aanmerking komt voor behandeling met exa-cel.

#### BELIEVE

In de EPAR van luspatercept staat aangegeven dat er geen alfacontrole is toegepast voor het eindpunt transfusie-onafhankelijkheid gedurende enig interval van 12 weken, en dat de resultaten voornamelijk relevant zijn voor de beoordeling van de interne validiteit van de gegevens en het beschrijven van de onderzoekspopulatie. Deze resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd wegens het risico op vals-positieve conclusies.<sup>[11]</sup>

### 3.4 Ongunstige effecten

Het veiligheidsprofiel van exa-cel is gebaseerd op de studies 111, 121, en de langetermijnstudie 131, waarbij 96 adolescente en volwassen patiënten met TDT of SCZ werden behandeld met exa-cel. De mediane follow-upduur na toediening van exa-cel bedroeg 22,8 (2,1; 51,1) maanden voor patiënten met TDT (N=54).<sup>[1]</sup>

In het algemeen kwam het veiligheidsprofiel van exa-cel overeen met het veiligheidsprofiel dat wordt verwacht van myeloablatieve conditionering met busulfan en HSCT na mobilisatie en aferese. Aangezien exa-cel een autologe HSCT betreft, kan hier geen graft-versus-hostziekte ontstaan, in tegenstelling tot bij allogene HSCT. Busulfan heeft een goed gekarakteriseerd en begrepen veiligheidsprofiel en kent verschillende belangrijke risico's, waaronder langdurige myelosuppressie en veno-occlusieve leverziekte.<sup>[2]</sup>

In studie 111 hadden alle patiënten ten minste één ongunstig effect na infusie met exa-cel, waarvan de meeste van graad 1-2 in ernst waren. De meeste ongunstige effecten kwamen voor in de eerste zes maanden na infusie met exa-cel, en de frequentie daalde daarna.<sup>[9]</sup>

Bijwerkingen van levenslange bloedtransfusies zijn onder andere ijzerstapeling in verschillende organen, transfusiereacties, en allo-immunisatie. De meest voorkomende ( $\geq 10\%$ ) bijwerkingen van ICT zijn artralgie, myalgie, misselijkheid, buikpijn, braken, chromaturie, verhoogde creatininespiegels, en reacties op de injectieplaats.<sup>[4]</sup>

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die luspatercept kregen ( $\geq 15\%$  van de patiënten), waren hoofdpijn, pijn in de botten, en artralgie. De meest gemelde bijwerking van graad 3 of hoger was hyperurikemie. De ernstigste gemelde bijwerkingen omvatten trombo-embolische voorvallen van diep-veneuze trombose, ischemische beroerte, portale veneuze trombose, en longembolie. Botpijn, asthenie, vermoeidheid, duizeligheid, en hoofdpijn deden zich vaker voor tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling.<sup>[7]</sup>

Voor een overzicht van de vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) en zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) voorkomende bijwerkingen die toe te schrijven zijn aan de verschillende fasen van behandeling met exa-cel (mobilisatie/afereze, myeloblatieve conditionering met busulfan, en infusie met exa-cel) en de behandeling met luspatercept wordt verwezen naar de SmPC's van exa-cel en luspatercept<sup>[1, 7]</sup>.

#### 3.4.1 *Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten / Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten*

##### CLIMB THAL-111

Geen van de patiënten in studie 111 is overleden. Bij 41 (85,4%) patiënten kwam een ongunstig effect van graad 3 of hoger voor, waarvan deze bij 40 (83,3%) patiënten (mogelijk) gerelateerd waren aan behandeling met busulfan en bij 8 (16,7%) patiënten (mogelijk) aan exa-cel.<sup>[2]</sup>

Bij 17 (35,4%) patiënten die behandeld werden met exa-cel kwamen ernstige bijwerkingen voor (serious adverse events), waarvan deze bij 9 (18,8%) patiënten (mogelijk) gerelateerd waren aan busulfan<sup>[2]</sup>. Ernstige bijwerkingen die toe te schrijven waren aan exa-cel kwamen voor bij 2 (3,7%) patiënten: 1 (1,9%) patiënt met hemofagocytair lymfhistiocytose, acuut ademhalingsnoodsyndroom, idiopathisch pneumoniesyndroom, en hoofdpijn; 1 (1,9%) patiënt met vertraagde engraftment en trombocytopenie. Een levensbedreigende, ernstige bijwerking van cerebellaire hemorrhagie kwam voor bij 1 (1,9%) patiënt met TDT en was toe te schrijven aan myeloblatieve conditionering met busulfan.<sup>[1]</sup>

##### BELIEVE

In de BELIEVE-studie is niet gerapporteerd welk gedeelte van de graad 3-5 of ernstige ongunstige effecten gerelateerd was aan de behandeling met luspatercept.

In de luspatercept-arm had 29,1% van de patiënten ten minste één ongunstig effect van graad  $\geq 3$ , ten opzichte van 15,6% in de placebo-arm. Ten minste één ernstig ongunstig effect werd gerapporteerd bij 15,2% van de patiënten in de luspatercept-arm en bij 5,5% van de patiënten in de placebo-arm.<sup>[10]</sup>

GRADE-conclusie: n.v.t.

#### 3.4.2 *Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten*

##### CLIMB THAL-111

Geen van de patiënten is gestopt met de studie na infusie met exa-cel. Drie patiënten stopten met de studie na start van mobilisatie, maar voor conditionering. Geen van deze patiënten stopte vanwege een ongunstig effect.<sup>[2]</sup>

##### BELIEVE

In de luspatercept-arm stopten 12/223 (5,4%) patiënten de behandeling wegens ongunstige effecten, ten opzichte van 1/109 (0,9%) patiënten in de placebo-arm<sup>[10]</sup>.

**GRADE-conclusie:** Het effect van exa-cel ten opzichte van best ondersteunende zorg op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit wegens de naïeve indirecte vergelijking tussen twee studies met verschillende patiëntkarakteristieken.

### 3.4.3 Overige overwegingen

Hoewel het veiligheidsprofiel van exa-cel op de korte termijn overeen lijkt te komen met dat van myeloblatie en HSCT en er geen aanvullende specifieke veiligheidsaspecten zijn, zijn er weinig data over de middellange en lange termijn. Deze data kunnen verwacht worden van de nog lopende studie 131. Er was geen verschil in veiligheid tussen de leeftijdsgroepen ( $\geq 12$  en  $< 18$  jaar en  $\geq 18$  en  $\leq 35$  jaar), genotypes ( $\beta 0/\beta 0$  en niet- $\beta 0/\beta 0$ ), en geslacht.

In BELIEVE kwamen bijwerkingen van graad 3 of hoger tijdens de behandelfase met 28,1% versus 15,6% vaker voor bij in de luspatercept-arm dan in de placebo-arm. Ernstige bijwerkingen kwamen ook vaker voor bij de met luspatercept behandelde patiënten (15,2%) dan bij de met placebo behandelde patiënten (5,5%). Er is niet gerapporteerd welk percentage van de ernstige ongunstige effecten interventiegerelateerd was. In de luspatercept-arm stopten 12 (5,4%) patiënten met de behandeling wegens ongunstige effecten, in de placebo-arm was dit 1 (0,9%) patiënt.

## 3.5 Ervaring

De ervaring met exa-cel en best ondersteunende zorg is weergegeven in Tabel 4. Exa-cel is sinds 2024 op de Europese markt, waardoor de ervaring vooralsnog beperkt is. De ervaring met bloedtransfusies en ICT is ruim. Luspatercept is sinds 2020 op de Europese markt, maar heeft nog niet >100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren<sup>[12]</sup>. De ervaring met luspatercept is dus ook beperkt.

Tabel 4: Ervaring met exa-cel vergeleken met best ondersteunende zorg: behandeling met bloedtransfusies, ICT, en luspatercept

|  | <i>exagamglogene autotemcel</i> | <i>Behandeling met bloedtransfusies en ICT</i> | <i>Luspatercept</i> |
|--|---------------------------------|--|---------------------|
| <i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i> | X                               |  | X                   |
| <i>voldoende: <math>\geq 3</math> jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>                                    |                                 | X  |                     |
| <i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>  |                                 |  |                     |

ICT, ijzerchelatietherapie

## 3.6 Toepasbaarheid

In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen exa-cel en best ondersteunende zorg. Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's van exa-cel en luspatercept<sup>[1, 7]</sup>.

De toepasbaarheid van exa-cel is vergelijkbaar met die van autologe HSCT. In vergelijking met allogene HSCT zijn er bij behandeling met exa-cel echter langere mediane engraftmenttijden voor trombocyten waargenomen. Er is een groter risico op bloedingen totdat engraftment van trombocyten is bereikt.

De voorzorgsmaatregelen die nodig zijn bij behandeling met HSCT of exa-cel zijn niet van toepassing bij behandeling met levenslange bloedtransfusies of ICT. Er is hierbij namelijk geen

sprake van vruchtbaarheidsproblemen of het controleren op maligniteiten, hoewel leverkanker kan voorkomen bij patiënten die behandeld worden met best ondersteunende zorg en ijzeropslag in de lever hebben. Chronische bloedtransfusies vereisen monitoring van alloïmmunisatie en maatregelen ter voorkoming van transfusiële reacties. Speciale voorzorgsmaatregelen met betrekking tot controle van de toxiciteit van chelatoren zijn van toepassing bij het gebruik van ICT. Deze maatregelen bestaan onder andere uit regelmatige creatininebepaling (deferasirox), controle op het ontstaan van neutropenie en agranulocytose (deferipron), groeiachterstand (deferoxamine), opportunistische infecties (deferoxamine), en ototoxiciteit en neurotoxiciteit.<sup>[4]</sup>

Er is een risico op trombo-embolische voorvallen bij patiënten die behandeld worden met luspatercept, een splenectomie hebben ondergaan, en andere risicofactoren hebben voor het ontwikkelen van trombo-embolische voorvallen. Ook moet de bloeddruk in de gaten worden gehouden. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met luspatercept en gedurende minstens 3 maanden na de laatste dosis. Luspatercept mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en moet mogelijk gestaakt worden tijdens het geven van borstvoeding. Luspatercept kan mogelijk de vrouwelijke vruchtbaarheid in het gedrang brengen.<sup>[7]</sup>

### 3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van exa-cel is, gezien de natuur van een autologe HSCT, ongunstig. Wel gaat het om een eenmalige therapie. De standaardbehandeling met levenslange bloedtransfusies, ICT, of luspatercept kent ook een laag gebruiksgemak. De herhaalde transfusies en injecties vereisen frequente ziekenhuisbezoeken. Hoewel zowel ijzermonitoring als ICT de afgelopen 10 jaar verbeterd zijn, zijn strikte therapietrouw en frequentie monitoring vereist.

Het gebruiksgemak van exa-cel en best ondersteunende zorg is weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5: Gebruiksgemak van exa-cel vergeleken met best ondersteunende zorg: behandeling met bloedtransfusies, ICT, en luspatercept

|                       | <i>exagamglogene autotemcel</i>   | <i>bloedtransfusies</i>  | <i>ICT</i> | <i>luspatercept</i> |
|-----------------------|---|--------------------------|------------|---------------------|
| Toedieningswijze      | Mobilisatie, verzameling, conditionering, en infusie van stamcellen en follow-up na infusie | Intraveneus              | Oraal      | Injectie            |
| Toedieningsfrequentie | Eenmalig  | Meestal eens per 4 weken | Dagelijks  | Eens per 3 weken    |

ICT, ijzerchelatietherapie

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

B-thalassemie is een erfelijke vorm van bloedarmoede. Bij TDT, de meest ernstige vorm van  $\beta$ -thalassemie, zijn patiënten levenslang afhankelijk van transfusies met rode bloedcellen. De levensverwachting van patiënten met TDT is verlaagd als gevolg van orgaanschade door ijzerstapeling. Meer dan de helft van deze patiënten sterft voor de leeftijd van 50 jaar.

Allogene HSCT is de enige behandeloptie die mogelijk leidt tot genezing. De resultaten van een allogene HSCT zijn significant beter bij kinderen dan bij volwassenen. Het wordt daarom op een zo vroeg mogelijke leeftijd uitgevoerd, bij voorkeur in het eerste jaar na diagnose. Voor volwassen patiënten is in Nederland momenteel geen allogene HSCT-programma beschikbaar. Indien er geen geschikte donor beschikbaar is voor een HSCT zijn er verschillende behandelingen voor patiënten met TDT om de bloedarmoede te beperken en complicaties van anemie te voorkomen. Deze ondersteunende zorg bestaat uit bloedtransfusies, ICT, en voor volwassenen het geneesmiddel luspatercept. Voor patiënten van 12 jaar en ouder met TDT voor wie een HSCT geschikt is en voor wie geen HLA-identieke donor beschikbaar is, is exa-cel geregistreerd.

De effectiviteit en veiligheid van exa-cel zijn onderzocht in de enkelarmige CLIMB THAL-111-studie waarin elke patiënt zijn eigen controle was. Data van de 2 jaar vóór infusie met exa-cel werden vergeleken met een periode van ten minste 16 maanden na transfusie. Geen van de patiënten in CLIMB THAL-111 kreeg luspatercept als best ondersteunende zorg. Transfusie-onafhankelijkheid, gedefinieerd als een gewogen gemiddeld Hb-niveau van minimaal 9 g/dL zonder erythrocytentransfusies gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden, werd bereikt bij 39 van de 42 (92,9%) patiënten. Al deze patiënten bleven transfusie-onafhankelijk gedurende de gehele mediane follow-up van 22,3 maanden. De gemiddelde duur van transfusie-onafhankelijkheid was 23,6 (SD 7,8) maanden met een range van 13,5 tot 48,1 maanden. Drie patiënten hadden TI12 nog niet bereikt, maar waren ten tijde van de datacutoff van april 2024 respectievelijk 10,3 maanden, 7,0 maanden, en 2,8 maanden transfusie-vrij (beginnend 60 dagen na de laatste rode bloedceltransfusie). Na 24 maanden laten de EQ-VAS-, FACT-G-, en BMTS-scores een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven zien bij behandeling met exa-cel. Ten tijde van de datacutoff van 16 januari 2023 waren 17/35 (48,6%) patiënten ICT-onafhankelijk.

De effectiviteit en veiligheid van luspatercept zijn onderzocht in de placebogecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde, fase-III-studie BELIEVE. In BELIEVE werd het bereiken van transfusie-onafhankelijkheid ook meegenomen als uitkomstmaat. Het ging hier echter om het bereiken van transfusie-onafhankelijkheid tijdens enig interval van 12 weken, in plaats van 12 maanden in CLIMB THAL-111. Slechts 4,0% van de patiënten die behandeld werden met luspatercept bereikte transfusie-onafhankelijkheid voor een duur van tenminste 12 weken. Geen enkele patiënt bereikte transfusie-onafhankelijkheid van >12 maanden. Er was geen verschil in kwaliteit van leven tussen luspatercept en placebo.

Voor de gunstige effecten zijn de intra-patiëntvergelijkingen in CLIMB THAL-111 beoordeeld aan de hand van GRADE, aangezien de effectiviteitsuitkomstmaten in de CLIMB THAL-111 en BELIEVE-studie niet overeenkomen. Voor de ongunstige effecten is de naïeve indirecte vergelijking tussen exa-cel en luspatercept beoordeeld.

Exa-cel heeft mogelijk een klinisch relevant effect op het aantal patiënten dat transfusie-onafhankelijk is en de kwaliteit van leven ten opzichte van best ondersteunende zorg. Dit bewijs is van lage kwaliteit wegens het enkelarmige studie-ontwerp van CLIMB THAL-111. Gezien het progressieve, irreversibele karakter van de aandoening is natuurlijke verbetering door

behandeling met best ondersteunende zorg tot een staat van transfusie-onafhankelijkheid echter zeer onwaarschijnlijk. Om deze reden is de enkelarmige studie-opzet met intra-patiëntvergelijkingen acceptabel. Het effect van exa-cel wordt ondersteund door de resultaten van de naïeve indirecte vergelijking met luspatercept.

Het veiligheidsprofiel van exa-cel op de korte termijn is in lijn met het veiligheidsprofiel dat wordt verwacht van myeloablatie en HSCT. Exa-cel werd over het algemeen goed verdragen. De effectiviteit en veiligheid op de lange termijn (verder dan 36 maanden) zijn nog niet bevestigd, hoewel alle patiënten in de PES die het primaire eindpunt behaalden transfusie-onafhankelijk bleven. Mogelijk zijn er nog onbekende effectiviteits- of veiligheidselementen die pas tijdens langdurige follow-up bekend worden. Er kan op basis van de korte follow-upduur dus niet geconcludeerd worden dat het effect van exa-cel levenslang aanhoudt.

Het gebruiksgemak van exa-cel is, gezien de natuur van een autologe HSCT, ongunstig. Wel gaat het om een eenmalige therapie. De standaardbehandeling met levenslange bloedtransfusies, ICT, of luspatercept kent ook een laag gebruiksgemak wegens de frequente ziekenhuisbezoeken en strikte therapietrouw.

Ondanks de lage kwaliteit van bewijs en de korte follow-upduur is het effect van exa-cel dermate groot dat geconcludeerd kan worden dat exa-cel een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Het is echter belangrijk om op te merken dat het onbekend is hoe lang de transfusie-onafhankelijkheid door exa-cel aanhoudt.

## 4.2 Eindconclusie

Exa-cel heeft een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg met bloedtransfusies, ICT, en luspatercept en voldoet bij de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder met TDT voor wie een HSCT geschikt is en voor wie geen HLA-identieke donor beschikbaar is aan de stand van de wetenschap en praktijk.

# Bijlage 1: Zoekstrategie

## Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in december 2024 met de volgende zoektermen:

((exagamglogene AND autotemcel) OR casgevy) AND (thalassemia OR thalassaemia OR TDT)

luspatercept AND (thalassemia OR thalassaemia OR TDT)

## Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

| Eerste auteur, jaar van publicatie                        | Type onderzoek, bewijsklasse, follow-upduur   | Aantal patiënten                            | Patiëntkenmerken  | Interventie en vergelijkende behandeling                                   | Relevante uitkomstmaten  | Commentaar, risk of bias  |
|---|---|---|---|--|--|---|
| <b>CLIMB THAL-111</b><br>Locatelli<br>2024 <sup>[9]</sup> | Enkelarmige, open-label, multicenter fase 1/2/3-studie<br><br>Mediane follow-upduur: 20,4 maanden | N=52  | Patiënten van 12 tot 35 jaar met TDT voor wie een HSCT geschikt | exa-cel t.o.v. best ondersteunende zorg                                    | - Transfusie-onafhankelijkheid<br>- IJzerbelasting en ICT<br>- Kwaliteit van leven<br>- HbF-niveaus<br>- Veiligheid  | Enkelarmige studie waarin de patiënt zijn eigen controle was. Verder geen groot risico op bias. |
| <b>CLIMB-131<sup>[1]</sup></b>                            | Langetermijnstudie van CLIMB THAL-111<br><br>Follow-upduur: 15 jaar                               | N=8 (TDT)                                   | Patiënten die CLIMB THAL-111 (of CLIMB SCD-121) voltooiden.     | Opvolging op lange termijn   | Veiligheid en werkzaamheid op lange termijn  |   |
| <b>BELIEVE</b><br>Cappellini<br>2020 <sup>[11, 10]</sup>  | Gerandomiseerde, dubbelblinde, fase-III-studie<br><br>Follow-upduur: minimaal 48 weken            | N=224 (luspatercept)<br><br>N=112 (placebo) |   | luspatercept t.o.v. placebo, beide toegevoegd aan best ondersteunende zorg | Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met een afname van de transfusielast van ten minste 33% t.o.v. baseline gedurende week 13 t/m 24 en een afname van ten minste 2 eenheden rode bloedcellen gedurende deze 12 weken. Andere eindpunten waren afnames in transfusielast gedurende enig interval van 12 weken en resultaten van ijzerstudies. |   |

Exa-cel, exagamglogene autotemcel; HbF, foetaal hemoglobine; HSCT, hematopoëtische stamceltransplantatie; ICT, ijzerchelatietherapie; TDT, transfusie-afhankelijke  $\beta$ -thalassemie

## Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

| Organisatie, ref                               | Datum | Titel   |
|--|-------|---|
| EMA  | 2024  | Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) exagamglogene autotemcel <sup>[1]</sup> |
| EMA  | 2023  | European Public Assessment Report (EPAR) exagamglogene autotemcel <sup>[2]</sup>    |
| Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) | 2023  | Richtlijn Thalassemie <sup>[3]</sup>  |

# Bijlage 4: Baselinetabellen

## CLIMB THAL-111<sup>[2]</sup>

| Variabele  | Datacutoff 04-2023  |   |
|--|---|---|
|  | FAS<br>(N=54)   | PES<br>(N=42)   |
| Genotype, n (%)<br>β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup><br>non-β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>  | 33 (61,1)<br>21 (38,9)  | 25 (59,5)<br>17 (44,4)  |
| Geslacht, n (%)<br>Vrouwelijk<br>Mannelijk   | 25 (46,3)<br>29 (53,7)  | 21 (50,0)<br>21 (50,0)  |
| Leeftijd bij screening, mediaan (bereik), jaren  | 19,5 (12, 35)   | 20 (12, 32)   |
| Leeftijdscategorie bij screening, n (%)<br>≥12 t/m <18 jaar<br>≥18 t/m ≤35 jaar  | 19 (35,2)<br>35 (64,8)  | 13 (31,0)<br>29 (69,0)  |
| Ras, n (%)<br>Wit<br>Zwart of Afro-Amerikaans<br>Aziatisch<br>Niet verzameld volgens de lokale regelgeving<br>Anders<br>Multiraciale | 18 (33,3)<br>0<br>23 (42,6)<br>8 (14,8)<br>2 (3,7)<br>3 (5,6) | 17 (40,5)<br>0<br>16 (38,1)<br>5 (11,9)<br>1 (2,4)<br>3 (7,1) |
| Etniciteit, n (%)<br>Spaans of Latino<br>Niet Spaans of Latino<br>Niet verzameld volgens de lokale regelgeving                       | 1 (1,9)<br>47 (87,0)<br>6 (11,1)                              | 1 (2,4)<br>38 (90,5)<br>3 (7,1)                               |
| Geannualiseerd bloedtransfusievolume, gemiddelde (SD), ml/kg   | 197,6 (62,0)  | 199,7 (57,2)  |
| Geannualiseerd aantal eenheden bloedtransfusie, gemiddeld (SD)<br>Mediaan (bereik)   | 36,4 (11,7)<br>35,3 (11,0-71,0)                               | 36,5 (10,5)<br>35,0 (20,5-71,0)                               |
| Geannualiseerd aantal bloedtransfusie-episode gemiddeld (SD) <sup>a</sup><br>Mediaan (bereik)  | 16,5 (5,2)<br>16,5 (5,0-34,5)                                 | 17,0 (5,0)<br>16,5 (10,5-34,5)                                |

FAS, full analysis set; PES, primary efficacy set; SD, standardised difference

**BELIEVE<sup>[10]</sup>**

**Table 1. Baseline Demographic and Disease Characteristics.\***

| Characteristic  | Luspatercept Group<br>(N=224) | Placebo Group<br>(N=112) | Total<br>(N=336) |
|---|-------------------------------|--------------------------|------------------|
| Median age (range) — yr   | 30 (18–66)                    | 30 (18–59)               | 30 (18–66)       |
| Female sex — no. (%)  | 132 (58.9)                    | 63 (56.3)                | 195 (58.0)       |
| Geographic region — no. (%)   |                               |                          |                  |
| North America and Europe  | 100 (44.6)                    | 51 (45.5)                | 151 (44.9)       |
| Asia–Pacific  | 72 (32.1)                     | 35 (31.3)                | 107 (31.8)       |
| Middle East and North Africa  | 52 (23.2)                     | 26 (23.2)                | 78 (23.2)        |
| Diagnosis of hemoglobin E– $\beta$ -thalassemia — no. (%)           | 31 (13.8)                     | 21 (18.8)                | 52 (15.5)        |
| Presence of a $\beta^0/\beta^0$ genotype — no. (%)                  | 68 (30.4)                     | 35 (31.3)                | 103 (30.7)       |
| Median pretransfusion hemoglobin level (range) — g/dl†              | 9.3 (4.5–11.4)                | 9.2 (5.8–11.7)           | 9.3 (4.5–11.7)   |
| Median transfusion burden (range) — no. of red-cell units in 24 wk‡ | 14 (6–24)                     | 15 (6–26)                | 14 (6–26)        |
| Transfusion burden category — no. (%)                               |                               |                          |                  |
| ≤10 red-cell units in 24 wk   | 33 (14.7)                     | 14 (12.5)                | 47 (14.0)        |
| >10 to ≤15 red-cell units in 24 wk                                  | 96 (42.9)                     | 47 (42.0)                | 143 (42.6)       |
| >15 red-cell units in 24 wk   | 95 (42.4)                     | 51 (45.5)                | 146 (43.5)       |
| Previous splenectomy — no. (%)                                      | 129 (57.6)                    | 65 (58.0)                | 194 (57.7)       |
| Mean total bilirubin level — $\mu$ mol/liter                        | 35.4                          | 35.9                     | NA               |
| Median liver iron concentration (range) — mg/g of dry liver weight  | 6.14 (0.8–125.0)              | 5.05 (0.2–53.2)          | 5.69 (0.2–125.0) |
| Liver iron concentration category — no. (%)                         |                               |                          |                  |
| 0–3 mg/g of dry liver weight  | 70 (31.3)                     | 37 (33.0)                | 107 (31.8)       |
| >3–7 mg/g of dry liver weight                                       | 51 (22.8)                     | 30 (26.8)                | 81 (24.1)        |
| >7–15 mg/g of dry liver weight                                      | 38 (17.0)                     | 19 (17.0)                | 57 (17.0)        |
| >15 mg/g of dry liver weight  | 65 (29.0)                     | 26 (23.2)                | 91 (27.1)        |
| Median myocardial iron deposition (range) — msec§                   | 34.7 (3.0–205.9)              | 36.3 (6.4–57.5)          | 35.0 (3.0–205.9) |
| Median serum ferritin level (range) — $\mu$ g/liter                 | 1441.3 (88.0–6400.0)          | 1301.5 (136.0–6400.0)    | NA               |
| Current iron-chelation therapy — no. (%)¶                           | 222 (99.6)                    | 109 (100.0)              | 331 (99.7)       |

\* Data on all baseline demographics and disease characteristics, except current iron-chelation therapy, are shown for the intention-to-treat population (all patients who underwent randomization). Percentages may not total 100 because of rounding. To convert the values for bilirubin to milligrams per deciliter, divide by 17.1. NA denotes not available.

† The baseline pretransfusion hemoglobin level in a patient was defined as the median of all documented pretransfusion hemoglobin levels measured in the 24 weeks (12 weeks of historical information plus 12 weeks of prospectively collected run-in data) before the first dose of luspatercept or placebo.

‡ The baseline transfusion burden was defined as the number of red-cell units transfused in the 24 weeks before the first dose of luspatercept or placebo; red-cell units transfused on the day of the first dose of were considered part of the baseline transfusion burden.

§ Myocardial iron deposition was assessed by means of T2\*-weighted magnetic resonance imaging (which allows for distortions in the magnetic field due to hemosiderin or ferritin to quantify effective T2); a value higher than 10 msec indicates minimal risk of heart failure.<sup>18</sup>

¶ Current iron-chelation therapy was assessed in the safety population (all patients who underwent randomization and received ≥1 dose of luspatercept or placebo — 223 in the luspatercept group and 109 in the placebo group). Combination iron-chelation therapy was permitted.

## Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

Door het Zorginstituut aangepaste versie van de Newcastle-Ottawa Scale voor het beoordelen van cohortstudies. Elk genummerde item kan 1 ster krijgen. Bij het onderdeel 'Comparability' kunnen twee sterren toegewezen worden. Beoordeling van CLIMB THAL-111.

| <b>Selection</b>  |   | <b>Rating</b> |
|---|---|---------------|
| 1. Representativeness of the exposed cohort                                 | De patiëntenpopulatie van de studie komt ongeveer overeen met de Nederlandse populatie.   | *             |
| 2. Selection of the non-exposed cohort                                      | Het betreft een enkelarmige studie met een intra-patiëntvergelijking. De primaire uitkomstmaat was transfusie-onafhankelijkheid gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden. Voor inclusie in de studie moesten patiënten in de 2 jaar voorafgaand aan deelname aan de studie ten minste 100 ml/kg/jaar of 10 eenheden/jaar aan rode bloedceltransfusies krijgen.   | *             |
| 3. Ascertainment of exposure  | De uitkomsten werden prospectief geregistreerd.   | *             |
| 4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study | Ja, voor inclusie in de studie moesten patiënten transfusie-afhankelijk zijn.   | *             |
| <b>Comparability</b>  |   |               |
| 1. Comparability of cohorts   | Het betreffen intra-patiënt vergelijkingen, waarbij de patiënt zijn eigen controle vormde. Er werd vergeleken met de periode van 2 jaar vóór inclusie in de studie. Omdat exa-cel later toegediend wordt is het mogelijk dat er verschillen in de levensstijl zijn opgetreden t.o.v. de 2 jaar voor deelname aan de studie. Omdat niet verwacht wordt dat een patiënt transfusievrij wordt van best ondersteunende zorg bij deze progressieve ziekte, zou dit geen effect moeten hebben op het primaire eindpunt. | **            |
| <b>Outcome</b>  |   |               |
| 1. Assessment of outcome  | Transfusie-onafhankelijkheid werd door de behandelaar geregistreerd, de kwaliteit van leven werd door de patiënt zelf gerapporteerd.  |               |
| 2. Was follow-up long enough for outcomes to occur                          | Ja, de mediane follow-upduur na exa-cel-infusie was 20,4 maanden bij de interimanalyse van januari 2023.  | *             |
| 3. Adequacy of follow up of cohorts   | Geen van de patiënten was lost to follow-up.  | *             |
| <b>Total score</b>  |   | <b>8/9</b>    |

# Bijlage 6: GRADE-bewijsprofiel

Vergelijking exa-cel versus best ondersteunende zorg: behandeling met bloedtransfusies, ICT, en eventueel luspatercept bij TDT

| Certainty assessment  |  |              |                |                           |                  |                 |                               |                               | Effect            |                   | Zekerheid    | Importantie |
|---|--|--------------|----------------|---------------------------|------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|-------------|
| Aantal studies  | Studieopzet  | Risk of bias | Inconsistentie | Indirect bewijs           | Onnauwkeurigheid | Andere factoren | Cohort na infusie met exa-cel | Dezelfde patiënt vóór exa-cel | Relatief (95% BI) | Absoluut (95% BI) |              |             |
| <b>Transfusie-onafhankelijkheid (mediane follow-upduur van 22,8 (2,1-51,1) maanden), gedefinieerd als een Hb<math>\geq</math>9 g/dL zonder bloedtransfusies gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden (TI12) - datacutoff 16 april 2023</b> |  |              |                |                           |                  |                 |                               |                               |                   |                   |              |             |
| 1   | Enkelarmige intra-patiëntvergelijking <sup>1</sup> | niet ernstig | niet ernstig   | niet ernstig <sup>2</sup> | niet ernstig     | niet gevonden   | 39/42 (92,9%)                 | 0/42 (0%)                     | niet te berekenen | 92,9% (80,5-98,5) | ⊕⊕○○<br>Laag | CRUCIAAL    |
| <b>Kwaliteit van leven op 24 maanden (vastgesteld met: EQ-VAS, MCID 7-10) - datacutoff 16 januari 2023</b>  |  |              |                |                           |                  |                 |                               |                               |                   |                   |              |             |
| 1   | Enkelarmige intra-patiëntvergelijking              | niet ernstig | niet ernstig   | niet ernstig <sup>3</sup> | niet ernstig     | niet gevonden   | +10,2 (SD 20,9)<br>N=15       |                               |                   |                   | ⊕⊕○○<br>Laag | CRUCIAAL    |
| <b>Kwaliteit van leven op 24 maanden (vastgesteld met: FACT-G, MCID 3-7) - datacutoff 16 januari 2023</b>   |  |              |                |                           |                  |                 |                               |                               |                   |                   |              |             |
| 1   | Enkelarmige intra-patiëntvergelijking              | niet ernstig | niet ernstig   | niet ernstig <sup>3</sup> | niet ernstig     | niet gevonden   | +10,3 (SD 17,0)<br>N=15       |                               |                   |                   | ⊕⊕○○<br>Laag | CRUCIAAL    |
| <b>Kwaliteit van leven (vastgesteld met: BMTS, MCID 2-3) - datacutoff 16 januari 2023</b>   |  |              |                |                           |                  |                 |                               |                               |                   |                   |              |             |
| 1   | Enkelarmige intra-patiëntvergelijking              | niet ernstig | niet ernstig   | niet ernstig <sup>3</sup> | niet ernstig     | niet gevonden   | +6,8 (SD 4,7)<br>N=15         |                               |                   |                   | ⊕⊕○○<br>Laag | CRUCIAAL    |
| <b>Onafhankelijkheid van ICT- datacutoff 16 januari 2023</b>  |  |              |                |                           |                  |                 |                               |                               |                   |                   |              |             |

<sup>1</sup> Er is een hoog risico op bias door de observationele studieopzet, waarvoor tweemaal is afgewaardeerd. Op basis van de Newcastle Ottawa Scale voor cohortstudies (Bijlage 5) zijn er geen redenen om extra af te waarderen.

<sup>2</sup> Op leeftijd is CLIMB THAL-111 minder representatief voor de Nederlandse praktijk. Er is hier niet afgewaardeerd voor indirect bewijs, omdat de subgroepanalyse op leeftijd niet afwijkt van de primaire analyse.

<sup>3</sup> De kwaliteit van leven is alleen gemeten bij volwassen patiënten, de groep die representatief is voor de groep die in Nederland voornamelijk in aanmerking komt voor behandeling met exa-cel.

| Certainty assessment |  |              |                |                 |                  |                 |                               |                               | Effect            |                    | Zekerheid    | Importantie |
|----------------------|--|--------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|--------------------|--------------|-------------|
| Aantal studies       | Studieopzet  | Risk of bias | Inconsistentie | Indirect bewijs | Onnauwkeurigheid | Andere factoren | Cohort na infusie met exa-cel | Dezelfde patiënt vóór exa-cel | Relatief (95% BI) | Absoluut (95% BI)  |              |             |
| 1                    | Enkelarmige intra-patiëntvergelijking <sup>4</sup> | niet ernstig | niet ernstig   | niet ernstig    | niet ernstig     | niet gevonden   | 17/35 (48,6%)                 | 0/35 (0%)                     | Niet te berekenen | 48,6% <sup>5</sup> | ⊕⊕○○<br>Laag | BELANGRIJK  |

BI, betrouwbaarheidsinterval; BMTS, Bone Marrow Transplantation Subscale; EQ VAS, EuroQol Quality of Life Visual Analogue Scale; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy – General; Hb, hemoglobine; ICT, ijzerchelatietherapie; MCID, minimaal klinisch relevant verschil; SD, standaardverschil

| Certainty assessment |             |              |                |                 |                  |                 | Aantal patiënten |                                      | Effect            |                   | Zekerheid | Importantie |
|----------------------|-------------|--------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------|-------------|
| Aantal studies       | Studieopzet | Risk of bias | Inconsistentie | Indirect bewijs | Onnauwkeurigheid | Andere factoren | exa-cel          | Bloedtransfusies + ICT +Iuspatercept | Relatief (95% BI) | Absoluut (95% BI) |           |             |

#### Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

|   |   |                      |              |              |              |               |             |                    |                   |  |                   |          |
|---|---|----------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|-------------|--------------------|-------------------|--|-------------------|----------|
| 2 | Naieve indirecte vergelijking tussen een observationele studie en de interventie-arm van een placebogecontroleerde studie | ernstig <sup>6</sup> | niet ernstig | niet ernstig | niet ernstig | niet gevonden | 2/54 (3,7%) | Niet gerapporteerd | Niet te berekenen |  | ⊕○○○<br>Zeer laag | CRUCIAAL |
|---|---|----------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|-------------|--------------------|-------------------|--|-------------------|----------|

#### Stakers als gevolg van ongunstige effecten

<sup>4</sup> Er is een hoog risico op bias door de observationele studieopzet, waarvoor tweemaal is afgewaardeerd. Op basis van de Newcastle Ottawa Scale voor cohortstudies (Bijlage 5) zijn er geen redenen om extra af te waarden.

<sup>5</sup> Berekend door het Zorginstituut, 95% BI ontbreekt.

<sup>6</sup> Ernstig risico op bias vanwege het verschil in baselinekarakteristieken tussen de CLIMB THAL-111- en BELIEVE-studie.

| Certainty assessment |   |                      |                |                 |                  |                 | Aantal patiënten |  | Effect            |                   | Zekerheid         | Importantie |
|----------------------|---|----------------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| Aantal studies       | Studieopzet   | Risk of bias         | Inconsistentie | Indirect bewijs | Onnauwkeurigheid | Andere factoren | exa-cel          | Bloedtransfusies + ICT +luspatercept                                   | Relatief (95% BI) | Absoluut (95% BI) |                   |             |
| 2                    | Naieve indirecte vergelijking tussen een observationele studie en de interventie-arm van een placebogecontroleerde studie | ernstig <sup>7</sup> | niet ernstig   | niet ernstig    | niet ernstig     | niet gevonden   | 0/54 (0%)        | Luspatercept-arm:<br>12/223 (5,4%)<br><br>Placebo-arm:<br>1/109 (0,9%) | Niet te berekenen |                   | ⊕○○○<br>Zeer laag | CRUCIAAL    |

BI, betrouwbaarheidsinterval

<sup>7</sup> Ernstig risico op bias vanwege het verschil in baselinekarakteristieken tussen de CLIMB THAL-111- en BELIEVE-studie.

# Literatuur

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics (SmPC) Casgevy. 2024 via
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Casgevy. 2023 via
3. Nederlandse Vereniging voor Hematologie LWvHB (2023). Thalassemie, richtlijninformatie. from <https://publicatie.hematologienederland.nl/richtlijnen/thalassemie/>.
4. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies betibeglogene autotemcel (Zynteglo®). 2021 via
5. Global Thalassaemia Review 2023. 2023. via <https://thalassaemia.org.cy/what-we-do/global-thalassaemia-review/>.
6. Zorginstituut Nederland FK. Luspatercept. Retrieved 04-06-2024, from <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/luspatercept>.
7. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics (SmPC) Reblozyl. 2024 via
8. Corbacioglu S, Frangoul H, Locatelli F, et al. Defining curative endpoints for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia in the era of gene therapy and gene editing. Am J Hematol 2024; 99: 422-9. via 10.1002/ajh.27166.
9. Locatelli F, Lang P, Wall D, et al. Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. N Engl J Med 2024; 390: 1663-76. via 10.1056/NEJMoa2309673.
10. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. N Engl J Med 2020; 382: 1219-31. via 10.1056/NEJMoa1910182.
11. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Reblozyl. 2020 via
12. GIPdatabank. Aantal gebruikers 2019-2023 voor ATC-subgroep B03XA06 : Luspatercept. 2024 via



# Budgetimpactanalyse van exagamglogene autotemcel Casgevy® bij de behandeling van transfusieafhankelijke $\beta$ -thalassemie (TDT) bij patiënten van 12 jaar en ouder voor wie een hematopoëtische stamcel transplantatie geschikt is en voor wie geen HLA-identieke donor beschikbaar is.

Voor beoordeling in het kader van de initiële beoordeling van  
specialistische geneesmiddelen

30

# Colofon

|                |  |
|----------------|--|
| Contactpersoon | Mevr. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris<br>Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen<br>(WAR-CG)<br>nstam@zinl.nl |
| Auteur(s)      | I.J. Buiten  |
| Afdeling       | Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen (OOG), team<br>Geneesmiddelen  |
| Fabrikant      | Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.  |

# Inhoudsopgave

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
|          | <b>Colofon</b>                              | <b>2</b>  |
| <b>1</b> | <b>Inleiding</b>                            | <b>4</b>  |
| 1.1      | Geregistreerde indicatie                    | 4         |
| 1.2      | Plaats in het behandelalgoritme             | 4         |
| 1.1.1    | Voorgestelde plaats exa-cel                 | 5         |
| <b>2</b> | <b>Uitgangspunten</b>                       | <b>7</b>  |
| 2.1      | Aantal patiënten                            | 7         |
| 2.1.1    | Marktpenetratie                             | 7         |
| 2.1.2    | Indicatie-verbredingen en off-label gebruik | 8         |
| 2.2      | Substitutie                                 | 9         |
| 2.3      | Kosten per patiënt per jaar                 | 9         |
| 2.3.1    | Exa-cel                                     | 9         |
| 2.3.2    | Standaardbehandeling                        | 10        |
| 2.4      | Aannames                                    | 12        |
| <b>3</b> | <b>Budgetimpact</b>                         | <b>14</b> |
| <b>4</b> | <b>Conclusie</b>                            | <b>15</b> |
| <b>5</b> | <b>Referenties</b>                          | <b>16</b> |

# 1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van exagamglogene autotemcel (Casgevy®) in het verzekerde pakket. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

## 1.1 Geregistreerde indicatie

Exagamglogene autotemcel (exa-cel) (Casgevy®) is geregistreerd voor:

- Behandeling van transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie (TDT) bij patiënten van 12 jaar en ouder voor wie een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSC-transplantatie) geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.<sup>[1]</sup>
- Behandeling van ernstige sikkelcelziekte (SCZ) bij patiënten van 12 jaar en ouder met recidiverende vaso-occlusieve crises (VOC's) voor wie hematopoëtische stamceltransplantatie (HSC-transplantatie) geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.<sup>[1]</sup>

Deze BIA richt zich op het gebruik van exa-cel bij de behandeling van TDT patiënten van 12 jaar en ouder. Het ligt in de lijn der verwachting dat de registratiehouder binnenkort ook een vergoedingsaanvraag zal doen voor de behandeling van sikkelcelziekte.

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Thalassemie is een erfelijke bloedarmoede.<sup>[2]</sup> Veel Nederlandse patiënten worden gediagnostiseerd door de hielprikscreening in de eerste week na de geboorte. Thalassemie komt voornamelijk voor bij mensen die (oorspronkelijk) afkomstig zijn uit het Middellandse Zeegebied, het Midden Oosten, delen van Azië en Afrika (maar ook afstammelingen, zoals Suriname en het Caraïbisch gebied).<sup>[2]</sup>

De Landelijke Werkgroep van Hemoglobinopathie Behandelaren (LWHB) van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) heeft in 2023 een richtlijn gepubliceerd voor het beleid bij patiënten met thalassemie. Allogene HSCT is de enige curatieve behandeling voor TDT. De resultaten van een allogene HSCT zijn significant beter bij kinderen dan bij volwassenen. Het wordt daarom op een zo vroeg mogelijke leeftijd uitgevoerd, bij voorkeur in het eerste jaar na diagnose. Voor volwassen patiënten is in Nederland momenteel geen allogene HSCT-programma beschikbaar. Bij voorkeur wordt er bij kinderen getransplanteerd met een HLA-identieke donor, maar wegens verbetering van transplantatietechnieken en vooral verbetering van de preventie en beheersing van graft-versus-hostziekte zijn de resultaten met *matched unrelated* donoren, *mismatched unrelated* donoren en *haplo-identical family* donoren inmiddels vergelijkbaar.<sup>[3]</sup>

Indien er geen geschikte donor beschikbaar is voor een HSCT zijn er verschillende behandelingen voor patiënten met TDT om de bloedarmoede te beperken en complicaties van anemie te voorkomen. Deze ondersteunende zorg bestaat uit bloedtransfusies, ICT, en het geneesmiddel luspatercept.

### Bloedtransfusies:

Bloedtransfusies met rode bloedcellen (erythrocytentransfusies) worden gegeven om het Hb-gehalte in het bloed te verhogen en chronische bloedarmoede te bestrijden. De frequentie van de erythrocytentransfusies wordt bepaald door het Hb-gehalte in het bloed en symptomen die wijzen op chronische bloedarmoede (o.a. groeiretardatie). Een van de ongunstige effecten van bloedtransfusies is het optreden van ijzerstapeling die orgaanschade kan veroorzaken.<sup>[3]</sup>

### Ijzerchelatietherapie (ICT)

Ijzerstapeling bij patiënten met TDT wordt veroorzaakt door twee verschillende processen. Ten eerste leidt chronische bloedarmoede tot een verhoogde opname van ijzer in de darmen en ten tweede treedt ijzerstapeling op bij bloedtransfusies door afbraak van rode bloedcellen. Het menselijk lichaam heeft geen fysiologisch mechanisme om een teveel aan ijzer uit te scheiden en onbehandelde ijzerstapeling kan leiden tot schade aan organen waaronder hartfalen en levercirrose. Bij patiënten met TDT wordt ijzerstapeling in de lever en het hart middels een MRI gemeten. Op basis van de mate van ijzerstapeling worden ICT-middelen gegeven. Dit zijn medicijnen die ijzer binden, waarna ze het lichaam verlaten via de nieren of de darmen. ICT bij TDT bestaat bij voorkeur uit monotherapie deferasirox, maar deferoxamine of deferipron kunnen ook overwogen worden.<sup>[3]</sup>

### Luspatercept

Luspatercept is een recombinant fusie-eiwit dat bindt aan liganden van de TGF- $\beta$ -superfamilie en Smad2/3-signalering remt. Dit resulteert in differentiatie en erytroïderijping van erytroïde voorlopers in het beenmerg en een verhoging van het aantal rode bloedcellen in de circulatie.<sup>[4]</sup> Luspatercept is geïndiceerd voor alle transfusie-afhankelijke volwassen patiënten met TDT die een transfusiebehoefte van >4 erythrocytenconcentraten/8 weken hebben<sup>[5]</sup>. De LWHB geeft aan dat door te behandelen met luspatercept in 20-30% van de patiënten een reductie van >33% van de transfusiebehoefte kan worden bereikt, maar dat bij circa 50% van de patiënten er geen reductie van transfusiebehoefte optreedt na 24 weken behandeling. Transfusieonafhankelijkheid wordt niet bereikt door behandeling met luspatercept. Ook wordt de behandeling met luspatercept soms gecompliceerd door botpijnen, wat voor patiënten een reden is om met dit geneesmiddel te stoppen<sup>[3]</sup>.

