Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon
A. van der Waal
vragen@zinl.nl

2026004541

Onze referentie
2026004541

Datum 25 februari 2026
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel exagamglogene autotemcel (Casgevy®) voor sikkelcelziekte

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van exagamglogene autotemcel (exa-cel; Casgevy®) voor de behandeling van bepaalde patiënten met ernstige sikkelcelziekte. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van exa-cel in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om exa-cel voor de geregistreerde indicatie niet op te nemen in het basispakket, tenzij de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met minstens 24% wordt gereduceerd.

Sikkelcelziekte is een erfelijke ziekte van de rode bloedcellen. Hierbij wordt een afwijkende vorm van hemoglobine gevormd, wat in de rode bloedcellen zit. Hierdoor krijgen de rode bloedcellen een andere vorm en worden ze sikkelcellen genoemd. Deze sikkelcellen klonteren makkelijk samen en kunnen zo bloedvaten verstoppen. Dit kan heel veel pijn veroorzaken en wordt een vaso-occlusieve crisis genoemd. Andere klachten zijn chronische bloedarmoede, vermoeidheid, orgaanschade en infecties. In Nederland zijn er ongeveer 2000 patiënten met sikkelcelziekte. Hiervan heeft een deel een ernstige vorm van sikkelcelziekte. De gemiddelde levensverwachting van patiënten met ernstige sikkelcelziekte is minder dan 50 jaar. In Nederland worden deze patiënten nu behandeld met hydroxycarbamide, bloedtransfusies en symptomatische behandeling van vaso-occlusieve crises. Ook worden er allogene stamceltransplantaties toegepast wanneer er een geschikte donor beschikbaar is.

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 (Casgevy®) is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige sikkelcelziekte (SCZ) bij patiënten van 12 jaar en ouder met recidiverende vaso-occlusieve crises voor wie hematopoëtische stamceltransplantatie (HSC-transplantatie) geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
25 februari 2026

Onze referentie
2026004541

Exa-cel is ook geïndiceerd voor bepaalde patiënten met transfusieafhankelijke bèta-thalassemie. Hierover heeft het Zorginstituut in juli 2025 een pakketadvies uitgebracht[1]. De prijsonderhandelingen lopen momenteel nog.

Claim registratiehouder
Bij de behandeling van patiënten met ernstige sikkelcelziekte met recidiverende vaso-occlusieve crises voor wie geen geschikte donor beschikbaar is of voor wie de risico's van een allogene stamceltransplantatie te hoog worden ingeschat heeft exa-cel een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling.

De claim van de registratiehouder is dus breder dan de geregistreerde indicatie, aangezien de claim ook betrekking heeft op patiënten voor wie wel een donor beschikbaar is, maar voor wie de risico's van een allogene stamceltransplantatie te hoog worden ingeschat.

Pakketadvies
Het Zorginstituut adviseert u om exa-cel voor de geregistreerde indicatie niet op te nemen in het basispakket, tenzij de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met minstens 24% kan worden gereduceerd. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat exa-cel bij de geregistreerde 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 o.a. hydroxycarbamide, bloedtransfusies en symptomatische behandeling van vaso-occlusieve crises. De kosteneffectiviteit is op basis van de beschikbare data echter ongunstig.

Bij de prijsonderhandelingen moet meer dan 24% korting worden bedongen, vanwege het zeer hoge macrokostenbeslag wanneer alle patiënten behandeld worden met exa-cel. 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.

Het Zorginstituut adviseert u om de prijsonderhandelingen voor de indicatie sikkelcelziekte af te stemmen met de lopende prijsonderhandeling voor de indicatie bèta-thalassemie, zodat de behandeling op hetzelfde moment beschikbaar kan komen voor beide patiëntengroepen indien de prijsonderhandelingen succesvol worden afgerond.

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.

[1] Advies - vergoed exagamglogene autotemcel (Casgevy®) voor de behandeling van erfelijke bloedarmoede | Zorginstituut Nederland

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
25 februari 2026

Onze referentie
2026004541

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria[2]: effectiviteit[3], kosteneffectiviteit[4], noodzakelijkheid[5] en uitvoerbaarheid[6]. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het 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.