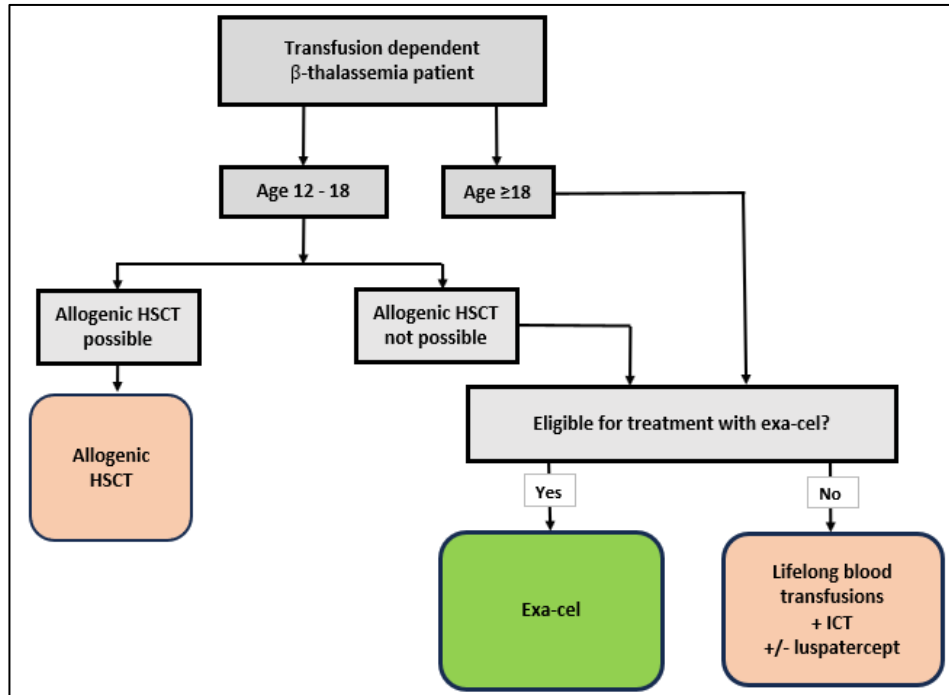
#### **1.1.1 Voorgestelde plaats exa-cel**

De voorgestelde plaats van exa-cel wordt weergegeven in Figuur 1.

Het Zorginstituut heeft de LWHB (hierna de beroepsgroep) geconsulteerd om inzicht te krijgen in de Nederlandse behandelpraktijk bij patiënten met TDT. Volgens de beroepsgroep krijgen volwassen patiënten geen allogene stamceltransplantatie doordat het effect hiervan onvoldoende is. Dit geldt niet of in mindere mate voor kinderen tussen de 12 en 18 jaar. Patiënten met TDT komen daarom volgens de beroepsgroep in aanmerking voor behandeling met exa-cel wanneer er sprake is van transfusie-afhankelijke anemie, onvoldoende respons op of intolerantie voor luspatercept en dat de patiënt in staat is een hematopoëtische stamceltransplantatie te ondergaan.

De behandeling zal voor patiënten tussen de 12-18 jaar in het landelijk expertise centrum voor stamceltransplantaties bij benigne kinderziekte (LUMC) gaan plaatsvinden. Volwassen patiënten zullen in het Amsterdam UMC of het Erasmus MC behandeld worden (de twee expertise centra voor thalassemie en sikkelcelziekte). De beroepsgroep geeft aan dat exa-cel alleen wordt ingezet bij patiënten die in staat zijn om een hematopoëtische stamceltransplantatie te ondergaan. Het is voor het Zorginstituut onduidelijk of patiënten die een goede respons hebben op luspatercept ook in aanmerking komen voor exa-cel. Het Zorginstituut is voornemens om dit na te vragen bij de beroepsgroep.

De beroepsgroep heeft aangegeven voornemens te zijn om een register met uitkomstinformatie op te zetten.



Figuur 1 Voorgestelde plaats van exa-cel in het behandelalgoritme

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Het geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met exa-cel staat weergegeven in Tabel 1. Uit een rapport van de internationale thalassemie federatie (TIF) over de wereldwijde epidemiologie van thalassemie wordt de prevalentie van  $\beta$ -thalassemie in Nederland geschat op 350 patiënten.<sup>[6]</sup> Het rapport gaat ervan uit dat dit nog een onderschatting is. Volgens de Nederlandse patiëntenorganisatie OSCAR zijn er in Nederland naar schatting 250-300 patiënten met thalassemie (alle vormen). Ook OSCAR geeft aan dat het aantal patiënten met thalassemie groeiende is, aangezien de aandoening ook voor kan komen bij nieuwe vluchtelingen/asielzoekers en adoptiekinderen die niet bij de hielprikscreening meegenomen worden. Daarom gaat het Zorginstituut uit van een prevalentie van 350  $\beta$ -thalassemie patiënten.

Door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts schatten in dat 70% van de prevalentie patiënten 12 jaar en ouder is (n=245). Daarnaast schatten ze in dat 35% van de volwassen patiënten transfusie-afhankelijk is en daardoor in aanmerking komt voor exa-cel (n=86). De registratiehouder gaat ervan uit dat bijna alle patiënten van 12-18 jaar (nogmaals) een allogene stamceltransplantatie zullen ondergaan. De patiënten die hier niet voor in aanmerking komen (d.w.z. patiënten die op een later moment naar Nederland zijn verhuisd en voor wie geen donor beschikbaar is) worden niet door de registratiehouder meegenomen. Het aantal patiënten met een immigratie achtergrond zou van veel factoren afhankelijk zijn en niet te voorspellen. Om toch rekening te houden met de mogelijkheid dat een adolescente patiënt met exa-cel wordt behandeld, neemt de registratiehouder aan dat elke 2,5 jaar 1 adolescent behandeld wordt. Het Zorginstituut gaat hiermee akkoord.

Omdat exa-cel een intensieve behandeling is waarvoor mobilisatie en verzameling van autologe CD34+ stamcellen en myeloablatie voorafgaand aan de infusie nodig is, verwachten de door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts dat exa-cel niet voor iedereen geschikt is. Zij schatten volgens de registratiehouder in dat 80% van de 86 volwassen TDT patiënten geschikt is voor een behandeling met exa-cel. Dit komt neer op 69 patiënten. De beroepsgroep heeft aangegeven zich te kunnen vinden in deze inschatting. Het Zorginstituut gaat hiermee akkoord.

Het aantal incidentie patiënten dat jaarlijks met een hielprikscreening wordt gediagnosticeerd wordt door TNO en het RIVM geschat op 13.<sup>[7]</sup> Er is een stabiele trend te zien in het aantal incidentie patiënten. Het is echter niet goed in te schatten hoeveel patiënten hiervan geen allogene HSCT kunnen krijgen en op latere leeftijd in aanmerking komen voor exa-cel. Uit de notulen van de klinische experts komt naar voren dat jaarlijks 0,4 incidentie patiënten in aanmerking zullen komen voor exa-cel. Het Zorginstituut heeft de jaarlijkse incidentie van 0,4 gevalideerd met de beroepsgroep. Zij gaven aan zich te kunnen vinden in deze inschatting.

#### 2.1.1 Marktpenetratie

De registratiehouder gaat ervan uit dat alle patiënten die in aanmerking komen voor exa-cel (n=69) ook behandeld willen worden met exa-cel. Echter is de capaciteit van de behandelcentra volgens de beroepsgroep beperkt, omdat er niet genoeg plek is op de intensive care afdeling. Hierdoor zal de marktpenetratie relatief laag zijn. Volgens de registratiehouder zijn er slechts twee behandelcentra in Nederland waar in jaar 1 twee patiënten per centrum behandeld kunnen worden (in totaal dus 4 patiënten). In de opvolgende jaren zal dit maximaal 4 patiënten per behandelcentrum zijn (in totaal 8 patiënten per jaar). De beroepsgroep heeft aangegeven dat er inderdaad uitdagingen zijn bij grootschalige toepassing van exa-cel. Zij gaven aan dat er in elk behandelcentra maximaal 6 patiënten per jaar behandeld kunnen worden. Daarnaast geven zij aan dat het aantal toe kan nemen naarmate er meer ervaring is met de therapie. Artsen kunnen na langere ervaring met exa-cel ervoor kunnen kiezen om

patiënten minder lang op de intensive care afdeling te houden. Dit gebeurt momenteel ook bij patiënten met acute leukemie. Het Zorginstituut neemt aan dat er in het eerste jaar 6 patiënten behandeld zullen worden met exa-cel (3 per behandelcentra) en in jaar 2 en 3 12 patiënten (6 per behandelcentra).

Omdat exa-cel een eenmalige behandeling is, wordt in deze BIA aangenomen dat patiënten die behandeld worden met exa-cel niet meer in aanmerking komen in de opvolgende jaren. In jaar 2 wordt er dus gerekend met  $69-6 = 63$  prevalentie volwassen patiënten die in aanmerking komen en in jaar 3 met  $63-12 = 51$  prevalentie volwassen patiënten. In jaar 3 komt er op basis van de incidentie (0,4 per jaar) nog 1 incidentie volwassen patiënt bij en daarnaast nog 1 adolescente patiënt. Dit resulteert in 53 patiënten die in aanmerking komen voor exa-cel in jaar 3.

Tabel 1 Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met exa-cel **base-case**

|  | Jaar 1    | Jaar 2    | Jaar 3    |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Aantal prevalentie patiënten met $\beta$ -thalassemie                          | 350       |           |           |
| Aantal patiënten met $\beta$ -thalassemie van 12 jaar en ouder (70%)           | 245       |           |           |
| Waarvan transfusie-afhankelijk (uitsluitend volwassenen) (35%)                 | 86        |           |           |
| Aantal volwassen TDT patiënten die geschikt zijn voor exa-cel (80%)            | 69        | 63        | 51        |
| Aantal adolescente patiënten (12-18 jaar) die in aanmerking komen voor exa-cel | 0         | 0         | 1         |
| Incidente patiënten die in aanmerking komen voor exa-cel                       | 0,4       | 0,4       | 0,4       |
| <b>Totaal aantal patiënten die jaarlijks in aanmerking komen</b>               | <b>69</b> | <b>63</b> | <b>53</b> |
| Marktpenetratie*   | 6         | 12        | 12        |
| <b>Totale aantal patiënten dat per jaar gebruik zal maken van exa-cel</b>      | <b>6</b>  | <b>12</b> | <b>12</b> |

\*De registratiehouder en de beroepsgroep geven aan dat er een beperkte capaciteit is van behandelcentra (in totaal 2 in Nederland) waar exa-cel kan worden toegediend. In jaar 1 is de verwachting dat 3 patiënten per behandelcentrum behandeld kunnen worden. In jaar 2 en 3 is de verwachting dat 6 patiënten per behandelcentrum behandeld kunnen worden.

### 2.1.2 Indicatie-verbredingen en off-label gebruik

Exa-cel is tevens geregistreerd voor de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder met van ernstige sikkelcelziekte (SCZ). Het Zorginstituut verwacht dat de registratiehouder binnenkort ook een vergoedingsaanvraag in zal dienen voor deze indicatie. De registratiehouder geeft daarnaast aan dat de indicatie van zowel TDT als SCZ op den duur kan worden uitgebreid naar patiënten onder de 12 jaar.<sup>[8]</sup> Het is nog niet duidelijk of en wanneer deze verbreding van de indicatie gerealiseerd zal worden.

Het Zorginstituut acht de kans op off-label gebruik klein door de specifieke indicatie van het middel en het feit dat er weinig patiënten behandeld kunnen worden per centra. Het Zorginstituut heeft tijdens het vooroverleg de registratiehouder verzocht om bij klinische experts uit te vragen of een indicatiecommissie wordt opgezet. Volgens de klinische experts wordt dit als relevant beschouwd, omdat op die manier een gezamenlijk besluit genomen kan

worden over individuele patiënten. Het Zorginstituut is echter niet op de hoogte van concrete plannen over het opzetten van een dergelijke commissie.

## 2.2 Substitutie

Patiënten worden op dit moment behandeld met de standaard behandeling bestaande uit levenslang frequente bloedtransfusies, ijzerchelatietherapie en de mogelijk aanvullende behandeling met luspatercept. Op basis van de CLIMB THAL-111 studie was bij 50% van de patiënten ijzernormalisatie bereikt op 36 maanden (3 jaar) na behandeling met exa-cel, waardoor deze patiënten geen chelatietherapie meer nodig hebben.<sup>[9]</sup> In deze BIA wordt aangenomen dat 50% geen ijzerchelatietherapie meer gebruikt na behandeling met exa-cel en 50% dit nog wel nodig heeft voor ten minste 3 jaar. Daarnaast wordt 22% van de patiënten behandeld met luspatercept.<sup>[10]</sup> Daarom wordt in deze BIA voor 78% gesubstitueerd met BSC en voor 22% met luspatercept + BSC.

Bloedtransfusies vallen niet onder geneesmiddelkosten en worden daarom niet meegenomen in de berekeningen van deze BIA. De registratiehouder schat in dat de jaarlijkse kosten van bloedtransfusies €9.876,76 bedragen. Dit is berekend op basis van de kostenhandleiding uit 2016 en ervan uitgaande dat een patiënt gemiddeld 2,1 eenheden bloed per transfusie krijgt en gemiddeld 17 transfusies per jaar (zoals gemeten in de CLIMB THAL-111 studie).<sup>[9, 1]</sup> Uit het pakketadvies van Zynteglo® voor TDT uit 2021 heeft het Zorginstituut de jaarlijkse bloedtransfusie kosten voor transfusie-afhankelijke patiënten berekend op €16.840 per patiënt, wat is gebaseerd op input van de beroepsgroep.<sup>[11]</sup> Dit is gebaseerd op gemiddeld 3,5 eenheden bloed per transfusie en gemiddeld 15 transfusies per jaar. Voor patiënten die een gereduceerde transfusieafhankelijkheid hebben werden de kosten voor bloedtransfusies berekend op €4.252 per jaar.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

In deze BIA wordt uitgegaan van het gemiddelde gewicht van de patiënten die deelnamen aan de CLIMB THAL-111 studie, wat neerkomt op 54,6 kilogram.<sup>[9]</sup> De door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts hebben echter aangegeven dat de leeftijd van Nederlandse patiënten die in aanmerking komen voor exa-cel waarschijnlijk hoger ligt. Het gemiddelde gewicht is daardoor waarschijnlijk ook hoger. Het is echter onzeker hoe hoog dat gewicht dan zal zijn. Daarom gaat het Zorginstituut vooralsnog uit van het gemiddelde gewicht van de studie. Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met niet-geneesmiddel kosten, het eigen risico en/of eigen bijdragen.

### 2.3.1 Exa-cel

De kosten van exa-cel worden weergegeven in tabel 2. Een behandeling met exa-cel bestaat uit een enkelvoudige dosis die een dispersie voor infusie met levensvatbare CD34+ cellen bevat. De minimale aanbevolen dosis exa-cel is 3 x 10<sup>6</sup> CD34+ cellen per kilogram lichaamsgewicht. De apotheekinkoopprijs (AIP) van exa-cel bedraagt €1.900.000.

Toediening van exa-cel bestaat uit verschillende fasen.<sup>[1]</sup> Patiënten dienen eerst CD34+ - HSPC-mobilisatie, gevolgd door aferese, te ondergaan om stamcellen uit het bloed te verzamelen. Tijdens de mobilisatie wordt een koloniestimulerend hormoon (G-CSF) toegediend, samen met plerixafor om zodoende voldoende stamcellen te kunnen verkrijgen om exa-cel te produceren. Voordat de door exa-cel genetisch gemodificeerde stamcellen worden teruggeplaatst, krijgen patiënten conditionerende chemotherapie met busulfan toegediend. Omdat aferese niet onder geneesmiddelkosten vallen worden deze kosten niet meegenomen. De kosten voor het mobiliseren en conditionerende chemotherapie worden wel meegenomen.

#### *Mobilisatiekosten*

Patiënten kregen in de registratiestudie van exa-cel gedurende 5-6 dagen G-CSF toegediend van 5 mcg/kg.<sup>[1]</sup> Filgrastim is in Nederland het meest gebruikte G-CSF middel bij de mobilisatie van HSCT.<sup>[12]</sup> De AIP van filgrastim bedraagt €49,34 per eenheid (Z-index januari 2025). De totale kosten van G-CSF bedragen dan 6 \* €49,34 = €296,04.

Vervolgens kregen alle patiënten ongeveer 4 tot 6 uur voor elke geplande aferese plerixafor bij een geplande dosis van 0,24mg/kg subcutaan toegediend. Aferese vond plaats gedurende maximaal 3 opeenvolgende dagen en gemiddeld 1,3 cycli.<sup>[1]</sup> In deze BIA wordt daarom ook aangenomen dat patiënten gemiddeld 1,3 toedieningen met plerixafor kregen. De AIP van plerixafor bedraagt €4.691,37 per dosering van 24 mg (Z-index januari 2025). Op basis van 1,3 toedieningen bedragen de totale kosten van plerixafor €6.098,78.

De totale kosten voor de mobilisatiefase komen daarmee uit op €296,04 + €6.098,78 = €6.394,82.

#### *Conditioneringskosten*

Vóór behandeling met exa-cel kregen alle patiënten in de registratiestudie volledige myeloablatieve conditionering met busulfan.<sup>[1]</sup> Busulfan werd gedurende 4 opeenvolgende dagen intraveneus toegediend bij een geplande startdosis van 3,2 mg/kg/dag (of 0,8 mg/kg om de 6 uur). Dit komt neer op 3,2mg \* 54,6kg = 174,72mg per dag. De AIP van busulfan bedraagt €2.070,18 per verpakking (Z-index januari 2025). Een verpakking bevat 8 flacons van 60mg busulfan. Per toediening heeft een patiënt gemiddeld 3 flacons nodig (174,72mg / 60mg). In totaal krijgt een patiënt 4 toedieningen, dus in totaal 12 flacons. Dit komt neer op 1,5 verpakkingen per patiënt. De totale kosten voor conditioneringschemotherapie worden dan berekend op 1,5 \* €2.070,18 = €3.105,27.

De totale kosten voor een eenmalige behandeling met exa-cel bedragen €1.900.00 + €6.394,82 + €3.105,27 = **€1.909.500**.

Tabel 2 Kosten per patiënt van exa-cel<sup>[1]</sup>

|                                     |                   |
|-------------------------------------|-------------------|
| A.I.P exa-cel                       | €1.900.000        |
| Kosten mobilisatie                  | €6.394,82         |
| Kosten conditioneringschemotherapie | €3.105,27         |
| <b>Totale kosten per patiënt</b>    | <b>€1.909.500</b> |

### 2.3.2 Standaardbehandeling

De standaardbehandeling bestaat uit bloedtransfusies, ijzerchelatietherapie en bij een aantal patiënten luspatercept. Zoals eerder aangegeven worden de kosten van bloedtransfusies niet meegenomen.

#### *Ijzerchelatietherapie*

De kosten van ijzerchelatietherapie wordt weergegeven in tabel 3. Ijzerchelatietherapie bij TDT is geïndiceerd om de ophoping van ijzer als gevolg van de reguliere bloedtransfusies tegen te gaan. In totaal zijn er drie verschillende geneesmiddelen die kunnen worden gebruikt: deferasirox, deferoxamine en deferipron. De door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts hebben het marktaandeel per middel in Nederland als volgt ingeschat:

- Deferasirox: 50%
- Deferipron: 18%
- Deferoxamine: 0%
- Deferipron + deferoxamine: 14%
- Deferipron + deferasirox: 14%
- Deferasirox + deferoxamine: 5%

De aanbevolen dosering van deferasirox is 14 mg/kg/dag.<sup>[13]</sup> Dit komt neer op 764,4 mg per dag (14 mg \* 54,6 kg). Doses (in mg/kg) moeten worden berekend en afgerond naar de dichtstbijzijnde gehele tabletgrootte.<sup>[13]</sup> De AIP per verpakking van 30 tabletten 360 mg deferasirox per tablet bedraagt €89 en de AIP per verpakking van 30 tabletten 90 mg bedraagt

€31 (Z-index januari 2025). Een patiënt heeft per toediening 2 tabletten van 360 mg nodig en 1 tablet van 90mg. De kosten per dag bedragen €5,97 ( $€89/30 \times 2 + €31/30$ ).

De aanbevolen dosering van deferipron is 25mg/kg drie keer per dag.<sup>[14]</sup> Dit komt neer op een dosering van 1.365mg per toediening en 4.095 mg per dag. De dosering per kilogram lichaamsgewicht moet worden berekend tot op de halve tablet nauwkeurig.<sup>[14]</sup> De AIP van een verpakking van 100 tabletten met 500 mg deferipron bedraagt €163,09 (Z-index januari 2025). De AIP van een verpakking van 50 tabletten met 1.000mg deferipron bedraagt €138,69 (Z-index januari 2025). Een patiënt heeft gemiddeld per toediening 1 tablet van 500 mg en 1 tablet van 1.000mg nodig. Per dag komt dit neer op 3 tabletten van 500 mg en 3 tabletten van 1.000mg. De kosten per toediening bedragen €4,40 ( $€163,09/100 + €138,69/50$ ). De kosten per dag bedragen €13,21 ( $€4,40 \times 3$ ).

De aanbevolen dosering van deferoxamine ligt tussen de 20 en 60 mg/kg/dag, waarbij wordt afgeraden om meer dan 50 mg/kg/dag toe te dienen.<sup>[15]</sup> De registratiehouder gaat uit van een gemiddelde dosering van 40 mg/kg/dag. Het Zorginstituut gaat hierin mee. Dit komt neer op een dagelijkse dosering van 2.184mg (40 mg \* 54,6 kg). De AIP van deferoxamine bedraagt €42,50 per verpakking van 10 500mg flacons (Z-index januari 2025). Per toediening heeft een patiënt 5 flacons nodig. De kosten per dag bedragen €21,25 ( $€42,50/2$ ).

De totale kosten per patiënt per jaar voor ijzerchelatietherapie bedragen €5.195,04. In totaal gebruikt 78% van de patiënten alleen de standaardbehandeling (dus zonder luspatercept). Indien hier rekening mee gehouden wordt bedragen de kosten per patiënt per jaar €4.052,13 ( $€5.195,04 \times 22\%$ ).

Tabel 3 Kosten per patiënt per jaar ijzerchelatie<sup>[13-15]</sup>

|                            | Marktaandeel | Kosten per dag | Gewogen gemiddelde per dag | Totaal per jaar   |
|----------------------------|--------------|----------------|----------------------------|-------------------|
| Deferasirox                | 50%          | € 5,97         | € 2,98                     |                   |
| Deferipron                 | 18%          | € 13,21        | € 2,38                     |                   |
| Deferipron + deferoxamine  | 14%          | € 34,46        | € 4,82                     |                   |
| Defripron + deferasirox    | 14%          | € 19,18        | € 2,69                     |                   |
| Deferasirox + deferoxamine | 5%           | € 27,22        | € 1,36                     |                   |
| <b>Totaal</b>              |              |                | € 14,23                    | <b>€ 5.195,04</b> |

### Luspatercept

Luspatercept wordt niet door alle patiënten gebruikt. Volgens de GIP databank waren er in 2022 19 TDT patiënten die luspatercept gebruikten.<sup>[10]</sup> In paragraaf 2.1 is berekend dat op basis van 350 prevalentie thalassemie, 86 patiënten ouder zijn dan 12 jaar en transfusieafhankelijk zijn. Dit betekent dat 22% van de  $\geq 12$  jaar TDT patiënten luspatercept gebruikt (19/86). Luspatercept zorgt voor een reductie in bloedtransfusies. De fase-3 studie waar luspatercept onderzocht is bij TDT patiënten heeft echter geen reductie in het gebruik van ijzerchelatietherapie kunnen waarnemen, vanwege de langzame dynamiek van ijzeropstapeling en afbraak.<sup>[16]</sup> In de studie is wel een reductie in ferritine niveaus waargenomen, waardoor indirect aangenomen kan worden dat de dosering van ijzerchelatietherapieën omlaag kan. Omdat de impact hiervan op de budgetimpact waarschijnlijk relatief klein is en om de BIA niet onnodig complex te maken heeft het Zorginstituut ervoor gekozen om aan te nemen dat de dosering ijzerchelatietherapie gelijk is voor patiënten met en zonder luspatercept. Het gebruik van luspatercept heeft waarschijnlijk wel een impact op de kosten van bloedtransfusies, maar deze kosten worden niet in de berekeningen meegenomen.

De aanbevolen dosering van luspatercept is 1,0 mg/kg, eenmaal per 3 weken. Dit komt neer op 54,6 mg eenmaal per 3 weken. De AIP van luspatercept bedraagt €2.305,50 per flacon van

75mg (Z-index januari 2025). De nettoprijs van luspatercept ligt echter lager, aangezien zorgverzekeraars onderhandeld hebben over de prijs. De totale kosten per patiënt jaar bedragen €39.962 (€2.305,50\*[52/3]). De jaarlijkse kosten van ijzerchelatietherapie komen daar nog bij. Aangezien wordt aangenomen dat 22% van de patiënten luspatercept gebruikt, bedragen de gemiddelde kosten per patiënt per jaar (€39.962 + €5.195,04) \*22% = €9.934,55.

De totale gewogen gemiddelde kosten per patiënt per jaar van luspatercept (22%) en de standaardbehandeling (78%) bedragen €4.052,13 + €9.934,55 = €13.986,68. De kosten van bloedtransfusies zijn hier niet in meegenomen. De registratiehouder schat in dat de jaarlijkse kosten van bloedtransfusies €9.876,76 bedragen

In tabel 4 worden de totale kosten per behandeling weergegeven. Hierbij is rekening gehouden met de substitutie zoals beschreven in paragraaf 2.2. De gemiddelde kosten per patiënt per jaar voor exa-cel bedragen €1.912.097,52 in het jaar van toediening en €2.597,52 in de jaren daarna. De gemiddelde kosten per patiënt per jaar van de standaard behandeling bedragen €13.986,68.

Tabel 4 Totale kosten per jaar exa-cel en standaard behandeling

|  | Jaar 1               | Jaar 2             | Jaar 3             |
|--|----------------------|--------------------|--------------------|
| <i>Totale kosten exa-cel</i>               |                      |                    |                    |
| Exa-cel                                    | €1.909.500,-         | €0                 | €0                 |
| Ijzerchelatie (50% van de patiënten)       | €2.597,52            | €2.597,52          | €2.597,52          |
| <b>Totaal exa-cel</b>                      | <b>€1.912.097,52</b> | <b>€2.597,52</b>   | <b>€2.597,52</b>   |
| <i>Totale kosten standaard behandeling</i> |                      |                    |                    |
| BSC (78%)                                  | € 4.052,13           | € 4.052,13         | € 4.052,13         |
| BSC + luspatercept (22%)                   | € 9.934,55           | € 9.934,55         | € 9.934,55         |
| <b>Totaal standaard behandeling</b>        | <b>€ 13.986,68</b>   | <b>€ 13.986,68</b> | <b>€ 13.986,68</b> |

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

### §2.1

- Er zijn 350 prevalentie thalassemie patiënten in Nederland;<sup>[6]</sup>
- Op basis van klinische expert opinie zijn er 0,4 incidentie volwassen TDT patiënten per jaar in Nederland;
- De registratiehouder schat in dat er 1 adolescente patiënt per 2,5 jaar in aanmerking komt voor exa-cel;
- Op basis van klinische expert opinie is van de 350 prevalentie patiënten 70% 12 jaar en ouder en is 35% transfusieafhankelijk;
- Door beperkingen in capaciteit van ziekenhuizen kunnen er in het eerste jaar in totaal 6 patiënten behandeld worden met exa-cel en in de opvolgende jaren in totaal 12 patiënten.

## §2.2

- Patiënten met TDT hebben een gemiddeld lichaamsgewicht van 54,6kg<sup>[9]</sup>;
- 50% van de met exa-cel behandelde patiënten behoudt de ijzerchelatie behoefte en 50% stopt met ijzerchelatie<sup>[9]</sup>;
- Op basis van expert opinie is het marktaandeel van ijzerchelatietherapieën als volgt:
  - o Deferasirox: 50%
  - o Deferipron: 18%
  - o Deferoxamine: 0%
  - o Deferipron + deferoxamine: 14%
  - o Deferipron + deferasirox: 14%
  - o Deferasirox + deferoxamine: 5%
- 22% van de patiënten zal gebruik maken van luspatercept.<sup>[10]</sup>
- Patiënten die gebruik maken van luspatercept gebruiken eenzelfde dosis ijzerchelatietherapie als patiënten die geen gebruik maken van luspatercept.<sup>[16]</sup>

## 3 Budgetimpact

In tabel 5 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer exa-cel aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van TDT bij patiënten van 12 jaar en ouder. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van exa-cel bedraagt €11,5 miljoen in jaar 1 en €23 miljoen in jaar 2 en jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact €11,4 miljoen in jaar 1 en €22,7 miljoen in jaar 2 en €22,5 miljoen in jaar 3.

Indien alle 69 patiënten met exa-cel behandeld worden, resulteert dit in een macrokostenbeslag van €131 miljoen. Afhankelijk van de capaciteit zal dit verspreid worden over een aantal jaren.

Tabel 5 Budgetimpact

|                      | Aantal patiënten | Kosten exa-cel | Kosten standaard behandeling | Budgetimpact          |
|----------------------|------------------|----------------|------------------------------|-----------------------|
| <b>Jaar 1</b>        | 6                | €11.472.585    | €90.777,53                   | <b>€11.381.807,59</b> |
| <b>Jaar 2</b>        |                  |                |                              |                       |
| Patiënten uit jaar 1 | 6                | €15.585,12     | €90.777,53                   |                       |
| Patiënten uit jaar 2 | 12               | €22.945.170    | €181.555,07                  |                       |
| <b>Totaal jaar 2</b> |                  | €22.960.755    | €272.332,60                  | <b>€22.688.422,76</b> |
| <b>Jaar 3</b>        |                  |                |                              |                       |
| Patiënten uit jaar 1 | 6                | €15.585,12     | €90.777,53                   |                       |
| Patiënten uit jaar 2 | 12               | €31.170,24     | €181.555,07                  |                       |
| Patiënten uit jaar 3 | 12               | €22.945.170    | €181.555,07                  |                       |
| <b>Totaal jaar 3</b> |                  | €22.991.926    | €453.887,66                  | <b>€22.538.037,94</b> |

## 4 Conclusie

Naar verwachting zullen er 12 patiënten van 12 jaar en ouder met TDT gebruik gaan maken van exa-cel in het derde jaar na marktintroductie. Indien er geen capaciteitsbeperkingen zijn (vanwege slechts twee behandelcentra in Nederland), zouden dit 69 patiënten zijn in het eerste jaar na marktintroductie. De totale kosten van een eenmalige behandeling met exa-cel kosten €1.909.500. De kosten van ijzerchelatietherapie in de jaren daarna bedragen voor met exa-cel behandelde patiënten €2.597,52 per jaar. Er vindt substitutie plaats van ijzerchelatietherapie en luspatercept, waarvan de kosten per patiënt per jaar gemiddeld €13.986,68 bedragen. Dit is op basis van de lijstprijs van luspatercept, welke door onderhandelingen met zorgverzekeraars in de praktijk lager zal liggen. Bij deze kosten zijn de bloedtransfusies niet meegenomen, omdat dit geen geneesmiddel kosten zijn.

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van exa-cel €23 miljoen. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op exa-cel €22,5 miljoen. De jaarlijkse budgetimpact zal naar waarschijnlijkheid in de loop der tijd eerst hoger worden, doordat de productiecapaciteit omhoog gaat. Het Zorginstituut heeft berekend dat indien er 12 patiënten per jaar behandeld kunnen worden met exa-cel, er na 8 jaar geen prevalentie patiënten meer over zijn die in aanmerking komen voor exa-cel. De budgetimpact zal daarna waarschijnlijk aflopen, omdat wordt aangenomen dat patiënten die effectief zijn behandeld met exa-cel niet meer afhankelijk zullen zijn van bloedtransfusies en luspatercept. Indien alle 69 patiënten behandeld zullen worden met exa-cel, ligt het macrokostenbeslag op €131 miljoen, die afhankelijk van de capaciteit over ongeveer 8 jaar verdeeld zal worden. Incidente patiënten kunnen nog wel behandeld worden met exa-cel.

Er bestaat met name onzekerheid over de groei van de capaciteit in de behandelcentra naarmate er meer ervaring is opgedaan met exa-cel.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 23 juni 2025.*

## 5 Referenties

1. EPAR exagamglogene autotemcel. 2024. via [https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_nl.pdf).
2. OSCAR (2024). Wat is thalassemie? Retrieved 07-01-2025, from <https://oscarnederland.nl/thalassemie/wat-is-thalassemie/>.
3. Nederlandse Vereniging voor Hematologie LWvHB (2023). Thalassemie, richtlijninformatie. from <https://publicatie.hematologienederland.nl/richtlijnen/thalassemie/>.
4. Zorginstituut Nederland FK. Luspatercept. Retrieved 04-06-2024, from <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/luspatercept>.
5. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics (SmPC) Reblozyl. 2024 via
6. Global Thalassaemia Review 2023. 2023. via <https://thalassaemia.org.cy/what-we-do/global-thalassaemia-review/>.
7. De neonatale hielprikscreening monitor 2022. 2023. via <https://www.pns.nl/sites/default/files/2023-12/Monitor%20Neonatale%20Hielprik%20screening%202022.pdf>.
8. NCBI (2025). Clinicaltrials.gov: exagamglogene autotemcel. Retrieved 07-01-2025, from <https://clinicaltrials.gov/search?intr=exagamglogene%20autotemcel>.
9. Locatelli F, Lang P, Wall D, et al. Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent beta-Thalassaemia. N Engl J Med 2024; 390: 1663-76. via 10.1056/NEJMoa2309673.
10. ZIN (2025). Aantal gebruikers 2019-2023 voor ATC-subgroep B03XA06: Luspatercept. Retrieved 09-01-2025, from [https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=d&label=00-totaal&tabel=B\\_02-indi&geg=gebr&item=B03XA06](https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=d&label=00-totaal&tabel=B_02-indi&geg=gebr&item=B03XA06).
11. Pakketadvies sluisgeneesmiddel betibeglogene autotemcel (Zynteglo) voor de behandeling van een vorm van erfelijke bloedarmoede. 2021. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/07/21/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-betibeglogene-autotemcel-zynteglo>.
12. ZIN (2025). Farmacotherapeutisch kompas: koloniestimulerende factoren. Retrieved 08-01-2025, from [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/koloniestimulerende\\_factoren](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/koloniestimulerende_factoren).
13. EPAR Deferasirox (Exjade). 2019. via [https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/deferiasirox-mylan-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/deferiasirox-mylan-epar-product-information_nl.pdf).
14. EPAR Deferipron. 2018. via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ferriprox-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ferriprox-epar-product-information_en.pdf).
15. EPAR deferoxaminesilaat. 2019. via
16. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassaemia. N Engl J Med 2020; 382: 1219-31. via 10.1056/NEJMoa1910182.



# Farmaco-economisch rapport voor exagamglogene autotemcel (Casgevy®) bij de behandeling van transfusieafhankelijke $\beta$ -thalassemie (TDT) bij patiënten van 12 jaar en ouder voor wie een hematopoëtische stamcel transplantatie geschikt is en voor wie geen HLA-identieke donor beschikbaar is

onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Definitief | 23 juli 2025

# Colofon

|                   |  |
|-------------------|--|
| Contactpersoon    | Mevr. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris<br>Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen<br>(WAR-CG)<br>NStam@zinl.nl |
| Auteur(s)         | I.J. Bouter  |
| Afdeling<br>Team  | Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen<br>Geneesmiddelen  |
| Registratiehouder | Vertex Pharmaceuticals   |

# Inhoudsopgave

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
|          | <b>Colofon</b>  | <b>2</b>  |
|          | <b>Samenvatting</b>   | <b>5</b>  |
|          | <b>Afkortingen</b>  | <b>12</b> |
| <b>1</b> | <b>Inleiding</b>  | <b>14</b> |
| 1.1      | Geregistreerde indicatie  | 14        |
| 1.2      | Aandoening en verloop van de ziekte                             | 14        |
| 1.3      | Epidemiologie   | 14        |
| 1.4      | Onderzoeksvraag   | 14        |
| 1.5      | Literatuurstudie  | 14        |
| <b>2</b> | <b>Methoden</b>   | <b>16</b> |
| 2.1      | PICOTS  | 16        |
| 2.1.1    | Patiëntenpopulatie (P)  | 16        |
| 2.1.2    | Interventie (I): exa-cel  | 19        |
| 2.1.3    | Vergelijkende behandeling (C): BSC en luspatercept              | 20        |
| 2.1.4    | Uitkomsten (O)  | 20        |
| 2.1.5    | Tijdshorizon (T)  | 23        |
| 2.1.6    | Setting (S)   | 23        |
| 2.1.7    | Discussie PICO  | 23        |
| 2.2      | Modelsettings   | 24        |
| 2.2.1    | Discussie modelsettings   | 26        |
| 2.3      | Inputgegevens   | 27        |
| 2.3.1    | Transities tussen gezondheidstoestanden                         | 27        |
| 2.3.2    | Utiliteiten   | 31        |
| 2.3.3    | Kosten  | 33        |
| 2.3.4    | Modelaannames   | 41        |
| 2.4      | Validatie   | 42        |
| 2.4.1    | Validatie van het conceptuele model                             | 42        |
| 2.4.2    | Validatie van de input data                                     | 43        |
| 2.4.3    | Technische validatie  | 43        |
| 2.4.4    | Operationele validatie  | 43        |
| 2.4.5    | Externe validatie   | 43        |
| 2.5      | Gevoeligheids- en scenarioanalyses                              | 44        |
| 2.5.1    | Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)                    | 44        |
| 2.5.2    | Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PA)                     | 44        |
| 2.5.3    | Scenarioanalyses  | 44        |
| 2.5.4    | Value Of Information (VOI) analyse                              | 47        |
| 2.5.5    | Discussie gevoeligheidsanalyses                                 | 47        |
| <b>3</b> | <b>Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse</b>                   | <b>49</b> |
| 3.1      | Ingediende base-case  | 50        |
| 3.1.1    | Verloop van patiënten in de verschillende gezondheidstoestanden | 50        |
| 3.1.2    | Ziektebelasting   | 51        |
| 3.1.3    | Incrementele en totale effecten                                 | 52        |
| 3.1.4    | Incrementele en totale kosten                                   | 53        |
| 3.1.5    | Incrementele (probabilistische) kosteneffectiviteitsratio's     | 54        |
| 3.1.6    | Gevoeligheidsanalyses   | 55        |
| 3.2      | Aangepaste base-case  | 64        |
| 3.2.1    | Ziektebelasting   | 64        |
| 3.2.2    | Incrementele en totale effecten                                 | 64        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 3.2.3    | Incrementele en totale kosten   | 65        |
| 3.2.4    | Incrementele (probabilistische) kosteneffectiviteitsratio's                       | 66        |
| 3.2.5    | Gevoeligheidsanalyses   | 66        |
| <b>4</b> | <b>Discussie en Conclusies</b>  | <b>73</b> |
| <b>5</b> | <b>Referenties</b>  | <b>78</b> |
|          | <b>Bijlage 1: Klinische studies</b>   | <b>81</b> |
|          | <b>Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse</b>  | <b>82</b> |
|          | <b>Bijlage 3: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses</b> | <b>88</b> |

# Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van (exa-cel) (Casgevy®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat Zorginstituut Nederland zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn richtlijnen over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (quality adjusted life year): een extra levensjaar met optimale kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Exa-cel (Casgevy®) is geïndiceerd voor de behandeling van TDT bij patiënten van 12 jaar en ouder voor wie een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is. <sup>[1]</sup>

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

## **Kosteneffectiviteitsanalyse**

De registratiehouder heeft een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De werkzaamheid van exa-cel is geëvalueerd in patiënten  $\geq 12$  jaar met TDT in een open-label, enkelarmige studie (CLIMB THAL-111) en een open-label, enkelarmige, extensiestudie (CLIMB-131).<sup>[2, 3]</sup> Voor de effectiviteit van BSC wordt gehanteerd dat patiënten die BSC ontvangen een constante bloedtransfusie- en ijzerchelatiebehoefte behouden, wat is gebaseerd op de gemiddelde baselinebehoefte van de CLIMB THAL-111. De registratiehouder heeft verschillende data cutoffs gebruikt om de studieresultaten te extrapoleren naar een tijdshorizon van 79 jaar. De mediane follow-up van de laatst gepubliceerde studie die gebruikt is in het farmacotherapeutisch rapport is 20,4 maanden. De mediane follow-up van de meest recente data cutoff (februari 2025) is 38 maanden. Resultaten van deze laatste data cut-off worden in juni 2025 gepresenteerd tijdens het congres van de European Hematology Association (EHA) 2025.<sup>[4]</sup> De klinische uitkomsten die bereikt worden met luspatercept zijn gebaseerd op de fase 3 BELIEVE studie (n=224).<sup>[5]</sup> De minimale follow-up duur in deze studie was 48 weken. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 3% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

## **Vergelijkende behandeling**

In de kosteneffectiviteitsanalyse is exa-cel vergeleken met 1) best ondersteunende zorg (BSC) en 2) luspatercept+BSC. BSC bestaat uit frequente bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie. Luspatercept wordt in de thalassemie richtlijn uit 2023 wordt aanbevolen en een deel van de patiënten in de Nederlandse praktijk krijgt dit als aanvulling op BSC.<sup>[6]</sup> Er zijn twee aparte modellen opgesteld door de registratiehouder: in het ene model werd het CLIMB THAL-111 studiecohort vergeleken met enkel BSC en in het andere model met luspatercept + BSC.

## Resultaten kosteneffectiviteit

De resultaten worden gerapporteerd voor de vergelijking met BSC en de vergelijking met luspatercept+BSC. Daarnaast heeft het Zorginstituut wijzigingen doorgevoerd in de base-case van de registratiehouder. Zowel de resultaten zoals aangeleverd door registratiehouder, als de door het Zorginstituut aangepaste base-case worden in het rapport gepresenteerd. Een samenvatting van de resultaten (incrementele kosten, levensjaren, QALYs en ICERs) worden weergegeven in tabel 1.

Tabel 1 samengevatte resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

| Exa-cel  | Base-case registratiehouder |                         | Base-case Zorginstituut |                         |
|--|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|  | t.o.v. BSC                  | t.o.v. luspatercept+BSC | t.o.v. BSC              | t.o.v. luspatercept+BSC |
| Incrementele levensjaren                       | 6,52                        | 6,25                    | 4,82                    | 4,52                    |
| Incrementele QALYs                             | 14,53                       | 14,04                   | 7,03                    | 6,55                    |
| Incrementele Kosten                            | €891.916                    | €675.220                | €1.184.901              | €1.109.616              |
| Probabilistische ICER per gewonnen levensjaar  | €141.144                    | €59.960                 | €251.283                | €251.501                |
| <b>Probabilistische ICER per gewonnen QALY</b> | <b>€110.681</b>             | <b>€46.467</b>          | <b>€167.953</b>         | <b>€168.667</b>         |

BSC = best supportive care; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; QALY = Quality Adjusted Life Year

## Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en gewonnen levensjaren (LYG), zie tabel 1. De winst in QALYs in de base-case van de registratiehouder wordt met name gedreven door de hoge utiliteit bij patiënten die transfusie-onafhankelijk zijn (een gezondheidstoestand waar alleen patiënten met exa-cel in terecht komen) en de langere overleving van exa-cel in vergelijking met de standaard behandeling.

## Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen, zie tabel 1. Voor luspatercept is rekening gehouden met de lijstprijs. Echter hebben zorgverzekeraars onderhandeld over de prijs, waardoor deze in werkelijkheid lager uitvalt. De vraagprijs van exa-cel is een grote drijver voor de meerkosten van exa-cel ten opzichte van de vergelijkende behandelingen. De productiviteitskosten en de mantelzorgkosten bij de vergelijkende behandelingen zorgen ervoor dat de incrementele kosten lager worden.

## Kosteneffectiviteit

In tabel 1 worden de probabilistische ICERs per gewonnen levensjaar en per gewonnen QALY weergegeven voor zowel de base-case van de registratiehouder, als de base-case van het Zorginstituut.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat exa-cel kosteneffectief is ten opzichte van BSC bij

een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY ongeveer 21,8% is. De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat exa-cel kosteneffectief is ten opzichte van luspatercept + BSC bij een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY ongeveer 61,7% is. Wanneer de base-case van het Zorginstituut wordt aangehouden, is de kans op kosteneffectiviteit bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY 0%.