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

In de enkel-armige CLIMB-SCD-121 studie is exa-cel onderzocht bij patiënten met ernstige sikkelcelziekte die jaarlijks ≥2 vaso-occlusieve crises hadden en voor wie geen geschikte donor voor een stamceltransplantatie beschikbaar was. Uit de studie blijkt dat 71% van de patiënten die gestart was met het behandeltraject gedurende minimaal 12 maanden volledig vrij was van ernstige recidiverende vaso-occlusieve crises en dat 73% gedurende minimaal 12 maanden geen ziekenhuisopname had gehad vanwege deze crises. Van de patiënten die daadwerkelijk exa-cel toegediend kreeg, was dat respectievelijk 96% en 100%. Het is nog onbekend of de effecten wat betreft het voorkomen van vaso-occlusieve crises levenslang aanhouden. Ook verbeterde de kwaliteit van leven van patiënten. Het behandeltraject van exa-cel duurt meerdere maanden en is intensief, maar vergelijkbaar met het behandeltraject van een autologe stamceltransplantatie.

Patiënten voor wie de risico's van een stamceltransplantatie te hoog worden geschat, maar voor wie wel een donor beschikbaar is, waren niet geïncludeerd in de klinische studie. Deze groep valt dan ook buiten de geregistreerde indicatie. Het Zorginstituut heeft hierover gedurende de beoordeling contact gehad met de beroepsgroep. Daarbij werd aangegeven dat de beroepsgroep alleen een plek ziet voor exa-cel wanneer een patiënt geen geschikte donor heeft.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat exa-cel bij de geregistreerde indicatie een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling met o.a. hydroxycarbamide, bloedtransfusies en symptomatische behandeling van vaso-occlusieve crises.

---

[2] Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

[3] Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

[4] Rapport kosteneffectiviteit van zorg (2024) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

[5] 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).

[6] Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde 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).

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
25 februari 2026

Onze referentie
2026004541

Kosteneffectiviteit
De kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder is van voldoende kwaliteit en kan gebruikt worden voor besluitvorming. De kosteneffectiviteitsschatting ligt boven de voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde en exa-cel is daarom geen kosteneffectieve interventie. De ICER bedraagt €112.068/QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000 zou de prijs van exa-cel met tenminste 24% moeten zakken om kosteneffectief te zijn. Ook in de kosteneffectiviteitsanalyses bestaat onzekerheid over het aanhoudende effect van exa-cel op de lange termijn. Scenarioanalyses laten zien dat het veel impact heeft op de ICER wanneer de effectiviteit van exa-cel na verloop van tijd zou afnemen.

Uitvoerbaarheid
Op dit moment is het vanwege 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 enkele patiënten met sikkelcelziekte per jaar behandeld worden met exa-cel. Hierbij speelt mee dat exa-cel dus ook ingezet kan worden bij transfusieafhankelijke bèta-thalassemie. De beperkte capaciteit zal dus moeten worden verdeeld tussen patiënten met transfusieafhankelijke bèta-thalassemie en sikkelcelziekte. Mogelijk kan de capaciteit over een aantal jaren worden uitgebreid.

Budgetimpactanalyse
Het Zorginstituut schat in dat er vanwege de capaciteitsbeperkingen 7 patiënten met exa-cel voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale éénmalige kosten van exa-cel komen uit op €1,9 miljoen per patiënt. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €13,5 miljoen in het derde jaar. Vanwege de relatief beperkte geneesmiddelkosten van de standaardbehandeling is de budgetimpact van exa-cel ook €13,5 miljoen. Kosten van bloedtransfusies zijn hierin niet meegenomen omdat dit geen geneesmiddelkosten betreffen. De kosten van bloedtransfusies zijn relatief beperkt (rond de €10.000 per patiënt per jaar). Als alle 85 patiënten met sikkelcelziekte behandeld zullen worden met exa-cel, bedraagt het macrokostenbeslag €164 miljoen.

Maatschappelijke weging
Uit de maatschappelijke weging komt naar voren dat het belangrijk is dat exa-cel voor de behandeling van sikkelcelziekte 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. Indien de prijsonderhandelingen succesvol worden afgerond, dan moet exa-cel voor de twee verschillende indicaties gelijktijdig beschikbaar komen, zodat op basis van medisch-inhoudelijke argumenten een keuze kan worden gemaakt welke patiënten als eerste behandeld zouden moeten worden. 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. Het Zorginstituut is hierover al in contact met de beroepsgroep, patiëntenvereniging en zorgverzekeraars naar aanleiding van het

pakketadvies van exa-cel voor transfusieafhankelijke bèta-thalassemie. De inzet van exa-cel bij sikkelcelziekte zal hierin worden meegenomen.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:
- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse
- Farmaco-economisch rapport

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
25 februari 2026

Onze referentie
2026004541

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over exagamglogene autotemcel (Casgevy®) voor de behandeling van ernstige sikkelcelziekte bij patiënten van 12 jaar en ouder met recividerende vaso-occlusieve crises (VOCs) voor wie hematopoëtische stamceltransplantatie (HSC-transplantatie) geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar

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 13 februari 2026 gesproken over de vraag of exagamglogene autotemcel (verder: exa-cel) voor de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak
Tijdens de vergadering hebben patiëntenorganisatie OSCAR Nederland en de fabrikant Vertex gebruik gemaakt van de mogelijkheid om in te spreken. Een internist-hematoloog was namens de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) aanwezig voor het beantwoorden van vragen van de commissieleden. Hieronder zijn de samenvattingen van de insprekers beschreven en een samenvatting van de antwoorden op de belangrijkste vragen van commissieleden.

Patiëntenorganisatie OSCAR Nederland
De inspreekster geeft aan dat ze vandaag niet alleen als vertegenwoordiger van een patiëntenorganisatie inspreekt, maar ook als iemand die dagelijks ervaart wat deze ziekte betekent voor het leven, het werk en de toekomst van mensen.
Mensen met sikkelcelziekte leven voortdurend met onzichtbare pijn, chronische uitputting, angst voor de volgende crisis, angst voor orgaanschade en angst voor een nieuwe ziekenhuisopname. De ongeplande en geplande uitval vanwege bloed- of wisseltranfusies, leidt vaak tot onbegrip bij werkgevers. Bij studerende mensen leidt het tot uitval en studievertraging. Sikkelcelziekte is daarmee niet alleen een medische aandoening, maar ook een maatschappelijk en intergenerationeel probleem. Exa-cel geeft patiënten de mogelijkheid om los te komen van een leven dat wordt gedicteerd door ziekenhuisafspraken, transfusies, pijnmedicatie en afhankelijkheid. Het biedt perspectief op een leven met meer zelfstandigheid, minder zorgafhankelijkheid en daadwerkelijke maatschappelijke participatie.
Op de vraag van een commissielid waarom een deel van de patiënten zich uit het onderzoek had teruggetrokken voordat het nieuwe geneesmiddel was toegediend, antwoordde de inspreekster dat dit mogelijk te maken had met dat mensen in angst leven of dat de stress hen te veel is geworden, wat ook weer kan leiden tot een crisis. De internist-hematoloog die namens de beroepsgroep aanwezig was voegde toe dat angst voor bijwerkingen waarschijnlijk ook een belangrijke reden is geweest.

Fabrikant Vertex
De inspreker licht toe dat exa-cel de eerste goedgekeurde gentherapie is die gebruik maakt van de CRISPR/Cas9-technologie. Vorig jaar is er een positief oordeel geweest voor exa-cel als behandeling van patiënten met transfusieafhankelijke β-thalassemie (TDT). Exa-cel als behandeling voor mensen met sikkelcelziekte is de tweede indicatie. Na behandeling met exa-cel maken patiënten met sikkelcelziekte grotendeels normale rode bloedcellen aan in plaats van sikkelcel-