De volgende scenarioanalyses, met een grote invloed op de ICER, zijn uitgevoerd door het Zorginstituut:

- Gezondheidsperspectief in plaats van maatschappelijk perspectief (+33% in beide vergelijkingen)
- Resultaten op basis van 50% van de tijdshorizon (36 jaar op basis van gemiddelde leeftijd van 28,6 jaar) (+68% in vergelijking met BSC en +74% in vergelijking met luspatercept+BSC)

## Discussie

In het farmacotherapeutische rapport wordt geconcludeerd dat exa-cel een meerwaarde heeft ten opzichte van BSC met bloedtransfusies, ijzerchelatietherapie en luspatercept. De kwaliteit van bewijs is echter laag en het is onbekend hoe lang de transfusie-onafhankelijkheid van exa-cel aanhoudt (zie farmacotherapeutisch rapport). Het Zorginstituut heeft de registratiehouder tijdens de consultatie verzocht om deze onzekerheden mee te nemen in het farmaco-economische model. Het Zorginstituut is van mening dat de registratiehouder over het algemeen hier onvoldoende gehoor aan heeft gegeven. Het overgrote deel van de discussiepunten is onvoldoende geadresseerd door de registratiehouder. De meest belangrijke kritiekpunten worden hieronder genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen:

- Utiliteiten: De registratiehouder gaat in haar analyse uit van de utiliteiten zoals gemeten in een vignetten studie in plaats van de EQ-5D resultaten uit de CLIMB THAL-111 studie. Het gebruik van een vignetten studie wordt afgeraden door de richtlijn voor economische evaluaties en staat op plek 6/7 van de voorkeursvolgorde wanneer EQ-5D niet kan worden toegepast.<sup>[7]</sup> Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om de richtlijn voor economische evaluaties te volgen en de utiliteiten zoals gemeten in de studie op te nemen in de base-case analyse. De utiliteiten uit de vignettenstudie konden als scenario-analyse gepresenteerd worden. De registratiehouder heeft de base-case echter niet aangepast omdat de literatuur aangeeft dat de EQ-5D niet sensitief genoeg is voor TDT<sup>[8]</sup> en omdat de registratiehouder een baseline score van 0,88 klinisch onwaarschijnlijk acht. Daarnaast verwijst de registratiehouder naar een eerder pakketadvies van het Zorginstituut waarin is afgeweken van het gebruik van de EQ-5D in de base-case.<sup>[9]</sup> Het Zorginstituut merkt op dat er inderdaad kan worden afgeweken van het gebruik van de EQ-5D, mits er genoeg vertrouwen is in het alternatief, zoals een betrouwbare ziektespecifieke vragenlijst die in de klinische studie is afgenomen. Het Zorginstituut heeft, ondersteund door de WAR-CG, minder vertrouwen in de vignettenstudie. Vignettenstudies zijn subjectief van aard en sterk afhankelijk van de manier waarop de gezondheidstoestanden zijn geformuleerd en geïnterpreteerd. Daarnaast worden de gezondheidstoestanden niet beoordeeld door de patiënt zelf. Dit leidt tot verminderde validiteit en externe generaliseerbaarheid. Daarentegen is de EQ-5D wel een gevalideerd, gestandaardiseerd meetinstrument. Het gebruik van de EQ-5D heeft daarom dus de voorkeur boven het gebruik van de vignettenstudie. Het Zorginstituut blijft daarom bij het standpunt dat de EQ-5D waarden uit de studie in de base-case horen en de vignetten studie in een scenario.
- Productiviteitskosten: De registratiehouder heeft de productiviteitsverliezen gemodelleerd via de frictiekostenmethode voor patiënten die stoppen met werken en de *human capital* methode voor patiënten die door blijven werken, maar een verminderde productiviteit hebben. Doordat de richtlijn aanbeveelt om van de frictiekostenmethode uit te gaan<sup>[7]</sup>, heeft het Zorginstituut de registratiehouder verzocht om dit aan te passen. De *human capital* methode houdt namelijk geen rekening met de mogelijkheid

dat verzuim planbaar is of patiënten afspraken maken met werkgevers om het werk aan te passen op hun aandoening. De registratiehouder heeft dit verzoek niet uitgevoerd. Binnen het model zijn op dit moment nog steeds verschillende aannames gedaan die het maatschappelijke productiviteitsverlies overschatten. Zo wordt aangenomen dat patiënten al vanaf hun 18<sup>e</sup> levensjaar volledig deelnemen aan de arbeidsmarkt, terwijl veel jongeren op deze leeftijd nog een opleiding volgen. Ook wordt aangenomen dat alle werkenden een fulltime dienstverband hebben, terwijl de patiëntenvereniging heeft aangegeven dat het grootste gedeelte parttime werkt. Bloedtransfusies zijn grotendeels planbaar en kunnen dus met de werkgever worden afgestemd. Hoewel patiënten rond de transfusie vaak vermoeid zijn en daarom een verminderde productiviteit hebben of zich ziek melden, verwacht het Zorginstituut dat ook dit op den duur kan worden opgelost met werkafspraken. Daarnaast gaat de registratiehouder uit van een hoog percentage patiënten die werkzaam zijn, terwijl uit een Europese cohortstudie blijkt dat 51,3% van de patiënten een betaalde baan heeft.<sup>[10]</sup> Het Zorginstituut erkent dat patiënten met transfusie-afhankelijke thalassemie extra belasting ervaren in vergelijking met transfusie-onafhankelijke patiënten en daardoor beperkte inzet hebben op de arbeidsmarkt. Echter, de omvang van het productiviteitsverlies wordt nu overschat.

Er is sprake van vertekeningen (bias) bij de volgende aspecten in het model:

- Leeftijd: De leeftijd van 21,6 jaar die is toegepast in het model is niet representatief voor de Nederlandse klinische praktijk. In de CLIMB THAL-111 studie werden patiënten van 35 jaar of ouder niet geïncludeerd en was 31% van de patiënten uit het geanalyseerde PES-cohort adolescent (12 tot 18 jaar). In Nederland zullen bijna alle adolescenten TDT-patiënten in Nederland een HSCT ondergaan, waardoor waarschijnlijk weinig patiënten jonger dan 18 in Nederland met exa-cel worden behandeld. Nederlandse klinische experts schatten daarnaast in dat 30% tot 40% van de Nederlandse patiëntenpopulatie ouder is dan 35 jaar. Ervan uitgaande dat patiënten tot de leeftijd van 70 jaar behandeld kunnen worden met een stamceltransplantatie, ligt de gemiddelde leeftijd dan op 35,6 jaar ( $35\% \cdot (35+70) + 65\% \cdot (18+35)$ ). Dit gewogen gemiddelde geeft echter waarschijnlijk een overschatting vanwege de klinische rationale dat oudere patiënten over het algemeen niet fit genoeg zullen zijn voor een behandeling met exa-cel. Het Zorginstituut verwacht dat de daadwerkelijke gemiddelde leeftijd tussen de leeftijd zoals gerapporteerd in de studie en de bovenstaande berekende leeftijd zal liggen.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij de volgende aspecten in het model:

- Responsepercentage exa-cel: De registratiehouder nam aan dat 100% van de patiënten die exa-cel krijgen toegediend, tijdens de gehele modelsimulatie in de transfusievrije gezondheidstoestand verblijven. Het Zorginstituut merkt echter op dat in de CLIMB THAL-111 studie 93% van de patiënten in het PES cohort transfusie-onafhankelijk waren (data cutoff van april 2023). Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om in de base-case van dit percentage uit te gaan in plaats van 100%. Daarnaast diende het percentage van 93% gevarieerd te worden in scenario-analyses. De registratiehouder heeft het responsepercentage op basis van de klinische studie enkel toegepast in een scenarioanalyse en niet in de base-case. Daarbij maakt de registratiehouder geen gebruik van de data cutoff van april 2023 maar van nieuw beschikbare studiedata met een data cutoff uit februari 2025. Op basis van deze data cut off hebben 53 van de 54 patiënten TI12 bereikt (98,1%).<sup>[4]</sup> De registratiehouder heeft de beschikbaarheid van nieuwe follow-up data kenbaar gemaakt na consultatie. Het Zorginstituut merkt op dat het aangenomen responsepercentage van 100% niet overeenkomt met de klinische studie. De registratiehouder had in de base-case het responsepercentage van 98,1% moeten toepassen. Ondanks dat de registratiehouder de beschikbaarheid van recentere follow-up informatie pas laat in het beoordelingsproces bij het Zorginstituut bekend heeft gemaakt en dit analysemoment niet vooraf gespecificeerd lijkt te zijn, hecht het Zorginstituut vanwege de onzekerheid van het blijvende effect van exa-cel veel waarde aan een bijna twee keer zo lange follow-up ten opzichte van de data cut-off van april 2023 (20,4 maanden vs 38,1 maanden). Het Zorginstituut is daarom van mening dat in de base-case analyse het responsepercentage gebaseerd dient te zijn op de meest recentere studieresultaten.

- Duur en effect van exa-cel op de normalisatie van de ijzer concentraties: In de CLIMB THAL-111 werd het ijzerniveau op baseline gemeten. Het Zorginstituut heeft aan de registratiehouder gevraagd waarom deze waarden niet zijn gebruikt in plaats van de nu toegepaste Engelse cohortstudie.<sup>[11]</sup> De registratiehouder heeft aangegeven dat hoog hepatisch ijzer of hoog T2\* redenen voor exclusie waren in de CLIMB THAL-111 en daarom de verdeling zoals waargenomen in de klinische praktijk in het Verenigd Koninkrijk werden gebruikt in het model. Deze verdeling werd door de klinische experts als representatief voor de Nederlandse praktijk beschouwd. Indien het ijzerniveau bij Nederlandse TDT patiënten hoger ligt dan in de klinische studie, vraagt het Zorginstituut zich af of dit geen effect heeft op de normalisatie van de ijzerwaarden na toediening van exa-cel. Het kan namelijk zijn dat dit langer duurt dan nu in de studie wordt gezien. Daarnaast is in de CLIMB THAL-111 studie nog niet gemeten dat het ijzerniveau van patiënten daalt naar een volledig normaal niveau. Het Zorginstituut verzocht de registratiehouder om in de base-case uit te gaan dat bij 50% van de patiënten het ijzerniveau was genormaliseerd na 36 maanden, wat overeenkomt met de CLIMB THAL-111 data cutoff van april 2023. De registratiehouder heeft de base-case niet aangepast, maar dit enkel toegepast in een scenarioanalyse. In dit scenario heeft de registratiehouder ook gebruik gemaakt van de nieuw beschikbare studiedata (data cutoff februari 2025). Op dit tijdstip was bij 67,9% van de patiënten het ijzerniveau genormaliseerd. De mediane follow-up bedroeg toen 38 maanden. De registratiehouder heeft scenario-analyses toegevoegd waarbij de tijdsduur waarin de patiënten normale ijzerconcentraties bereiken gevarieerd wordt met 36, 48, en 60 maanden en waarbij het percentage van 67,9% wordt toegepast. Het Zorginstituut oordeelt dat de registratiehouder het effect op de ijzerconcentraties uit de studie in de base-case had moeten toepassen.
- Mantelzorgkosten: De mantelzorgbehoefte voor patiënten die luspatercept of BSC krijgen heeft de registratiehouder gebaseerd op het pakketadvies van beti-cel. Echter heeft de registratiehouder niet de juiste uren uit het pakketadvies overgenomen. In het pakketadvies van beti-cel gaat het Zorginstituut namelijk uit van 250 mantelzorguren per jaar voor volwassenen in plaats van 561 uur (alleen voor adolescenten). Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om dit aan te passen, aangezien voornamelijk volwassen patiënten in aanmerking komen voor exa-cel. De registratiehouder geeft aan dat ze het aantal uren mantelzorg aan klinische experts hebben voorgelegd en daarom in de base-case uitgaan van 561 uur. In een scenario passen ze de mantelzorgbehoefte aan naar 250 uur. Het Zorginstituut merkt op dat in de notulen van de expert consultatie staat beschreven dat de experts meegaan met de inschatting van het beti-cel advies. Dit zou dus betekenen dat ze voor volwassenen een mantelzorgbehoefte van 250 uur per jaar representatief vinden. Het toepassen van 561 uur mantelzorg voor volwassenen in het model is dus niet juist.
- Maandelijks stopkans op behandeling met luspatercept: De registratiehouder geeft in het dossier aan te veronderstellen dat 78,1% van de patiënten na jaar 1 stopt met luspatercept behandeling. Echter, de registratiehouder rekent in het model de maandelijks stopkans incorrect door waardoor na 1 jaar 45% levenslang op luspatercept blijven. Dit leidt tot een overschatting van de kosten van luspatercept. Het Zorginstituut is van mening dat dit onjuist is.

Er is bij de volgende aspecten een gebrek aan bewijs:

- De registratiehouder heeft een enkelarmige studie (CLIMB THAL-111) uitgevoerd om de effectiviteit en veiligheid van exa-cel te onderzoeken. Ondanks dat het ethisch niet verantwoord was om een gerandomiseerde studie uit te voeren, brengt dit onderzoeksdesign veel onzekerheden met zich mee. Zonder controlegroep is het lastig om de grootte van het relatieve effect te bepalen, er kan sprake zijn van selectiebias, en het is lastig om bepaalde effecten te relateren aan de interventie door een gebrek aan een directe controlegroep (confounding). Deze onzekerheden kunnen echter niet worden weggelaten door aanpassing van het farmaco-economische model.
- De registratiehouder heeft een aantal belangrijke uitkomstmaten in het model, zoals de kans op het krijgen van complicaties door een hoog ijzergehalte en mortaliteit, gemiddeld op (verouderd) indirect bewijs. Algehele overleving en het risico op

complicaties waren namelijk geen uitkomstmaten in de CLIMB THAL-111 studie omdat de follow-up duur kort was en patiënten met TDT over het algemeen een goede overleving hebben. Het Zorginstituut stelt echter vast dat – zelfs met een beter onderbouwde schatting van deze risico's – er een aanzienlijke onzekerheid in de analyse blijft bestaan. Er zijn namelijk geen directe studieresultaten die aantonen dat exa-cel het risico op complicaties verlaagt of de overleving verbetert. De levensverwachting (gemiddelde overleving) van BSC en luspatercept is in het model circa 60 jaar voor beide, tegenover 73 jaar voor exa-cel (undiscounted). De registratiehouder heeft dit aan klinische experts voorgelegd. Zij onderbouwen met literatuur dat patiënten die regelmatige bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie ontvangen 60 jaar worden een conservatieve inschatting is. De onzekerheid rondom overleving bij patiënten die behandeld worden met bloedtransfusies wordt hierdoor afgezwakt. De beroepsgroep heeft aangegeven dat de overleving afhankelijk is van het goed toepassen van ijzerchelatietherapie. De beroepsgroep schatte de overleving op 65-70 jaar bij patiënten waarbij goede ijzerchelatietherapie wordt toegepast. Het Zorginstituut blijft onzeker over het correct toepassen van een verhoogd mortaliteitsrisico voor complicaties en voor patiënten met TDT in het algemeen. De registratiehouder heeft deze onzekerheid niet in kaart gebracht zoals verzocht door het Zorginstituut.

- Door de korte follow-up duur van de studie (mediaan 20,4 maanden bij data cutoff april 2023 en 38 maanden data cutoff februari 2025), is het Zorginstituut onzeker over de levenslange genezingsaannee. Op dit moment wordt aangenomen dat alle patiënten die transfusie-onafhankelijk worden, dat voor de rest van hun leven blijven. In het model is een tijdshorizon toegepast van 79 jaar. Dit betekent dat in ieder geval 75 jaar in het model uit geëxtrapoleerde data bestaat. Het Zorginstituut acht het noodzakelijk dat er gevarieerd wordt in de genezingsaannee. Daarom is aan de registratiehouder gevraagd om inzichtelijk te maken wat de invloed is op de resultaten als een deel van de patiënten na 10, 20 of 30 jaar terugvallen. De registratiehouder heeft aangegeven dat op basis van het werkingsmechanisme van exa-cel er geen biologische plausibiliteit bestaat om aan te nemen dat het effect van exa-cel in de toekomst teruggedraaid zou worden. De aanpassing op gen-niveau die bereikt wordt met de CRISPR/Cas9 is volgens de registratiehouder onomkeerbaar. Daarnaast refereert de registratiehouder naar de NICE TA1003 beoordeling, waarin klinische experts verwachten dat een aanhoudend effect voor twee jaar suggereert dat het effect ook behouden zal blijven op de lange termijn. De registratiehouder heeft dus geen scenarioanalyses toegepast waarin eventuele terugval meegenomen wordt. Het Zorginstituut bekritiseert de registratiehouder op het niet aanleveren van de gevraagde analyses.

## Conclusie

Het Zorginstituut is van mening dat meerdere gebruikte inputparameters in de ingediende base-case niet realistisch zijn. Dit levert door de hierboven genoemde kritiekpunten een overschatting in het incrementele effect en een onderschatting in de incrementele kosten op. Hoewel deze kritiekpunten tijdens de consultatie aan bod zijn gekomen, heeft de registratiehouder ervoor gekozen om de base-case ongewijzigd te laten. Het Zorginstituut is zeer kritisch op het niet aanleveren van een gewijzigde base-case en de summiere onderbouwing die hiervoor is gegeven. Het Zorginstituut concludeert dan ook dat de farmaco-economische analyse zoals de registratiehouder heeft ingediend onvoldoende basis biedt voor besluitvorming. De onderliggende modelstructuur is echter wel geschikt om bijstelling van de inputparameters mogelijk te maken. Omdat de inputparameters relatief makkelijk zijn aan te passen, heeft het Zorginstituut ervoor gekozen om de base-case zelf aan te passen, zodat een analyse ontstaat die wel voldoende basis biedt voor besluitvorming. Hieronder worden deze wijzigingen beschreven:

- Duur en effect van exa-cel op normalisatie van de ijzerconcentraties: Zoals eerder genoemd, leiden de door de registratiehouder aangenomen inputparameters voor de duur en het effect van exa-cel op de normalisatie van de ijzerconcentraties tot een te optimistische schatting van het effect van exa-cel behandeling. In de base case analyse is gebruik gemaakt van de meest recente studieresultaten van de CLIMB THAL-111 (DCO: februari 2025). Hierbij normaliseren de ijzerconcentraties in 67,9% van de patiënten op 38 maanden. De overige 32,1% behaalt op dat tijdstip een lager ijzerniveau, wat wordt gezien als verbetering.

- Responsepercentage exa-cel: Het responsepercentage is gebaseerd op de klinische studieresultaten uit de CLIMB THAL-111 studie. Het behandelingseffect van 98,1% uit de meest recente studieresultaten met een follow-up van 38,1 maanden dient daarbij in de base case gehanteerd te worden.
- Leeftijd: de door de registratiehouder gehanteerde leeftijd van 21,6 jaar bij de start van de behandeling komt niet overeen met de Nederlandse praktijk. Het Zorginstituut gaat in de base-case uit van een gemiddelde leeftijd van 28,6 jaar. Dit is een gemiddelde van de leeftijdsberekening op basis van klinische expert input (35,6 jaar - overschatting) en de leeftijd uit de studie (21,6 jaar - onderschatting).
- Utiliteiten: in de base-case dienen de utiliteiten per gezondheidstoestand gebaseerd te zijn op de EQ-5D gegevens uit de klinische studie. Dit betreffen 0,91 voor transfusie-onafhankelijk, 0,895 voor transfusie reductie en 0,88 voor transfusie-afhankelijk.
- Productiviteitskosten: De gehanteerde inputparameters voor het berekenen van de productiviteitsverliezen leiden tot een overschatting van de productiviteitskosten. Het Zorginstituut heeft de volgende inputparameters daarop aangepast:
  - Het percentage werkenden in de transfusie-afhankelijke gezondheidsstaat is aangepast naar 51,3%.
  - Het gemiddelde aantal gewerkte uren per week is 28 uur.
  - De toetredingsleeftijd voor arbeidsparticipatie is aangepast naar 25 jaar.
- Mantelzorgkosten: Het aantal mantelzorguren is aangepast naar 250 uur per jaar, wat een correcte overname is van het beti-cel pakketadvies.
- Maandelijks stopkans op behandeling met luspatercept: De registratiehouder rekent in het model met een foutieve berekening om de jaarlijkse stopkans aan te passen naar een maandelijks stopkans voor behandeling met luspatercept. Het Zorginstituut heeft de base-case aangepast waardoor jaarlijks 21,4% op behandeling met luspatercept zit in plaats van 45%.

Het is belangrijk om te vermelden dat na een aanpaste base-case, er nog steeds onzekerheid bestaat over de intra-patiëntvergelijking, het lange termijn genezings-effect van exa-cel en complicaties die kunnen optreden in de toekomst.

### **Eindconclusie**

De registratiehouder rapporteert een ICER van €59.960 per gewonnen QALY ten opzichte van BSC en €46.467/QALY ten opzichte van luspatercept + BSC. Het Zorginstituut concludeert dat de modelstructuur voldoende is, maar de base-case zoals door de registratiehouder is ingediend niet realistisch is. Naar oordeel van het Zorginstituut dienen andere aannames voor het schatten van de effecten en kosten van exa-cel als uitgangspunt genomen te worden. Dit betreffen de aannames omtrent de leeftijd van de patiënt, het effect op normalisatie van ijzerconcentraties, de utiliteiten, productiviteitskosten, en mantelzorgkosten. De door het Zorginstituut berekende base case analyse resulteren in een probabilistische ICER van €167.953 per gewonnen QALY ten opzichte van BSC en €168.667 per gewonnen QALY ten opzichte van BSC+luspatercept. De gewogen ICER bedraagt €168.103 per gewonnen QALY. Op basis van de gewogen ICER moet de prijs van exa-cel ten opzichte van BSC en BSC+luspatercept met 43% dalen om ervoor te zorgen dat de ICER onder de referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY valt.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 23 juni 2025.*

# Afkortingen

|           |   |
|-----------|---|
| BI        | Betrouwbaarheidsinterval  |
| BOI       | Burden-of-Illness   |
| BSC       | Best ondersteunende zorg  |
| CBS       | Centraal Bureau voor de Statistiek                                    |
| CE-plane  | Cost-effectiveness plane  |
| CEAC      | Cost-effectiveness Acceptability Curve                                |
| DBC       | Diagnose-behandelcombinatie   |
| dL        | Deciliter   |
| EMA       | Europees Geneesmiddelenbureau   |
| EUR       | Euro  |
| EVPI      | Expected Value of Perfect Information                                 |
| EVVPI     | Expected value of Partial Perfect Information                         |
| Exa-cel   | Exagamlogene autotemcel   |
| FACT-BMT  | Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation |
| FACT-G    | Functional Assessment of Cancer Therapy – General                     |
| FAS       | Full Analysis Set   |
| g         | Gram  |
| G-CSF     | Granulocyt stimulerend hormoon  |
| HbA       | Hemoglobine A (volwassen hemoglobine)                                 |
| HbE       | Hemoglobine E   |
| HbF       | Hemoglobine F (foetaal hemoglobine)                                   |
| HLA       | Humaan leukocytenantigeen   |
| ICER      | Incrementele kosteneffectiviteitsratio                                |
| kg        | kilogram  |
| L         | Liter   |
| M/E-ratio | Myeloïde / erytroïde ratio  |
| mg        | milligram   |
| ml        | milliliter  |
| msec      | milliseconde  |
| N         | Aantal  |
| ng        | nanogram  |
| NICE      | The National Institute for Health and Care Excellence                 |
| OR        | Odds Ratio  |
| PAID      | Practical Application to Include future Disease costs                 |
| PES       | Primary Efficacy Set  |
| PEVPI     | Population Expected Value of Perfect Information                      |
| PEVPI     | Population Expected Value of Partial Perfect Information              |
| PICO      | Patiëntenpopulatie, Interventie, Controle-interventie, Uitkomsten     |
| PRO       | Patiënt-gerapporteerde uitkomst                                       |
| QALY      | Voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar                      |
| RBC       | Rode bloedcel   |
| RCT       | Gerandomiseerde, gecontroleerde studie                                |
| SAS       | Safety Analysis Set   |
| SCT       | Stamceltransplantatie   |

|         |   |
|---------|---|
| SD      | Standaarddeviatie   |
| SEH     | Spoedeisende hulp   |
| SLR     | Systematisch literatuuronderzoek                              |
| SMR     | Gestandaardiseerd mortaliteitsrisico                          |
| TD      | Transfusie-afhankelijk  |
| TDT     | Transfusie-afhankelijke $\beta$ -thalassemie                  |
| TI      | Transfusie-onafhankelijk                                      |
| TI12    | Transfusie-onafhankelijke status voor minstens twaalf maanden |
| TI6     | Transfusie-onafhankelijke status voor minstens zes maanden    |
| TR      | Transfusie-reductie   |
| UK      | Verenigd Koninkrijk   |
| UMC     | Universitair Medisch Centrum                                  |
| US      | Verenigde Staten  |
| VAS     | Visual analogue scale   |
| VBA     | Visual Basic for Applications                                 |
| VOI     | Value of information  |
| $\mu$ g | microgram   |
| WTP     | Willingness-to-pay  |

# 1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van exa-cel (Casgevy®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van exa-cel (Casgevy®) voor de behandeling van transfusie-afhankelijke  $\beta$ -thalassemie (TDT) bij patiënten van 12 jaar en ouder voor wie een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

## 1.1 Geregistreerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor exa-cel. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: Exa-cel (Casgevy®) is geïndiceerd voor de behandeling van TDT bij patiënten van 12 jaar en ouder voor wie een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.<sup>[1]</sup>

## 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Zie voor meer informatie paragraaf 1.2 van het farmacotherapeutisch rapport.

## 1.3 Epidemiologie

Zie voor meer informatie hoofdstuk 2 van de budgetimpactanalyse.

## 1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van exa-cel in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in exa-cel in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van exa-cel ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

## 1.5 Literatuurstudie

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van Medline, Embase en Cochrane in oktober 2024. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

De werkzaamheid van exa-cel is geëvalueerd in patiënten  $\geq 12$  jaar met TDT in een open-label, enkelarmige studie (CLIMB THAL-111) en een open-label, enkelarmige, extensiestudie (CLIMB-

131).<sup>[2, 3]</sup> In bijlage 1 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de klinische studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag.

## 2 Methoden

### 2.1 PICOTS

In tabel 2 staat de PICO beschreven. De patiënten kenmerken worden in tabel 3 weergegeven.

Tabel 2 PICOTS

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>Patiëntenpopulatie (P)</b>   | Behandeling van transfusieafhankelijke $\beta$ -thalassemie (TDT) bij patiënten van 12 jaar en ouder voor wie een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSC-transplantatie) geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.   |
| <b>Interventie (I)</b>          | Exagamglogene autotemcel (exa-cel, Casgevy®)   |
| <b>Controle-interventie (C)</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Best ondersteunende zorg (BSC), bestaande uit chronische rode bloedceltransfusies en ijzerchelatietherapie.</li><li>• Luspatercept (Reblozyl®), aangevuld met BSC.</li></ul>   |
| <b>Uitkomsten (O)</b>           | <ul style="list-style-type: none"><li>• Transfusie-onafhankelijkheid*</li><li>• Algehele overleving (OS)</li><li>• Kwaliteit van leven</li><li>• Interventie gerelateerde ernstige bijwerkingen</li></ul>  |
| <b>Tijd (T)</b>                 | In het model wordt een levenslange tijdshorizon gehanteerd, tot een leeftijd van 100 jaar. Op basis van de leeftijd van de patiënten op baseline bedraagt de tijdshorizon 78 jaar.   |
| <b>Setting (S)</b>              | Exa-cel is een behandeling die voorafgegaan wordt door een intensieve voorbehandeling. Na de infusie met exa-cel dienen de patiënten streng gemonitord te worden. Om die reden vindt de toepassing van exa-cel uitsluitend plaats in een gespecialiseerd ziekenhuis. Patiënten dienen voor de behandeling een langere periode opgenomen te worden. |

*\*Transfusie-onafhankelijkheid (TI) is gedefinieerd als het behouden van een gewogen gemiddelde hemoglobine waarde van  $\geq 9$  gram per deciliter, zonder de behoefte aan bloedtransfusies, voor een periode van tenminste twaalf maanden na de infusie met exa-cel.<sup>[3]</sup>*

#### 2.1.1 Patiëntenpopulatie (P)

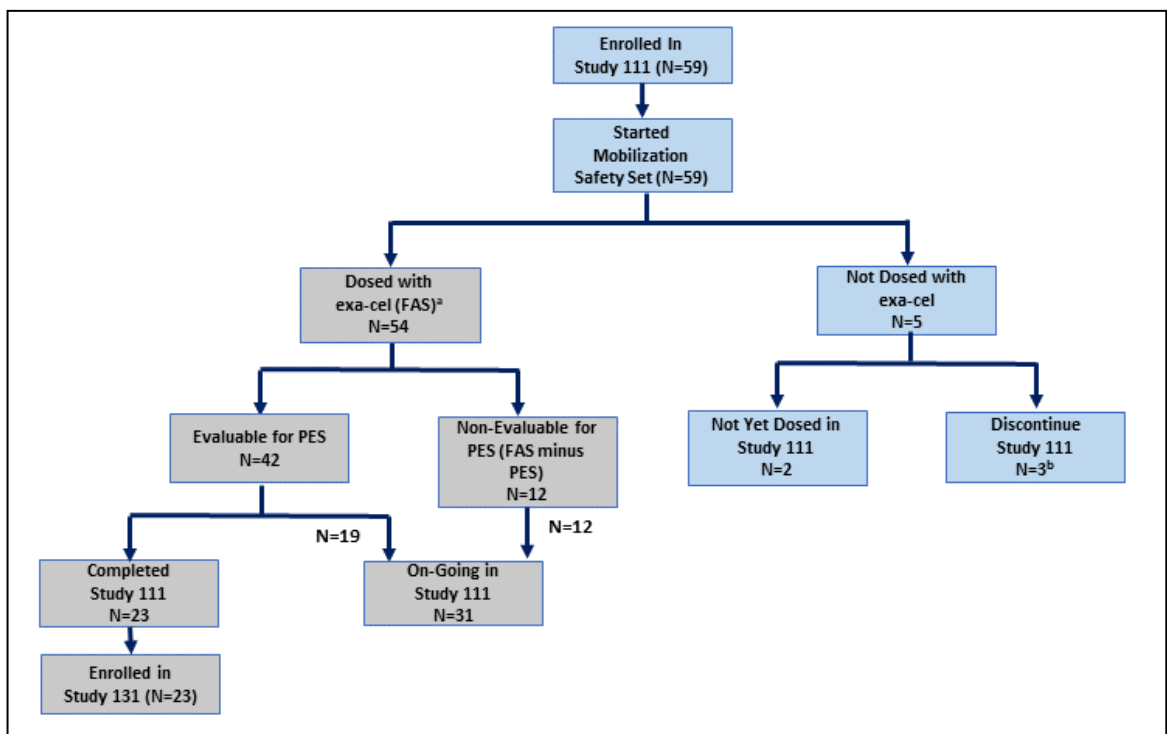
De werkzaamheid van exa-cel is geëvalueerd in patiënten  $\geq 12$  jaar met TDT in een open-label, enkelarmige studie (CLIMB THAL-111) en een open-label, enkelarmige, extensiestudie (CLIMB-131).<sup>[2, 3]</sup> De details van beide studies staan beschreven in het Farmacotherapeutisch rapport (paragraaf 3.2. 'Kenmerken geïncludeerde studies'). Van de CLIMB-131 studie zijn nog geen

gepubliceerde resultaten beschikbaar. Deze studie is gestart in 2021 en beoogt om patiënten gedurende 15 jaar te volgen (verwachte afronding in 2039).

Binnen de CLIMB THAL-111 studie zijn er vier patiëntcohorten gedefinieerd:

- Enrolled set (n=59): alle patiënten die het informed consent formulier ondertekend hebben en voldeden aan de in- en exclusiecriteria.
- Safety Analysis Set (SAS) (n=59): alle geïncludeerde patiënten die begonnen zijn aan de mobilisatie van de stamcellen.
- Full Analysis Set (FAS) (n=54): alle geïncludeerde patiënten die de infusie met exa-cel hebben ontvangen.
- Primary Efficacy Set (PES) (n=42): alle geïncludeerde patiënten die minstens zestien maanden follow-up hadden na de infusie met exa-cel en minstens veertien maanden na de laatste rode bloedceltransfusie.

In figuur 1 staat een overzicht van alle patiënten die in de CLIMB THAL 111 en de CLIMB-131 zitten tijdens de data cutoff van april 2023. Voor deze farmaco-economische analyse is de registratiehouder uitgegaan van de PES (n=42 bij data cut-off april 2023). De reden hiervoor is omdat dit overeen komt met de primaire uitkomstmaat van de studie (transfusie-onafhankelijkheid voor ten minste 12 maanden). Van deze 42 patiënten bereikten 39 (93%) patiënten een TI status voor minstens 12 maanden (TI12).



Figuur 1 Stroomdiagram van de patiënten in de CLIMB TDT-111 en CLIMB-131 studie op het moment van de data cutoff in April 2023

Omdat de CLIMB THAL-111 een enkelarmige studie is en daarom geen directe vergelijking met luspatercept gemaakt, heeft de registratiehouder een *unanchored matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) uitgevoerd. Dit houdt in dat gegevens van deze studie indirect zijn vergeleken met de dubbelblinde, gerandomiseerde fase 3 BELIEVE-studie. In de BELIEVE-studie werd luspatercept onderzocht bij patiënten van 18 jaar en ouder met TDT.<sup>[5]</sup> De BELIEVE-studie includeerde 224 patiënten die luspatercept kregen en 112 patiënten die alleen BSC ontvingen.

Sinds 2022 wordt luspatercept in Nederland gebruikt door een deel van de volwassen TDT-patiënten. Het middel vermindert bij responders het aantal benodigde bloedtransfusies.<sup>[12]</sup>

Voor de vergelijking tussen beide studies werden drie belangrijke variabelen meegenomen: het genotype, het mediane aantal rode bloedcel eenheden dat jaarlijks nodig was bij aanvang van de studie, en de mediane leeftijd van de patiënten. Hoewel geslacht en etniciteit ook belangrijke effectmodificatoren waren, konden deze niet worden meegenomen vanwege de beperkte cohortgrootte van de CLIMB THAL-111-studie (n=42). Om de gegevens van de CLIMB THAL-111 te vergelijken met de geaggregeerde gegevens van de BELIEVE-studie, werd elke individuele patiënt uit de CLIMB THAL-111 opnieuw gewogen met behulp van propensity score-weging.

De uitkomstmaat van deze indirecte vergelijking was het percentage patiënten dat gedurende minstens zes maanden transfusievrij bleef. Dit is niet gelijk aan de CLIMB THAL-111 studie, waar de uitkomstmaat 12 maanden transfusievrij was. Het Zorginstituut merkt op dat de resultaten van deze vergelijking niet verder zijn gebruikt in het economische model. Het Zorginstituut verwacht dat dit niet is gedaan omdat het geen gepubliceerde indirecte vergelijking is. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder om de indirecte vergelijking op te nemen als scenario-analyse.

Tabel 3 toont de kenmerken van de patiënten in de CLIMB THAL-111-studie en de BELIEVE-studie. Dit betreffen de niet-gematchte gegevens.

Tabel 3 Patiëntkenmerken bij behandeling met exa-cel en luspatercept + BSC<sup>[5, 3]</sup>

| Parameter                                | CLIMB THAL-111    |              | BELIEVE              |
|--|-------------------|--------------|----------------------|
|  | FAS (N = 54)      | PES (N = 42) | Luspatercept (n=224) |
| Genotype (n, %)                          |                   |              |                      |
| β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> -like     | 33 (61,1)         | 25 (59,5)    | 68 (30,4)            |
| Non-β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> -like | 21 (38,9)         | 17 (44,4)    | 156 (69,6)           |
| Geslacht (n, %)                          |                   |              |                      |
| Man                                      | 25 (46,3)         | 21 (50,0)    | 92 (41,1)            |
| Vrouw                                    | 29 (53,7)         | 21 (50,0)    | 132 (58,9)           |
| Leeftijd bij screening (mediaan; range)  | 19,5<br>(12 – 35) | 20 (12 – 32) | 30 (18-66)           |
| Leeftijdscategorie bij screening (n, %)  |                   |              |                      |
| 12 tot 18                                | 19 (35,2)         | 13 (31,0)    | NB                   |
| 18 tot en met 35                         | 35 (64,8)         | 29 (69,0)    | NB                   |
| Ras (n, %)                               |                   |              |                      |
| Wit                                      | 18 (33,3)         | 17 (40,5)    | 100 (44,6)           |
| Zwart of Afro-Amerikaans                 | 0 (0,0)           | 0 (0,0)      | 52 (23,2)            |
| Aziatisch                                | 23 (42,6)         | 16 (38,1)    | 72 (32,1)            |
| Niet verzameld                           | 8 (14,8)          | 5 (11,9)     | 0 (0,0)              |

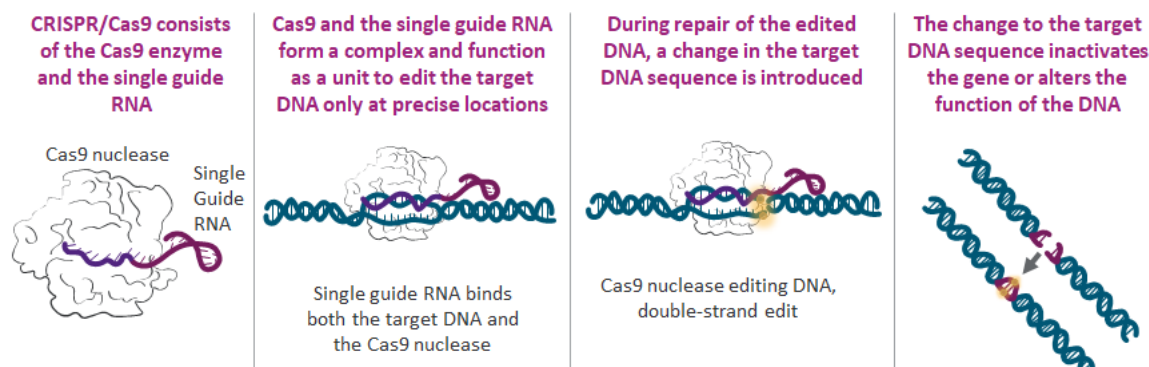
|  |                       |                       |            |
|--|-----------------------|-----------------------|------------|
| Overig                                       | 2 (3,7)               | 1 (2,4)               | 0 (0,0)    |
| Meerdere rassen                              | 3 (5,6)               | 3 (7,1)               | 0 (0,0)    |
| Etniciteit (n, %)                            |                       |                       |            |
| Spaans, of Latijns                           | 1 (1,9)               | 1 (2,4)               | NB         |
| Niet Spaans, of Latijns                      | 47 (87,0)             | 38 (90,5)             | NB         |
| Niet verzameld                               | 6 (11,1)              | 3 (7,1)               | NB         |
| Jaarlijks volume van RBC transfusies (ml/kg) |                       |                       |            |
| Gemiddeld (SD)                               | 197,6 (62,0)          | 199,7 (57,2)          | NB         |
| Jaarlijkse eenheden van RBC transfusies      |                       |                       |            |
| Gemiddeld (SD)                               | 36,4 (11,7)           | 35,5 (10,5)           | NB         |
| Mediaan (range)                              | 35,3<br>(11,0 – 71,0) | 35,0<br>(20,5 – 71,0) | 28 (12-48) |
| Jaarlijkse frequentie van RBC transfusies    |                       |                       |            |
| Gemiddeld (SD)                               | 16,5 (5,2)            | 17,0 (5,0)            | NB         |
| Mediaan (range)                              | 16,5<br>(5,0 – 34,5)  | 16,5<br>(10,5 – 34,5) | NB         |

NB = Niet bekend

De door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts hebben aangegeven dat de studiepopulatie over het algemeen goed overeenkomt met de Nederlandse praktijk, maar dat de leeftijd van Nederlandse patiënten hoger zal liggen. Daarnaast zullen er ook patiënten van 35 jaar en ouder behandeld worden (ongeveer 30-40% van de Nederlandse patiënten). Deze leeftijdsgroep zat niet in de studie. Echter gezien de resultaten van de subgroepanalyse op leeftijd is het niet waarschijnlijk dat er een leeftijdsafhankelijk effect is bij oudere patiënten.

### 2.1.2 Interventie (I): *exa-cel*

Exa-cel is een autologe stamceltransplantatie waarbij gebruik gemaakt wordt van een CRISPR/Cas9 technologie, om de stamcellen genetisch te modificeren. Een schematische weergave van het CRISPR/Cas9 systeem wordt weergegeven in figuur 2 en wordt uitgebreider beschreven in hoofdstuk 2 van het farmacotherapeutisch rapport.



Figuur 2 Schematische weergave van het CRISPR/Cas9 systeem dat gebruikt wordt bij de productie van *exa-cel*

### 2.1.3 *Vergelijkende behandeling (C): BSC en luspatercept*

De vergelijkende behandeling bestaat voor alle patiënten uit best ondersteunende zorg (BSC) en voor een aantal patiënten (ongeveer 20%) luspatercept als aanvulling op BSC. BSC bestaat uit levenslange frequente bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie. In het model gaat de registratiehouder uit van 17 bloedtransfusies per jaar, met gemiddeld 2,1 eenheden rode bloedcellen per transfusie (gebaseerd op de CLIMB THAL-111). De door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse klinische experts gaven aan dat deze transfusiebehoefte overeenkomt met de Nederlandse praktijk.

Luspatercept is geïndiceerd voor alle transfusie-afhankelijke volwassen patiënten met TDT die een transfusiebehoefte van >4 erythrocytenconcentraten/8 weken hebben. De startdosering van luspatercept is 1,0 milligram per kilogram. Dit dient elke drie weken subcutaan toegediend te worden. In patiënten bij wie geen respons geobserveerd wordt, dient de dosering verhoogd te worden naar 1,25 milligram per kilogram. Een respons is gedefinieerd als een afname in de transfusiebehoefte van minstens 33%, na twee doseringen luspatercept (tijdsduur = 6 weken). De registratiehouder neemt aan dat patiënten die behandeld worden met luspatercept een reductie hebben in het aantal eenheden bloed per transfusie en een verlaagde dosering van ijzerchelatietherapie benodigd is.

Daarnaast neemt de registratiehouder aan dat patiënten verschillende complicaties kunnen ontwikkelen gedurende hun leven, waardoor ook preventieve en symptomatische behandeling van deze complicaties wordt meegenomen. De TDT-gerelateerde complicaties die meegenomen zijn in het model zijn cardiale complicaties, hepatische complicaties, osteoporose, diabetes, en hypogonadisme. De complicaties worden beschouwd als permanent, en zijn levenslang aanwezig bij de patiënt nadat een specifieke complicatie is opgetreden.

### 2.1.4 *Uitkomsten (O)*

De belangrijkste uitkomstmaat in deze farmaco-economische analyse is het bereiken van transfusie-onafhankelijkheid. Transfusie-afhankelijke patiënten zijn afhankelijk van levenslange frequente bloedtransfusies. Deze bloedtransfusies hebben een effect op het ijzerniveau van de patiënt, waardoor patiënten ook genoodzaakt zijn tot het gebruik van levenslange ijzerchelatietherapie. De transfusie-afhankelijkheid en het ijzerniveau samen hebben vervolgens invloed op het risico voor het optreden van complicaties, het overlijdensrisico, de kwaliteit van leven en het zorggebruik.<sup>[13, 11]</sup>

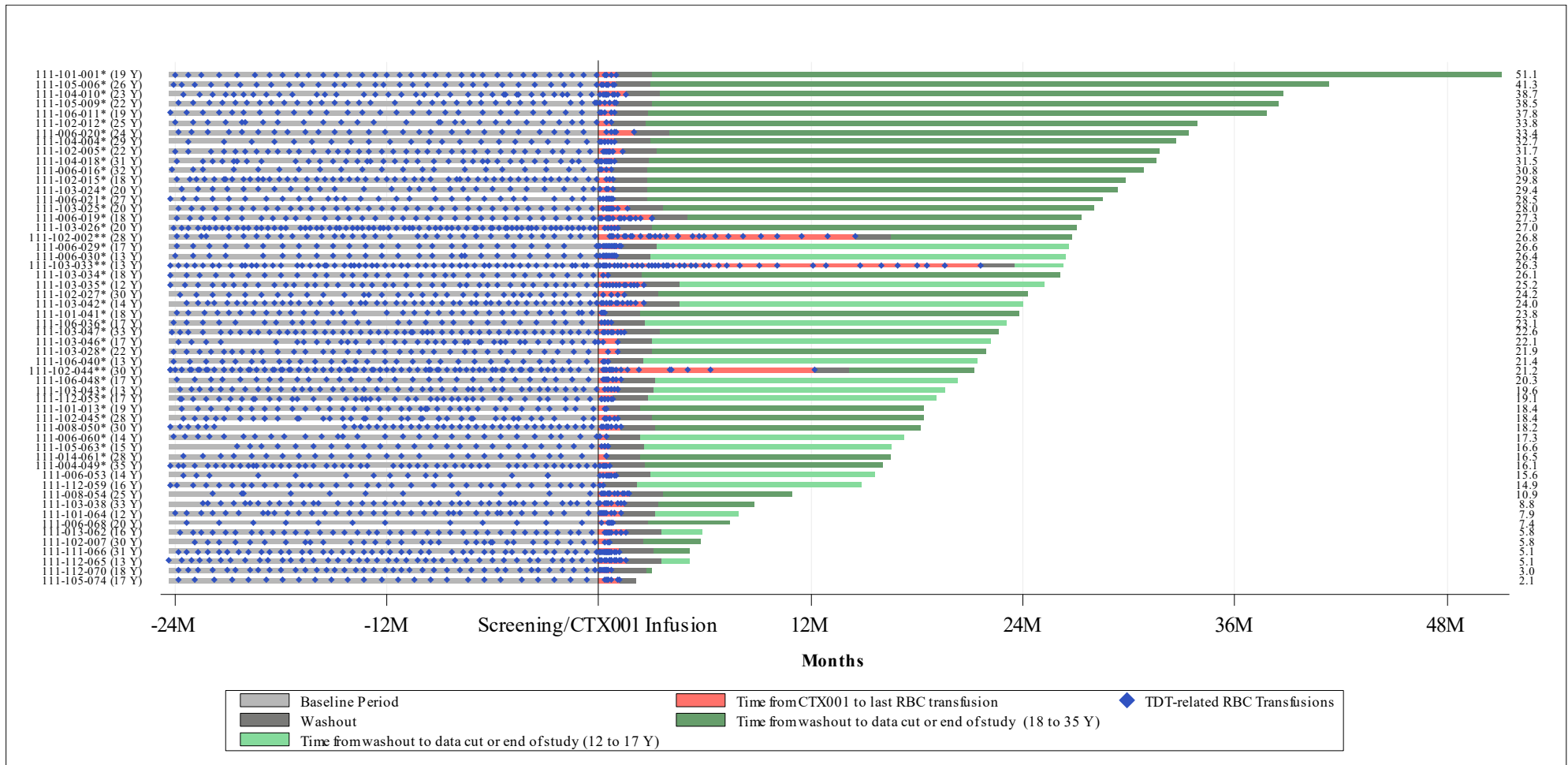
#### **Exa-cel**

In figuur 3 staan de resultaten van de CLIMB THAL-111 studie, op basis van het FAS cohort. De registratiehouder gaat in deze farmaco-economische analyse echter alleen uit van het PES-cohort, waarbij patiënten minstens 16 maanden follow-up hadden na toediening met exa-cel. Van de in totaal 42 patiënten, waren 39 patiënten (93%) transfusie-onafhankelijk voor minimaal 12 maanden. De overige 3 patiënten van het PES cohort hadden een transfusie-reductie van respectievelijk 83%, 87% en 99% en waren op de data cutoff van april 2023 10.3, 2.8 en 7.0 maanden transfusie-onafhankelijk. Patiënten van het PES cohort waren gemiddeld al 24 maanden transfusie-onafhankelijk (range: 14 – 48 maanden). Ten tijde van de datacutoff van 16 januari 2023 waren 17/35 (48,6%) patiënten ICT-onafhankelijk. De registratiehouder heeft na de consultatie nieuwe data aangeleverd uit februari 2025.<sup>[4]</sup> Het PES cohort bestond toen uit 54 patiënten. 53 patiënten hadden TI12 bereikt (98,1%) en 37 patiënten (67,9%) hadden een normaal ijzerniveau bereikt na een mediane follow-up van 38 maanden.

Naast de behaalde resultaten op transfusie-onafhankelijkheid, namen ook de hemoglobine concentraties toe drie maanden na toediening van exa-cel, en bleven deze constant vanaf 6 maanden. De M/E ratio nam toe na 24 maanden van 0,64 naar 0,83.<sup>1</sup> Ook het ijzerniveau

<sup>1</sup> Ineffectieve erythropoëse verwijst naar een situatie waarbij het beenmerg wel geprobeerd bloedcellen (erythrocyten, oftewel rode bloedcellen) te maken, maar deze cellen niet goed of niet volledig functioneren. In het geval van  $\beta$ -thalassemie is dit een typisch probleem, omdat de aanmaak van hemoglobine niet goed verloopt, waardoor de rode bloedcellen niet goed functioneren. Het proces van ineffektieve erythropoëse kan gemeten worden door de ratio tussen myeloïde cellen (witte bloedcellen) en erythroïde

verbeterde. De serum ferritine concentratie op baseline was 1,684 ng/ml en was twee jaar na toediening van exa-cel afgenomen tot 988 ng/ml. De normale waarden zijn 56-562ng/ml voor mannen en 45-255 ng/ml. De registratiehouder neemt aan dat het serum ferritine verder zal verlagen naar een normaal niveau. Het normale ijzerniveau zou vervolgens resulteren in een verlaagd risico op orgaanschade. Echter heeft de registratiehouder in de studie nog niet kunnen aantonen dat het ijzerniveau daalt tot het normale niveau bij alle patiënten. IJzer chelatietherapie was niet meer nodig na 24-36 maanden in 50% van de patiënten. De overige 50% van de patiënten had dus nog wel behoefte aan ijzerchelatietherapie na 36 maanden.<sup>[3]</sup>



Figuur 3 Resultaten van de transfusie-onafhankelijkheid in de CLIMB TDT-111 studie (FAS). Data cutoff april 2023

## **BSC**

Voor de effectiviteit van BSC neemt de registratiehouder aan dat patiënten die BSC ontvangen een constante, levenslange transfusiebehoefte en behoefte aan ijzerchelatietherapie behouden, wat is gebaseerd op de gemiddelde baselinebehoefte van de CLIMB THAL-111. Met deze behandeling wordt nagestreefd om de ineffektieve erythropoëse en de hemolytische anemie, en daaraan verbonden symptomen en complicaties, te ondervangen. Omdat de transfusiebehoefte niet verandert gedurende de modelsimulatie, normaliseert het ijzerniveau ook niet voor deze patiënten.

## **Luspatercept**

De klinische uitkomsten die bereikt worden met luspatercept zijn gebaseerd op de fase 3 BELIEVE studie (zie tabel 2).<sup>[5]</sup> Een van de belangrijkste uitkomsten was transfusiebehoefte, gedefinieerd als het aantal eenheden rode bloedcellen dat een patiënt per twaalf weken ontving. De proportie patiënten die een verlaging in de transfusiebehoefte bereikte (afname van 33% of meer en een reductie van minimaal 2 eenheden) was groter in de luspatercept groep (21,4%) ten opzichte van de placebo-groep (4,5%).

Patiënten die behandeld worden met luspatercept hebben dezelfde transfusiebehoefte als de patiënten die behandeld worden met BSC. Vervolgens wordt op deze transfusiebehoefte het behandelingseffect van luspatercept gemodelleerd, zoals geobserveerd in de BELIEVE studie (45,1% reductie). Dit gebeurt uitsluitend bij de patiënten die een effect ervaren van luspatercept (21,4%). Patiënten die geen effect ervaren behouden de transfusiebehoefte zoals deze op baseline was, en worden tot aan overlijden behandeld met BSC. Ook de patiënten die stoppen met luspatercept (78,6%), na een eventuele respons, vallen terug naar de transfusiebehoefte zoals zij deze ook hadden op baseline (voor de start van de luspatercept behandeling).

### **2.1.5** *Tijdshorizon (T)*

De toegepaste tijdshorizon is levenslang, wat in de analyse van de registratiehouder neerkomt op 79 jaar (patiënten kunnen maximaal 100 jaar oud worden).

### **2.1.6** *Setting (S)*

Patiënten die met exa-cel behandeld worden zullen voorafgaand aan de infusie van exa-cel een voorbehandeling ondergaan, bestaand uit het oogsten van stamcellen en myeloablatie, voordat de autologe stamceltransplantatie met exa-cel toegepast kan worden. Patiënten dienen hiervoor opgenomen te worden in het ziekenhuis voor een langere periode. Na het ondergaan van de infusie met exa-cel dienen patiënten ook nog langere tijd in het ziekenhuis te blijven om te monitoren of de stamceltransplantatie goed gegaan is.

### **2.1.7** *Discussie PICO*

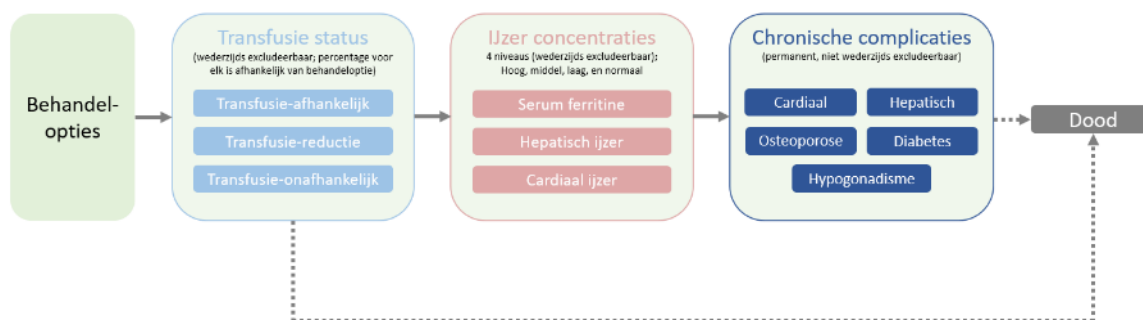
In het model gaat de registratiehouder uit van het PES cohort: alle geïncludeerde patiënten die minstens zestien maanden follow-up hadden na de infusie met exa-cel en minstens veertien maanden na de laatste rode bloedceltransfusie. Ten tijde van de datacutoff van april 2023 bestond dit cohort uit 42 van de in totaal 59 patiënten die werden geïncludeerd in de studie. Dit kan leiden tot vertekening als deze patiënten gezonder zijn of beter reageren op exa-cel dan de totale studiepopulatie. Op dit moment zijn 3 van de 59 patiënten vroegtijdig gestopt of verloren gegaan tijdens de follow-up. Eén patiënt wilde geen tweede afereseprocedure ondergaan, één patiënt had zorgen over verdere deelname aan het onderzoek, en één patiënt had de toestemming teruggetrokken. Geen van de patiënten is gestopt wegens een ongunstig effect. Daarom is het acceptabel om deze patiënten buiten beschouwing te laten in de base-case analyse en kan er uitgegaan worden van het PES cohort. Het Zorginstituut verzocht de registratiehouder wel om in een scenario-analyse de resultaten van het Full Analysis studiecohort (FAS) te laten zien want dit zijn immers patiënten die wel met exa-cel behandeld zijn. De registratiehouder heeft tijdens de consultatie de resultaten aangeleverd, gebaseerd op de datacutoff van februari 2025.<sup>[4]</sup> Op dit moment bestond het PES cohort uit 53 patiënten, en het FAS cohort uit 52 patiënten. Om die reden heeft de registratiehouder geen scenario meer aangeleverd.

Het Zorginstituut is van mening dat de leeftijd op basis van het CLIMB THAL-111 cohort niet representatief is voor de Nederlandse situatie. Volgens de beroepsgroep worden patiënten tussen de 12 en 18 jaar indien mogelijk allogeen getransplanteerd. De verwachting is dus dat exa-cel voornamelijk ingezet wordt bij patiënten ouder dan 18 jaar. 31% van de patiënten in de CLIMB THAL-111 studie is jonger dan 18 jaar. De door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts hebben bovendien aangegeven dat de leeftijd van patiënten die in de klinische praktijk met exa-cel behandeld zullen worden waarschijnlijk hoger ligt dan de gemiddelde leeftijd in de CLIMB THAL-111 studie. De Nederlandse experts geven daarbij aan dat in tegenstelling tot de geïncludeerde patiënten in de CLIMB THAL-111 studie ook patiënten ouder dan 35 jaar behandeld worden met exa-cel. De leeftijd is in de ogen van de klinische experts geen beperkende factor zijn voor het toepassen van exa-cel. Bij de selectie van patiënten in de klinische praktijk zal de focus liggen op de fitheid. In lijn met andere soortgelijke therapieën zullen patiënten niet ouder zijn dan 70 jaar. In de CLIMB THAL-111 studie konden patiënten ouder dan 35 jaar echter niet deelnemen. De klinische experts schatten in dat 30% tot 40% van de huidige prevalentie populatie ouder is dan 35 jaar. Dit betekent dat het model de gemiddelde leeftijd in onderschat. Ervan uitgaande dat patiënten tot de leeftijd van 70 jaar behandeld kunnen worden met een stamceltransplantatie, ligt de gemiddelde leeftijd op 35,6 jaar ( $35\% \cdot (35+70) + 65\% \cdot (18+35)$ ). Dit gewogen gemiddelde geeft echter waarschijnlijk weer een overschatting vanwege de klinische rationale dat oudere patiënten over het algemeen niet fit genoeg zullen zijn voor een behandeling met exa-cel. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om bij klinische experts na te vragen wat de gemiddelde leeftijd van patiënten die in aanmerking komen voor exa-cel is en dit toe te passen in het model. De registratiehouder heeft dit niet nagevraagd en ook niets aangepast in het model. Het Zorginstituut verwacht dat de daadwerkelijke gemiddelde leeftijd tussen de leeftijd zoals gerapporteerd in de studie en de bovenstaande berekende leeftijd zal liggen.

Het Zorginstituut is daarnaast onzeker over de representativiteit van de ijzerconcentraties in de TDT-populatie die in het model is gebruikt. In de CLIMB THAL-111 werd het ijzerniveau op baseline gemeten. Echter zijn deze waarden niet gebruikt, maar zijn deze gebaseerd op de Engelse cohortstudie.<sup>[17]</sup> De registratiehouder heeft aangegeven dat hoog hepatisch ijzer of hoog T2\* redenen voor exclusie waren in de CLIMB THAL-111 en daarom de verdeling zoals waargenomen in de klinische praktijk in het Verenigd Koninkrijk werden gebruikt in het model. Deze werden als representatief voor de Nederlandse praktijk beschouwd. Hierbij gaven de Nederlands klinische experts aan dat zij de verdeling over de verschillende subgroepen representatief vonden voor de Nederlandse situatie, waarbij ze wel opmerkten dat de meeste patiënten in de klinische praktijk in de 'gemiddeld' groep vallen. Indien het ijzerniveau bij Nederlandse TDT patiënten hoger ligt dan in de klinische studie, vraagt het Zorginstituut zich af of dit geen effect heeft op de duur van de normalisatie van de ijzerwaarden na toediening van exa-cel.

## 2.2 Modelsettings

De registratiehouder heeft een Markov model gebruikt om de kosteneffectiviteit van exa-cel in vergelijking met de standaard behandeling te evalueren (figuur 4). Er worden 3 behandelingen apart van elkaar gemodelleerd: (1) exa-cel, (2) BSC en (3) BSC + luspatercept. De geïncludeerde gezondheidstoestanden zijn de transfusiestatus (transfusie-onafhankelijk [TI], transfusie reductie [TR], en transfusie-afhankelijk [TD]) en dood. De transfusiestatus bepaalt de ijzerniveaus die de patiënt ervaart (serum ferritine, cardiaal T2\*, en hepatische ijzerconcentratie). De transfusiestatus en de ijzerniveaus hebben vervolgens gezamenlijk invloed op het risico voor het ontwikkelen van één of meerdere complicaties, mortaliteit, en kwaliteit van leven, alsmede het zorggebruik en de kosten. Alle patiënten starten in het model in de TD gezondheidstoestand. De patiënten hebben aan de start van het model nog geen complicaties en ze zijn op basis van een observationele studie ingedeeld in een bepaald ijzerniveau (zie tabel 4).<sup>[11]</sup>



Figuur 4 Modelstructuur

### Transfusie status

Patiënten die zich in de TD gezondheidstoestand bevinden krijgen gemiddeld 17 transfusies per jaar, met gemiddeld 2,1 eenheden bloed per transfusie. Dit is gebaseerd op de baseline kenmerken van de patiënten uit de CLIMB THAL-111 studie.<sup>[3]</sup> Voor patiënten die in de TR gezondheidstoestand verblijven is de transfusiebehoefte met 45,1% gereduceerd. Patiënten die in de TI gezondheidstoestand zitten krijgen helemaal geen bloedtransfusies meer. In de base-case analyse van de registratiehouder komen alle patiënten die met exa-cel worden behandeld in deze gezondheidstoestand terecht. Patiënten die met BSC of luspatercept + BSC behandeld worden kunnen niet in de TI gezondheidstoestand terecht komen.

### IJzer concentraties

In het model zijn drie verschillende ijzerconcentraties meegenomen: serum ferritine, cardiaal T2\*, en hepatische ijzerconcentratie. De ijzerwaarden heeft de registratiehouder ingedeeld in verschillende categorieën: normaal en niet-normaal. Binnen de categorie 'niet-normaal' zijn er drie subniveaus: laag, midden en hoog. De verdeling van deze concentraties op basis van een Engelse cohortstudie is samengevat in tabel 4.<sup>[11]</sup> In de tabel worden de volgende categorieën weergegeven:

- **Normaal:** Serumferritine ligt tussen 25 en 250 µg/L (bij mannen) of 20 en 250 µg/L (bij vrouwen), hepatische ijzerwaarden liggen tussen 0,2 en 2 mg/g, en cardiaal T2\* varieert tussen 40 en 50 ms. Er zijn geen patiënten die in deze categorie starten in het model. Alleen patiënten die in de TI gezondheidstoestand komen, kunnen in deze categorie terecht komen.
- **Niet normaal:**
  - o **Laag:** Serumferritine is  $\geq$  normaal tot 1000 µg/L (23% in het model start op dit niveau), hepatisch ijzer < 7 mg/g (60,5% start hier), en cardiaal T2\* ligt tussen 20 en < normaal (88,2% start hier).
  - o **Midden:** Serumferritine tussen 1000 en 2500 µg/L (38,8% start hier), hepatisch ijzer 7 tot 15 mg/g (23,5% start hier), en cardiaal T2\* varieert tussen 10 en 20 ms (11,2% start hier).
  - o **Hoog:** Serumferritine > 2500 µg/L (38,2% start hier), hepatisch ijzer  $\geq$  15 mg/g (16% start hier), en cardiaal T2\* is < 10 ms (0% start hier).

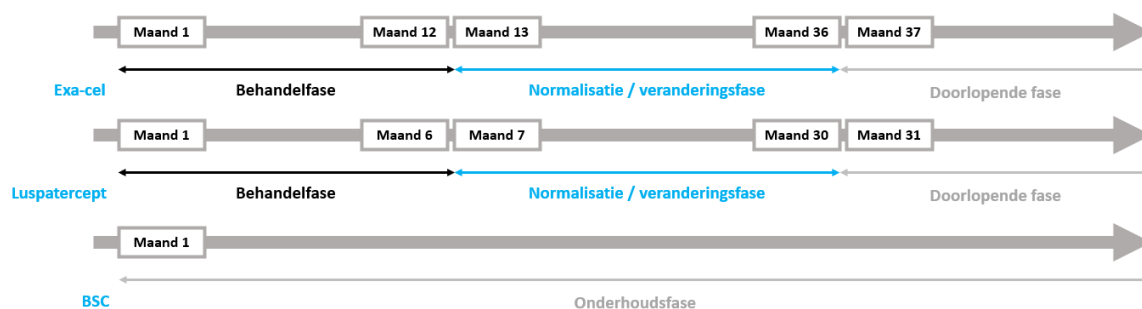
Tabel 4 Overzicht van de verschillende concentraties per ijzerniveau en baseline verdeling van patiënten.

| Categorie    | Niveau  | Serum ferritine                          | Hepatisch ijzer     | Cardiaal T2*              |
|--------------|---------|--|---------------------|---------------------------|
| Normaal      | Normaal | 25 – 250 ng/ml (M)<br>20 – 250 ng/ml (V) | 0,2 mg/g – 2,0 mg/g | 40 – 60 ms                |
| Niet-normaal | Laag    | >normaal – 1000 ng/ml<br>(23%)           | <7 mg/g (60,5%)     | >20 ms - <normaal (88,2%) |

|        |                           |                     |                    |
|--------|---------------------------|---------------------|--------------------|
| Midden | 1000 – 2500 ng/ml (38,8%) | 7 – 15 mg/g (23,5%) | 10 – 20 ms (11,8%) |
| Hoog   | ≥2500 ng/ml (38,2%)       | ≥15 mg/g (16%)      | <10 ms (0%)        |

Bij patiënten in de categorie 'niet-normaal' wordt aangegeven in welk ijzerniveau ze zich oorspronkelijk bevinden (uitgedrukt in percentages). Wanneer patiënten tijdens de simulatie overschakelen naar een transfusie-onafhankelijke status of een lagere transfusiebehoefte hebben, normaliseert hun ijzerniveau geleidelijk. Dit leidt binnen 24 maanden tot een verbetering naar het normale niveau of naar een lagere niet-normale subcategorie (laag of midden).

Omdat de transfusiebehoefte afneemt, verbetert de ijzerbalans in de loop van de tijd. Hierdoor kunnen patiënten mogelijk ook een lagere dosering aan medicatie gebruiken. Voor het verbeteren van de ijzerbalans is in het model een normalisatieperiode opgenomen per behandeling (zie figuur 5). De tijdsduur van de normalisatieperiode is 24 maanden, wat volgens de registratiehouder overeenkomt met het pakketadvies van beti-cel.<sup>[18]</sup> Patiënten in de TD gezondheidstoestand blijven op het niet-normale niveau zitten en behouden de gradatie (laag, midden of hoog) die ze op baseline hadden. Patiënten in de TR gezondheidstoestand blijven in de niet-normale categorie, maar komen geleidelijk op het midden of lage ijzerniveau. Patiënten die in de TI gezondheidstoestand zitten komen geleidelijk op een normaal niveau.



Figuur 5 Overzicht van de behandelfase en normalisatieperiode per behandeloptie

### Chronische complicaties

De registratiehouder heeft tevens aan de gezondheidstoestanden gerelateerde complicaties in het model opgenomen. De volgende chronische complicaties worden meegenomen: cardiale complicaties, hepatische complicaties, osteoporose, diabetes, en hypogonadisme. Naast de ziekte-gerelateerde complicaties wordt ook onvruchtbaarheid meegenomen als mogelijke complicatie bij exa-cel. Het optreden van onvruchtbaarheid is gerelateerd aan de myeloablatieve voorbehandeling die voorafgaand aan exa-cel gegeven wordt.<sup>[19, 20]</sup> Het specifieke risico voor de individuele patiënt op het ontwikkelen van één van deze complicaties is gebaseerd op de transfusiestatus en de ijzerniveaus. Patiënten hadden op baseline geen complicaties, maar ontwikkelden deze gedurende de simulatie van het model.

### 2.2.1 *Discussie modelsettings*

Zoals aangegeven in sectie 2.1.7 'Discussie PICO' gaat de registratiehouder uit van het baseline ijzerniveau uit een Engelse cohortstudie in plaats van het baseline ijzerniveau uit de CLIMB THAL-111. Daarnaast is in de CLIMB THAL-111 studie nog niet gemeten dat het ijzerniveau van patiënten daalt naar een volledig normaal niveau. Het Zorginstituut verzocht de registratiehouder om in de base-case uit te gaan dat bij 50% van de patiënten het ijzerniveau was genormaliseerd na 36 maanden, aangezien dit op basis van de studie was. De registratiehouder heeft in een scenarioanalyse nieuwe data aangeleverd van een datacutoff uit februari 2025.<sup>[4]</sup> Op basis hiervan was volgens de registratiehouder bij 67,9% van de patiënten het ijzerniveau genormaliseerd. De registratiehouder heeft scenario-analyses toegevoegd waarbij de tijdsduur waarin de patiënten normale ijzerconcentraties bereiken gevarieerd wordt met 36, 48, en 60 maanden en waarbij het percentage van 67,9% wordt toegepast. Het Zorginstituut oordeelt dat de ijzernormalisatieperiode en het behandeldeffect gebaseerd dient te

zijn op de klinische studie. In de base-case moet worden aangenomen dat na 38 maanden (mediane follow-up van de studie), bij 67,9% het ijzer is genormaliseerd, wat overeenkomt met het laatste beschikbare afkappunt in de CLIMB THAL-111 studie. De overige 32,1% behaalt op dat tijdstip een lager ijzerniveau, wat wordt gezien als een verbetering.

## 2.3 Inputgegevens

### 2.3.1 Transitie tussen gezondheidstoestanden

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data verkregen uit de volgende klinische studies: de CLIMB THAL-111 voor het modelleren van exa-cel en BSC en de BELIEVE studie voor het modelleren van luspatercept + BSC.

Tijdens de behandelingsfasen van exa-cel en luspatercept + BSC verblijven alle patiënten in de TD gezondheidstoestand (figuur 4). Alle patiënten die behandeld worden met exa-cel zullen in de TI gezondheidstoestand terecht komen na de behandelingsfase tot aan overlijden. De registratiehouder neemt aan dat 21,4% van de patiënten een respons heeft op luspatercept (op basis van de BELIEVE studie) en na de behandelingsfase in de TR gezondheidstoestand terecht zullen komen tot aan overlijden.<sup>[5]</sup> De overige 78,6% van de patiënten stopt met luspatercept in het eerste jaar. Deze patiënten vallen weer terug in de TD gezondheidstoestand. Patiënten die alleen BSC krijgen blijven in de TD gezondheidstoestand tot aan overlijden. Tijdens de normalisatieperiode (de periode waarin het ijzerniveau verbetert) gaan patiënten die exa-cel krijgen naar een normaal ijzerniveau en patiënten met een respons op luspatercept naar een verbeterd ijzerniveau (zoals beschreven in paragraaf 1.2). In de doorlopende fase blijven de bereikte gezondheidstoestand (aan het einde van de behandelingsfase) en de daarmee gepaard gaande ijzerniveaus (aan het einde van de normalisatie / veranderingsfase) constant tot overlijden. De enige uitzondering hierop betreffen patiënten die met luspatercept + BSC worden behandeld en die initieel responderen, maar vanwege bijwerkingen alsnog stoppen met de behandeling. Deze patiënten vallen terug naar de TD gezondheidstoestand.

#### Complicaties

De TDT-gerelateerde complicaties zijn onafhankelijk van elkaar gemodelleerd waardoor het mogelijk is dat één patiënt gedurende zijn/haar leven meerdere TDT-gerelateerde complicaties ontwikkelt. De registratiehouder heeft aangenomen dat de complicaties levenslang aanwezig zijn bij de patiënt nadat een specifieke complicatie is opgetreden. De registratiehouder heeft de risico's op een complicatie gemodelleerd met behulp van incidentiecijfers die in de literatuur gerapporteerd worden (tabel 5). De kans op het krijgen van een complicatie is onder meer afhankelijk van het ijzerniveau. Een patiënt met een hoog cardiaal T2\* heeft bijvoorbeeld meer kans op het krijgen van een cardiale complicatie dan een patiënt met een normaal cardiaal T2\*.

Tabel 5 Inputparameters voor de verschillende complicaties die op kunnen treden bij patiënten met TDT

| Parameter  | Waarde | Referentie                         |
|--|--------|------------------------------------|
| <b>Cardiale complicatie: jaarlijks risico gebaseerd op de cardiale T2* concentratie</b>    |        |                                    |
| Cardiaal T2* - normaal   | 0,3%   | UK BOI studie                      |
| Cardiaal T2* - laag  | 1,1%   | Pepe <i>et al.</i> <sup>[21]</sup> |
| Cardiaal T2* - gemiddeld   | 1,9%   | Pepe <i>et al.</i> <sup>[21]</sup> |
| Cardiaal T2* - hoog  | 4,0%   | Pepe <i>et al.</i> <sup>[21]</sup> |
| <b>Hepatische complicatie: jaarlijkse risico gebaseerd op hepatische ijzerconcentratie</b> |        |                                    |
| HIC - normaal  | 0,1%   | UK BOI studie                      |
| HIC - laag   | 0,1%   | Aanname                            |

|                 |      |   |
|-----------------|------|---|
| HIC – gemiddeld | 1,0% | Klinische experts NL                    |
| HIC - hoog      | 8,5% | Angelucci <i>et al.</i> <sup>[22]</sup> |

#### Osteoporose – maandelijkse incidentie op basis van algehele populatie

| Mannelijk |           |   |
|-----------|-----------|---|
| <30       | 0,0000225 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 30 – 34   | 0,0000450 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 35 – 39   | 0,0000475 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 40 – 44   | 0,0000475 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 45 – 49   | 0,0000508 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 50 – 54   | 0,0000600 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 55 – 59   | 0,0000725 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 60 – 64   | 0,0000883 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 65 – 69   | 0,0001242 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 70 – 74   | 0,0002117 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 75+       | 0,0003625 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |

| Vrouwelijk |           |   |
|------------|-----------|---|
| <30        | 0,0000208 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 30 – 34    | 0,0000417 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 35 – 39    | 0,0000517 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 40 – 44    | 0,0000733 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 45 – 49    | 0,0001100 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 50 – 54    | 0,0001642 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 55 – 59    | 0,0002250 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 60 – 64    | 0,0003325 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 65 – 69    | 0,0004767 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 70 – 74    | 0,0006708 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |
| 75+        | 0,0010092 | Hippisley-Cox <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> |

#### Verhoogd risico op osteoporose – correctiefactor voor gezondheidstoestand

|    |       |                                    |
|----|-------|------------------------------------|
| TI | 1,00  | UK BOI studie                      |
| TR | 13,49 | Aanname                            |
| TD | 26,98 | Vertex, BOI-studie <sup>[24]</sup> |

#### Diabetes

Jaarlijks risico voor patiënten met normale ijzerconcentraties

|  |      |               |
|--|------|---------------|
| Serum ferritine + cardiaal T2* normaal | 0,5% | UK BOI studie |
|--|------|---------------|

Risicovergelijking voor niet-normale ijzerconcentraties

|                                     |       |                                   |
|-------------------------------------|-------|-----------------------------------|
| Intercept                           | -8,02 | Ang <i>et al.</i> <sup>[25]</sup> |
| Serum ferritine (gemiddeld of hoog) | 2,69  | Ang <i>et al.</i> <sup>[25]</sup> |
| Cardiaal T2* (gemiddeld of hoog)    | 2,96  | Ang <i>et al.</i> <sup>[25]</sup> |
| Leeftijd                            | 0,10  | Ang <i>et al.</i> <sup>[25]</sup> |

**Hypogonadisme**

Jaarlijks risico voor patiënten met normale ijzerconcentraties

|  |      |         |
|--|------|---------|
| Serum ferritine + cardiaal T2* normaal | 0,0% | Aanname |
|--|------|---------|

Risicovergelijking voor niet-normale ijzerconcentraties

|                                     |       |                                   |
|-------------------------------------|-------|-----------------------------------|
| Intercept                           | -4,42 | Ang <i>et al.</i> <sup>[25]</sup> |
| Serum ferritine (gemiddeld of hoog) | 1,06  | Ang <i>et al.</i> <sup>[25]</sup> |
| Cardiaal T2* (gemiddeld of hoog)    | 1,36  | Ang <i>et al.</i> <sup>[25]</sup> |
| Leeftijd                            | 0,10  | Ang <i>et al.</i> <sup>[25]</sup> |

**Splenectomie**

|    |      |         |
|----|------|---------|
| TI | 0,0% | Aanname |
| TR | 0,0% | Aanname |
| TD | 0,0% | Aanname |

Risico op overlijden

Patiënten hebben in iedere modelcyclus een risico om te overlijden, onafhankelijk van de gezondheidstoestand waar zij zich in bevinden of in welk stadium zij zich bevinden binnen het behandelproces. Het mortaliteitsrisico is gebaseerd op de algehele overleving van de Nederlandse bevolking zoals beschreven in de levenstabellen van het CBS. Dit risico werd in het model verhoogd op basis van transplantatie-gerelateerde events, zoals het falen van de innesteling en mogelijke complicaties die de patiënt ontwikkeld heeft en gemoeid gaan met een aanvullend mortaliteitsrisico (zie tabel 6). Daarnaast hebben patiënten in de TD gezondheidstoestand een verhoogd risico van 3,9 en patiënten die transfusie-onafhankelijk zijn een verhoogd risico van 1,25.<sup>[26, 27]</sup> Patiënten in de TR gezondheidstoestand hebben een verhoogd risico op overlijden van 2,58 ten opzichte van de algemene Nederlandse populatie (de mediaan van TI en TR).

Tabel 6 inputparameters voor mortaliteit

| Parameter   | Waarde | Referentie                          |
|---|--------|-------------------------------------|
| <b>Transplantatie-gerelateerde mortaliteit</b>    |        |                                     |
| Exa-cel   | 2,0%   | Klinische experts NL                |
| <b>Direct mortaliteitsrisico</b>                  |        |                                     |
| Falen van innesteling voor exa-cel                | 10,0%  | Klinische experts NL                |
| <b>Transfusie status afhankelijke mortaliteit</b> |        |                                     |
| SMR   |        |                                     |
| TI  | 1,25   | [26, 27]                            |
| TR  | 2,58   | Aanname                             |
| TD  | 3,90   | Delea <i>et al.</i> <sup>[26]</sup> |
| <b>Complicatie afhankelijke mortaliteit</b>       |        |                                     |
| Jaarlijks risico                                  |        |                                     |
| Cardiale complicaties                             | 5%     | Klinische experts NL                |
| Osteoporose                                       | 0%     | Aanname                             |
| SMR   |        |                                     |
| Hepatische complicaties                           | 1,50   | Aanname                             |
| Diabetes  | 1,50   | Heald <i>et al.</i> <sup>[28]</sup> |
| Hypogonadisme                                     | 1,00   | Aanname                             |
| Onvruchtbaarheid                                  |        |                                     |
| Man   | 1,00   | Aanname                             |
| Vrouw   | 1,00   | Aanname                             |

### 2.3.1.1 Discussie transitie tussen gezondheidstoestanden

De registratiehouder nam aan dat, op basis van het PES cohort, 100% van de patiënten die exa-cel krijgen toegediend, voor de rest van de modelsimulatie in de TI gezondheidstoestand verblijven. Het Zorginstituut merkt echter op dat in de CLIMB THAL-111 studie 93% van de patiënten in het PES cohort transfusie-onafhankelijk waren (datacut april 2023). Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om in de base-case van dit percentage uit te gaan in plaats van 100%. Daarnaast diende dit percentage gevarieerd te worden in scenario-analyses. De registratiehouder heeft na de consultatie aangegeven dat er data beschikbaar was van een data cut-off van februari 2025, waarin 53 van de 54 patiënten TI12 hadden bereikt (98,1%). Echter heeft de registratiehouder nog steeds een percentage van 100% toegepast in de base-case. In een scenario wordt het responspercentage van 98,1% toegepast. In de probabilistische sensitiviteitsanalyse wordt dit percentage gevarieerd met een range van 95,8% en 100%. Het Zorginstituut oordeelt dat de meest recente studieresultaten gebruikt dienen te worden in de basecase.

Door de korte follow-up duur van de studie (mediaan 20,4 maanden bij data cutoff april 2023), is het Zorginstituut onzeker over de levenslange genezingsaansname. Op dit moment wordt aangenomen dat alle patiënten die transfusie-onafhankelijk worden, dat voor de rest van hun leven blijven. Het Zorginstituut acht het noodzakelijk dat er gevarieerd wordt in deze aansname. Daarom is aan de registratiehouder gevraagd om inzichtelijk te maken wat de invloed is op de resultaten als patiënten na 10, 20 of 30 jaar terugvallen. De registratiehouder heeft aangegeven dat op basis van het werkingsmechanisme van exa-cel er geen biologische plausibiliteit bestaat om aan te nemen dat het effect van exa-cel in de toekomst teruggedraaid zou worden. De aanpassing op gen-niveau die bereikt wordt met de CRISPR/Cas9 is volgens de registratiehouder onomkeerbaar. De registratiehouder heeft geen scenarioanalyses toegepast. Het Zorginstituut benadrukt dat op basis van de toegepaste tijdschhorizon in het model (65 jaar), de follow-up duur van de studie (mediaan 38 maanden sinds laatste data cutoff) nog steeds beperkt is.

De registratiehouder heeft een aantal belangrijke uitkomstmaten in het model, zoals de kans op het krijgen van complicaties door een hoog ijzergehalte en mortaliteit, gemodelleerd op (verouderd) indirect bewijs. Algehele overleving en het risico op complicaties waren namelijk geen uitkomstmaten in de CLIMB THAL-111 studie omdat de follow-up duur kort was en patiënten met TDT over het algemeen een goede overleving hebben. Het Zorginstituut stelt echter vast dat – zelfs met een beter onderbouwde schatting van deze risico's – er een aanzienlijke onzekerheid in de analyse blijft bestaan. Er zijn namelijk geen directe studieresultaten die aantonen dat exa-cel het risico op complicaties verlaagt of de overleving verbetert. De levensverwachting (gemiddelde overleving) van BSC en luspatercept is in het model circa 60 jaar voor beide, tegenover 73 jaar voor exa-cel (undiscounted). De registratiehouder heeft dit aan klinische experts voorgelegd. Zij onderbouwen met literatuur dat patiënten die regelmatige bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie ontvangen 60 jaar worden een conservatieve inschatting is. Echter geeft de beroepsgroep aan de mediane overleving van patiënten met thalassemie is in de laatste decennia verbeterd is en op 65-75 jaar wordt ingeschat. Een belangrijke factor hierin is dat ijzerchelatietherapie goed wordt toegepast. In het model wordt aangenomen dat de therapietrouw van ijzerchelatietherapie 100% is, waarmee aangenomen kan worden dat ijzerchelatie goed wordt toegepast. Het Zorginstituut blijft onzeker over het correct toepassen van een verhoogd mortaliteitsrisico voor complicaties en voor patiënten met TDT in het algemeen. De registratiehouder heeft deze onzekerheid niet in kaart gebracht zoals verzocht door het Zorginstituut.

Het is voor het Zorginstituut nog onduidelijk hoe de Nederlandse klinische praktijk aankijkt tegen het gebruik en de effecten van luspatercept. De beroepsgroep heeft hier tijdens de consultatie geen extra helderheid over kunnen geven. Daarnaast merkt het Zorginstituut op dat vanaf cyclus 12, 45,5% van de patiënten in de luspatercept arm het middel blijft gebruiken ('*on treatment*') voor de rest van de tijdsduur van het model. Dit komt niet overeen met de proportie patiënten die in de TR gezondheidstoestand terecht komen. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om dit aan te passen. Het Zorginstituut kon een dergelijke aanpassing niet terugvinden in het model na de consultatie. De registratiehouder rekent daarom in het model met een foutief berekende maandelijks stopkans voor behandeling met luspatercept waardoor de kosten van luspatercept overschat worden. De base case analyse dient hierop aangepast te worden.

### 2.3.2 Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder een vignettenstudie als uitgangspunt genomen. De in het model toegepaste utiliteiten en disutiliteiten worden weergegeven in tabel 7.

Voor het meten van patiënt-gerapporteerde uitkomsten werd in de CLIMB THAL-111 studie gebruik gemaakt van de EQ-5D-5L (patiënten van 18 jaar en ouder) en de EQ-5D-Y (12-18 jaar).<sup>[3]</sup> Patiënten die transfusie-afhankelijk waren hadden een utiliteit van 0,88 (baseline utiliteit) en patiënten die transfusie-onafhankelijk waren hadden een utiliteit van 0,91 na 24 maanden. De registratiehouder vond de resultaten van de EQ-5D-5L uit de CLIMB THAL-111 studie echter onbetrouwbaar, omdat een aantal patiënten een maximale kwaliteit van leven hebben ingevuld op baseline (*ceiling-effect*) ondanks dat zij chronisch werden behandeld met

transfusies en chelatietherapie. De kwaliteit van leven kon dus niet meer verbeterd worden, wat volgens de registratiehouder niet overeenkwam met de verbeteringen op transfusie-afhankelijkheid, het risico op complicaties en overleving door de inzet van exa-cel. Daarnaast zouden de symptomen die voorkomen bij TDT niet allemaal gereflecteerd worden in de EQ-5D-5L. Om deze redenen heeft de registratiehouder de resultaten van de studie niet meegenomen in het farmaco-economische model. De utiliteiten die uiteindelijk in het model zijn meegenomen zijn afkomstig van een Engelse vignetten-studie, waarbij TDT gerelateerde gezondheidstoestanden rechtstreeks werden gewaardeerd door de studiedeelnemers (dit waren geen TDT patiënten).<sup>[29]</sup>

Daarnaast heeft de registratiehouder een correctie toegepast op de utiliteit voor de leeftijd en het geslacht van de individuele patiënt, om zo de afname in kwaliteit van leven mee te nemen die normaliter gedurende het leven optreedt.<sup>[30]</sup>

Indien er meerdere disutiliteiten gemodelleerd moesten worden voor de individuele patiënt (bij meerdere complicaties) dan werd dit gedaan door gebruik te maken van de multiplicatieve optie. Hierbij heeft de registratiehouder in de base-case aangenomen dat de verschillende disutiliteiten onafhankelijk zijn van elkaar.

Tabel 7 utiliteiten en disutiliteiten die zijn toegepast in het model.

| Parameter  | Waarde   | Referentie                   |
|--|----------|------------------------------|
| <b>Gezondheidstoestand</b>                                       |          |                              |
| Transfusie-onafhankelijk   | 0,93     | Matza et al. <sup>[29]</sup> |
| Transfusie-reductie  | 0,75     | Matza et al. <sup>[29]</sup> |
| Transfusie-afhankelijk   | 0,73     | Matza et al. <sup>[29]</sup> |
| <b>Leeftijd en geslacht-gerelateerde utiliteit aanpassing</b>    |          |                              |
| Intercept  | 0,95086  | Ara et al. <sup>[30]</sup>   |
| Man  | 0,02121  | Ara et al. <sup>[30]</sup>   |
| Leeftijd, in jaren   | -0,00026 | Ara et al. <sup>[30]</sup>   |
| Leeftijd   | -0,00003 | Ara et al. <sup>[30]</sup>   |
| <b>Complicatie en onvruchtbaarheid gerelateerde disutiliteit</b> |          |                              |
| Cardiaal   | -0,15    | Klinische experts NL         |
| Hepatisch  | -0,15    | Klinische experts NL         |
| Osteoporose  | -0,08    | Sawka et al. <sup>[31]</sup> |
| Diabetes   | -0,08    | Klinische experts NL         |
| Hypogonadisme  | -0,15    | Klinische experts NL         |
| Splenectomie   | 0,00     | Aanname                      |
| Onvruchtbaarheid   | -0,06    | Krol et al. <sup>[32]</sup>  |
| <b>Transplantatie-gerelateerde disutiliteit</b>                  |          |                              |

|  |       |                                |
|--|-------|--------------------------------|
| Behandeling met exa-cel in transplantatie jaar         | -0,11 | Matza et al. <sup>[29]</sup>   |
| Falen van innesteling in transplantatie jaar           | -0,40 | O'Brien et al. <sup>[33]</sup> |
| <b>IJzerchelatietherapie-gerelateerde disutiliteit</b> |       |                                |
| Oraal  | 0,00  | Matza et al. <sup>[29]</sup>   |
| Subcutaan  | -0,20 | Klinische experts NL           |

### 2.3.2.1 Discussie utiliteiten

De registratiehouder gaat in haar analyse uit van de utiliteiten zoals gemeten in een vignetten studie in plaats van de EQ-5D resultaten uit de CLIMB THAL-111 studie. Het gebruik van een vignetten studie wordt afgeraden door de richtlijn voor economische evaluaties en staat op plek 6/7 van de voorkeursvolgorde wanneer EQ-5D niet kan worden toegepast.<sup>[7]</sup> Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om de richtlijn voor economische evaluaties te volgen en de utiliteiten zoals gemeten in de studie op te nemen in de base-case analyse. De utiliteiten uit de vignettenstudie konden als scenario-analyse gepresenteerd worden. De registratiehouder heeft de base-case echter niet aangepast omdat de literatuur aangeeft dat de EQ-5D niet sensitief genoeg is voor TDT<sup>[8]</sup> en een baseline score van 0,88 klinisch onwaarschijnlijk is. Daarnaast verwijst de registratiehouder naar een eerder pakketadvies van het Zorginstituut waarin is afgeweken van het gebruik van de EQ-5D in de base-case.<sup>[9]</sup> Het Zorginstituut merkt op dat er inderdaad kan worden afgeweken van het gebruik van de EQ-5D, mits er genoeg vertrouwen is in het alternatief, zoals een betrouwbare ziektespecifieke vragenlijst die in de klinische studie is afgenomen. Het Zorginstituut heeft, ondersteund door de WAR-CG, minder vertrouwen in de vignettenstudie. Vignettenstudies zijn subjectief van aard en sterk afhankelijk van de manier waarop de gezondheidstoestanden zijn geformuleerd en geïnterpreteerd. Daarnaast worden de gezondheidstoestanden niet beoordeeld door de patiënt zelf. Dit leidt tot verminderde validiteit en externe generaliseerbaarheid. Daarentegen is de EQ-5D wel een gevalideerd, gestandaardiseerd meetinstrument. Het gebruik van de EQ-5D heeft daarom dus de voorkeur boven het gebruik van de vignettenstudie. Het Zorginstituut blijft daarom bij het standpunt dat de EQ-5D waarden uit de studie in de base-case horen en de vignetten studie in een scenario.