vormige rode bloedcellen. Het effect van de behandeling houdt jarenlang aan, en er wordt door de fabrikant aangenomen dat het effect levenslang is. Patiënten hoeven niet meer in angst te leven voor de gevolgen van de ziekte.
Op dit moment kunnen er maar een aantal patiënten per jaar worden behandeld. De wens is om de capaciteit te verhogen, zodat meer mensen kunnen worden behandeld. De inspreker geeft aan dat, ondanks de vraagprijs, de budget impact beperkt is. De inspreker geeft aan dat Zorginstituut Nederland heeft berekend dat de vraagprijs met 24% moet dalen om kosteneffectief te zijn. De inspreker geeft aan dat de fabrikant zich daarin kan vinden.
Op een vraag van een commissielid waarom de fabrikant niet heeft voldaan aan verschillende verzoeken van het Zorginstituut, zoals het uitvoeren van een *'intention to treat'* analyse of scenario-analyses, antwoordde de inspreker dat de data soms niet voorhanden waren. De data voor de *'intention to treat'* analyse waren er wel, maar het is moeilijk om wat te zeggen over de patiënten die uiteindelijk de behandeling niet hebben gehad. Daarom zijn er in de analyses alleen patiënten meegenomen die de behandeling met exa-cel daadwerkelijk hebben gehad.

De internist-hematoloog die aanwezig is namens de NVvH heeft de volgende vragen van de commissie beantwoord:
- Wil de beroepsgroep ook patiënten gaan behandelen met exa-cel die niet fit genoeg zijn voor een allogene stamceltransplantatie. Antwoord: ja, er is een kleine groep patiënten die anders tussen wal en schip valt.
- Een aantal patiënten heeft na behandeling met exa-cel toch nog een ziekenhuisopname gehad. Is het te voorspellen welke patiënten na behandeling een recidief krijgen? Antwoord: Ziekenhuisopnamen kunnen nog steeds voorkomen na behandeling met exa-cel. Dit geldt ook voor pijnaanvallen. De patiënten zijn niet pijnvrij na behandeling. Er is alleen meer nodig, bijvoorbeeld een infectie, om een crisis te veroorzaken. Er zijn ook patiënten die een hoge dosis opiaten gebruiken voor de chronische pijn t.g.v. orgaanschade die ze ervaren.
- Er is niet voldoende capaciteit om alle patiënten die voor exa-cel in aanmerking komen te behandelen, hoe gaat de keuze gemaakt worden? Antwoord: Er wordt gewerkt aan een landelijke indicatiecommissie. Deze commissie gaat dan beoordelen welke patiënten als eerste in aanmerking komen voor de behandeling. De beide indicaties, TDT en sikkelcelziekte, worden dan samen meegenomen tijdens de bespreking. Vooral patiënten bij wie orgaanschade nog beperkt is, fit genoeg zijn voor de behandeling, waarbij het aanbrengen van infusen moeizaam gaat en er geen andere behandeloptie beschikbaar is lijken de eerstaangewezen patiënten voor behandeling te zijn.
- Er wordt in het rapport gesproken over een curatieve behandeling, maar is dat wel juist? Antwoord: Technisch gezien is dit inderdaad geen genezende behandeling. De ziekte blijft aanwezig maar de symptomen worden behandeld. Door deze symptomen te behandelen kan je toekomstige orgaanschade voorkomen en de kwaliteit van leven verbeteren.
- Bestaat er een kans de mensen die in aanmerking komen voor allogene stamceltransplantatie ook in aanmerking (gaan) komen voor deze behandeling? Antwoord: Nee, deze behandeling is alleen voor patiënten die geen allogene stamceltransplantatie kunnen ondergaan. Er bestaat een voorkeur voor allogene stamceltransplantatie, want dat is een curatieve therapie.

<u>Vertrekpunten voor de gedachtevorming in de commissie:</u>
- Het betreft een ernstige aandoening met een hoge ziektelast van 0,80. Het absoluut QALY verlies ten gevolge van de aandoening is 39,73.
- Voor deze groep is er geen curatieve behandeling beschikbaar. Exa-cel betreft een éénmalige gentherapie.
- Het betreft een relatieve jonge groep patiënten met een gemiddelde leeftijd van 25,8 jaar.
- Ondanks de lage kwaliteit van bewijs en de korte follow-upduur voldoet exa-cel aan de stand van de wetenschap en praktijk. 71% van de patiënten die gestart is met de mobilisatie is na 16 maanden voor tenminste 12 maanden volledig vrij van ernstige VOC's. 73% is vrij van ziekenhuisopname vanwege ernstige VOC's gedurende een periode van minimaal 12 maanden. Het is (zeer) aannemelijk dat de aanzienlijke afname in ernstige VOC's en ziekenhuisopname een gunstig effect hebben op de ervaren kwaliteit van leven. In totaal 20 patiënten (45%) hadden ernstige bijwerkingen, die door de onderzoekers niet als gerelateerd aan exa-cel werden beschouwd.