### 2.3.3 Kosten

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten zijn data uit de volgende studies gebruikt: de registratiestudie van exa-cel (CLIMB THAL-111), een Engelse cohortstudie waar zorggebruik werd gemeten bij TDT patiënten, en een studie waarin de vragenlijst over arbeidsproductiviteit en activiteitsbeperking (WPAI) werd afgenomen bij volwassen TDT patiënten uit de VS, VK, Frankrijk, Duitsland en Italië.<sup>[34, 3, 11]</sup>

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2024.

#### 2.3.3.1 Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal

gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn geen directe relatie hebben met de ziekte.

#### Kosten exa-cel

De vraagprijs van exa-cel is €1.900.000 per toediening (eenmalig) en wordt volledig in rekening gebracht op het moment van toediening. Andere kosten die gerelateerd zijn aan exa-cel zijn de kosten voor mobilisatie en myeloblatieve chemotherapie, aferese en monitoringskosten na de transplantatie. De totale kosten die zijn meegenomen in het model voor toediening van exa-cel staan omschreven in tabel 8.

Tabel 8 Zorgkosten voor het gebruik van exa-cel

| Parameter  | Waarde     | Referentie                                 |
|--|------------|--|
| <b>Mobilisatie - zorggebruik</b>                     |            |  |
| Mobilisatie cycli                                    | 1,0        | Aanname                                    |
| Dagelijkse dosering G-CSF (µg/kg)                    | 10,0       | CLIMB THAL-111/richtlijn <sup>[3, 7]</sup> |
| Behandelduur G-CSF (dagen)                           | 6          | CLIMB THAL-111 <sup>[3]</sup>              |
| Dagelijkse dosering plerixafor (mg/kg)               | 0,24       | CLIMB THAL-111/FK <sup>[35]</sup>          |
| Behandelduur plerixafor (dagen)                      | 4          | CLIMB THAL-111 <sup>[3]</sup>              |
| <b>Mobilisatie – kosten per eenheid</b>              |            |  |
| G-CSF - kosten per eenheid                           | €59,72     | Z-index oktober 2024                       |
| G-CSF - sterkte per eenheid (µg)                     | 30,0       | Z-index oktober 2024                       |
| Plerixafor - kosten per eenheid                      | €4.691,37  | Z-index oktober 2024                       |
| Plerixafor - sterkte per eenheid (mg)                | 24,0       | Z-index oktober 2024                       |
| <b>Myeloablative – zorggebruik</b>                   |            |  |
| Dagelijkse dosering busulfan (mg/kg)                 | 3,2        | CLIMB THAL-111/richtlijn <sup>[3, 7]</sup> |
| Behandelduur myeloablative                           | 4          | CLIMB THAL-111/richtlijn <sup>[3, 7]</sup> |
| Aantal polikliniek bezoeken voor screening           | 2          | Aanname                                    |
| <b>Myeloablative – kosten</b>                        |            |  |
| Busulfan – kosten per eenheid                        | €258,77    | Z-index oktober 2024                       |
| Busulfan – sterkte per eenheid (mg)                  | 60,0       | Z-index oktober 2024                       |
| Polikliniek bezoek voor screening – kosten           | €137,02    | Kostenhandleiding                          |
| Aantal additionele transfusies                       | 2          | Klinische experts                          |
| <b>Additionele kosten voor transplantatie</b>        |            |  |
| Ziekenhuiskosten voor aferese en infusie van exa-cel | €32.504    | DIS Open Data                              |
| Geneesmiddelenkosten exa-cel                         | €1.900.000 | Vraagprijs Casgevy®                        |

**Kosten post-transplantatie**

|   |         |                               |
|---|---------|-------------------------------|
| Aantal jaar van posttransplantatie monitoring | 15      | CLIMB THAL-111 <sup>[3]</sup> |
| Jaar 1  | €116,39 | NICE ID968 <sup>[36]</sup>    |
| Jaar 2  | €116,39 | NICE ID968 <sup>[36]</sup>    |
| Jaar 3  | €99,80  | NICE ID968 <sup>[36]</sup>    |
| Jaar 4  | €99,80  | Aanname                       |
| Jaar 5 en verder                              | €99,80  | Aanname                       |

**Kosten vergelijkende behandeling**

Voor de vergelijkende behandeling worden de kosten van frequente bloedtransfusies (17 per jaar met gemiddeld 2,1 eenheden rode bloedcellen per transfusie), ijzerchelatietherapie en voor een deel van de patiënten de kosten van luspatercept + BSC meegenomen. In het model wordt voor de patiënten die luspatercept gebruiken de maandelijkse kosten gecorrigeerd voor het mogelijke behandelingseffect van luspatercept. Voor patiënten in de TR gezondheidstoestand wordt er per bloedtransfusie 55% van de kosten in rekening gebracht (op basis van de verwachte afname in transfusiebehoefte van 45,1% door de behandeling met luspatercept). Een overzicht van de kosten die de registratiehouder hiervoor heeft meegenomen staan omschreven in tabel 9.

Tabel 9 Zorgkosten bij gebruik van BSC of luspatercept + BSC

| Parameter                              | Waarde  | Bron                   |
|--|---------|------------------------|
| <b>Transfusie van rode bloedcellen</b> |         |                        |
| Kosten per eenheid rode bloedcellen    | €276,66 | Kostenhandleiding 2016 |
| Kosten per procedure                   | €195,25 | Kostenhandleiding 2024 |
| <b>Deferoxamine</b>                    |         |                        |
| Kosten per eenheid                     | €4,25   | Z-index oktober 2023   |
| Milligram per eenheid                  | 500,0   | Z-index oktober 2023   |
| Dagelijkse dosering (mg/kg)            | 40,0    | SmPC deferoxamine      |
| Dosis per week                         | 5       | SmPC deferoxamine      |
| Toedieningskosten per toediening       | €0,00   | Aanname                |
| <b>Deferasirox</b>                     |         |                        |
| Kosten per eenheid                     | €1,95   | Z-index oktober 2023   |
| Milligram per eenheid                  | 180     | Z-index oktober 2023   |
| Dagelijkse dosering (mg/kg)            | 14      | SmPC deferasirox       |
| Dosis per week                         | 7       | SmPC deferasirox       |
| Toedieningskosten per toediening       | €0,00   | n.v.t. (oraal gebruik) |

### Deferipron

|                                  |       |                        |
|----------------------------------|-------|------------------------|
| Kosten per eenheid               | €1,63 | Z-index oktober 2023   |
| Milligram per eenheid            | 500,0 | Z-index oktober 2023   |
| Dagelijkse dosering (mg/kg)      | 25,0  | SmPC deferipron        |
| Dosis per week                   | 7,0   | SmPC deferipron        |
| Toedieningskosten per toediening | €0,00 | n.v.t. (oraal gebruik) |

### Bloedafname gedurende normalisatie en verandering fase (exa-cel)

|                        |        |                                  |
|------------------------|--------|----------------------------------|
| Kosten per bloedafname | €18,82 | SHO labonderzoek <sup>[37]</sup> |
| Frequentie per week    | 0,25   | Klinische experts NL             |

### Luspatercept

|                                  |         |                      |
|----------------------------------|---------|----------------------|
| Kosten per eenheid               | €768,50 | Z-index oktober 2023 |
| Milligram per eenheid            | 25      | Z-index oktober 2023 |
| Dagelijkse dosering (mg/kg)      | 1       | SmPC luspatercept    |
| Dosis per week                   | 0,33    | SmPC luspatercept    |
| Toedieningskosten per toediening | €0,00   | Klinische experts    |

### Kosten voor complicaties

Voor patiënten met complicaties worden maandelijkse kosten meegenomen, uitgesplitst voor het eerst jaar en het tweede jaar en later na het optreden van de desbetreffende complicatie. Deze kosten staan omschreven in tabel 10.

Tabel 10 Kosten voor TDT gerelateerde complicaties

| Parameter                           | Waarde  | Bron                                   |
|-------------------------------------|---------|--|
| <b>Complicaties</b>                 |         |  |
| Cardiaal (jaar 1, maandelijks)      | €721,12 | Karnon <i>et al.</i> <sup>[38]</sup>   |
| Cardiaal (jaar 2+, maandelijks)     | €371,39 | Karnon <i>et al.</i> <sup>[38]</sup>   |
| Hepatisch (jaar 1, maandelijks)     | €533,09 | Passantenprijslijst <sup>[39]</sup>    |
| Hepatisch (jaar 2+, maandelijks)    | €533,09 | Passantenprijslijst <sup>[39]</sup>    |
| Osteoporose (jaar 1, maandelijks)   | €799,16 | Ivergard <i>et al.</i> <sup>[40]</sup> |
| Osteoporose (jaar 2+, maandelijks)  | €44,10  | Ivergard <i>et al.</i> <sup>[40]</sup> |
| Diabetes (jaar 1, maandelijks)      | €560,08 | Karnon <i>et al.</i> <sup>[38]</sup>   |
| Diabetes (jaar 2+, maandelijks)     | €560,08 | Karnon <i>et al.</i> <sup>[38]</sup>   |
| Hypogonadisme (jaar 1, maandelijks) | €60,65  | Karnon <i>et al.</i> <sup>[38]</sup>   |

|  |           |                                      |
|--|-----------|--------------------------------------|
| Hypogonadisme (jaar 2+, maandelijks)   | €60,65    | Karnon <i>et al.</i> <sup>[38]</sup> |
| <b>Behoud van vruchtbaarheid</b>       |           |                                      |
| Man, invriezen zaadcellen (eenmalig)   | €238,02   | Amsterdam UMC <sup>[41]</sup>        |
| Vrouw, oogsten van eicellen (eenmalig) | €3.757,91 | Amsterdam UMC <sup>[41]</sup>        |
| Man (maandelijks)                      | €6,90     | Amsterdam UMC <sup>[41]</sup>        |
| Vrouw (maandelijks)                    | €13,18    | Amsterdam UMC <sup>[41]</sup>        |

#### *Kosten zorggebruik*

Het monitoren van de patiënten wordt onderverdeeld in de zorg die zij ontvangen binnen het ziekenhuis, op de polikliniek, of indien noodzakelijk op de spoedeisende hulp. Het zorggebruik van patiënten in de transfusie-afhankelijke gezondheidstoestand is gebaseerd op een observationele studie die in het Verenigd Koninkrijk is uitgevoerd.<sup>[11]</sup> Alle data betreffende het zorggebruik wordt weergegeven in tabel 11.

Tabel 11 Kosten maandelijks zorggebruik

| Parameter                             | Waarde  | Bron                               |
|---------------------------------------|---------|------------------------------------|
| <b>Maandelijks zorggebruik</b>        |         |                                    |
| Transfusie-onafhankelijk              |         |                                    |
| Aantal ziekenhuisopnamen              | 0,000   | Klinisch expert                    |
| Aantal ziekenhuisbezoeken             | 0,000   | Klinisch expert                    |
| Aantal polikliniek bezoeken           | 0,167   | Klinisch expert                    |
| Aantal bezoeken aan de eerste hulp    | 0,000   | Klinisch expert                    |
| Transfusie-reductie                   |         |                                    |
| Aantal ziekenhuisopnamen              | 0,004   | Klinisch expert                    |
| Aantal ziekenhuisbezoeken             | 0,021   | Klinisch expert                    |
| Aantal polikliniek bezoeken           | 0,375   | Klinisch expert                    |
| Aantal bezoeken aan de eerste hulp    | 0,008   | Klinisch expert                    |
| Transfusie-afhankelijk                |         |                                    |
| Aantal ziekenhuisopnamen              | 0,008   | Shah <i>et al.</i> <sup>[11]</sup> |
| Aantal ziekenhuisbezoeken             | 0,042   | Shah <i>et al.</i> <sup>[11]</sup> |
| Aantal polikliniek bezoeken           | 0,583   | Shah <i>et al.</i> <sup>[11]</sup> |
| Aantal bezoeken aan de eerste hulp    | 0,017   | Shah <i>et al.</i> <sup>[11]</sup> |
| <b>Kosten</b>                         |         |                                    |
| Kosten per ziekenhuisopname (per dag) | €735,32 | Kostenhandleiding 2024             |

|                                      |         |                        |
|--------------------------------------|---------|------------------------|
| Kosten per ziekenhuisbezoek          | €382,50 | Kostenhandleiding 2024 |
| Kosten per poliklinisch bezoek       | €137,02 | Kostenhandleiding 2024 |
| Kosten per bezoek aan de eerste hulp | €294,58 | Kostenhandleiding 2024 |

#### *Kosten van bijwerkingen*

Voor exa-cel heeft de registratiehouder aangenomen dat bijwerkingen uitsluitend optreden rondom de procedure, en om die reden reeds geïncludeerd waren in de transplantatie-gerelateerde ziekenhuisopname, disutiliteit, en kosten. De registratiehouder neemt aan dat patiënten na de eenmalige infusie met exa-cel geen bijwerkingen ervaren.

De maandelijkse frequentie van de verschillende bijwerkingen voor BSC en luspatercept + BSC heeft de registratiehouder gehaald uit de BELIEVE studie, waarbij de controlearm gebruikt werd voor het informeren van de gegevens van de best ondersteunende zorg.<sup>[5]</sup> De incidentie van graad 3+ bijwerkingen met BSC is 1,15% en met luspatercept + BSC 2,33%. Voor de specifieke bijwerkingen die opgenomen zijn in het model is op basis van de input van de door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts berekend wat de gemiddelde kosten zijn van de behandeling, waarbij de zorg uitgesplitst werd in behandeling in de thuissituatie, de polikliniek, en door middel van een ziekenhuisopname. Hieruit kwam naar voren dat de gemiddelde behandeling van een graad 3 of hogere bijwerking €265,47 bedraagt. Gecombineerd met de incidentie voor het optreden van de bijwerkingen zoals hierboven benoemd leidt dit tot een maandelijkse kostenpost van €3,05 voor BSC, en €6,19 voor luspatercept + BSC.

#### *Kosten van terminale zorg*

De kosten die eenmalig zijn meegenomen wanneer een patiënt overlijdt worden weergegeven in tabel 12. Het gewogen gemiddelde komt uit op €1.035,51 per patiënt.

Tabel 12 Kosten terminale zorg

| DBC                       | Omschrijving   | Gewicht (N in 2023)   | Tarief (2024)             |
|---------------------------|--|-----------------------|---------------------------|
| 990040003                 | Ziekenhuisopname i.v.m. palliatieve zorg                             | 76 <sup>[42]</sup>    | €5.668,04 <sup>[43]</sup> |
| 990040007                 | Meer dan 2 consulten/consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg | 782 <sup>[44]</sup>   | €1.800,90 <sup>[43]</sup> |
| 990040009                 | 1 of 2 consulten/consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg.    | 2.398 <sup>[45]</sup> | €639,09 <sup>[43]</sup>   |
| <b>Gewogen gemiddelde</b> |  | <b>3.256</b>          | <b>€1.035,51</b>          |

#### *Gezondheidszorgkosten van niet-gerelateerde ziekten*

De meest recente versie van de PAID 3.0 is gebruikt voor de berekening van de niet-gerelateerde ziekten. De kosten voor de niet-gerelateerde ziekten wordt in de tool geschat op basis van het geslacht en de leeftijd.<sup>[46]</sup>

#### 2.3.3.2 *Patiënt- en familiekosten*

Patiënt- en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. De registratiehouder heeft rekening gehouden met reiskosten en met mantelzorgkosten.

De registratiehouder heeft voor het modelleren van de mantelzorgkosten onderscheid gemaakt in de transfusiebehoefte. Voor patiënten die zijn behandeld met exa-cel wordt aangenomen dat ze eenmalig een mantelzorgbehoefte van 250 uur hebben. Voor patiënten die behandeld worden

met BSC of luspaterecept + BSC wordt een mantelzorgbehoefte van 561,25 uur per jaar aangenomen. Deze aantallen zijn volgens de registratiehouder gebaseerd op het pakketadvies van beti-cel.<sup>[18]</sup> Voor patiënten met een leeftijd van 18-30 jaar heeft de registratiehouder een reductie van 80% op de mantelzorgbehoefte toegepast, voor patiënten boven de 30 jaar is dit 60%. De registratiehouder heeft dit toegepast omdat ze aannemen dat patiënten in deze leeftijdscategorieën zelfstandiger en minder hulpbehoevend zijn dan adolescenten.

### 2.3.3.3 Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte. Deze kosten worden weergegeven in tabel 13.

Voor patiënten die volledig stoppen met werken wordt een frictiekostenperiode gebruikt waarin werknemers na een bepaalde periode worden vervangen. De frictiekostenperiode die is toegepast is 17,77 weken. De registratiehouder neemt aan dat 10,1% volledig stopt met werken. Voor patiënten die wel blijven werken, maar door hun ziekte te maken krijgen met presentisme (verminderde productiviteit op het werk) en absentisme (verzuim) wordt geen frictieperiode gerekend. De registratiehouder geeft aan hier uit te gaan van de *human capital* methode. De registratiehouder gaat daarbij uit dat zorg tot kort verzuim leidt en bovendien planbaar is waardoor de patiënten die TD of TR zijn niet vervangen dienen te worden. De registratiehouder neemt aan dat 63% van de TD patiënten, 68,1% van de TR patiënten en 73,1% van de TI patiënten werkt. Voor patiënten die transfusie-afhankelijk zijn neemt de registratiehouder aan dat 19,5% presentisme ervaart en 34,4% absentisme.<sup>[34]</sup> Voor patiënten die een gereduceerde transfusie-afhankelijkheid hebben wordt aangenomen dat 9,8% presentisme en 17,2% absentisme ervaart (de helft van eerder genoemde percentages). Voor de patiënten die niet langer afhankelijk zijn van transfusies heeft de registratiehouder aangenomen dat er bij hen geen sprake is van presentisme en absentisme.

Tabel 13 Productiviteitsverliezen (inputparameters zoals gerapporteerd door de registratiehouder)

| Parameter                                   | Waarde 2024 | Bron                             |
|---|-------------|----------------------------------|
| Uurloon                                     | €45,53      | Kostenhandleiding 2024           |
| Aantal uur in een volledige werkweek        | 34,3        | CBS <sup>[47]</sup>              |
| Werkend leven – start                       | 18 jaar     | Aanname                          |
| Werkend leven – einde                       | 67,25 jaar  | Belastingdienst <sup>[48]</sup>  |
| Percentage patiënten in TI dat actief werkt | 73,1%       | CBS <sup>[49]</sup>              |
| Percentage patiënten in TR dat actief werkt | 68,1%       | Aanname                          |
| Percentage patiënten in TD dat actief werkt | 63,0%       | Li <i>et al.</i> <sup>[34]</sup> |
| <b>Productiviteitsverlies – patiënten</b>   |             |                                  |
| TI  |             |                                  |
| Absenteïsme                                 | 0,0%        | Aanname                          |
| Presenteïsme                                | 0,0%        | Aanname                          |

|              |       |                                  |
|--------------|-------|----------------------------------|
| TR           |       |                                  |
| Absenteïsme  | 9,8%  | Aanname                          |
| Presenteïsme | 17,2% | Aanname                          |
| TD           |       |                                  |
| Absenteïsme  | 19,5% | Li <i>et al.</i> <sup>[34]</sup> |
| Presenteïsme | 34,4% | Li <i>et al.</i> <sup>[34]</sup> |

#### 2.3.3.4 Discussie kosten

Het Zorginstituut heeft de patiëntenvereniging OSCAR geconsulteerd om inzicht te krijgen in het werkzame leven van patiënten met TDT. De registratiehouder heeft bij klinische experts nagevraagd om de planbaarheid van het verzuim in kaart te brengen. Het Zorginstituut is van mening dat de productiviteitsverliezen op dit moment worden overschat om de volgende redenen:

- TDT-patiënten ondergaan frequente, maar grotendeels planbare bloedtransfusies. De dagen waarop patiënten niet aanwezig zijn, zijn daarom voorspelbaar en kunnen vooraf worden afgestemd met de werkgever. De registratiehouder maakt dan de aanname dat deze patiënten niet vervangen worden waardoor bij elke bloedtransfusie maatschappelijk productiviteitsverlies optreedt. Echter zou het aannemelijker zijn dat patiënten hiervoor afspraken hebben gemaakt met de werkgever waardoor ze (op den duur) tijdens bloedtransfusies vervangen worden en daardoor geen maatschappelijk productiviteitsverlies meer optreedt. De patiëntenvereniging heeft aangegeven dat een aanzienlijk deel van de werkende patiënten parttime werkt. Werkgevers kunnen daarom de planning doorgaans aanpassen aan de vaste transfusiemomenten van de werknemer, wat de maatschappelijke impact op productiviteit in de praktijk beperkt. De registratiehouder neemt aan dat patiënten gemiddeld 34,3 uur per week werken. Hoewel het niet bekend is hoe veel uur per week parttime inhoudt, lijkt dit een overschatting te zijn. Het Zorginstituut is van mening dat het gemiddeld aantal werkuren per week lager dient te zijn. Er zijn geen gegevens bekend over het gemiddeld aantal werkuren bij een parttime contract, maar het Zorginstituut gaat uit van gemiddeld 28 uur per week. In maart 2025 is een cohortstudie gepubliceerd over de kwaliteit van leven en economische last die TDT patiënten ervaren in de Verenigde Staten en Europa.<sup>[10]</sup> Uit deze studie blijkt dat patiënten ongeveer voor 20% afwezig zijn. Als dit percentage wordt toegepast op het oorspronkelijke gemiddelde van 34,3 uur, komt dit neer op afgerond 28 gewerkte uren per week.
- Tegelijkertijd geven de klinische experts en de patiëntenvereniging aan dat een groot deel van de patiënten zich ziek meldt in de week van de bloedtransfusie. Dit komt door vermoeidheid en fysieke belasting die voorafgaand en na de transfusie wordt ervaren, wat leidt tot verlaagde productiviteit (presenteïsme) of afwezigheid (absenteïsme). Echter, na verloop van tijd verwacht het Zorginstituut dat er een duidelijker patroon komt in de verminderde productiviteit of afwezigheid in de week van de bloedtransfusie. Ook deze periodes van verminderde productiviteit of afwezigheid kunnen meer planbaar worden door bijvoorbeeld werkafspraken te maken waarin in de week van de transfusie minder gewerkt wordt.
- De registratiehouder neemt aan dat 10,1% van de TDT patiënten niet werkt op basis van een abstract van Li *et al.* (2022). In maart 2025 is een cohortstudie gepubliceerd over de kwaliteit van leven en economische last die TDT patiënten ervaren in de Verenigde Staten en Europa.<sup>[10]</sup> Uit deze studie bleek 51,3% van de TDT patiënten een betaalde baan te hebben. Het percentage werkenden wordt hiermee waarschijnlijk overschat. Het Zorginstituut is van mening dat de 51,3% van de TD patiënten een betere schatting geeft van het percentage werkende transfusie-afhankelijke patiënten.

- In het model is verondersteld dat patiënten op 18-jarige leeftijd beginnen met werken en vanaf dat moment volledig meedoen in de arbeidsmarkt en vanaf dat moment productiviteitsverlies optreedt. Het Zorginstituut is van mening dat deze startleeftijd niet realistisch is. Veel jongeren volgen op die leeftijd nog een opleiding en nemen nog niet volledig deel aan de arbeidsmarkt. Voor patiënten met een chronische aandoening zoals TDT kan deelname aan de arbeidsmarkt zelfs nog later plaatsvinden, doordat ze als gevolg van hun aandoening meer moeite hebben met het bijhouden van een studieprogramma. Het aannemen van een werkzame startleeftijd van 18 jaar leidt dan waarschijnlijk ook tot een overschatting van de duur van het werkzame leven. Hoewel kerncijfers over de gemiddelde leeftijd van toetreding tot de arbeidsmarkt ontbreken is het Zorginstituut van mening dat een leeftijd van 25 jaar een realistischer beeld geeft van de werkelijke toetreding tot de arbeidsmarkt.
- Door de gehanteerde leeftijd in het model (zie eerder kritiekpunt) worden de duur van het werkende leven in het model overschat. Het aanpassen van de gemiddelde leeftijd op baseline voorkomt deze overschatting.

Het Zorginstituut erkent dat er bij transfusie-afhankelijke patiënten sprake is van productiviteitsverlies in vergelijking tot transfusie-onafhankelijke patiënten. De belasting van regelmatige bloedtransfusies, vermoeidheid en fysieke belasting rondom de bloedtransfusie en leven met een chronische aandoening beperken de inzet op de arbeidsmarkt. Echter, op basis van wat hierboven genoemd is lijkt het aannemelijk dat het model de omvang van het productiviteitsverlies overschat.

De mantelzorgbehoefte voor patiënten die luspatercept of BSC krijgen heeft de registratiehouder gebaseerd op het pakketadvies van beti-cel. Echter heeft de registratiehouder niet de juiste uren uit het pakketadvies overgenomen. In het pakketadvies van beti-cel gaat het Zorginstituut namelijk uit van 250 mantelzorguren per jaar voor volwassenen in plaats van 561 uur (alleen voor adolescenten). Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om dit aan te passen, aangezien voornamelijk volwassen patiënten in aanmerking komen voor exa-cel. De registratiehouder geeft aan dat ze het aantal uren mantelzorg aan klinische experts hebben voorgelegd en daarom in de base-case uitgaan van 561 uur. In een scenario passen ze de mantelzorgbehoefte aan naar 250 uur. Het Zorginstituut merkt op dat in de notulen van de expert consultatie staat beschreven dat de experts meegaan met de inschatting van het beti-cel advies. Dit zou dus betekenen dat ze voor volwassenen een mantelzorgbehoefte van 250 uur per jaar representatief vinden. Het model dient hierop aangepast te worden.

#### 2.3.4 *Modelaannames*

De belangrijkste aannames die de registratiehouder in het model heeft gemaakt staan hieronder omschreven:

##### §2.2. Modelsettings en §2.3.1. Transitie tussen gezondheidstoestanden

- 100% van de patiënten die zijn behandeld met exa-cel hebben een respons op de behandeling en zijn daarna levenslang genezen van TDT.
- Patiënten met een succesvolle innesteling (100%) bereiken allemaal de TI gezondheidstoestand. Alle patiënten verblijven hier gedurende de rest van het model, tot aan overlijden.
- De ijzer normalisatiefase duurt 2 jaar bij patiënten die behandeld zijn met exa-cel of luspatercept + BSC. Patiënten die behandeld zijn met exa-cel vallen niet terug naar een ander ijzerniveau. Patiënten die behandeld zijn met luspatercept + BSC kunnen wel terugvallen naar een ander ijzerniveau, doordat ze bijvoorbeeld besluiten te stoppen met de behandeling.
- De transfusiestatus blijft hetzelfde vanaf het einde van de ijzer normalisatie / verandering periode, gedurende de doorlopende fase, tot het einde van het model, met uitzondering van patiënten die de behandeling met luspatercept staken en daardoor terugvallen naar de transfusie-afhankelijke status (zie figuur 5).
- BSC heeft geen effect op transfusiestatus en ijzerniveaus.

- Gedurende de behandelfase (6 maanden) van luspatercept (figuur 3) wordt aangenomen dat patiënten transfusie-afhankelijk blijven. Een deel zal aan het einde van de behandelfase overgaan naar de TR gezondheidstoestand.<sup>[5]</sup>
- De complicaties die kunnen optreden worden beschouwd als permanente complicaties.
- De risico's voor het optreden van complicaties zijn onafhankelijk van elkaar.
- Patiënten hebben in de TD gezondheidstoestand een verhoogd risico op overlijden van 3,9 (t.o.v. de algemene populatie) en patiënten die transfusie-onafhankelijk zijn een verhoogd risico van 1,25.<sup>[26, 27]</sup> Patiënten in de TR gezondheidstoestand hebben een verhoogd risico op overlijden van 2,58 ten opzichte van de algemene Nederlandse populatie (de mediaan van TI en TR).
- Gedurende de behandelfase van exa-cel en de behandelfase van luspatercept ontvingen patiënten bloedtransfusies in dezelfde frequentie als op baseline. Gedurende de normalisatiefase ontvingen patiënten de bloedtransfusies op basis van de bereikte transfusie-status.

### §2.3.2. Utiliteiten

- De registratiehouder heeft de utiliteiten gebaseerd op een Engelse vignetten- studie waarbij TDT gerelateerde gezondheidstoestanden rechtstreeks werden gewaardeerd door de studiedeelnemers (geen TDT patiënten).<sup>[29]</sup> De kwaliteit van leven zoals gemeten in de studie is niet gebruikt door de registratiehouder.<sup>[3]</sup>
- Er zijn geen extra disutiliteiten toegekend aan de behandeling met exa-cel.

### §2.3.3. Kosten

- Patiënten die in de CLIMB THAL-111 studie niet zijn behandeld met exa-cel zijn niet meegenomen in het model. De kosten die deze patiënten hebben gemaakt (pre-transplantatiekosten) worden wel meegenomen in het model.
- De registratiehouder heeft geen extra kosten meegenomen voor de behandeling met exa-cel omdat deze al onderdeel zouden zijn in de kosten die gehanteerd werden voor de ziekenhuisopname en de procedure van toediening van de behandeling. Voor luspatercept + BSC zijn de kosten voor bijwerkingen meegenomen zolang patiënten behandeld worden.
- Voor patiënten die zijn behandeld met exa-cel wordt aangenomen dat ze eenmalig een mantelzorgbehoefte van 250 uur hebben. Voor patiënten die worden behandeld met BSC of luspatercept + BSC wordt een mantelzorgbehoefte van 561,25 uur per jaar aangenomen. Deze aantallen zijn gebaseerd op het pakketadvies van beti-cel.<sup>2[18]</sup> Voor patiënten met een leeftijd van 18-30 jaar heeft de registratiehouder een reductie van 80% op de mantelzorgbehoefte toegepast, voor patiënten boven de 30 jaar is dit 60%.
- De registratiehouder heeft voor de productiviteitsverliezen zowel de frictiekostenmethode (10,1% van de patiënten werkt niet) als de *human capital* methode toegepast (63% van de TD patiënten, 68,1% van de TR patiënten en 73,1% van de TI patiënten werkt). Voor patiënten die transfusie-afhankelijk zijn neemt de registratiehouder aan dat 19,5% presentieisme ervaart en 34,4% absentieisme.<sup>[34]</sup> Voor patiënten die een gereduceerde transfusie-afhankelijkheid hebben wordt aangenomen dat 9,8% presentieisme en 17,2% absentieisme ervaart (de helft van eerder genoemde percentages).

## 2.4 Validatie

### 2.4.1 Validatie van het conceptuele model

Het conceptuele model (modelstructuur, gezondheidstoestanden, en geïncorporeerde complicaties) heeft de registratiehouder voorgelegd aan de Nederlandse klinische experts. Zij gaven aan zich te kunnen vinden in de gehanteerde structuur, alsmede de geïncorporeerde complicaties.

<sup>2</sup> In het pakketadvies voor beti-cel wordt de mantelzorgbehoefte echter berekend op 250 uur per jaar voor volwassenen.<sup>[18]</sup> Hierbij is aangenomen dat een patiënt tijdens de bloedtransfusieweek een mantelzorgbehoefte van 4 uur per dag nodig heeft (4 uur \* 7 dagen = 28 uur per bloedtransfusieweek), voor in totaal 8 weken per jaar (28 uur \* 8 weken = 224 uur per jaar). Daarbovenop komt nog 26 uur aan huishoudelijke hulp per jaar, wat in totaal neerkomt op 250 mantelzorguren per jaar.  
DEFINITIEF | 23 JULI 2025 | Farmaco-economisch rapport voor exagamglogene autotemcel (Casgevy®) bij de behandeling van transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie (TDT) bij patiënten van 12 jaar en ouder voor wie een hematopoëtische stamcel transplantatie geschikt is en voor wie geen HLA-i 2024013152

#### 2.4.2 *Validatie van de input data*

Om de inputwaarden die gehanteerd zijn in het kostenutiliteitsmodel te valideren voor de specifieke Nederlandse situatie, heeft de registratiehouder validatiesessies georganiseerd met Nederlandse klinische experts.

#### 2.4.3 *Technische validatie*

Voor de interne validiteit heeft de registratiehouder verschillende kwaliteit checks ingebouwd en uitgevoerd om de resultaten van het kostenutiliteitsmodel te controleren. Alle inputwaarden en berekeningen die uitgevoerd worden in het model zijn ingevoerd door één onderzoeker, en vervolgens geverifieerd door een tweede, onafhankelijke onderzoeker. De kwaliteitscheck bevatte ook een uitgebreide verificatie van de *Visual Basic for Applications* (VBA) code. Aanvullend werd de structuur van het model, de instellingen, de aannames, en de inputwaarden gecontroleerd door gezondheidseconomen.

#### 2.4.4 *Operationele validatie*

De *face validity* van het model heeft de registratiehouder uitgevoerd door de voorspelde overleving te vergelijken met schattingen van de overleving uit de klinische praktijk. Aangezien er beperkte data beschikbaar waren betreffende de overleving op exa-cel en luspatercept, werd de *face validity* uitgevoerd voor de best ondersteunende zorg. Dit werd uitgevoerd door een retrospectief cohort te selecteren in een Britse database (*Hospital Episode Statistics; HES*). In deze data kwam naar voren dat de mediane leeftijd voor overlijden van patiënten met transfusie-afhankelijke  $\beta$ -thalassemie in het Verenigd Koninkrijk 45 jaar betrof, gebaseerd op een studiepopulatie van 612 patiënten.<sup>[11]</sup> Een tweede studie, die uitgevoerd werd in een combinatie van Britse databases (*HES*, en de *Clinical Practice Research Datalink GOLD*, een Britse database waarin data afkomstig van huisartsenpraktijken verzameld wordt), vond een gemiddelde leeftijd van 55 jaar bij overlijden. Dit werd bepaald in een studiepopulatie van in totaal 237 patiënten.<sup>[24]</sup> In het huidige model ligt de mediane overleving van patiënten met transfusie-afhankelijke  $\beta$ -thalassemie op 50 jaar, indien zij behandeld worden met de best ondersteunende zorg.

#### 2.4.5 *Externe validatie*

De externe validiteit van het model heeft de registratiehouder geëvalueerd door de uitkomsten te vergelijken met de gepubliceerde QALY's en levensjaren voor beti-cel en best ondersteunende zorg voor de Engelse situatie, waarbij gebruik gemaakt is van het rapport van beti-cel (ID968). De verdisconteerde QALYs in het ID968 rapport bedroegen 15,48 QALYs. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder om de resultaten te vergelijken met het Nederlandse pakketadvies voor beti-cel. In dit pakketadvies waren de verdisconteerde QALYs voor BSC namelijk 18,6.

Aanvullend heeft de registratiehouder ook gekeken naar de prevalentie van de chronische complicaties die berekend worden in het huidige model. De geschatte prevalenties op basis van het model zijn vergeleken met resultaten van een analyse in de Verenigde Staten en in het Verenigd Koninkrijk die werd uitgevoerd door Vertex.<sup>[24]</sup> De inschatting voor de prevalenties van de verschillende chronische complicaties waren grotendeels vergelijkbaar, waarbij er geen verschil groter dan 15% gevonden werd. Hierbij was één uitzondering, namelijk prevalentie die gevonden werd voor hypogonadisme. Deze lag aanzienlijk hoger als die met het huidige model geschat werd (69,0%), ten opzichte van de prevalenties die gevonden werden in de twee landen (VS – 17,5% en UK – 22,1%). Een overzicht van de verschillende prevalenties die met het model en in de twee landen gevonden worden, wordt weergegeven in tabel 14. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om een scenario toe te voegen waarbij het percentage patiënten met complicaties is gebaseerd op de Amerikaanse en op de Britse studie. De registratiehouder heeft dit niet toegevoegd.

Tabel 14 Inschatting van prevalentie van de verschillende complicaties en vergelijking met Amerikaanse en Britse studie

| Complicaties  | Schatting met model<br>Levenslange horizon | BOI – USA – prevalentie<br>Leeftijd ≥36, N = 40 | BOI – UK – prevalentie<br>Leeftijd ≥36, N = 68 |
|---------------|--|---|--|
| Cardiaal      | 36.0%                                      | 35,0%   | 27,9%  |
| Hepatisch     | 23.4%                                      | 27,5%   | 20,6%  |
| Diabetes      | 62.3%                                      | 30,0%   | 51,5%  |
| Hypogonadisme | 83.9%                                      | 17,5%   | 22,1%  |
| Osteoporose   | 59.2%                                      | 35,0%   | 47,1%  |

Afkortingen: BOI = *burden-of-illness* studie, USA = Verenigde Staten, UK = Verenigd Koninkrijk, N = aantal.

## 2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

### 2.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)*

De deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Model parameters zijn gevarieerd naar de waarden zoals weergegeven in bijlage 2. Indien beschikbaar zijn de parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Indien het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar was werd  $\pm 20\%$  van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout, wat voor veruit de meeste parameters het geval was.

### 2.5.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PA)*

De registratiehouder geeft aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in bijlage 3. Voor de PSA heeft de registratiehouder 1000 simulaties gerund.

### 2.5.3 *Scenarioanalyses*

De registratiehouder heeft de volgende scenarioanalyses uitgevoerd:

#### 1. Leeftijd

In de basisanalyse is de leeftijd op baseline 21,6 jaar, op basis van data van de CLIMB THAL-111 studie. In deze scenarioanalyse wordt de impact van een lagere leeftijd van 12,0 jaar onderzocht. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder ook om een scenario toe te voegen waarbij de leeftijd hoger ligt, omdat de klinische experts hebben aangegeven dat de leeftijd van patiënten die in de klinische praktijk met exa-cel behandeld zullen worden, mogelijk hoger ligt dan de gemiddelde leeftijd in de CLIMB THAL-111 studie. In de klinische praktijk zullen er bovendien ook patiënten zijn die in aanmerking komen voor de behandeling met exa-cel en ouder dan 35 jaar zijn. De klinische experts schatten in dat 30% tot 40% van de huidige prevalentie populatie ouder is dan 35 jaar. In de studie konden patiënten ouder dan 35 jaar niet deelnemen.

#### 2. Aantal transfusies

In de basisanalyse is het gemiddeld aantal transfusies dat de patiënt ontvangt in het jaar voorafgaand aan studiedeelname 17,2 per jaar. In deze scenarioanalyse wordt het aantal

bloedtransfusies per jaar verhoogd naar 20,5 transfusies per jaar. 20,5 bloedtransfusies per jaar was geselecteerd om te onderzoeken wat het effect was van een bloedtransfusie iedere twee tot drie weken te ontvangen. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder ook een scenario toe te voegen waarin het aantal bloedtransfusies wordt verlaagd.

#### Behandeling luspatercept (alleen voor luspatercept, niet voor BSC)

##### 3. Werkzaamheid

In het model wordt de werkzaamheid gebaseerd op resultaten uit de BELIEVE studie, terwijl luspatercept in deze studie bij een andere populatie onderzocht is. Aangezien de transfusiebehoefte in de CLIMB THAL-111 studie hoger lag en daardoor de absolute vermindering van de transfusiebehoefte groter is, verwacht de registratiehouder dat de werkzaamheid van luspatercept mogelijk overschat wordt in de basisanalyse. Om die reden wordt in dit scenario een lagere werkzaamheid van luspatercept toegepast, waarbij het percentage gebruikers afneemt (beide ingesteld op 15%).

##### 4. Langdurige gebruikers luspatercept

In de basisanalyse wordt aangenomen dat alle patiënten bij wie geen respons waargenomen wordt, de behandeling met luspatercept zullen staken. Patiënten die een respons ervaren na één jaar zullen naar alle waarschijnlijkheid niet stoppen, zoals bevestigd door de door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts. In deze scenarioanalyse wordt onderzocht wat de impact is van het continueren van luspatercept. Om die reden wordt aangenomen dat alle patiënten die luspatercept ontvangen een respons ervaren en om die reden de behandeling gedurende hun gehele leven continueren.

#### Utiliteiten

##### 5. Aggregeren van de disutiliteiten van de verschillende complicaties

De disutiliteiten van de verschillende complicaties zijn in de basisanalyse geaggregeerd door gebruik te maken van een meervoudige interactie. In het huidige scenarioanalyse wordt onderzocht wat de impact is van de additieve interactie tussen de disutiliteit van de verschillende complicaties.

##### 6. Aggregeren van de disutiliteiten van de verschillende complicaties

De disutiliteiten van de verschillende complicaties zijn in de basisanalyse geaggregeerd door gebruik te maken van een meervoudige interactie. In het huidige scenarioanalyse wordt onderzocht wat de impact is van de maximale interactie tussen de disutiliteit van de verschillende complicaties.

#### Mortaliteit

##### 7. Aggregeren van mortaliteit van alle risico verhogende parameters in het model

In de basisanalyse is het mortaliteitsrisico gecombineerd door middel van een meervoudige interactie. In het huidige scenarioanalyse wordt onderzocht wat de impact is van de additieve interactie voor de verschillende parameters die leiden tot een verhoogde mortaliteit.

##### 8. Aggregeren van mortaliteit van alle risico verhogende parameters in het model

In de basisanalyse is het mortaliteitsrisico gecombineerd door middel van een meervoudige interactie. In het huidige scenarioanalyse wordt onderzocht wat de impact is van de maximaliserende interactie voor de verschillende parameters die leiden tot een verhoogde mortaliteit.

##### 9. Aggregeren van mortaliteit van de verschillende complicaties

In de basisanalyse is het mortaliteitsrisico van de verschillende complicaties gecombineerd door middel van een meervoudige interactie. In de huidige scenarioanalyse wordt onderzocht wat de impact is van de additieve interactie van de mortaliteitsrisico's van de verschillende complicaties.

10. Aggregeren van mortaliteit van de verschillende complicaties

In de basisanalyse is het mortaliteitsrisico van de verschillende complicaties gecombineerd door middel van een meervoudige interactie. In de huidige scenarioanalyse wordt onderzocht wat de impact is van de maximaliserende interactie van de mortaliteitsrisico's van de verschillende complicaties.

11. SMR voor gezondheidstoestanden

In het scenarioanalyse wordt onderzocht welke impact het variëren van de SMR's voor de verschillende gezondheidstoestanden heeft op de kostenutiliteit van exa-cel. In dit scenario wordt, vergelijkbaar met het pakketadvies van beti-cel, een SMR van 3,0 aangehouden voor de transfusie-afhankelijke gezondheidstoestand. Als gevolg hiervan wordt de SMR van de transfusie-reductie aangepast naar 2,1.

Kosten

12. Bewaren van vruchtbaarheid

In het pakketadvies van beti-cel wordt beschreven dat niet alle patiënten die myeloablatieve therapie ondergaan ook daadwerkelijk het proces ondergaan om hun vruchtbaarheid te waarborgen. In dit pakketadvies wordt gerapporteerd dat 75% van de mannen, en 40% van de vrouwen hiervoor opteert. In de huidige analyse hebben we dezelfde percentages aangehouden, terwijl in de basisanalyse wordt aangenomen dat alle patiënten een dergelijke behandeling ondergaan.

13. Distributional cost-effectiveness analyses (DCEA)

Een DCEA kan gebruikt worden om ongelijkheid in gezondheid (health inequity) mee te nemen in een economische evaluatie. Binnen een dergelijke analyse zijn twee belangrijke stappen te onderscheiden: Allereerst wordt gekeken naar de sociale verdeling van gezondheid van één of meerdere interventies. Vervolgens wordt beoordeeld hoe dit impact heeft op de twee doelstellingen binnen de gezondheidszorg, namelijk i) het maximaliseren van de totale gezondheid binnen de populatie en ii) minimaliseren van ongelijkheid binnen de gezondheidszorg. Om deze analyse uit te voeren is een aanvullende module aan het model toegevoegd. In de basisanalyse maakt deze module geen onderdeel uit van het model.

14. Mantelzorgkosten

Aangezien de mantelzorgbehoefte in de basisanalyse gebaseerd wordt op het beti-cel pakketadvies, en bevestigd is door klinische experts wordt in dit scenario onderzocht wat de impact is van variatie in de mantelzorgbehoefte. In de basisanalyse wordt aangehouden dat de inschatting voor het aantal uur dat patiënten die met BSC of luspatercept + BSC behandeld wordt, overeenkomt met de schatting van het aantal uren dat adolescente patiënten nodig hebben in het beti-cel pakketadvies.<sup>[50]</sup> In dit scenario wordt onderzocht wat de impact is als de mantelzorgbehoefte 25%, 50%, 75%, of 125% is voor volwassen patiënten die met BSC of luspatercept + BSC behandeld worden.

Naast de specifieke scenarioanalyses die opgesteld zijn voor het huidige dossier, zijn er vanuit de nieuwe richtlijn ook de volgende scenarioanalyses uitgevoerd.

15. Discontering op 0%.

In de basisanalyse wordt een discontering van 1,5% voor de effecten en 3,0% voor de kosten aangehouden. In dit scenario wordt er gerekend met een discontovoeten van 0% voor zowel de effecten als de kosten.

16. Gezondheidszorgperspectief zonder indirect medische kosten

In de basisanalyse wordt er een maatschappelijk perspectief gehanteerd, met de inclusie van de indirect medische kosten. In dit scenario wordt een gezondheidszorgperspectief gehanteerd, waarbij de indirect medische kosten niet meegenomen worden.