- Er kan op basis van het huidige bewijs niet geconcludeerd worden dat het effect van exa-cel levenslang aanhoudt. Ook bestaan er nog geen harde data die laten zien dat de behandeling orgaanschade voorkomt of dat patiënten daadwerkelijk langer leven.
- Ongeveer 85 patiënten komen in aanmerking voor behandeling met exa-cel. De éénmalige behandeling met exa-cel kost €1.932.289. Indien alle 85 prevalente patiënten met exa-cel behandeld worden, resulteert dit, op basis van de vraagprijs, in een macrokostenbeslag van €164 miljoen. De beroepsgroep schat in dat in de eerste twee jaar 2 patiënten met sikkelcelziekte per jaar behandeld worden met exa-cel. Vanaf het derde jaar wordt dit geschat op 7 patiënten. Dan komt het macrokostenbeslag en de budgetimpact van exa-cel in het derde jaar uit op €13,5 miljoen.
- Gezien de ziektelast van 0,80 hanteert het Zorginstituut een maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY als uitgangspunt voor de kosteneffectiviteit. De registratiehouder heeft een ICER berekend van €112.068 per gewonnen QALY. Op basis van dit model moet de prijs van exa-cel met tenminste 24% dalen om onder de referentiewaarde van €80.000/QALY te komen.
- De levenslange kosten per patiënt vanuit maatschappelijk perspectief bedragen €2.163.743 voor exa-cel en €589.948 voor best ondersteunende zorg.
- Exa-cel bij sikkelcelziekte betreft een indicatie uitbreiding. Exa-cel is ook geregistreerd voor TDT. Voor deze indicatie heeft het Zorginstituut in 2025 een positief advies uitgebracht, mits de vraagprijs met minstens 43% wordt gereduceerd. De prijsonderhandelingen lopen nog.
- Exa-cel wordt onderzocht in jongere patiënten met sikkelcelziekte en TDT. De registratiehouder is van plan om in 2026 submissie voor marktoelating in te dienen voor indicatie-uitbreiding voor pediatrische patiënten van 5 jaar en ouder. Mogelijk volgt een indicatie-uitbreiding voor patiënten met sikkelcelziekte van 2 jaar en ouder.
- In 2025 hebben meer dan 60 patiënten exa-cel (Casgevy®) ontvangen met een wereldwijde omzet van $100 miljoen. In Nederland wordt geen omzet gegenereerd.
- Er worden de komende twee jaar geen concurrerende middelen op de markt verwacht voor deze indicatie.

Overwegingen van de commissie:

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

- De commissie geeft aan dat het een effectieve behandeling is. Dit geneesmiddel wordt nu in de ACP besproken omdat het een enorm hoge vraagprijs heeft. Dat is moeilijk te rechtvaardigen. Elke euro die aan dit geneesmiddel wordt uitgegeven kan niet besteed worden aan andere patiënten.
- Het bewijs op de korte termijn is overtuigend, maar er zijn nog onzekerheden over of het effect levenslang aanhoudt.
- Er wordt voor deze behandeling een strikte indicatie gehanteerd. De vraag is of de indicatie uitgebreid kan worden met mensen die niet fit zijn voor allogene stamceltransplantatie omdat deze patiënten tussen wal en schip kunnen vallen.[1]
- Er is voor de behandeling met exa-cel bij patiënten met sikkelcelziekte een korting van de vraagprijs van 24% nodig om onder de referentiewaarde van €80.000/QALY te komen die van toepassing is bij deze ziektelast. Voor exa-cel voor TDT is er een prijskorting van 43% nodig om onder de referentiewaarde van €50.000/QALY te komen (lagere referentiewaarde vanwege de lagere ziektelast van TDT). De commissie acht het van belang dat exa-cel voor beide indicaties gelijktijdig beschikbaar komt, zodat de beroepsgroep op medisch-inhoudelijke gronden een keuze kan maken welke patiënten als eerste behandeld zouden moeten worden.
- Omdat er onzekerheden zijn m.b.t. de effecten op de lange termijn is het wenselijk dat er een herbeoordeling plaatsvindt. Bij exa-cel voor TDT werd een herbeoordeling na 5 jaar geadviseerd. Dat is bij dit dossier ook een goede termijn. Bij de herbeoordeling kunnen de indicatiegebieden dan gecombineerd worden.