#### 17. Alternatieve tijdshorizon

In de basisanalyse wordt een levenslange tijdshorizon gehanteerd, welke vastgesteld is op 79 jaar. In deze scenarioanalyse worden twee alternatieve tijdshorizonnen gehanteerd, namelijk a) de duur van de klinische studie (= 1 jaar) en b) 50% van de tijdshorizon in de basisanalyse (= 39 jaar).

#### 18. Exclusie van indirect medische kosten

In de basisanalyse worden de indirect medische kosten geïnccludeerd. In dit scenario worden deze kosten niet meegenomen in de analyse.

#### 19. Inclusie van disutiliteit van mantelzorgers

In de basisanalyse wordt de disutiliteit van mantelzorgers niet meegenomen in de analyse. In dit scenario wordt gekeken naar de impact op de kwaliteit van leven van mantelzorgers, en wordt de afname hiervan meegenomen in de analyse.

Het Zorginstituut mist verschillende cruciale scenario's. Deze worden nader toegelicht in paragraaf 2.5.5.

### 2.5.4 Value Of Information (VOI) analyse

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid (en daarmee 'imperfecte informatie') in het farmaco-economische model. Deze onzekerheid kan gevolgen hebben voor het vergoedingsbesluit wat op basis van de uitkomsten van het model genomen gaat worden. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALY's verloren gaan en/of dat een niet-kosteneffectieve behandeling toch wordt vergoed. Met Value Of Information (VOI) analyses kan inzicht verkregen worden in de invloed van onzekerheid op de besluitvorming. De probabilistische analyse (zie **paragraaf 3.1.6.2** en **paragraaf 3.2.6.2**) vormt de basis hiervan.

De *Expected Value of Perfect Information* (EVPI) kan worden gebruikt als een risicomaat die de kans op, en consequenties van, een verkeerd besluit combineert. De EVPI is gelijk aan de verwachte totale kosten van de onzekerheid gerelateerd aan het nemen van een beslissing met het voorliggende imperfecte bewijs, op basis van mogelijk gezondheidsverlies en niet-kosteneffectieve zorg. Bij een lage EVPI is het risico beperkt en lijkt het acceptabel om op basis van het voorliggende bewijs een beslissing te nemen. De EVPI laat de invloed van individuele parameters of een groep parameters zien op de consequenties van de totale beslisonzekerheid. De EVPI en EVPPI worden zowel per patiënt als voor de gehele patiëntenpopulatie berekend.

Voor de populatie-EVP(P)I geldt een periode van 5 jaar. Voor het bepalen van de grootte van de patiëntenpopulatie voor de eerste 3 jaar is gebruik gemaakt van de schatting uit de budgetimpactanalyse. De registratiehouder is in de VOI uitgegaan van een patiëntenpopulatie van 59 patiënten. In de VOI-analyses wordt gebruik gemaakt van discontering (3% voor de kosten). De registratiehouder heeft geen EVPPI berekend omdat uit de EVPI naar voren kwam dat er geen vervolgonderzoek meer nodig was naar individuele parameters.

### 2.5.5 Discussie gevoeligheidsanalyses

Het Zorginstituut had onvoldoende vertrouwen in de gevoeligheidsanalyses die zijn uitgevoerd.

Tijdens de eerste WAR bespreking van exa-cel, misten er scenarioanalyses waarbij inzicht werd gegeven in de financiële risico's van de geïdentificeerde onzekerheden. Het Zorginstituut heeft van de registratiehouder vereist om de volgende scenario's uit te voeren:

1. Er dient gevarieerd te worden in het percentage patiënten dat een respons heeft op exa-cel en daardoor in de transfusie-onafhankelijke gezondheidstoestand terecht komt. De registratiehouder heeft een scenario toegevoegd waarbij 98,1% een respons vertoont op exa-cel.
2. De leeftijd in het model dient verhoogd te worden met 5, 10 en 15 jaar. De registratiehouder heeft de leeftijd verhoogd met 2,5 en 5 jaar.
3. Een analyse waar het ijzerniveau bij 50% van de patiënten die behandeld zijn met exa-cel niet verder daalt naar het normale niveau na 36 maanden. De registratiehouder

heeft een scenario toegevoegd waarbij 67,9% een normaal ijzerniveau behaalt na 24 maanden en er zijn scenario's toegevoegd waarin de periode van ijzernormalisatie gevarieerd wordt met 3, 4, en 5 jaar.

4. Analyses die inzichtelijk maken wat de financiële risico's zijn als (een deel van de) patiënten op latere leeftijd een afnemend behandelingseffect. De registratiehouder heeft dit niet toegevoegd.
5. De aanname dat exa-cel effect heeft op het verlagen van het risico op complicaties en het verbeteren van de algehele overleving niet meenemen. De registratiehouder heeft dit niet toegevoegd.
6. De utiliteiten toepassen zoals gemeten in de vignettenstudie. In de base-case dient uitgegaan te worden van de utiliteiten uit de studie (EQ-5D data). De registratiehouder heeft aan beide verzoeken niet voldaan.
7. De combinatie van de frictiekosten en *human capital* methode voor het modelleren van de productiviteitsverliezen. In de base-case dient uitgegaan te worden van de frictiekostenmethode. De registratiehouder heeft dit niet toegevoegd en tevens het Zorginstituut niet in de mogelijkheid gesteld om het aan te passen naar frictiekostenmethode.

Het Zorginstituut had daarnaast nog onvoldoende vertrouwen in de probabilistische analyse die is uitgevoerd. Ten eerste was de prijs van exa-cel en luspatercept meegenomen in de analyse. Echter is hier geen onzekerheid over en daardoor horen deze variabelen niet in de PSA. De registratiehouder heeft dit aangepast. De registratiehouder had niet alle variabelen waar onzekerheid over bestaat meegenomen. Zo leek het aantal patiënten die na behandeling met exa-cel in de transfusie-afhankelijke gezondheidstoestand niet gevarieerd te worden (de boven en ondergrens zijn beide 100%). Daarnaast werden belangrijke parameters rondom productiviteitsverlies niet gevarieerd (percentage absentieïsme en presenteïsme, percentage die werkt) en zijn niet alle complicatie-gerelateerde mortaliteiten meegenomen. Beide parameters hebben een grote invloed op de resultaten. De registratiehouder heeft de genoemde parameters na de consultatie meegenomen in de PSA. Met betrekking tot de kosten van het productiviteitsverlies zijn alleen de totale kosten daarvan gevarieerd, omdat er volgens de registratiehouder sprake zou zijn van dubbeltelling wanneer individuele parameters werden meegenomen.

### 3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

Het Zorginstituut oordeelt dat een andere base case als uitgangspunt gekozen dient te worden. Daarom heeft het Zorginstituut de door de registratiehouder ingediende resultaten gepresenteerd als 'ingediende base case' in paragraaf 3.1 en het door het Zorginstituut gekozen base case gepresenteerd als 'aangepaste base-case' in paragraaf 3.2. Het verloop van patiënten in verschillende gezondheidstoestanden en de VOI konden met de nieuwe base-case niet gereproduceerd worden. Het was voor het Zorginstituut daardoor niet mogelijk om deze resultaten voor de VOI van de aanpaste base-case te presenteren.

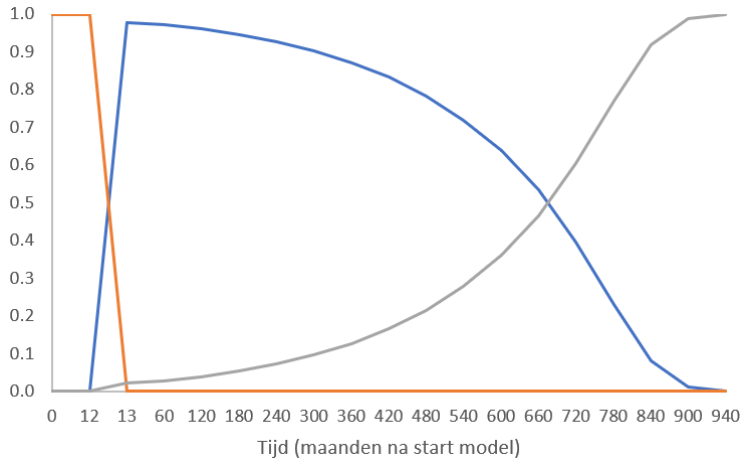
De onderbouwing voor de noodzaak van de wijzigingen staat beschreven in de desbetreffende paragrafen. De registratiehouder heeft deze wijzigingen kunnen repliceren en daarmee bevestigd dat de door het Zorginstituut uitgevoerde wijzigingen in het model correct zijn uitgevoerd. Het Zorginstituut heeft de benodigde wijzigingen die in het model gemaakt dienen te worden hieronder beschreven:

- Duur en effect van exa-cel op normalisatie van de ijzerconcentraties: Zoals in §2.2.1 toegelicht leiden de door de registratiehouder aangenomen inputparameters voor de duur en het effect van exa-cel op de normalisatie van de ijzerconcentraties tot een te optimistische schatting van het effect van exa-cel behandeling. In de base-case analyse dient gebruik gemaakt te worden van de meest recente studieresultaten van de CLIMB THAL-111 (DCO: februari 2025). Hierbij normaliseren de ijzerconcentraties in 67,9% van de patiënten op 38 maanden. De overige 32,1% behaalt op dat tijdstip een lager ijzerniveau, wat wordt gezien als verbetering.
- Responsepercentage exa-cel: Zoals in §2.3.1.1 genoemd leidt het door de registratiehouder gekozen responsepercentage tot een overschatting van het aantal patiënten dat transfusie onafhankelijk wordt. Het responsepercentage dient gebaseerd te zijn op de klinische studieresultaten uit de CLIMB THAL-111 studie. Het behandelingspercentage van 98,1% uit de meest recente studieresultaten dient daarbij in de base-case gehanteerd te worden.
- Leeftijd: Zoals in §2.1.7 toegelicht leidt de door de registratiehouder gehanteerde leeftijd van 21,6 jaar bij de start van de behandeling tot een te optimistische schatting van het aantal levensjaren dat na exa-cel gewonnen kan worden. Het Zorginstituut oordeelt dat voor de gemiddelde leeftijd een gemiddelde genomen dient te worden van de leeftijd uit de CLIMB THAL-111 studie (onderschatting) en een gewogen gemiddelde op basis van de huidige beschikbare informatie vanuit klinische expert (overschatting). De base case analyse dient gebaseerd te zijn op een gemiddelde leeftijd kom van 28,6 jaar.
- Utiliteiten: Zoals in §2.3.2.1 toegelicht dient in de base case analyse de utiliteiten per gezondheidstoestand gebaseerd te zijn op de EQ-5D gegevens uit de klinische studie. Dit betreffen 0,91 voor transfusie-onafhankelijk, 0,895 voor transfusie reductie en 0,88 voor transfusie-afhankelijk.
- Productiviteitskosten: Zoals in §2.3.3.4 beschreven leiden de gehanteerde inputparameters voor het berekenen van de productiviteitsverliezen tot een overschatting van de productiviteitskosten. Het Zorginstituut oordeelt dat de volgende inputparameters aangepast dienen te worden:
  - Het percentage werkenden in de transfusie-afhankelijke gezondheidsstaat dient aangepast te worden naar 51,3%.
  - Het gemiddelde aantal gewerkte uren per week dient 28 uur te zijn
  - De toetredingsleeftijd voor arbeidsparticipatie dient te worden aangepast naar 25 jaar.
- Mantelzorgkosten: Het aantal mantelzorguren dient in lijn te zijn met de beoordeling van beti-cel en de inschatting van de door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts te worden aangepast naar 250 uur per jaar.
- Maandelijks stopkans op behandeling met luspatercept: De registratiehouder rekent in het model met een foutieve berekening om de jaarlijkse stopkans aan te passen naar een maandelijks stopkans voor behandeling met luspatercept. In de base case analyse dient op basis van de stopkans in jaar 1 van 78,1% een maandelijks stopkans van 12,057% te worden toegepast.

### 3.1 Ingediende base-case

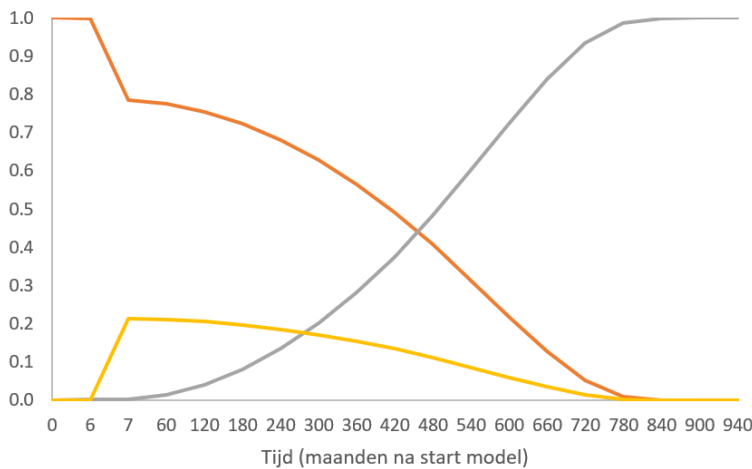
#### 3.1.1 Verloop van patiënten in de verschillende gezondheidstoestanden

In figuren 6-8 wordt het verloop van de patiënten per behandeling weergegeven. De blauwe lijn representeert de TI gezondheidstoestand, de gele lijn de TR gezondheidstoestand, de oranje lijn de TD gezondheidstoestand en de grijze lijn overleden.



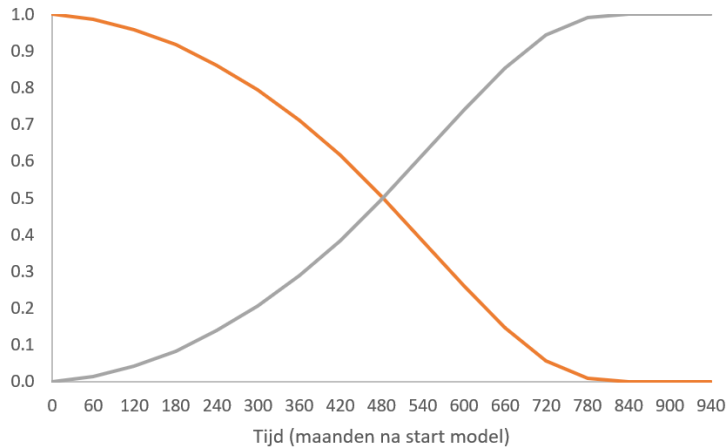
Figuur 6 Verloop van patiënten die zijn behandeld met exa-cel

Blauw = TI; oranje = TD; grijs = overleden



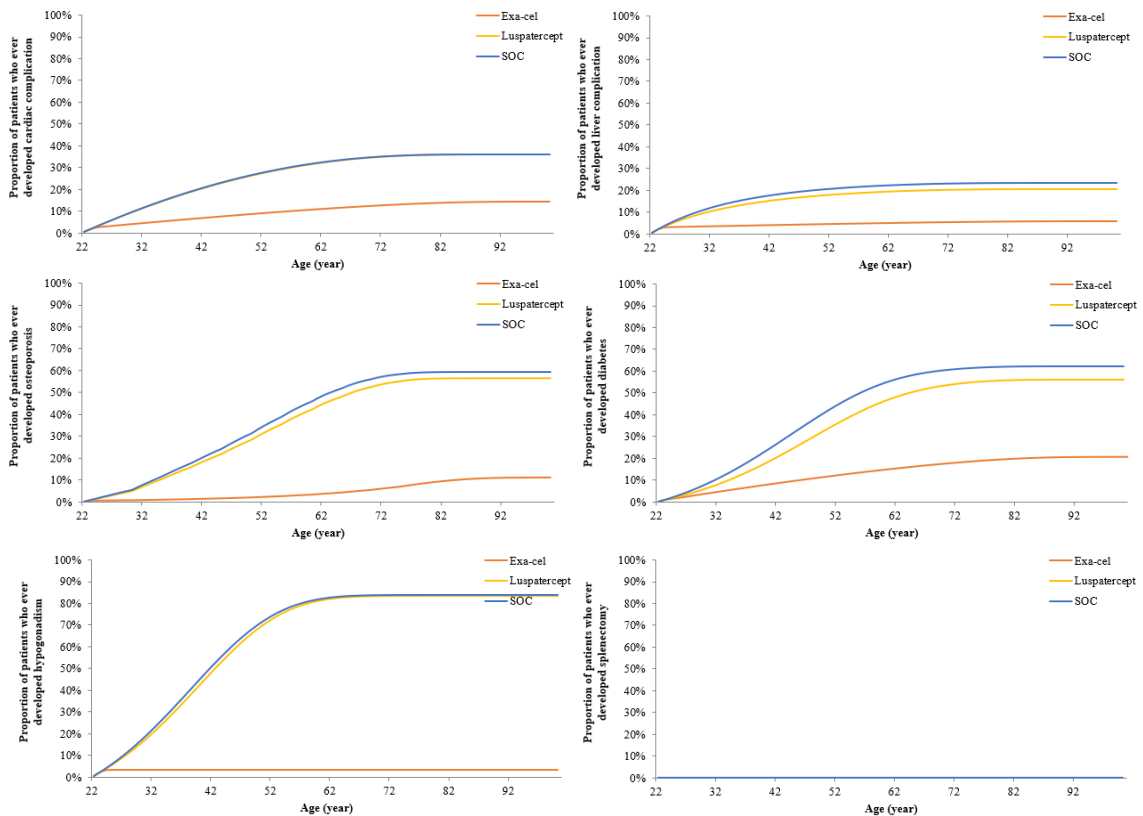
Figuur 7 Verloop van patiënten die zijn behandeld met luspatercept

Geel = TR; oranje = TD; grijs = overleden



Figuur 8 Verloop van patiënten die zijn behandeld met BSC  
Oranje = TD; grijs = overleden

De ontwikkeling van de verschillende chronische complicaties gedurende de modelsimulatie worden weergegeven in figuur 9.



Figuur 9 Ontwikkeling van verschillende chronische complicaties gedurende de modelsimulatie

Volgorde van links naar rechts, boven naar beneden: 1) cardiale complicaties; 2) hepatische complicaties; 3) osteoporose; 4) diabetes; 5) hypogonadisme; 6) splenectomie.

### 3.1.2 Ziektebelasting

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektebelasting (tabel 15) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de berekende ziektebelasting van 0,52 na behandeling van BSC tussen de 0,45 en 0,58 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening. Voor luspatercept geldt ook een referentiewaarde van €50.000 per QALY.

Tabel 15 Berekening ziektelast van patiënten van 12 jaar en ouder met TDT (op basis van BSC)

|  |             |
|--|-------------|
| Resterende QALYs met standaard behandeling                   | 17,38       |
| QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht) | 36,06       |
| Absoluut QALY verlies (fair innings)                         | 18,68       |
| <b>Proportional shortfall</b>                                | <b>0,52</b> |

### 3.1.3 *Incrementele en totale effecten*

Volgens de ingediende base case resulteert behandeling met exa-cel in een winst in gewonnen levensjaren en QALYs ten opzichte van BSC en luspatercept + BSC (zie tabel 15). Het Zorginstituut merkt op dat de mediane overleving van patiënten die behandeld zijn met luspatercept + BSC of BSC die uit de FE-analyse van de registratiehouder resulteren, lager is dan de mediane overleving die volgens de beroepsgroep in de huidige Nederlandse klinische praktijk wordt gezien. De beroepsgroep geeft namelijk aan dat de mediane overleving van patiënten met thalassemie in de laatste decennia is verbeterd door betere chelatietherapie. Deze wordt nu op 65-75 jaar geschat. Dat is hoger dan de 61,68 jaar (BSC) en 62,27 jaar (luspatercept+BSC) zoals weergegeven in tabel 16.

Tabel 16. **Ingediende base case:** Totale effecten van behandeling met exa-cel versus BSC en luspatercept + BSC (met en zonder discontering)

|  | Exa-cel                  | BSC                      | Luspatercept + BSC       |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Mediane overleving (model)   | 77,85                    | 61,68                    | 62,27                    |
| In leven op 50 jaar  | 88,3%                    | 74,1%                    | 74,7%                    |
| <b>Discontering 1,5%</b>   |                          |                          |                          |
| LY's (in jaren)  | 35,06<br>(29,49 – 38,46) | 28,54<br>(21,29 – 34,21) | 28,81<br>(21,49 – 34,62) |
| QALY's   | 28,37<br>(21,11 – 31,04) | 13,84<br>(11,05 – 16,16) | 14,33<br>(11,42 – 16,74) |
| <b>Discontering 0%</b>   |                          |                          |                          |
| LY's (in jaren)  | 51,53                    | 38,52                    | 39,04                    |
| QALY's   | 40,82                    | 17,38                    | 18,10                    |
| <b>Percentage patiënten met chronische complicatie op hun 100<sup>e</sup> levensjaar</b> |                          |                          |                          |
| Cardiale complicaties  | 14.25%                   | 36.00%                   | 36.00%                   |
| Hepatische complicaties  | 5.97%                    | 23.40%                   | 20.41%                   |
| Osteoporose  | 11.19%                   | 59.20%                   | 56.40%                   |
| Diabetes   | 20.76%                   | 62.32%                   | 56.06%                   |
| Hypogonadisme  | 3.25%                    | 83.91%                   | 83.49%                   |
| Splenectomie   | 0.00%                    | 0.00%                    | 0.00%                    |

### 3.1.4 Incrementele en totale kosten

Volgens de ingediende base case resulteert de behandeling met exa-cel in €891.916 extra kosten (verdisconteerd) in vergelijking met BSC. In vergelijking met luspatercept + BSC bedragen de totale incrementele kosten €675.220. Zie tabel 17 voor een overzicht van de totale kosten. Uit de tabel valt op dat de kosten voor bloedtransfusies weinig verschillen tussen BSC en luspatercept + BSC, terwijl luspatercept + BSC resulteert in een transfusiereductie. Daarnaast zijn de productiviteitskosten een stuk hoger voor BSC en luspatercept + BSC in vergelijking met exa-cel.

Tabel 17. **Ingediende base case:** Totale kosten van exa-cel, BSC en luspatercept + BSC

| Kostencategorieën                        | Discontering 3%                                   |   |   |
|--|---|---|---|
|  | Exa-cel   | BSC   | Luspatercept + BSC                                |
| Totale directe kosten                    | €2.033.425  | €491.016  | €756.442  |
| Geneesmiddelenkosten                     | €1.900.000  | €0  | €301.753  |
| Pre-transplantatiekosten                 | €21.537   | €0  | €0  |
| Additionele transplantatiekosten         | €47.157   | €0  | €0  |
| Kosten voor bloedtransfusie              | €13.721   | €292.181  | €266.520  |
| Kosten voor ijzerchelatietherapie        | €10.271   | €82.971   | €83.565   |
| Kosten voor bloedafnames                 | €458  | €0  | €0  |
| Kosten voor complicaties                 | €31.164   | €85.741   | €76.672   |
| Kosten voor onvruchtbaarheidsbehandeling | €796  | €537  | €537  |
| Kosten voor monitoren van aandoening     | €8.052  | €28.403   | €26.255   |
| Kosten voor behandeling bijwerkingen     | €0  | €810  | €771  |
| Kosten voor terminale zorg               | €268  | €373  | €368  |
| Totale indirecte kosten                  | €135.895  | €786.387  | €737.657  |
| Mantelzorgkosten                         | €4.291  | €177.913  | €179.043  |
| Reiskosten                               | €1.513  | €11.065   | €10.080   |
| Productiviteitsverlies                   | €27.666   | €519.839  | €470.068  |
| Indirect medische kosten                 | €102.425  | €77.570   | €78.465   |
| <b>Totale kosten</b>                     | <b>€2.169.319</b><br>(€2.138.782 –<br>€2.202.114) | <b>€1.277.403</b><br>(€949.345 –<br>€1.674.571) | <b>€1.494.099</b><br>(€1.127.723 –<br>€1.897.703) |
| Kostencategorieën                        | Discontering 0%                                   |   |   |
|  | Exa-cel   | BSC   | Luspatercept + BSC                                |

|  |                   |                   |                   |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| Totale directe kosten                    | €2.095.750        | €904.471          | €1.371.997        |
| Geneesmiddelenkosten                     | €1.900.000        | €0                | €528.927          |
| Andere transplantatiekosten              | €21.537           | €0                | €0                |
| Additionele transplantatiekosten         | €50.271           | €0                | €0                |
| Kosten voor bloedtransfusie              | €13.737           | €508.333          | €466.112          |
| Kosten voor ijzerchelatietherapie        | €10.574           | €145.792          | €147.754          |
| Kosten voor bloedafnames                 | €479              | €0                | €0                |
| Kosten voor complicaties                 | €81.944           | €197.819          | €180.240          |
| Kosten voor onvruchtbaarheidsbehandeling | €1.002            | €666              | €668              |
| Kosten voor monitoren van aandoening     | €15.171           | €49.416           | €45.923           |
| Kosten voor behandeling bijwerkingen     | €0                | €1.409            | €1.338            |
| Kosten voor terminale zorg               | €1.036            | €1.036            | €1.036            |
| Totale indirecte kosten                  | €310.935          | €1.333.210        | €1.257.706        |
| Mantelzorgkosten                         | €4.291            | €298.307          | €302.050          |
| Reiskosten                               | €2.566            | €19.251           | €17.631           |
| Productiviteitsverlies                   | €30.789           | €863.036          | €781.778          |
| Indirect medische kosten                 | €273.289          | €152.616          | €156.247          |
| <b>Totale kosten</b>                     | <b>€2.406.685</b> | <b>€2.237.681</b> | <b>€2.629.702</b> |

### 3.1.5 *Incrementele (probabilistische) kosteneffectiviteitsratio's*

De registratiehouder rapporteert voor de ingediende base case de volgende probabilistische incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): €142.794 per gewonnen levensjaar en €58.568 per gewonnen QALY ten opzichte van BSC en €111.372 per gewonnen levensjaar en €44.853 per gewonnen QALY ten opzichte van luspatercept + BSC (zie tabel 18). De gewogen probabilistische ICER waarbij 21% met luspatercept wordt behandeld en 79% met BSC die de registratiehouder heeft berekend bedraagt €57.126 per gewonnen QALY.

Tabel 18 **Ingediende base case**: Kosteneffectiviteit van exa-cel in vergelijking met BSC en luspatercept + BSC (probabilistische resultaten)

| <b>BSC</b>                                    | <b>ICER</b> |
|---|-------------|
| ICER per gewonnen QALY (verdisconteerd)       | €59.960     |
| ICER per gewonnen levensjaar (verdisconteerd) | €141.144    |
| <i>Net monetary benefit</i>                   | -€144.390B  |

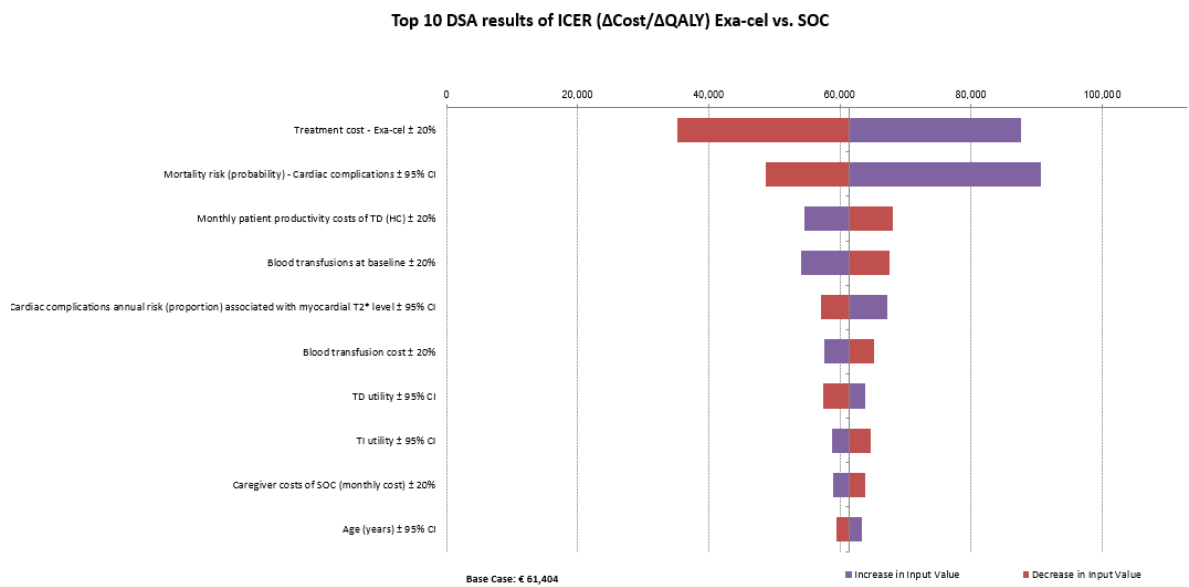
### Luspatercept + BSC

|   |          |
|---|----------|
| ICER per gewonnen QALY (verdisconteerd)       | €46.467  |
| ICER per gewonnen levensjaar (verdisconteerd) | €110.681 |
| <i>Net monetary benefit</i>                   | €49.242  |

### 3.1.6 Gevoeligheidsanalyses

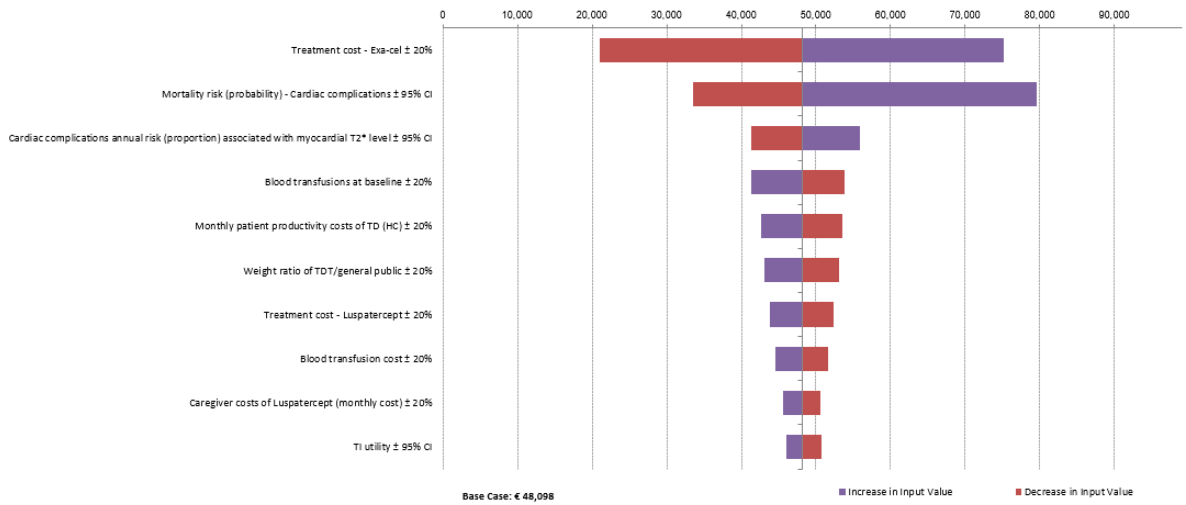
#### 3.1.6.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses

Figuur 10 en 11 geven de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyses weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder.



Figuur 10. **Ingediende base case:** Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse (BSC), zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

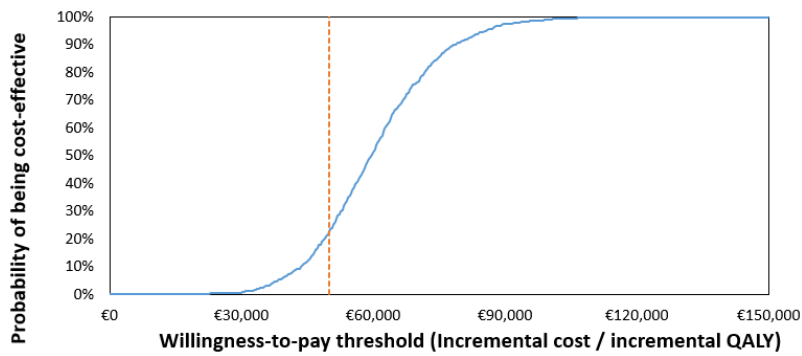
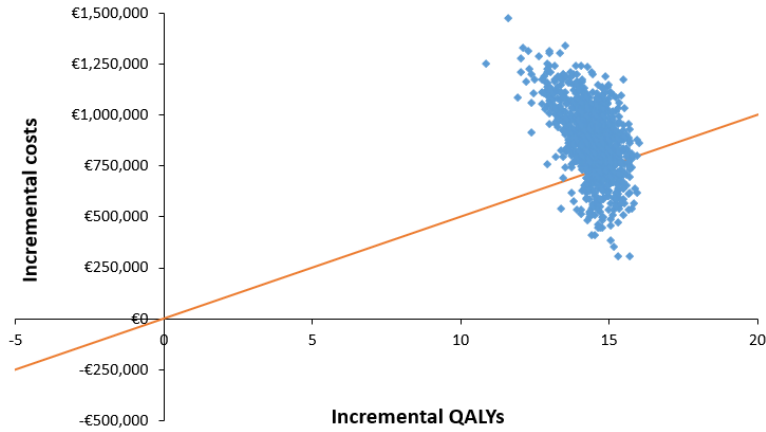
Top 10 DSA results of ICER ( $\Delta\text{Cost}/\Delta\text{QALY}$ ) Exa-cel vs. Luspatercept



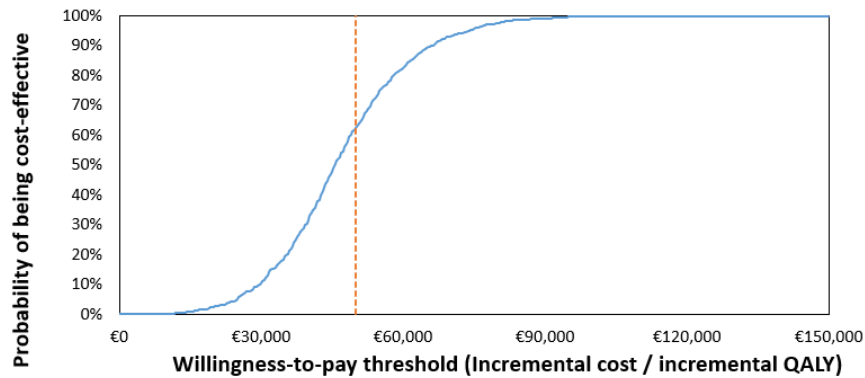
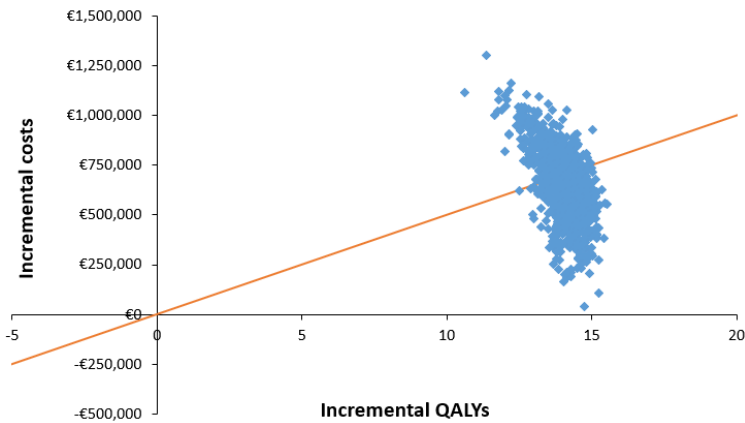
Figuur 11. **Ingediende base case:** Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse (luspatercept + BSC), zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

### 3.1.6.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Figuur 12 en 13 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van BSC en luspatercept + BSC weer. Bij een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY is de kans dat exa-cel kosteneffectief is ongeveer 21,8% ten opzichte van BSC en 61,7% ten opzichte van luspatercept + BSC.



Figuur 12 **Ingediende base case**: CE plane en CEAC exa-cel versus BSC



Figuur 13 **Ingediende base case**: CE plane en CEAC exa-cel versus luspatercept + BSC

### 3.1.6.3 Scenarioanalyses

In tabel 19 en 20 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De scenarioanalyses met de grootste impact op de ICER zijn scenario 15 (discontering op 0%), scenario 16 (gezondheidszorgperspectief) en scenario 17 (alternatieve tijdshorizon). De registratiehouder heeft niet alle scenario's toegevoegd waar het Zorginstituut om heeft gevraagd. Bovendien heeft het Zorginstituut de registratiehouder gevraagd om bepaalde analyses die nu als scenario zijn opgenomen (bijvoorbeeld scenario 24 - mantelzorgbehoefte), op te nemen in de base-case. Ook heeft de registratiehouder van de later aangeleverde scenario analyses, de kans op kosteneffectiviteit niet gerapporteerd.

Tabel 19. **Ingediende base case:** Scenarioanalyses voor de vergelijking van exa-cel versus BSC

| Scenarioanalyse  | ΔLY  | ΔQALYs | ΔKosten     | ICER LY   | Vershil met base-case | ICER QALY | Vershil met base-case | % Kosten-effectief |
|--|------|--------|-------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|--------------------|
| 0 Base-case  | 5,95 | 14,50  | € 849.307   | € 142.794 | -                     | € 58.568  | -                     | 29,5%              |
| 1 Baseline leeftijd naar 12 jaar                       | 6,20 | 15,17  | € 856.998   | € 138.186 | -3,23%                | € 56.482  | -3,56%                | 33,5%              |
| 2 Jaarlijks aantal bloedtransfusies naar 20,80         | 5,95 | 14,50  | € 785.524   | € 132.071 | -7,51%                | € 54.170  | -7,51%                | 37,9%              |
| 3 Luspatercept – werkzaamheid                          | -    | -      | -           | -         | -                     | -         | -                     | -                  |
| 4 Luspatercept – langdurige gebruikers                 | -    | -      | -           | -         | -                     | -         | -                     | -                  |
| 5 Interactie disutiliteiten: additief                  | 5,95 | 14,78  | € 849.307   | € 142.794 | 0,00%                 | € 57.446  | -1,92%                | 31,3%              |
| 6 Interactie disutiliteiten: maximaliserend            | 5,95 | 12,66  | € 849.307   | € 142.794 | 0,00%                 | € 67.092  | 14,55%                | 20,7%              |
| 7 Interactie mortaliteit: additief                     | 5,95 | 14,50  | € 849.342   | € 142.779 | -0,01%                | € 58.571  | 0,00%                 | 29,5%              |
| 8 Interactie mortaliteit: maximaliserend               | 4,73 | 14,39  | € 798.456   | € 168.659 | 18,11%                | € 55.480  | -5,27%                | 35,3%              |
| 9 Interactie mortaliteit complicaties: additief        | 5,95 | 14,50  | € 849.310   | € 142.793 | 0,00%                 | € 58.569  | 0,00%                 | 29,5%              |
| 10 Interactie mortaliteit complicaties: maximaliserend | 5,92 | 14,60  | € 844.049   | € 142.492 | -0,21%                | € 57.820  | -1,28%                | 30,7%              |
| 11 SMR voor gezondheidstoestanden                      | 5,24 | 14,34  | € 828.157   | € 157.965 | 10,62%                | € 57.755  | -1,39%                | 31,2%              |
| 12 Bewaren van vruchtbaarheid – lagere frequentie      | 5,95 | 14,50  | € 849.226   | € 142.781 | -0,01%                | € 58.563  | -0,01%                | 29,5%              |
| 13 DCEA  |      | 47,24  | € 2.317.633 | -         | -                     | € 49.058  | -16,24%               | -                  |
| 14a Mantelzorgkosten - 25%                             | 5,95 | 14,50  | € 999.867   | € 168.108 | 17,73%                | € 68.951  | 17,73%                | 13,8%              |

|     |   |       |       |             |           |         |              |           |       |
|-----|---|-------|-------|-------------|-----------|---------|--------------|-----------|-------|
| 14b | Mantelzorgkosten - 50%                                      | 5,95  | 14,50 | € 949.680   | € 159.670 | 11,82%  | € 65.490     | 11,82%    | 18,5% |
| 14c | Mantelzorgkosten - 75%                                      | 5,95  | 14,50 | € 899.494   | € 151.232 | 5,91%   | € 62.029     | 5,91%     | 24,6% |
| 14d | Mantelzorgkosten - 125%                                     | 5,95  | 14,50 | € 799.120   | € 134.356 | -5,91%  | € 55.108     | -5,91%    | 36,2% |
| 15  | Discontering op 0%  | 11,95 | 23,47 | € 57.542    | € 4.814   | -96,63% | € 2.452      | -95,81%   | 96,7% |
| 16  | Gezondheidszorgperspectief, geen indirect medische kosten   | 5,72  | 14,91 | € 1.495.154 | € 261.518 | 83,14%  | € 100.259    | 71,18%    | 0,0%  |
| 17a | Alternatieve tijdshorizon – duur van studie                 | -0,02 | 0,09  | € 1.904.937 | -         | -       | € 21.076.327 | 35885,79% | 0,0%  |
| 17b | Alternatieve tijdshorizon – 50% van basisanalyse            | 1,85  | 9,77  | € 910.736   | € 493.520 | 245,62% | € 93.194     | 59,12%    | 8,4%  |
| 18  | Exclusie van indirect medische kosten                       | 5,72  | 14,91 | € 738.237   | € 129.125 | -9,57%  | € 49.503     | -15,48%   | 35,0% |
| 19  | Inclusie van disutiliteit van mantelzorgers                 | 5,95  | 14,86 | € 849.307   | € 142.794 | 0,00%   | € 57.172     | -2,38%    | 31,7% |
| 20  | Variatie in de PSA meegenomen voor respons op exa-cel.      | 5.88  | 13.98 | €892,287    | €151,689  | 7.5%    | €63,847      | 6.5%      | NR    |
| 21  | Responspercentage exa-cel = 98,1%                           | 5.94  | 14.10 | €886,452    | €149,235  | 5.7%    | €62,881      | 4.9%      | NR    |
| 22a | IJzernormalisatie na drie jaar                              | 5.98  | 14.23 | €872,536    | €145,904  | 3.4%    | €61,317      | 2.3%      | NR    |
| 22b | IJzernormalisatie na 4 jaar                                 | 5.83  | 14.00 | €876,744    | €150,445  | 6.6%    | €62,640      | 4.5%      | NR    |
| 22c | IJzernormalisatie na 5 jaar                                 | 5.68  | 13.77 | €880,803    | €155,007  | 9.8%    | €63,958      | 6.7%      | NR    |
| 22d | Lager percentage waarbij de ijzerconcentraties normaliseren | 4.76  | 12.48 | €867,342    | €182,333  | 29.2%   | €69,510      | 15.9%     | NR    |
| 23a | Leeftijd basiscohort (+2,5 jaar)                            | 6.09  | 14.26 | €895,586    | €147,087  | 4.2%    | €62,798      | 4.7%      | NR    |
| 23b | Leeftijd basiscohort (+5,0 jaar)                            | 6.05  | 14.03 | €926,210    | €153,200  | 8.5%    | €66,018      | 10.1%     | NR    |
| 24  | Aanpassing mantelzorgbehoefte                               | 6.15  | 14.47 | €968,196    | €157,455  | 11.6%   | €66,889      | 11.6%     | NR    |
| 25  | Aanpassing dosering G-CSF.                                  | 6.15  | 14.47 | €862,014    | €140,187  | -0.7%   | €59,553      | -0.7%     | NR    |

Tabel 20. **Ingediende base case:** Scenarioanalyses voor de vergelijking van exa-cel versus luspatercept + BSC

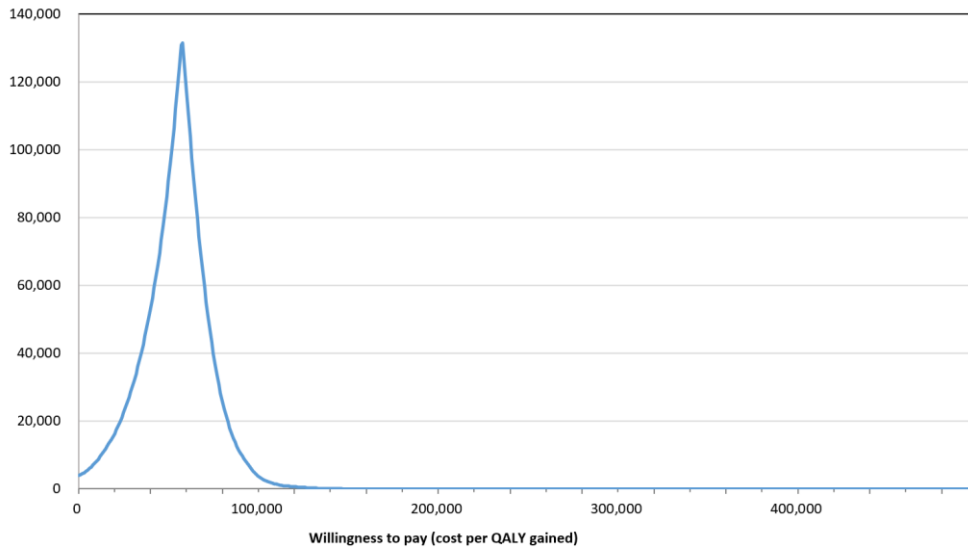
| Scenarioanalyse  | $\Delta$ LY | $\Delta$ QALYs | $\Delta$ Kosten | ICER LY   | Verskil met base-case | ICER QALY | Verskil met base-case | % Kosten-effectief |
|--|-------------|----------------|-----------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|--------------------|
| 0 Base-case  | 5,64        | 14,00          | € 627.998       | € 111.372 | -                     | € 44.853  | -                     | 54,3%              |
| 1 Baseline leeftijd naar 12 jaar                       | 5,93        | 14,66          | € 634.298       | € 106.963 | -3,96%                | € 43.270  | -3,53%                | 56,8%              |
| 2 Jaarlijks aantal bloedtransfusies naar 20,80         | 5,64        | 14,00          | € 570.075       | € 101.100 | -9,22%                | € 40.716  | -9,22%                | 61,1%              |
| 3 Luspatercept – werkzaamheid                          | 5,73        | 14,15          | € 621.427       | € 108.392 | -2,68%                | € 43.917  | -2,09%                | 55,9%              |
| 4 Luspatercept – langdurige gebruikers                 | 5,64        | 14,00          | € 272.769       | € 48.374  | -56,57%               | € 19.482  | -56,57%               | 89,8%              |
| 5 Interactie disutiliteiten: additief                  | 5,64        | 14,25          | € 627.998       | € 111.372 | 0,00%                 | € 44.057  | -1,77%                | 55,4%              |
| 6 Interactie disutiliteiten: maximaliserend            | 5,64        | 12,34          | € 627.998       | € 111.372 | 0,00%                 | € 50.885  | 13,45%                | 44,2%              |
| 7 Interactie mortaliteit: additief                     | 5,64        | 14,00          | € 628.037       | € 111.363 | -0,01%                | € 44.855  | 0,01%                 | 54,3%              |
| 8 Interactie mortaliteit: maximaliserend               | 4,48        | 13,89          | € 570.370       | € 127.422 | 14,41%                | € 41.067  | -8,44%                | 60,1%              |
| 9 Interactie mortaliteit complicaties: additief        | 5,64        | 14,00          | € 628.002       | € 111.372 | 0,00%                 | € 44.853  | 0,00%                 | 54,3%              |
| 10 Interactie mortaliteit complicaties: maximaliserend | 5,63        | 14,10          | € 622.139       | € 110.493 | -0,79%                | € 44.125  | -1,62%                | 55,1%              |
| 11 SMR voor gezondheidstoestanden                      | 4,98        | 13,84          | € 604.787       | € 121.518 | 9,11%                 | € 43.690  | -2,59%                | 55,5%              |
| 12 Bewaren van vruchtbaarheid – lagere frequentie      | 5,64        | 14,00          | € 627.918       | € 111.358 | -0,01%                | € 44.847  | -0,01%                | 54,3%              |
| 13 DCEA  | -           | 45,61          | € 1.713.715     | -         | -                     | € 37.569  | -16,24%               | -                  |
| 14a Mantelzorgkosten - 25%                             | 5,64        | 14,00          | € 779.574       | € 138.254 | 24,14%                | € 55.679  | 24,14%                | 34,9%              |
| 14b Mantelzorgkosten - 50%                             | 5,64        | 14,00          | € 729.049       | € 129.293 | 16,09%                | € 52.070  | 16,09%                | 43,0%              |

|     |   |       |       |             |           |         |              |           |       |
|-----|---|-------|-------|-------------|-----------|---------|--------------|-----------|-------|
| 14c | Mantelzorgkosten - 75%                                      | 5,64  | 14,00 | € 678.524   | € 120.333 | 8,05%   | € 48.461     | 8,05%     | 49,9% |
| 14d | Mantelzorgkosten - 125%                                     | 5,64  | 14,00 | € 577.473   | € 102.412 | -8,05%  | € 41.244     | -8,05%    | 58,9% |
| 15  | Discontering op 0%  | 11,35 | 22,72 | -€ 356.141  | Dominant  |         | Dominant     |           | 99,5% |
| 16  | Gezondheidszorgperspectief, geen indirect medische kosten   | 5,38  | 14,40 | € 1.220.048 | € 226.761 | 103,61% | € 84.709     | 88,86%    | 0,0%  |
| 17a | Alternatieve tijdshorizon – duur van studie                 | -0,02 | 0,08  | € 1.879.697 | -         | -       | € 22.433.268 | 49915,28% | 0,0%  |
| 17b | Alternatieve tijdshorizon – 50% van basisanalyse            | 1,74  | 9,37  | € 713.904   | € 95.953  | -13,84% | € 76.159     | 69,80%    | 16,5% |
| 18  | Exclusie van indirect medische kosten                       | 5,38  | 14,40 | € 516.259   | € 95.953  | -13,84% | € 35.844     | -20,08%   | 61,5% |
| 19  | Inclusie van disutiliteit van mantelzorgers                 | 5,64  | 14,34 | € 627.998   | € 111.372 | 0,00%   | € 43.808     | -2,33%    | 55,9% |
| 20  | Variatie in de PSA meegenomen voor respons op exa-cel.      | 5.60  | 13.48 | €674,145    | €120,300  | 8.7%    | € 49,996     | 7.6%      | NR    |
| 21  | Responspercentage exa-cel = 98,1%                           | 5.66  | 13.61 | €670,583    | €118,406  | 7.0%    | € 49,286     | 6.1%      | NR    |
| 22a | Ijzernormalisatie na drie jaar                              | 5.71  | 13.75 | €656,450    | €115,043  | 3.9%    | € 47,747     | 2.8%      | NR    |
| 22b | Ijzernormalisatie na 4 jaar                                 | 5.56  | 13.52 | €660,448    | €118,872  | 7.4%    | € 48,834     | 5.1%      | NR    |
| 22c | Ijzernormalisatie na 5 jaar                                 | 5.41  | 13.31 | €664,306    | €122,726  | 10.9%   | € 49,917     | 7.4%      | NR    |
| 22d | Lager percentage waarbij de ijzerconcentraties normaliseren | 4.48  | 11.99 | €651,473    | €145,406  | 31.4%   | € 54,350     | 17.0%     | NR    |
| 23a | Leeftijd basiscohort (+2,5 jaar)                            | 5.80  | 13.78 | €681,132    | €117,369  | 6.0%    | € 49,439     | 6.4%      | NR    |
| 23b | Leeftijd basiscohort (+5,0 jaar)                            | 5.75  | 13.55 | €713,276    | €124,029  | 12.1%   | € 52,625     | 13.3%     | NR    |
| 24  | Aanpassing mantelzorgbehoefte                               | 5.87  | 13.98 | €750,175    | €127,787  | 15.5%   | € 53,648     | 15.5%     | NR    |
| 25  | Aanpassing dosering G-CSF.                                  | 5.87  | 13.98 | €643,872    | €109,679  | -0.9%   | € 46,046     | -0.9%     | NR    |

### 3.1.6.4 Value Of Information (VOI) analyse

#### BSC

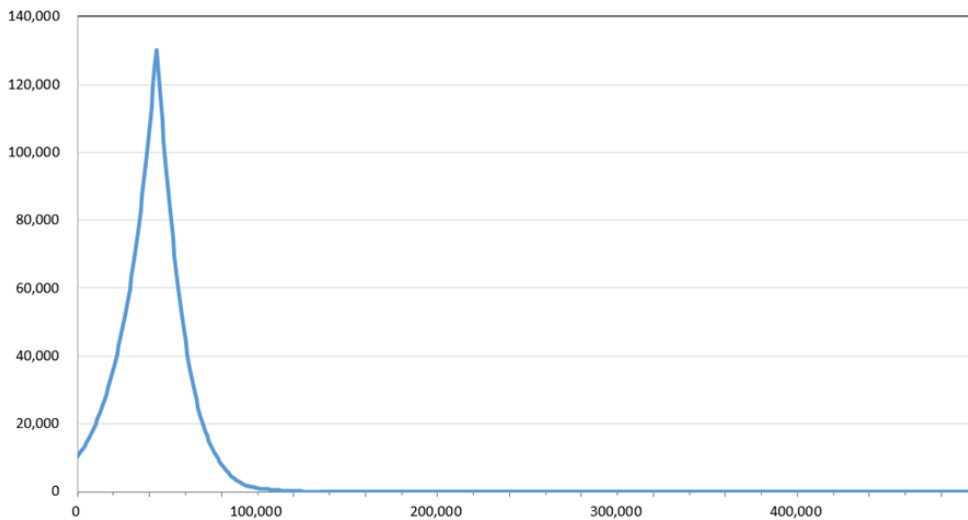
De EVPI van exa-cel in vergelijking met BSC bedraagt €86.193 bij de referentiewaarde van €50.000 per QALY en wordt weergegeven in figuur 14. De pEVPI bedraagt €5.085.389 (op basis van 59 patiënten).



Figuur 14 **Ingediende base-case**: EVPI exa-cel versus BSC

#### Luspatercept + BSC

De EVPI van exa-cel in vergelijking met luspatercept + BSC bedraagt €97.042 bij de referentiewaarde van €50.000 per QALY en wordt weergegeven in figuur 15. De pEVPI bedraagt €5.725.466 (op basis van 59 patiënten).



Figuur 15 **Ingediende base-case**: EVPI exa-cel versus luspatercept + BSC

## 3.2 Aangepaste base-case

### 3.2.1 Ziektebelasting

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektebelasting (tabel 21) voor de huidige patiëntgroep. Voor de aangepaste base-case is de ziektebelasting verandert van 0,52 naar 0,66. Het Zorginstituut acht daarom een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY nog steeds relevant bij deze aandoening. Voor luspatercept geldt ook een referentiewaarde van €50.000 per QALY.

Tabel 21 **Aangepaste base-case**: Berekening ziektebelasting van patiënten van 12 jaar en ouder met TDT (op basis van BSC)

|  |             |
|--|-------------|
| Resterende QALYs met standaard behandeling                   | 16,44       |
| QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht) | 48,13       |
| Absoluut QALY verlies (fair innings)                         | 31,69       |
| <b>Proportional shortfall</b>                                | <b>0,66</b> |

### 3.2.2 Incrementele en totale effecten

Het Zorginstituut heeft in de aangepaste base case de effecten gecorrigeerd met de in dit hoofdstuk beschreven wijzigingen. Tabel 22 laat zien dat de modelkeuzes veel invloed hebben op de resultaten. Met name het aantal gewonnen QALY's met exa-cel is aanzienlijk lager dan wordt ingeschat in het model van de registratiehouder. Het verschil in QALY's tussen de ingediende base case (40,8 QALY) en aangepaste base case (23,5 QALY) voor behandeling met exa-cel wordt met name veroorzaakt door het verschil in utiliteiten.

Tabel 22 **Aangepaste base case**: Totale effecten van behandeling met exa-cel versus BSC en luspatercept + BSC (met en zonder discontering)

|  | Exa-cel | BSC    | Luspatercept + BSC |
|--|---------|--------|--------------------|
| Mediane overleving (model)   | 76,27   | 64,52  | 65,10              |
| In leven op 50 jaar  | 88,62%  | 81,97% | 82,53%             |
| <b>Discontering 1,5%</b>   |         |        |                    |
| LY's (in jaren)  | 31,27   | 26,45  | 26,76              |
| QALY's   | 23,46   | 16,44  | 16,91              |
| <b>Discontering 0%</b>   |         |        |                    |
| LY's (in jaren)  | 43,72   | 34,65  | 35,18              |
| QALY's   | 31,99   | 21,20  | 20,51              |
| <b>Percentage patiënten met chronische complicatie op hun 100<sup>e</sup> levensjaar</b> |         |        |                    |
| Cardiale complicaties  | 21,29%  | 33,22% | 33,27%             |
| Hepatische complicaties  | 6,35%   | 22,45% | 19,70%             |
| Osteoporose  | 11,36%  | 63,27% | 60,40%             |

|               |        |        |        |
|---------------|--------|--------|--------|
| Diabetes      | 27,30% | 66,21% | 60,21% |
| Hypogonadisme | 35,67% | 87,81% | 87,56% |
| Splenectomie  | 0,00%  | 0,00%  | 0,00%  |

### 3.2.3 *Incrementele en totale kosten*

Het Zorginstituut heeft in de aangepaste base case de kosten gecorrigeerd met de in dit hoofdstuk beschreven wijzigingen. De resultaten laten zien dat de modelkeuzes veel invloed hebben op de kosten (zie tabel 23). Het aangepaste model resulteert in totale kosten van € 2.182.888 voor exa-cel, €997.987 voor BSC en €1.073.272 voor luspatercept + BSC. Het verschil in kosten tussen de ingediende base case (€2.169.319) en aangepaste base case (€ 2.182.888) is beperkt. De kosten voor de vergelijkende behandeling, respectievelijk BSC en luspatercept + BSC zijn er aanzienlijk lagere mantelzorgkosten en productiviteitskosten. Voor behandeling met luspatercept worden ook aanzienlijk minder kosten gemaakt dan in het model van de registratiehouder vanwege het aantal patiënten dat na jaar 1 nog behandeling met luspatercept ontvangt.

Tabel 23 Aangepaste base case: Totale kosten van exa-cel, BSC en luspatercept + BSC

| Kostencategorieën                        | Discontering 3% |             |                    |
|--|-----------------|-------------|--------------------|
|  | Exa-cel         | BSC         | Luspatercept + BSC |
| Totale directe kosten                    | €2.051.333,92   | €582.063,61 | €474.577,50        |
| Geneesmiddelenkosten                     | €1.900.000,00   | €0,00       | €141.591,56        |
| Pre-transplantatiekosten                 | €21.537,20      | €0,00       | €0,00              |
| Additionele transplantatiekosten         | €47.082,40      | €0,00       | €0,00              |
| Kosten voor bloedtransfusie              | €19.380,15      | €276.744,51 | €252.883,76        |
| Kosten voor ijzerchelatietherapie        | €15.886,39      | €80.067,34  | €80.760,60         |
| Kosten voor bloedafnames                 | €711,07         | €0,00       | €0,00              |
| Kosten voor complicaties                 | €37.944,16      | €89.190,60  | €80.660,48         |
| Kosten voor onvruchtbaarheidsbehandeling | €728,21         | €496,81     | €497,34            |
| Kosten voor monitoren van aandoening     | €7.736,95       | €26.902,74  | €24.910,89         |
| Kosten voor behandeling bijwerkingen     | €0,00           | €766,98     | €356,04            |
| Kosten voor terminale zorg               | €327,38         | €408,49     | €402,94            |
| Totale indirecte kosten                  | €131.553,87     | €523.409,78 | €491.208,25        |
| Mantelzorgkosten                         | €4.290,03       | €68.945,43  | €69.530,30         |
| Reiskosten                               | €1.533,45       | €10.480,74  | €9.565,61          |
| Productiviteitsverlies                   | €25.259,39      | €365.312,65 | €332.308,52        |
| Indirect medische kosten                 | €100.470,98     | €78.670,96  | €79.803,81         |

|                      |                      |                    |                      |
|----------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| <b>Totale kosten</b> | <b>€2.182.887,79</b> | <b>€997.987,28</b> | <b>€1.073.271,86</b> |
|----------------------|----------------------|--------------------|----------------------|

### 3.2.4 *Incrementele (probabilistische) kosteneffectiviteitsratio's*

Het Zorginstituut heeft de resultaten van de aangepaste base case gepresenteerd in tabel 24. Het Zorginstituut rapporteert probabilistische ICERs van €251.283 per levensjaar en €167.953 per gewonnen QALY ten opzichte van BSC. Ten opzichte van luspatercept+BSC is dit €251.500 per gewonnen levensjaar en €168.667 per gewonnen QALY.

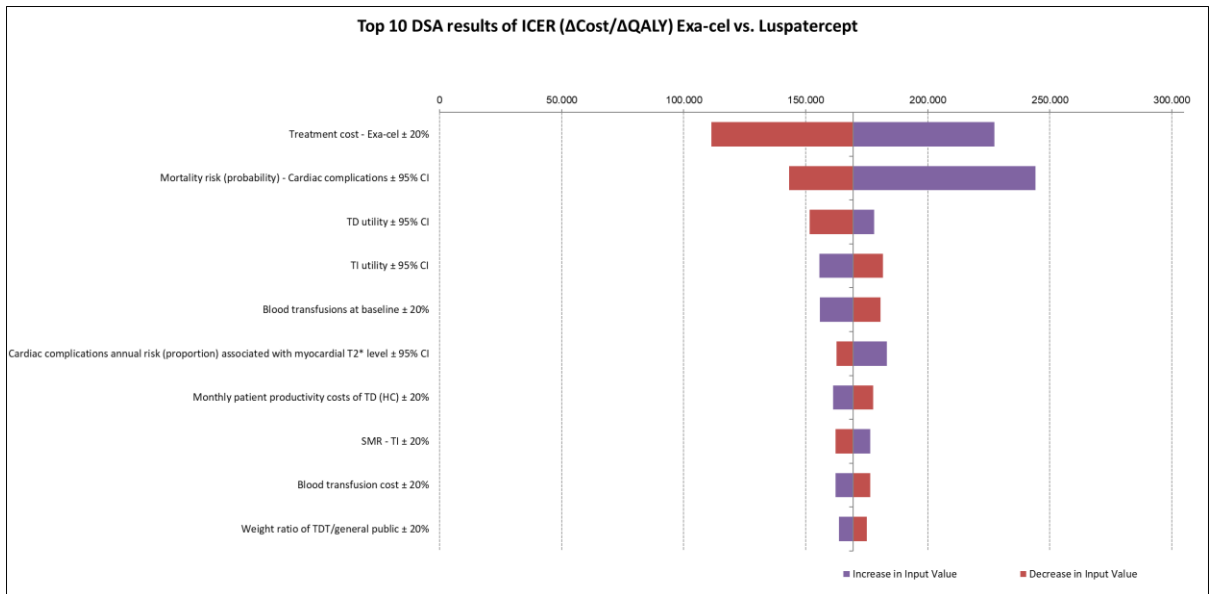
Tabel 24 **Aangepaste base case**: Kosteneffectiviteit van exa-cel in vergelijking met BSC en luspatercept + BSC (probabilistische resultaten)

| <b>BSC</b>                                    | <b>ICER</b> |
|---|-------------|
| ICER per gewonnen QALY (verdisconteerd)       | €167.953    |
| ICER per gewonnen levensjaar (verdisconteerd) | €251.283    |
| <i>Net monetary benefit</i>                   | -€822.204   |
| <b>Luspatercept + BSC</b>                     |             |
| ICER per gewonnen QALY (verdisconteerd)       | €168.667    |
| ICER per gewonnen levensjaar (verdisconteerd) | €251.500    |
| <i>Net monetary benefit</i>                   | -€770.963   |

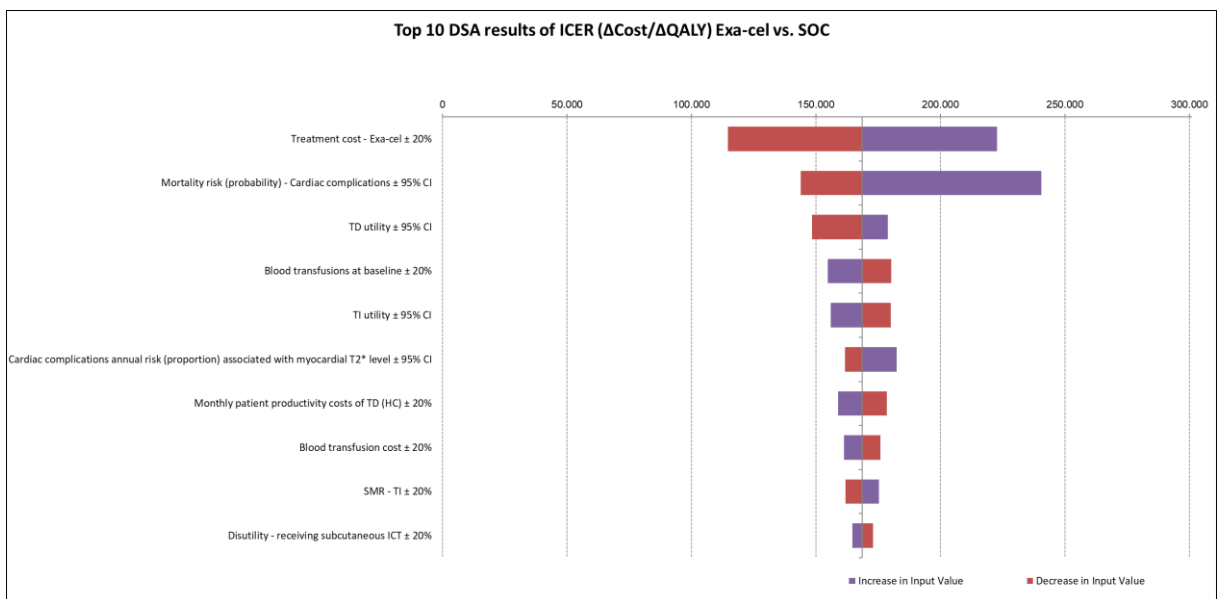
### 3.2.5 *Gevoeligheidsanalyses*

#### 3.2.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses*

Figuur 16 en 17 geven de resultaten weer na herziening van de inputparameters door het Zorginstituut.



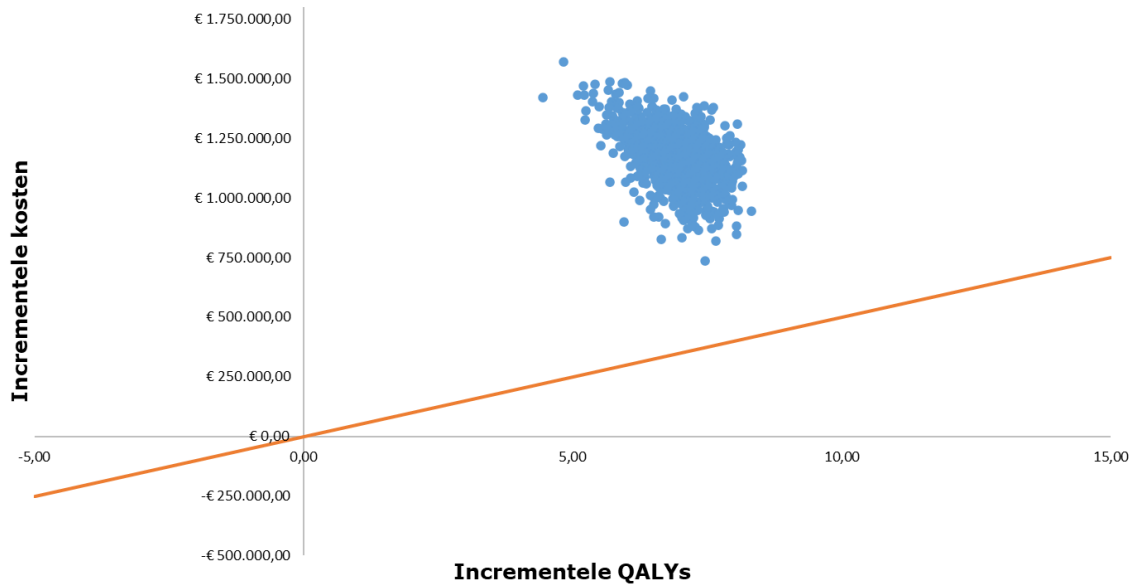
Figuur 16 **Aangepaste base-case**: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse (luspatercept + BSC), zoals gerapporteerd door het Zorginstituut



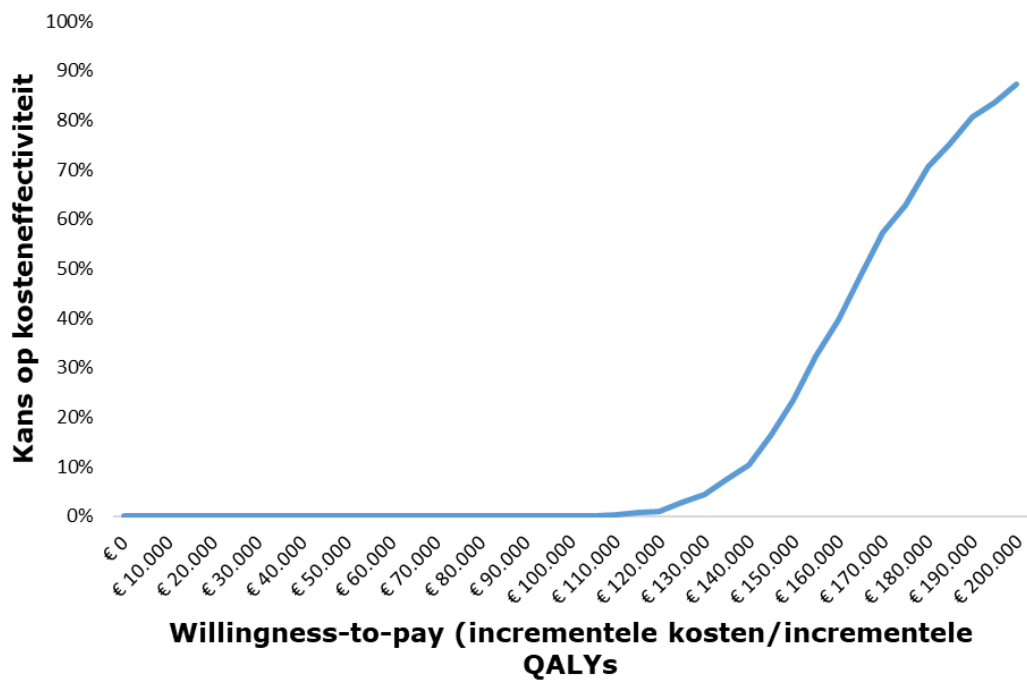
Figuur 17 **Aangepaste base-case**: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse (BSC), zoals gerapporteerd door het Zorginstituut

### 3.2.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Het Zorginstituut heeft enkel voor de vergelijking met BSC een CE plane en een CEAC kunnen reproducieren. Deze worden weergegeven in figuur 18 en 19. De kans dat exa-cel kosteneffectief is bij een referentiewaarde van €50.000 is 0%.



Figuur 18 **Aangepaste base-case**: CE plane (exa-cel versus BSC) zoals gerapporteerd door het Zorginstituut



Figuur 19 **Aangepaste base-case**: CEAC (exa-cel versus BSC) zoals gerapporteerd door het Zorginstituut

### 3.2.5.3 *Scenarioanalyses*

Voor de aangepaste base case zijn verschillende scenarioanalyses uitgevoerd om de invloed van de gemaakte keuzes op de ICER te onderzoeken. Het Zorginstituut heeft hiervoor een selectie gemaakt van scenario's die het meest relevant worden geacht. Aangezien de resultaten van de ingediende base case laten zien dat de tijdshorizon, de leeftijd en de duur van de ijzernormalisatie een grote invloed hebben op de ICER, is de invloed van deze parameters ook onderzocht voor de aangepaste base case. Daarnaast zijn het responsepercentage en de utiliteiten onderzocht. De resultaten van deze scenarioanalyses zijn gepresenteerd in tabel 25 en tabel 26.

De scenarioanalyses konden niet probabilistisch worden gemaakt.

Tabel 25. **Aangepaste base case:** Scenarioanalyses voor de vergelijking van exa-cel versus BSC

| Scenarioanalyse   | ΔLY         | ΔQALYs | ΔKosten     | ICER LY   | ICER QALY | Verskil met base-case |
|---|-------------|--------|-------------|-----------|-----------|-----------------------|
| 0 Base-case (deterministisch)   | 4,82        | 7,03   | € 1.184.901 | € 245.765 | € 168.646 | -                     |
| 1a Alternatieve tijdshorizon – duur van studie (3 jaar)                       | Gedomineerd |        |             |           |           |                       |
| 1b Alternatieve tijdshorizon – 50% van basisanalyse                           | 1,47        | 4,26   | € 1.206.337 | € 821.453 | € 283.262 | +68,0%                |
| 2a Leeftijd– 21,6 jaar (CLIMB THAL-111)                                       | 4,77        | 7,13   | € 1.165.906 | € 244.570 | € 163.549 | -3,0%                 |
| 2b Leeftijd – 25 jaar   | 4,78        | 7,09   | € 1.152.556 | € 240.980 | € 162.644 | -3,6%                 |
| 2c Leeftijd 30 jaar   | 4,84        | 6,98   | € 1.199.431 | € 247.720 | € 171.828 | +1,9%                 |
| 2d Leeftijd 35,6 jaar (gewogen gemiddelde)                                    | 4,95        | 6,77   | € 1.260.162 | € 254.778 | € 186.115 | +10,4%                |
| 3a IJzernormalisatieperiode - 4 jaar  | 4,74        | 6,88   | € 1.188.675 | € 250.734 | € 172.866 | +2,5%                 |
| 3b IJzernormalisatieperiode - 5 jaar  | 4,65        | 6,70   | € 1.193.053 | € 256.677 | € 178.012 | +5,6%                 |
| 4 Responspercentage exa-cel = 93,1% (DCO: april 2023)                         | 4,57        | 6,68   | € 1.213.412 | € 265.429 | € 181.701 | +7,7%                 |
| 6a Utiliteiten – o.b.v. vignetten studie                                      | 4,82        | 11,54  | € 1.184.901 | € 245.765 | € 102.707 | -39,1%                |
| 6b Utiliteiten – o.b.v. gemiddelde tussen vignettenstudie en klinische studie | 4,82        | 9,32   | € 1.184.901 | € 245.765 | € 127.089 | -24,6%                |
| 7 Gezondheidsperspectief  | 4,82        | 7,03   | €1.576.756  | €327.042  | €224.418  | +33,1%                |

Tabel 26. **Aangepaste base case:** Scenarioanalyses voor de vergelijking van exa-cel versus luspatercept+BSC

| Scenarioanalyse   | ΔLY         | ΔQALYs | ΔKosten     | ICER LY   | ICER QALY | Verskil met base-case |
|---|-------------|--------|-------------|-----------|-----------|-----------------------|
| 0 Base-case   | 4,52        | 6,55   | € 1.109.616 | € 245.673 | € 169.357 | -                     |
| 1a Alternatieve tijdshorizon – duur van studie (=3 jaar)                      | Gedomineerd |        |             |           |           |                       |
| 1b Alternatieve tijdshorizon – 50% van basisanalyse (=36 jaar)                | 1,34        | 3,88   | € 1.140.299 | € 854.148 | € 293.528 | +74,0%                |
| 2a Leeftijd– 21,6 jaar (CLIMB THAL-111)                                       | 4,49        | 6,64   | € 1.086.639 | € 241.832 | € 163.599 | -3,0%                 |
| 2b Leeftijd – 25 jaar   | 4,49        | 6,60   | € 1.077.723 | € 239.790 | € 163.171 | -3,2%                 |
| 2c Leeftijd 30 jaar   | 4,53        | 6,51   | € 1.123.568 | € 247.994 | € 172.579 | +2,3%                 |
| 2d Leeftijd 35,6 jaar (gewogen gemiddelde)                                    | 4,61        | 6,32   | € 1.185.210 | € 257.151 | € 187.492 | +11,2%                |
| 3a IJzernormalisatieperiode - 4 jaar  | 4,44        | 6,41   | € 1.113.167 | € 250.810 | € 173.642 | +3,0%                 |
| 3b IJzernormalisatieperiode - 5 jaar  | 4,35        | 6,25   | € 1.117.287 | € 256.961 | € 178.872 | +6,1%                 |
| 4 Responspercentage exa-cel = 93,1% (DCO: april 2023)                         | 4,27        | 6,20   | € 1.138.128 | € 266.735 | € 183.450 | +8,8%                 |
| 6a Utiliteiten – o.b.v. vignetten studie                                      | 4,52        | 11,08  | € 1.109.616 | € 245.673 | € 100.141 | -40,6%                |
| 6b Utiliteiten – o.b.v. gemiddelde tussen vignettenstudie en klinische studie | 4,52        | 8,45   | € 1.109.616 | € 245.673 | € 131.354 | -22,1%                |
| 7 Gezondheidsperspectief  | 4,52        | 6,55   | €1.469.271  | €325.302  | €224.250  | +33%                  |

#### 3.2.5.4 *Value of Information (VOI) analyse*

Het Zorginstituut kon in het model geen EVPI berekenen op basis van de nieuwe base-case, omdat deze functie niet in het model was ingebouwd.

## 4 Discussie en Conclusies

In het farmacotherapeutische rapport wordt geconcludeerd dat exa-cel een meerwaarde heeft ten opzichte van BSC met bloedtransfusies, ijzerchelatietherapie en luspatercept. De kwaliteit van bewijs is echter laag en het is onbekend hoe lang de transfusie-onafhankelijkheid van exa-cel aanhoudt (zie farmacotherapeutisch rapport). Het Zorginstituut heeft de registratiehouder tijdens de consultatie verzocht om deze onzekerheden mee te nemen in het farmaco-economische model. Het Zorginstituut is van mening dat de registratiehouder over het algemeen hier onvoldoende gehoor aan heeft gegeven. Het overgrote deel van de discussiepunten is onvoldoende geadresseerd door de registratiehouder. De meest belangrijke kritiekpunten worden hieronder genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen:

- **Utiliteiten:** De registratiehouder gaat in haar analyse uit van de utiliteiten zoals gemeten in een vignetten studie in plaats van de EQ-5D resultaten uit de CLIMB THAL-111 studie. Het gebruik van een vignetten studie wordt afgeraden door de richtlijn voor economische evaluaties en staat op plek 6/7 van de voorkeursvolgorde wanneer EQ-5D niet kan worden toegepast.<sup>[7]</sup> Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om de richtlijn voor economische evaluaties te volgen en de utiliteiten zoals gemeten in de studie op te nemen in de base-case analyse. De utiliteiten uit de vignettenstudie konden als scenario-analyse gepresenteerd worden. De registratiehouder heeft de base-case echter niet aangepast omdat de literatuur aangeeft dat de EQ-5D niet sensitief genoeg is voor TDT<sup>[8]</sup> en omdat de registratiehouder een baseline score van 0,88 klinisch onwaarschijnlijk acht. Daarnaast verwijst de registratiehouder naar een eerder pakketadvies van het Zorginstituut waarin is afgeweken van het gebruik van de EQ-5D in de base-case.<sup>[9]</sup> Het Zorginstituut merkt op dat er inderdaad kan worden afgeweken van het gebruik van de EQ-5D, mits er genoeg vertrouwen is in het alternatief, zoals een betrouwbare ziektespecifieke vragenlijst die in de klinische studie is afgenomen. Het Zorginstituut heeft, ondersteund door de WAR-CG, minder vertrouwen in de vignettenstudie. Vignettenstudies zijn subjectief van aard en sterk afhankelijk van de manier waarop de gezondheidstoestanden zijn geformuleerd en geïnterpreteerd. Daarnaast worden de gezondheidstoestanden niet beoordeeld door de patiënt zelf. Dit leidt tot verminderde validiteit en externe generaliseerbaarheid. Daarentegen is de EQ-5D wel een gevalideerd, gestandaardiseerd meetinstrument. Het gebruik van de EQ-5D heeft daarom dus de voorkeur boven het gebruik van de vignettenstudie. Het Zorginstituut blijft daarom bij het standpunt dat de EQ-5D waarden uit de studie in de base-case horen en de vignetten studie in een scenario.
- **Productiviteitskosten:** De registratiehouder heeft de productiviteitsverliezen gemodelleerd via de frictiekostenmethode voor patiënten die stoppen met werken en de *human capital* methode voor patiënten die door blijven werken, maar een verminderde productiviteit hebben. Doordat de richtlijn aanbeveelt om van de frictiekostenmethode uit te gaan<sup>[7]</sup>, heeft het Zorginstituut de registratiehouder verzocht om dit aan te passen. De *human capital* methode houdt namelijk geen rekening met de mogelijkheid dat verzuim planbaar is of patiënten afspraken maken met werkgevers om het werk aan te passen op hun aandoening. De registratiehouder heeft dit verzoek niet uitgevoerd. Binnen het model zijn op dit moment nog steeds verschillende aannames gedaan die het maatschappelijke productiviteitsverlies overschatten. Zo wordt aangenomen dat patiënten al vanaf hun 18<sup>e</sup> levensjaar volledig deelnemen aan de arbeidsmarkt, terwijl veel jongeren op deze leeftijd nog een opleiding volgen. Ook wordt aangenomen dat alle werkenden een fulltime dienstverband hebben, terwijl de patiëntenvereniging heeft aangegeven dat het grootste gedeelte parttime werkt. Bloedtransfusies zijn grotendeels planbaar en kunnen dus met de werkgever worden afgestemd. Hoewel patiënten rond de transfusie vaak vermoeid zijn en daarom een verminderde productiviteit hebben of zich ziek melden, verwacht het Zorginstituut dat ook dit op den duur kan worden opgelost met werkafspraken. Daarnaast gaat de registratiehouder uit van een hoog percentage patiënten die werkzaam zijn, terwijl uit een Europese cohortstudie blijkt dat 51,3% van

de patiënten een betaalde baan heeft.<sup>[10]</sup> Het Zorginstituut erkent dat patiënten met transfusie-afhankelijke thalassemie extra belasting ervaren in vergelijking met transfusie-onafhankelijke patiënten en daardoor beperkte inzet hebben op de arbeidsmarkt. Echter, de omvang van het productiviteitsverlies wordt nu overschat.

Er is sprake van vertekeningen (bias) bij de volgende aspecten in het model:

- Leeftijd: De leeftijd van 21,6 jaar die is toegepast in het model is niet representatief voor de Nederlandse klinische praktijk. In de CLIMB THAL-111 studie werden patiënten van 35 jaar of ouder niet geïncludeerd en was 31% van de patiënten uit het geanalyseerde PES-cohort adolescent (12 tot 18 jaar). In Nederland zullen bijna alle adolescenten TDT-patiënten in Nederland een HSCT ondergaan, waardoor waarschijnlijk weinig patiënten jonger dan 18 in Nederland met exa-cel worden behandeld. Nederlandse klinische experts schatten daarnaast in dat 30% tot 40% van de Nederlandse patiëntenpopulatie ouder is dan 35 jaar. Ervan uitgaande dat patiënten tot de leeftijd van 70 jaar behandeld kunnen worden met een stamceltransplantatie, ligt de gemiddelde leeftijd dan op 35,6 jaar ( $35\% \cdot (35+70) + 65\% \cdot (18+35)$ ). Dit gewogen gemiddelde geeft echter waarschijnlijk een overschatting vanwege de klinische rationale dat oudere patiënten over het algemeen niet fit genoeg zullen zijn voor een behandeling met exa-cel. Het Zorginstituut verwacht dat de daadwerkelijke gemiddelde leeftijd tussen de leeftijd zoals gerapporteerd in de studie en de bovenstaande berekende leeftijd zal liggen.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij de volgende aspecten in het model:

- Responsepercentage exa-cel: De registratiehouder nam aan dat 100% van de patiënten die exa-cel krijgen toegediend, tijdens de gehele modelsimulatie in de transfusievrije gezondheidstoestand verblijven. Het Zorginstituut merkt echter op dat in de CLIMB THAL-111 studie 93% van de patiënten in het PES cohort transfusie-onafhankelijk waren (data cutoff van april 2023). Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om in de base-case van dit percentage uit te gaan in plaats van 100%. Daarnaast diende het percentage van 93% gevarieerd te worden in scenario-analyses. De registratiehouder heeft het responsepercentage op basis van de klinische studie enkel toegepast in een scenarioanalyse en niet in de base-case. Daarbij maakt de registratiehouder geen gebruik van de data cutoff van april 2023 maar van nieuw beschikbare studiedata met een data cutoff uit februari 2025. Op basis van deze data cut off hebben 53 van de 54 patiënten TI12 bereikt (98,1%).<sup>[4]</sup> De registratiehouder heeft de beschikbaarheid van nieuwe follow-up data kenbaar gemaakt na consultatie. Het Zorginstituut merkt op dat het aangenomen responsepercentage van 100% niet overeenkomt met de klinische studie. De registratiehouder had in de base-case het responsepercentage van 98,1% moeten toepassen. Ondanks dat de registratiehouder de beschikbaarheid van recentere follow-up informatie pas laat in het beoordelingsproces bij het Zorginstituut bekend heeft gemaakt en dit analysemoment niet vooraf gespecificeerd lijkt te zijn, hecht het Zorginstituut vanwege de onzekerheid van het blijvende effect van exa-cel veel waarde aan een bijna twee keer zo lange follow-up ten opzichte van de data cut-off van april 2023 (20,4 maanden vs 38,1 maanden). Het Zorginstituut is daarom van mening dat in de base-case analyse het responsepercentage gebaseerd dient te zijn op de meest recentere studieresultaten.
- Duur en effect van exa-cel op de normalisatie van de ijzer concentraties: In de CLIMB THAL-111 werd het ijzerniveau op baseline gemeten. Het Zorginstituut heeft aan de registratiehouder gevraagd waarom deze waarden niet zijn gebruikt in plaats van de nu toegepaste Engelse cohortstudie.<sup>[11]</sup> De registratiehouder heeft aangegeven dat hoog hepatisch ijzer of hoog T2\* redenen voor exclusie waren in de CLIMB THAL-111 en daarom de verdeling zoals waargenomen in de klinische praktijk in het Verenigd Koninkrijk werden gebruikt in het model. Deze verdeling werd door de klinische experts als representatief voor de Nederlandse praktijk beschouwd. Indien het ijzerniveau bij Nederlandse TDT patiënten hoger ligt dan in de klinische studie, vraagt het Zorginstituut zich af of dit geen effect heeft op de normalisatie van de ijzerwaarden na toediening van exa-cel. Het kan namelijk zijn dat dit langer duurt dan nu in de studie wordt gezien. Daarnaast is in de CLIMB THAL-111 studie nog niet gemeten dat het ijzerniveau van patiënten daalt naar een volledig normaal niveau. Het Zorginstituut verzocht de

registratiehouder om in de base-case uit te gaan dat bij 50% van de patiënten het ijzerniveau was genormaliseerd na 36 maanden, wat overeenkomt met de CLIMB THAL-111 data cutoff van april 2023. De registratiehouder heeft de base-case niet aangepast, maar dit enkel toegepast in een scenarioanalyse. In dit scenario heeft de registratiehouder ook gebruik gemaakt van de nieuw beschikbare studiedata (data cutoff februari 2025). Op dit tijdstip was bij 67,9% van de patiënten het ijzerniveau genormaliseerd. De mediane follow-up bedroeg toen 38 maanden. De registratiehouder heeft scenario-analyses toegevoegd waarbij de tijdsduur waarin de patiënten normale ijzerconcentraties bereiken gevarieerd wordt met 36, 48, en 60 maanden en waarbij het percentage van 67,9% wordt toegepast. Het Zorginstituut oordeelt dat de registratiehouder het effect op de ijzerconcentraties uit de studie in de base-case had moeten toepassen.

- Mantelzorgkosten: De mantelzorgbehoefte voor patiënten die luspatercept of BSC krijgen heeft de registratiehouder gebaseerd op het pakketadvies van beti-cel. Echter heeft de registratiehouder niet de juiste uren uit het pakketadvies overgenomen. In het pakketadvies van beti-cel gaat het Zorginstituut namelijk uit van 250 mantelzorguren per jaar voor volwassenen in plaats van 561 uur (alleen voor adolescenten). Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om dit aan te passen, aangezien voornamelijk volwassen patiënten in aanmerking komen voor exa-cel. De registratiehouder geeft aan dat ze het aantal uren mantelzorg aan klinische experts hebben voorgelegd en daarom in de base-case uitgaan van 561 uur. In een scenario passen ze de mantelzorgbehoefte aan naar 250 uur. Het Zorginstituut merkt op dat in de notulen van de expert consultatie staat beschreven dat de experts meegaan met de inschatting van het beti-cel advies. Dit zou dus betekenen dat ze voor volwassenen een mantelzorgbehoefte van 250 uur per jaar representatief vinden. Het toepassen van 561 uur mantelzorg voor volwassenen in het model is dus niet juist.
- Maandelijkse stopkans op behandeling met luspatercept: De registratiehouder geeft in het dossier aan te veronderstellen dat 78,1% van de patiënten na jaar 1 stopt met luspatercept behandeling. Echter, de registratiehouder rekent in het model de maandelijkse stopkans incorrect door waardoor na 1 jaar 45% levenslang op luspatercept blijven. Dit leidt tot een overschatting van de kosten van luspatercept. Het Zorginstituut is van mening dat dit onjuist is.

Er is bij de volgende aspecten een gebrek aan bewijs:

- De registratiehouder heeft een enkelarmige studie (CLIMB THAL-111) uitgevoerd om de effectiviteit en veiligheid van exa-cel te onderzoeken. Ondanks dat het ethisch niet verantwoord was om een gerandomiseerde studie uit te voeren, brengt dit onderzoeksdesign veel onzekerheden met zich mee. Zonder controlegroep is het lastig om de grootte van het relatieve effect te bepalen, er kan sprake zijn van selectiebias, en het is lastig om bepaalde effecten te relateren aan de interventie door een gebrek aan een directe controlegroep (confounding). Deze onzekerheden kunnen echter niet worden weggelaten door aanpassing van het farmaco-economische model.
- De registratiehouder heeft een aantal belangrijke uitkomstmaten in het model, zoals de kans op het krijgen van complicaties door een hoog ijzergehalte en mortaliteit, gemodelleerd op (verouderd) indirect bewijs. Algehele overleving en het risico op complicaties waren namelijk geen uitkomstmaten in de CLIMB THAL-111 studie omdat de follow-up duur kort was en patiënten met TDT over het algemeen een goede overleving hebben. Het Zorginstituut stelt echter vast dat – zelfs met een beter onderbouwde schatting van deze risico's – er een aanzienlijke onzekerheid in de analyse blijft bestaan. Er zijn namelijk geen directe studieresultaten die aantonen dat exa-cel het risico op complicaties verlaagt of de overleving verbetert. De levensverwachting (gemiddelde overleving) van BSC en luspatercept is in het model circa 60 jaar voor beide, tegenover 73 jaar voor exa-cel (undiscounted). De registratiehouder heeft dit aan klinische experts voorgelegd. Zij onderbouwen met literatuur dat patiënten die regelmatige bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie ontvangen 60 jaar worden een conservatieve inschatting is. De onzekerheid rondom overleving bij patiënten die behandeld worden met bloedtransfusies wordt hierdoor afgezwakt. De beroepsgroep heeft aangegeven dat de overleving afhankelijk is van het goed toepassen van

ijzerchelatietherapie. De beroepsgroep schatte de overleving op 65-70 jaar bij patiënten waarbij goede ijzerchelatietherapie wordt toegepast. Het Zorginstituut blijft onzeker over het correct toepassen van een verhoogd mortaliteitsrisico voor complicaties en voor patiënten met TDT in het algemeen. De registratiehouder heeft deze onzekerheid niet in kaart gebracht zoals verzocht door het Zorginstituut.

- Door de korte follow-up duur van de studie (mediaan 20,4 maanden bij data cutoff april 2023 en 38 maanden data cutoff februari 2025), is het Zorginstituut onzeker over de levenslange genezingsaanne. Op dit moment wordt aangenomen dat alle patiënten die transfusie-onafhankelijk worden, dat voor de rest van hun leven blijven. In het model is een tijdshorizon toegepast van 79 jaar. Dit betekent dat in ieder geval 75 jaar in het model uit geëxtrapoleerde data bestaat. Het Zorginstituut acht het noodzakelijk dat er gevarieerd wordt in de genezingsaanne. Daarom is aan de registratiehouder gevraagd om inzichtelijk te maken wat de invloed is op de resultaten als een deel van de patiënten na 10, 20 of 30 jaar terugvallen. De registratiehouder heeft aangegeven dat op basis van het werkingsmechanisme van exa-cel er geen biologische plausibiliteit bestaat om aan te nemen dat het effect van exa-cel in de toekomst teruggedraaid zou worden. De aanpassing op gen-niveau die bereikt wordt met de CRISPR/Cas9 is volgens de registratiehouder onomkeerbaar. Daarnaast refereert de registratiehouder naar de NICE TA1003 beoordeling, waarin klinische experts verwachten dat een aanhoudend effect voor twee jaar suggereert dat het effect ook behouden zal blijven op de lange termijn. De registratiehouder heeft dus geen scenarioanalyses toegepast waarin eventuele terugval meegenomen wordt. Het Zorginstituut bekritiseert de registratiehouder op het niet aanleveren van de gevraagde analyses.

## Conclusie

Het Zorginstituut is van mening dat meerdere gebruikte inputparameters in de ingediende base-case niet realistisch zijn. Dit levert door de hierboven genoemde kritiekpunten een overschatting in het incrementele effect en een onderschatting in de incrementele kosten op. Hoewel deze kritiekpunten tijdens de consultatie aan bod zijn gekomen, heeft de registratiehouder ervoor gekozen om de base-case ongewijzigd te laten. Het Zorginstituut is zeer kritisch op het niet aanleveren van een gewijzigde base-case en de summiere onderbouwing die hiervoor is gegeven. Het Zorginstituut concludeert dan ook dat de farmaco-economische analyse zoals de registratiehouder heeft ingediend onvoldoende basis biedt voor besluitvorming. De onderliggende modelstructuur is echter wel geschikt om bijstelling van de inputparameters mogelijk te maken. Omdat de inputparameters relatief makkelijk zijn aan te passen, heeft het Zorginstituut ervoor gekozen om de base-case zelf aan te passen, zodat een analyse ontstaat die wel voldoende basis biedt voor besluitvorming. Hieronder worden deze wijzigingen beschreven:

- Duur en effect van exa-cel op normalisatie van de ijzerconcentraties: Zoals eerder genoemd, leiden de door de registratiehouder aangenomen inputparameters voor de duur en het effect van exa-cel op de normalisatie van de ijzerconcentraties tot een te optimistische schatting van het effect van exa-cel behandeling. In de base case analyse is gebruik gemaakt van de meest recente studieresultaten van de CLIMB THAL-111 (DCO: februari 2025). Hierbij normaliseren de ijzerconcentraties in 67,9% van de patiënten op 38 maanden. De overige 32,1% behaalt op dat tijdstip een lager ijzerniveau, wat wordt gezien als verbetering.
- Responsepercentage exa-cel: Het responsepercentage is gebaseerd op de klinische studieresultaten uit de CLIMB THAL-111 studie. Het behandelingspercentage van 98,1% uit de meest recente studieresultaten met een follow-up van 38,1 maanden dient daarbij in de base case gehanteerd te worden.
- Leeftijd: de door de registratiehouder gehanteerde leeftijd van 21,6 jaar bij de start van de behandeling komt niet overeen met de Nederlandse praktijk. Het Zorginstituut gaat in de base-case uit van een gemiddelde leeftijd van 28,6 jaar. Dit is een gemiddelde van de leeftijdsberekening op basis van klinische expert input (35,6 jaar - overschatting) en de leeftijd uit de studie (21,6 jaar - onderschatting).
- Utiliteiten: in de base-case dienen de utiliteiten per gezondheidstoestand gebaseerd te zijn op de EQ-5D gegevens uit de klinische studie. Dit betreffen 0,91 voor transfusie-onafhankelijk, 0,895 voor transfusie reductie en 0,88 voor transfusie-afhankelijk.

- Productiviteitskosten: De gehanteerde inputparameters voor het berekenen van de productiviteitsverliezen leiden tot een overschatting van de productiviteitskosten. Het Zorginstituut heeft de volgende inputparameters daarop aangepast:
  - Het percentage werkenden in de transfusie-afhankelijke gezondheidsstaat is aangepast naar 51,3%.
  - Het gemiddelde aantal gewerkte uren per week is 28 uur.
  - De toetredingsleeftijd voor arbeidsparticipatie is aangepast naar 25 jaar.
- Mantelzorgkosten: Het aantal mantelzorguren is aangepast naar 250 uur per jaar, wat een correcte overname is van het beti-cel pakketadvies.
- Maandelijks stopkans op behandeling met luspatercept: De registratiehouder rekent in het model met een foutieve berekening om de jaarlijkse stopkans aan te passen naar een maandelijks stopkans voor behandeling met luspatercept. Het Zorginstituut heeft de base-case aangepast waardoor jaarlijks 21,4% op behandeling met luspatercept zit in plaats van 45%.

Het is belangrijk om te vermelden dat na een aanpaste base-case, er nog steeds onzekerheid bestaat over de intra-patiëntvergelijking, het lange termijn genezings-effect van exa-cel en complicaties die kunnen optreden in de toekomst.

### **Eindconclusie**

De registratiehouder rapporteert een ICER van €59.960 per gewonnen QALY ten opzichte van BSC en €46.467/QALY ten opzichte van luspatercept + BSC. Het Zorginstituut concludeert dat de modelstructuur voldoende is, maar de base-case zoals door de registratiehouder is ingediend niet realistisch is. Naar oordeel van het Zorginstituut dienen andere aannames voor het schatten van de effecten en kosten van exa-cel als uitgangspunt genomen te worden. Dit betreffen de aannames omtrent de leeftijd van de patiënt, het effect op normalisatie van ijzerconcentraties, de utiliteiten, productiviteitskosten, en mantelzorgkosten. De door het Zorginstituut berekende base case analyse resulteren in een probabilistische ICER van €167.953 per gewonnen QALY ten opzichte van BSC en €168.667 per gewonnen QALY ten opzichte van BSC+luspatercept. De gewogen ICER bedraagt €168.103 per gewonnen QALY. Op basis van de gewogen ICER moet de prijs van exa-cel ten opzichte van BSC en BSC+luspatercept met 43% dalen om ervoor te zorgen dat de ICER onder de referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY valt.

## 5 Referenties

1. EPAR exagamglogene autotemcel. 2024. via [https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_nl.pdf).
2. ClinicalTrials.gov (2021). A Long-term Follow-up Study in Participants Who Received CTX001. Retrieved 13-01-2025, from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04208529>.
3. Locatelli F, Lang P, Wall D, et al. Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. N Engl J Med 2024; 390: 1663-76. via 10.1056/NEJMoa2309673.
4. Locatelli F, Lang P, Meisel R, et al. DURABLE CLINICAL BENEFITS AND IMPROVEMENT OF TISSUE IRON OVERLOAD WITH EXAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL FOR TRANSFUSION-DEPENDENT THALASSEMIA. European Hematology Association 2025. Milan, 2025.
5. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. N Engl J Med 2020; 382: 1219-31. via 10.1056/NEJMoa1910182.
6. Nederlandse Vereniging voor Hematologie LWvHB (2023). Thalassemie, richtlijninformatie. from <https://publicatie.hematologienederland.nl/richtlijnen/thalassemie/>.
7. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg (versie 2024). 2024. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2024/01/16/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg>.
8. Boateng-Kuffour A, Skrobanski H, Drahos J, et al. Appropriateness of the EQ-5D-5L in capturing health-related quality of life in individuals with transfusion-dependent beta-thalassemia: a mixed methods study. Health Qual Life Outcomes 2024; 22: 54. via 10.1186/s12955-024-02265-8.
9. Advies - vergoed CGRP-remmers erenumab (Aimovig®), fremanezumab (AJOVY®) en galcanezumab (Emgality®) voor de behandeling van chronische migraine. 2021. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/09/17/qvs-advies-cgrp-remmers>.
10. Drahos J, Boateng-Kuffour A, Calvert M, et al. Health-related quality of life and economic impacts in adults with transfusion-dependent beta-thalassemia: findings from a prospective longitudinal real-world study. Qual Life Res 2025 via 10.1007/s11136-025-03961-8.
11. Shah F, Telfer P, Velangi M, et al. Routine management, healthcare resource use and patient and carer-reported outcomes of patients with transfusion-dependent beta-thalassaemia in the United Kingdom: A mixed methods observational study. EJHaem 2021; 2: 738-49. via 10.1002/jha2.282.
12. ZIN (2025). Aantal gebruikers 2019-2023 ZIN voor ATC-subgroep B03XA06: Luspatercept. Retrieved 09-01-2025, from [https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=d&label=00-totaal&tabel=B\\_02-indi&geg=gebr&item=B03XA06](https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=d&label=00-totaal&tabel=B_02-indi&geg=gebr&item=B03XA06).
13. Jobanputra M, Paramore C, Laird SG, et al. Co-morbidities and mortality associated with transfusion-dependent beta-thalassaemia in patients in England: a 10-year retrospective cohort analysis. Br J Haematol 2020; 191: 897-905. via 10.1111/bjh.17091.
14. Origa R. Beta-Thalassemia. Genet Med 2017; 19: 609-19. via 10.1038/gim.2016.173.
15. Bain BJ. The bone marrow aspirate of healthy subjects. Br J Haematol 1996; 94: 206-9. via 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1786.x.
16. Vertex. Exa-cel efficacy and safety update 16 april 2023. Data on File. 2023 via
17. . !!! INVALID CITATION !!! [8] via
18. Pakketadvies sluisgeneesmiddel betibeglogene autotemcel (Zynteglo) voor de behandeling van een vorm van erfelijke bloedarmoede. 2021. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/07/21/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-betibeglogene-autotemcel-zynteglo>.
19. Hoenderboom BM, van Bergen J, Dukers-Muijers N, et al. Pregnancies and Time to Pregnancy in Women With and Without a Previous Chlamydia trachomatis Infection. Sex Transm Dis 2020; 47: 739-47. via 10.1097/OLQ.0000000000001247.
20. Van der Avoort IA, Van Golde RJ, Tuerlings JH, et al. Underestimation of subfertility among relatives when using a family history: taboo bias. J Androl 2003; 24: 285-8. via 10.1002/j.1939-4640.2003.tb02674.x.

21. Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al. Prediction of cardiac complications for thalassemia major in the widespread cardiac magnetic resonance era: a prospective multicentre study by a multi-parametric approach. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 299-309. via 10.1093/ehjci/jex012.
22. Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 17-21. via 10.1182/blood.v100.1.17.
23. Hippisley-Cox J and Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009; 339: b4229. via 10.1136/bmj.b4229.
24. Vertex. US and UK TDT Burden of Illness study - survival estimates and complication prevalence. Data on File 2023 via
25. Ang AL, Tzoulis P, Prescott E, et al. History of myocardial iron loading is a strong risk factor for diabetes mellitus and hypogonadism in adults with beta thalassemia major. *Eur J Haematol* 2014; 92: 229-36. via 10.1111/ejh.12224.
26. Delea TE, Edelsberg J, Sofrygin O, et al. Consequences and costs of noncompliance with iron chelation therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review. *Transfusion* 2007; 47: 1919-29. via 10.1111/j.1537-2995.2007.01416.x.
27. Gabutti V and Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol* 1996; 95: 26-36. via 10.1159/000203853.
28. Heald A, Stedman M, Robinson A, et al. Mortality Rate Associated with Diabetes: Outcomes From a General Practice Level Analysis in England Using the Royal College of General Practitioners (RCGP) Database Indicate Stability Over a 15 Year Period. *Diabetes Ther* 2022; 13: 505-16. via 10.1007/s13300-022-01215-1.
29. Matza LS, Paramore LC, Stewart KD, et al. Health state utilities associated with treatment for transfusion-dependent beta-thalassemia. *Eur J Health Econ* 2020; 21: 397-407. via 10.1007/s10198-019-01136-0.
30. Ara R and Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 2010; 13: 509-18. via 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
31. Sawka AM, Boulos P, Beattie K, et al. Do hip protectors decrease the risk of hip fracture in institutional and community-dwelling elderly? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1461-74. via 10.1007/s00198-005-1932-2.
32. Krol M, Nap A, Michels R, et al. Health state utilities for infertility and subfertility. *Reprod Health* 2019; 16: 47. via 10.1186/s12978-019-0706-9.
33. O'Brien SH and Hankins JS. Decision analysis of treatment strategies in children with severe sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 873-8. via 10.1097/MPH.0b013e3181b83cab.
34. Li N, Drahos J, Boateng-Kuffour A, et al. Health-Related Quality of Life and Disease Impacts in Adults with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia: Preliminary Results from the Global Longitudinal Survey. *Blood* 2022; 140: 10869-70. via <https://doi.org/10.1182/blood-2022-162380>.
35. Zorginstituut Nederland. Plerixafor. from .
36. NICE. Betibeglogene autotemcel for treating transfusion-dependent beta-thalassaemia [ID968] 2021.
37. IQVIA. Kosten labwaarden - SHO. Data on File 2024 via
38. Karnon J, Tolley K, Vieira J, et al. Lifetime cost-utility analyses of deferasirox in beta-thalassaemia patients with chronic iron overload: a UK perspective. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 805-15. via 10.1007/s40261-012-0008-2.
39. Zorginstituut Nederland. Kostenhandleiding: methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg 2024.
40. Ivergard M SA, Hernlund E, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. . Epidemiology and Economic Burden of Osteoporosis in UK. *Arch Osteoporos* 2013; 8: 212-8. via
41. Amsterdam UMC (2024, 11-04-2024). Tarieven en betaling van uw behandeling bij Voortplantingskunde. Retrieved 14-10-2024, from <https://www.amsterdamumc.nl/nl/patienteninformatie/tarieven-en-betaling-van-uw-behandeling-bij-voortplantingsgeneeskunde.htm>.

42. Nederlandse Zorgautoriteit. DBC-zorgproduct 990040003, Ziekenhuisopname i.v.m. palliatieve zorg. Retrieved 03-04-2023, 2023, from <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/990040003?>
43. Erasmus MC. Passantenprijslijst 2024 2024.
44. Nederlandse Zorgautoriteit. DBC-zorgproduct 990040007, meer dan 2 consulten/consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg. Retrieved 03-04-2023, 2023, from <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/990040007?>
45. Nederlandse Zorgautoriteit. DBC-zorgproduct 990040009, 1 of 2 consulten/consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg. Retrieved 03-04-2023, 2023, from <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/990040009?>
46. iMTA (2023). PAID 3.0 tool. from <https://www.imta.nl/tools/paid/>.
47. Centraal Bureau voor de Statistiek (2023). Hoeveel werken mannen meer dan vrouwen? . .
48. Belastingdienst (2023). Wanneer bereikt u de AOW-leeftijd? . from [https://www.belastingdienst.nl/wps/wcm/connect/bldcontentnl/belastingdienst/prive/werk\\_en\\_inkomen/pensioen\\_en\\_andere\\_uitkeringen/wanneer\\_bereikt\\_u\\_de\\_aow\\_leeftijd/wanneer\\_bereikt\\_u\\_de\\_aow\\_leeftijd](https://www.belastingdienst.nl/wps/wcm/connect/bldcontentnl/belastingdienst/prive/werk_en_inkomen/pensioen_en_andere_uitkeringen/wanneer_bereikt_u_de_aow_leeftijd/wanneer_bereikt_u_de_aow_leeftijd).

# Bijlage 1: Klinische studies

| Eerste auteur, jaar van publicatie     | Type onderzoek, bewijsklasse, follow-upduur   | Aantal patiënten                            | Patiëntkenmerken  | Interventie en vergelijkende behandeling                                   | Relevante uitkomstmaten  |
|--|---|---|---|--|--|
| <b>CLIMB THAL-111</b> (Locatelli 2022) | Enkelarmige, open-label, multicenter fase 1/2/3-studie<br><br>Mediane follow-upduur: 20,4 maanden | N=52  | Patiënten van 12 tot 35 jaar met TDT voor wie een HSCT geschikt | exa-cel t.o.v. best ondersteunende zorg                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transfusie-onafhankelijkheid</li> <li>- IJzerbelasting en ICT</li> <li>- Kwaliteit van leven</li> <li>- HbF-niveaus</li> <li>- Veiligheid</li> </ul>  |
| <b>CLIMB-131</b>                       | Langetermijnstudie van CLIMB THAL-111<br><br>Follow-upduur: 15 jaar                               | N=8 (TDT)                                   | Patiënten die CLIMB THAL-111 (of CLIMB SCD-121) voltooiden.     | Opvolging op lange termijn   | Veiligheid en werkzaamheid op lange termijn  |
| <b>BELIEVE</b> (Cappellini 2020)       | Gerandomiseerde, dubbelblinde, fase-III-studie<br><br>Follow-upduur: minimaal 48 weken            | N=224 (luspatercept)<br><br>N=112 (placebo) |   | luspatercept t.o.v. placebo, beide toegevoegd aan best ondersteunende zorg | Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met een afname van de transfusielast van ten minste 33% t.o.v. baseline gedurende week 13 t/m 24 en een afname van ten minste 2 eenheden rode bloedcellen gedurende deze 12 weken. Andere eindpunten waren afnames in transfusielast gedurende enig interval van 12 weken en resultaten van ijzerstudies. |

Exa-cel, exagamglogene autotemcel; HbF, foetaal hemoglobine; HSCT, hematopoëtische stamceltransplantatie; ICT, ijzerchelatietherapie; TDT, transfusie-afhankelijke bètathalassemie

# Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse

Tabel 27 Parameters en inputwaarden gehanteerd in de deterministische gevoeligheidsanalyses voor exa-cel vs. BSC

| Parameter  | Basisanalyse                   | Grenzen |         |
|--|--------------------------------|---------|---------|
| <b>Demografische karakteristieken</b>  |                                |         |         |
| Leeftijd (jaar)  | 21,6                           | 19,7    | 23,5    |
| Gewichtsratio (algehele populatie vs. patiënten)   | 0,70                           | 0,60    | 0,80    |
| Geslacht (vrouw)   | 50,0%                          | 40,0%   | 60,0%   |
| <b>Baselinekarakteristieken (allemaal op baseline)</b>                                     |                                |         |         |
| Patiënten met gemiddeld/hog serum ferritine  | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Patiënten met gemiddeld/hog cardiale T2* concentratie                                      | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Patiënten met gemiddeld/hog hepatische ijzerconcentratie                                   | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Patiënten met gediagnosticeerde onvruchtbaarheid   | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Aantal bloedtransfusies per jaar   | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| <b>Werkzaamheid</b>  |                                |         |         |
| Duur behandelfase – exa-cel (maanden)  | 12,0                           | 10,0    | 14,0    |
| Duur ijzernormalisatie (maanden)   | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Vroegtijdig stoppen met behandeling – exa-cel  | 5,1%                           | 3,3%    | 7,3%    |
| <b>Risico's op complicaties en andere aandoeningen</b>                                     |                                |         |         |
| Jaarlijks risico op cardiale complicaties, geassocieerd met cardiaal T2* concentratie      | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Jaarlijks risico op hepatische complicaties, geassocieerd met hepatische ijzerconcentratie | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Jaarlijks risico op osteoporose, geassocieerd met transfusiestatus.                        | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Verhoogd risico op onvruchtbaarheid, transplantatie-gerelateerde behandeling               | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| <b>Behandeling gerelateerde kosten</b>   |                                |         |         |
| Kosten van volledige mobilisatie   | €16.015                        | €12.812 | €19.218 |
| Kosten van volledige myeloablatie  | €4.705                         | €3.764  | €5.647  |

|   |                                |         |         |
|---|--------------------------------|---------|---------|
| Kosten voor ziekenhuisopname voor procedure - exa-cel   | €32.504                        | €26.003 | €39.005 |
| Maandelijks kosten voor monitoring na transplantatie    | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Kosten van bloedtransfusie                              | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Kosten van ijzerchelatietherapie                        | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Kosten van bloedafname, per keer                        | €18,82                         | €15,06  | €22,58  |
| Maandelijks kosten terugkerende bijwerkingen - BSC      | €3,05                          | €2,44   | €3,66   |
| <b>Kosten van complicaties en andere aandoeningen</b>   |                                |         |         |
| Maandelijks kosten cardiale complicaties                | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Maandelijks kosten hepatische complicaties              | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Maandelijks kosten osteoporose                          | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Maandelijks kosten diabetes                             | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Maandelijks kosten hypogonadisme                        | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Eenmalige kosten behoud van vruchtbaarheid              | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| Maandelijks kosten behoud van vruchtbaarheid            | Meerdere variabelen gevarieerd |         |         |
| <b>Kosten van ziekte monitoring en terminale zorg</b>   |                                |         |         |
| Maandelijks kosten van monitoring – TI                  | €22,84                         | €18,27  | €27,40  |
| Maandelijks kosten van monitoring – TD                  | €106,90                        | €85,52  | €128,28 |
| Eenmalige kosten terminale zorg                         | €1.036                         | €828    | €1.243  |
| <b>Maatschappelijke kosten</b>                          |                                |         |         |
| Reiskosten – TI   | €3,38                          | €2,70   | €4,05   |
| Reiskosten - TD   | €41,65                         | €33,32  | €49,98  |
| Productiviteitsverlies – TI                             | €0                             | €0      | €0      |
| Productiviteitsverlies - TD                             | €1.995                         | €1.596  | €2.395  |
| <b>Utiliteiten en disutiliteiten</b>                    |                                |         |         |
| Utiliteit TI  | 0,93                           | 0,91    | 0,95    |
| Utiliteit TD  | 0,73                           | 0,70    | 0,75    |
| Disutiliteit – behandeling exa-cel – transplantatiejaar | -0,11                          | -0,13   | -0,09   |
| Disutiliteit cardiale complicaties                      | -0,15                          | -0,18   | -0,12   |
| Disutiliteit hepatische complicaties                    | -0,15                          | -0,18   | -0,12   |
| Disutiliteit osteoporose                                | -0,08                          | -0,11   | -0,05   |

|  |       |       |       |
|--|-------|-------|-------|
| Disutiliteit diabetes                                      | -0,08 | -0,12 | -0,05 |
| Disutiliteit hypogonadisme                                 | -0,15 | -0,18 | -0,12 |
| Disutiliteit onvruchtbaarheid                              | -0,06 | -0,06 | -0,05 |
| Disutiliteit falen van innesteling in transplantatiejaar   | -0,40 | -0,48 | -0,32 |
| Disutiliteit orale ijzerchelatietherapie                   | 0,00  | 0,00  | 0,00  |
| Disutiliteit subcutane ijzerchelatietherapie               | -0,20 | -0,24 | -0,16 |
| <b>Mortaliteit</b>   |       |       |       |
| Directe mortaliteit – transplantatie-gerelateerd – exa-cel | 2,0%  | 1,6%  | 2,4%  |
| Directe mortaliteit – falen van innesteling – exa-cel      | 10,0% | 8,0%  | 12,0% |
| SMR – TI   | 1,25  | 1,0   | 1,5   |
| SMR – TD   | 3,9   | 3,1   | 4,7   |
| Mortaliteitsrisico – cardiale complicaties                 | 5,0%  | 0,2%  | 17,2% |
| SMR – Diabetes   | 1,5   | 1,2   | 1,8   |
| SMR – Hepatische complicaties                              | 1,5   | 1,2   | 1,8   |

Tabel 28. Parameters en inputwaarden gehanteerd in de deterministische gevoeligheidsanalyses voor exa-cel vs. luspatercept.

| Parameter  | Basisanalyse                   | Grenzen    |            |
|--|--------------------------------|------------|------------|
| <b>Demografische karakteristieken</b>  |                                |            |            |
| Leeftijd (jaar)  | 21,6                           | 19,7       | 23,5       |
| Gewichtsratio (algehele populatie vs. patiënten)   | 0,70                           | 0,60       | 0,80       |
| Geslacht (vrouw)   | 50,0%                          | 40,0%      | 60,0%      |
| <b>Baselinekarakteristieken (allemaal op baseline)</b>                                     |                                |            |            |
| Patiënten met gemiddeld/hoog serum ferritine   | Meerdere variabelen gevarieerd |            |            |
| Patiënten met gemiddeld/hoog cardiale T2* concentratie                                     | Meerdere variabelen gevarieerd |            |            |
| Patiënten met gemiddeld/hoog hepatische ijzerconcentratie                                  | Meerdere variabelen gevarieerd |            |            |
| Patiënten met gediagnosticeerde onvruchtbaarheid   | Meerdere variabelen gevarieerd |            |            |
| Aantal bloedtransfusies per jaar   | Meerdere variabelen gevarieerd |            |            |
| <b>Werkzaamheid</b>  |                                |            |            |
| Transfusie-reductie na luspatercept  | 21,4%                          | 16,1%      | 26,8%      |
| Reductie van bloedtransfusies na luspatercept  | 45,1%                          | 38,7%      | 51,6%      |
| Duur behandelfase – exa-cel (maanden)  | 12,0                           | 10,0       | 14,0       |
| Duur responsfase – luspatercept (maanden)  | 6,0                            | 5,0        | 7,0        |
| Duur ijzernormalisatie (maanden)   | Meerdere variabelen gevarieerd |            |            |
| Vroegtijdig stoppen met behandeling – exa-cel  | 5,1%                           | 3,3%       | 7,3%       |
| Vroegtijdig stoppen met behandeling – luspatercept   | 78,6%                          | 75,4%      | 81,6%%     |
| <b>Risico's op complicaties en andere aandoeningen</b>                                     |                                |            |            |
| Jaarlijks risico op cardiale complicaties, geassocieerd met cardiaal T2* concentratie      | Meerdere variabelen gevarieerd |            |            |
| Jaarlijks risico op hepatische complicaties, geassocieerd met hepatische ijzerconcentratie | Meerdere variabelen gevarieerd |            |            |
| Jaarlijks risico op osteoporose, geassocieerd met transfusiestatus.                        | Meerdere variabelen gevarieerd |            |            |
| Verhoogd risico op onvruchtbaarheid, transplantatie-gerelateerde behandeling               | Meerdere variabelen gevarieerd |            |            |
| <b>Behandeling gerelateerde kosten</b>   |                                |            |            |
| Geneesmiddelenkosten exa-cel   | €1.900.000                     | €1.520.000 | €2.280.000 |
| Geneesmiddelenkosten luspatercept  | €769                           | €615       | €922       |
| Kosten van volledige mobilisatie   | €16.015                        | €12.812    | €19.218    |
| Kosten van volledige myeloablatie  | €4.705                         | €3.764     | €5.647     |
| Kosten voor ziekenhuisopname voor procedure - exa-cel                                      | €32.504                        | €26.003    | €39.005    |

|  |                                |        |         |
|--|--------------------------------|--------|---------|
| Maandelijkse kosten voor monitoring na transplantatie        | Meerdere variabelen gevarieerd |        |         |
| Kosten van bloedtransfusie                                   | Meerdere variabelen gevarieerd |        |         |
| Kosten van ijzerchelatietherapie                             | Meerdere variabelen gevarieerd |        |         |
| Kosten van bloedafname, per keer                             | €18,82                         | €15,06 | €22,58  |
| Maandelijkse kosten terugkerende bijwerkingen – luspatercept | €6,19                          | €4,95  | €7,43   |
| <b>Kosten van complicaties en andere aandoeningen</b>        |                                |        |         |
| Maandelijkse kosten cardiale complicaties                    | Meerdere variabelen gevarieerd |        |         |
| Maandelijkse kosten hepatische complicaties                  | Meerdere variabelen gevarieerd |        |         |
| Maandelijkse kosten osteoporose                              | Meerdere variabelen gevarieerd |        |         |
| Maandelijkse kosten diabetes                                 | Meerdere variabelen gevarieerd |        |         |
| Maandelijkse kosten hypogonadisme                            | Meerdere variabelen gevarieerd |        |         |
| Eenmalige kosten behoud van vruchtbaarheid                   | Meerdere variabelen gevarieerd |        |         |
| Maandelijkse kosten behoud van vruchtbaarheid                | Meerdere variabelen gevarieerd |        |         |
| <b>Kosten van ziekte monitoring en terminale zorg</b>        |                                |        |         |
| Maandelijkse kosten van monitoring – TI                      | €22,84                         | €18,27 | €27,40  |
| Maandelijkse kosten van monitoring – TR                      | €64,87                         | €51,89 | €77,84  |
| Maandelijkse kosten van monitoring – TD                      | €106,90                        | €85,52 | €128,28 |
| Eenmalige kosten terminale zorg                              | €1.036                         | €828   | €1.243  |
| <b>Maatschappelijke kosten</b>                               |                                |        |         |
| Reiskosten – TI  | €3,38                          | €2,70  | €4,05   |
| Reiskosten – TR  | €22,64                         | €18,11 | €27,17  |
| Reiskosten – TD  | €41,65                         | €33,32 | €49,98  |
| Productiviteitsverlies – TI                                  | €0                             | €0     | €0      |
| Productiviteitsverlies – TR                                  | €1.031                         | €825   | €1.237  |
| Productiviteitsverlies – TD                                  | €1.996                         | €1.596 | €2.395  |
| <b>Utiliteiten en disutiliteiten</b>                         |                                |        |         |
| Utiliteit TI   | 0,93                           | 0,91   | 0,95    |
| Utiliteit TR   | 0,75                           | 0,73   | 0,78    |
| Utiliteit TD   | 0,73                           | 0,70   | 0,75    |
| Disutiliteit – behandeling exa-cel – transplantatiejaar      | -0,11                          | -0,13  | -0,09   |
| Disutiliteit cardiale complicaties                           | -0,15                          | -0,18  | -0,12   |
| Disutiliteit hepatische complicaties                         | -0,15                          | -0,18  | -0,12   |
| Disutiliteit osteoporose                                     | -0,08                          | -0,11  | -0,05   |

|  |       |       |       |
|--|-------|-------|-------|
| Disutiliteit diabetes                                      | -0,08 | -0,12 | -0,05 |
| Disutiliteit hypogonadisme                                 | -0,15 | -0,17 | -0,13 |
| Disutiliteit onvruchtbaarheid                              | -0,06 | -0,06 | -0,05 |
| Disutiliteit falen van innesteling in transplantatiejaar   | -0,40 | -0,48 | -0,32 |
| Disutiliteit orale ijzerchelatietherapie                   | 0,00  | 0,00  | 0,00  |
| Disutiliteit subcutane ijzerchelatietherapie               | -0,20 | -0,24 | -0,16 |
| <b>Mortaliteit</b>   |       |       |       |
| Directe mortaliteit – transplantatie-gerelateerd – exa-cel | 2,0%  | 1,6%  | 2,4%  |
| Directe mortaliteit – falen van innesteling – exa-cel      | 10,0% | 8,0%  | 12,0% |
| SMR – TI   | 1,3   | 1,0   | 1,5   |
| SMR – TR   | 2,6   | 2,1   | 3,1   |
| SMR – TD   | 3,9   | 3,1   | 4,7   |
| Mortaliteitsrisico – cardiale complicaties                 | 5,0%  | 0,2%  | 17,2% |
| SMR – Diabetes   | 1,5   | 1,2   | 1,8   |
| SMR – Hepatische complicaties                              | 1,5   | 1,2   | 1,8   |

# Bijlage 3: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses

Tabel 29 Parameters en beschrijving van de parameters die meegenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse van exa-cel vs. BSC.

| Parameter   | Beschrijving   |
|---|--|
| <b>Cohort</b>   |  |
| Demografie (leeftijd, geslacht)   | Leeftijd en het gedeelte vrouwen werd gemodelleerd met behulp van de normale en bèta verdeling, respectievelijk. De gemiddelde waarden werden gedefinieerd als in de basisanalyse. De standaardfout van leeftijd was afkomstig van de klinische studie (CLIMB THAL-111); de standaardfout voor het aantal vrouwen (%) werd vastgesteld op 20% van de gemiddelde waarde.  |
| IJzerniveaus op baseline  | De verdeling van de ijzerniveaus werd gemodelleerd met behulp van de Dirichlet verdeling waarbij de gemiddelde waarde gespecificeerd was in de basisanalyse en de standaardfout werd geëxtraheerd vanuit de literatuur.  |
| Onvruchtbaarheid op baseline  | Prevalentie voor de onvruchtbaarheid in mannen en vrouwen werd gemodelleerd met behulp van de bèta verdeling, waarbij de gemiddelde waarden, zoals opgenomen in de basisanalyse, en de standaardfout geëxtraheerd was uit de literatuur.   |
| Zorggebruik op baseline   | Het zorggebruik op baseline betreffende de bloedtransfusies (jaarlijkse transfusies en eenheden per transfusie) en ijzerchelatietherapie (verdeling van de verschillende regimes) werd gemodelleerd met de gamma en Dirichlet verdeling, respectievelijk. De gemiddelde waarden waren zoals gespecificeerd in de basisanalyse. De standaardfout voor de bloedtransfusies werd gelijk gesteld aan 20% van de gemiddelde waarden. De standaardfout voor de ijzerchelatietherapie werd geëxtraheerd vanuit de literatuur. |
| <b>Effectiviteit</b>  |  |
| Behandelprocedure exa-cel (vroegtijdig stoppen met de behandeling, initiële en secundaire innesteling, kans op herhaalde behandeling voor patiënten met falen van initiële innesteling) | Effectiviteitsparameters werden gemodelleerd door gebruik te maken van de Dirichlet verdeling, alsmede het gedeelte patiënten dat TI/TR/TD bereikt, het gedeelte patiënten dat normale ijzerniveaus bereikt, en het gedeelte patiënten dat een laag ijzerniveau bereikt.   |
| Respons op exa-cel behandeling (verdeling van patiënten over de drie gezondheidstoestanden)   | Overige parameters werden gemodelleerd door gebruik te maken van de bèta verdeling. De gemiddelde waarden  |

Verandering van de ijzerniveaus voor patiënten die TI geraken (gedeelte patiënten dat normaal ijzerniveau bereikt, gedeelte patiënten dat laag ijzerniveau bereikt)

waren zoals gespecificeerd in de basisanalyse. Indien mogelijk werd de standaardfout afgeleid uit de literatuur. Waar dit niet mogelijk was, werd de standaardfout gelijk gesteld aan 20% van de gemiddelde waarde.

---

### Risico op complicaties en andere aandoeningen

---

Jaarlijks risico op cardiale en hepatische complicaties

De parameters werden gemodelleerd met behulp van de bèta verdeling, met de uitzondering van het risico ratio, welke gedaan werd met de gamma verdeling, en het ratio voor prevalentie, welke gedaan werd met de normale verdeling. De gemiddelde waarden waren zoals gespecificeerd in de basisanalyse. Indien mogelijk werd de standaardfout uit de literatuur geëxtraheerd. Indien dit niet mogelijk was, werd de standaardfout gelijk gesteld aan 20% van de gemiddelde waarde.

Maandelijkse incidentie van osteoporose in de algehele populatie en het risico ratio geassocieerd met de transfusiestatus.

Jaarlijks risico op diabetes en hypogonadisme voor patiënten met een normaal ijzerniveau.

Risico ratio voor onvruchtbaarheid gerelateerd aan de behandeling met exa-cel

---

### Kosten

---

Kosten voor de behandeling

De parameters voor de kosten werden gemodelleerd met behulp van de gamma verdeling waarbij de gemiddelde waarden gespecificeerd waren zoals in de basisanalyse. De standaardfout werd gelijk gesteld aan 20% van deze gemiddelde waarde.

Kosten voor transplantatie-gerelateerde zaken voor exa-cel

Kosten voor bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie

Kosten voor complicaties en andere aandoeningen

Kosten voor het managen van de aandoening vanwege de complicaties

Kosten voor het managen van onvruchtbaarheid en bijwerkingen

Kosten voor overige zaken

Kosten voor het monitoren van de ziekte

Kosten voor terminale zorg

---

### Utiliteiten en disutiliteiten

---

Basisutiliteiten op basis van transfusiestatus

Basisutiliteiten en disutiliteiten werden gemodelleerd door gebruik te maken van de bèta verdeling met de gemiddelde waarden zoals gespecificeerd in de basisanalyse. De standaardfout werd verkregen uit de literatuur waar mogelijk. Indien dergelijke gegevens niet beschikbaar waren werd de standaardfout gelijk gesteld aan 20% van de gemiddelde waarde.

Complicatie en onvruchtbaarheid gerelateerde disutiliteit

---

### Mortaliteit

---

|   |   |
|---|---|
| Transplantatie-gerelateerde directe mortaliteit (vanwege de transplantatie, falen van innesteling) gebaseerd op de waarschijnlijkheid | Inputwaarden voor de mortaliteit werden gemodelleerd met behulp van de bèta verdeling en de normaal verdeling voor de SMRs. De gemiddelde waarden waren zoals gespecificeerd in de basisanalyse. Indien mogelijk werd de standaardfout geëxtraheerd uit de literatuur. Indien niet beschikbaar werd de standaardfout gelijk gesteld aan 20% van het gemiddelde. |
| Transfusiestatus gerelateerde mortaliteit, gebaseerd op SMR   |   |
| Complicatie gerelateerde mortaliteit gebaseerd op jaarlijkse waarschijnlijkheid of een SMR  |   |
| Onvruchtbaarheid gerelateerde mortaliteit gebaseerd op een jaarlijkse waarschijnlijkheid of SMR.                                      |   |

Tabel 30. Parameters en beschrijving van de parameters die meegenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse van exa-cel vs. luspatercept.

| Parameter  | Beschrijving   |
|--|--|
| <b>Cohort</b>  |  |
| Demografie (leeftijd, geslacht)  | Leeftijd en het gedeelte vrouwen werd gemodelleerd met behulp van de normale en bèta verdeling, respectievelijk. De gemiddelde waarden werden gedefinieerd als in de basisanalyse. De standaardfout van leeftijd was afkomstig van de klinische studie (CLIMB THAL-111); de standaardfout voor het aantal vrouwen (%) werd vastgesteld op 20% van de gemiddelde waarde.  |
| IJzerniveaus op baseline   | De verdeling van de ijzerniveaus werd gemodelleerd met behulp van de Dirichlet verdeling waarbij de gemiddelde waarde gespecificeerd was in de basisanalyse en de standaardfout werd geëxtraheerd vanuit de literatuur.  |
| Onvruchtbaarheid op baseline   | Prevalentie voor de onvruchtbaarheid in mannen en vrouwen werd gemodelleerd met behulp van de bèta verdeling, waarbij de gemiddelde waarden, zoals opgenomen in de basisanalyse, en de standaardfout geëxtraheerd was uit de literatuur.   |
| Zorggebruik op baseline  | Het zorggebruik op baseline betreffende de bloedtransfusies (jaarlijkse transfusies en eenheden per transfusie) en ijzerchelatietherapie (verdeling van de verschillende regimes) werd gemodelleerd met de gamma en Dirichlet verdeling, respectievelijk. De gemiddelde waarden waren zoals gespecificeerd in de basisanalyse. De standaardfout voor de bloedtransfusies werd gelijk gesteld aan 20% van de gemiddelde waarden. De standaardfout voor de ijzerchelatietherapie werd geëxtraheerd vanuit de literatuur. |
| <b>Effectiviteit</b>   |  |
| Behandelprocedure exa-cel (vroegtijdig stoppen met de behandeling, initiële en secundaire innesteling) | Effectiviteitsparameters werden gemodelleerd door gebruik te maken van de Dirichlet verdeling, alsmede het   |

Respons op exa-cel en luspatercept (verdeling van patiënten over de drie gezondheidstoestanden)

Gedeelte patiënten dat vroegtijdig stopt met de behandeling met luspatercept.

Verandering van de ijzerniveaus voor patiënten die TI geraken (gedeelte patiënten dat normaal ijzerniveau bereikt, gedeelte patiënten dat laag ijzerniveau bereikt)

gedeelte patiënten dat TI/TR/TD bereikt, het gedeelte patiënten dat normale ijzerniveaus bereikt, en het gedeelte patiënten dat een laag ijzerniveau bereikt.

Overige parameters werden gemodelleerd door gebruik te maken van de bèta verdeling. De gemiddelde waarden waren zoals gespecificeerd in de basisanalyse. Indien mogelijk werd de standaardfout afgeleid uit de literatuur. Waar dit niet mogelijk was, werd de standaardfout gelijk gesteld aan 20% van de gemiddelde waarde.

---

### Risico op complicaties en andere aandoeningen

Jaarlijks risico op cardiale en hepatische complicaties

Maandelijkse incidentie van osteoporose in de algehele populatie en het risico ratio geassocieerd met de transfusiestatus.

Jaarlijks risico op diabetes en hypogonadisme voor patiënten met een normaal ijzerniveau.

Risico ratio voor onvruchtbaarheid gerelateerd aan de behandeling met exa-cel

De parameters werden gemodelleerd met behulp van de bèta verdeling, met de uitzondering van het risico ratio, welke gedaan werd met de gamma verdeling, en het ratio voor prevalentie, welke gedaan werd met de normale verdeling. De gemiddelde waarden waren zoals gespecificeerd in de basisanalyse. Indien mogelijk werd de standaardfout uit de literatuur geëxtraheerd. Indien dit niet mogelijk was, werd de standaardfout gelijk gesteld aan 20% van de gemiddelde waarde.

---

### Kosten

#### Kosten voor de behandeling

Kosten voor toediening van luspatercept

Kosten voor transplantatie-gerelateerde zaken voor exa-cel

Kosten voor bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie

De parameters voor de kosten werden gemodelleerd met behulp van de gamma verdeling waarbij de gemiddelde waarden gespecificeerd waren zoals in de basisanalyse. De standaardfout werd gelijk gesteld aan 20% van deze gemiddelde waarde.

---

#### Kosten voor complicaties en andere aandoeningen

Kosten voor het managen van de aandoening vanwege de complicaties

Kosten voor het managen van onvruchtbaarheid en bijwerkingen

---

#### Kosten voor overige zaken

Kosten voor het monitoren van de ziekte

Kosten voor terminale zorg

---

#### Utiliteiten en disutiliteiten

Basisutiliteiten op basis van transfusiestatus

|   |   |
|---|---|
| Complicatie en onvruchtbaarheid gerelateerde disutiliteit | Basisutiliteiten en disutiliteiten werden gemodelleerd door gebruik te maken van de bèta verdeling met de gemiddelde waarden zoals gespecificeerd in de basisanalyse. De standaardfout werd verkregen uit de literatuur waar mogelijk. Indien dergelijke gegevens niet beschikbaar waren werd de standaardfout gelijk gesteld aan 20% van de gemiddelde waarde. |
|---|---|

---

**Mortaliteit**

---

|   |   |
|---|---|
| Transplantatie-gerelateerde directe mortaliteit (vanwege de transplantatie, falen van innesteling) gebaseerd op de waarschijnlijkheid | Inputwaarden voor de mortaliteit werden gemodelleerd met behulp van de bèta verdeling en de normaal verdeling voor de SMRs. De gemiddelde waarden waren zoals gespecificeerd in de basisanalyse. Indien mogelijk werd de standaardfout geëxtraheerd uit de literatuur. Indien niet beschikbaar werd de standaardfout gelijk gesteld aan 20% van het gemiddelde. |
| Transfusiestatus gerelateerde mortaliteit, gebaseerd op SMR   |   |
| Complicatie gerelateerde mortaliteit gebaseerd op jaarlijkse waarschijnlijkheid of een SMR  |   |
| Onvruchtbaarheid gerelateerde mortaliteit gebaseerd op een jaarlijkse waarschijnlijkheid of SMR.                                      |   |

---