[1] Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat exa-cel voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk voor de geregistreerde indicatie. De groep patiënten voor wie de risico's van een allogene stamceltransplantatie te hoog worden geschat, maar voor wie wel een donor beschikbaar is, was niet geïncludeerd in de klinische studie. Deze groep valt dan ook buiten de geregistreerde indicatie. Het Zorginstituut heeft hierover gedurende de beoordeling contact gehad met de beroepsgroep. Daarbij werd aangegeven dat de beroepsgroep alleen een plek ziet voor exa-cel wanneer een patiënt geen geschikte donor heeft.

Advies

De commissie ziet het belang dat exa-cel voor de behandeling van patiënten met deze indicatie beschikbaar komt. De commissie is echter van mening dat exa-cel voor deze indicatie alleen beschikbaar kan komen voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Er zijn geen zwaarwegende argumenten om boven of onder de referentiewaarde te gaan zitten. Alles afwegende komt de commissie daarom tot het advies om exa-cel voor de behandeling van de genoemde indicatie niet op te nemen in de basisverzekering tenzij prijsonderhandeling leidt tot een daling van de vraagprijs met ten minste 24%, waardoor de kosteneffectiviteit van de behandeling onder de maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY komt te liggen. Daarbij adviseert de commissie om exa-cel voor beide indicaties gelijktijdig beschikbaar te laten komen, zodat op medisch-inhoudelijke gronden een keuze gemaakt kan worden welke patiënten als eerste behandeld zouden moeten worden. De commissie is verheugd dat de beroepsgroep al aan het nadenken is over welke patiënten te prioriteren gezien de beperkte capaciteit. Ook onderstreept de commissie het belang van een landelijke indicatiecommissie en concentratie in expertisecentra.

Gezien de onzekerheden over de effecten op lange termijn, adviseert de commissie een herbeoordeling te overwegen na 5 jaar, die samen met de herbeoordeling van exa-cel bij TDT zou moeten plaatsvinden.

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport exagamglogene autotemcel (Casgevy®) bij de behandeling van ernstige sikkelcelziekte bij patiënten van 12 jaar en ouder met recidiverende vaso-occlusieve crises

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 16 december 2025

Colofon

Zaaknummer	2024036056
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vragen@zinl.nl 020-7978227
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
	Afkortingen	**5**
	Samenvatting	**6**
1	**Inleiding**	**8**
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	9
1.2.1	Aandoening	9
1.2.2	Symptomen en ernst	9
1.2.3	Prevalentie en incidentie	10
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	10
2	**Methode systematisch literatuuronderzoek**	**13**
2.1	Vraagstelling	13
2.1.1	PICO	13
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	14
2.1.3	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	14
2.2	Zoekstrategie	15
2.3	Selectiecriteria	15
3	**Resultaten**	**16**
3.1	Resultaten literatuursearch	16
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	16
3.2.1	CLIMB SCD-121	16
3.2.2	CLIMB-131	19
3.3	Gunstige effecten interventie	19
3.3.1	Vrij van ernstige VOC’s voor tenminste 12 maanden	20
3.3.2	Vrij van ziekenhuisopnamen vanwege ernstige VOC’s	20
3.3.3	Kwaliteit van leven	21
3.3.4	Voorkomen van progressie van orgaanschade	22
3.3.5	Overige overwegingen	23
3.4	Ongunstige effecten	26
3.4.1	Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten	27
3.4.2	Overige overwegingen	27
3.5	Ervaring	27
3.6	Toepasbaarheid	28
3.7	Gebruiksgemak	28
4	**Eindbeoordeling**	**30**
4.1	Bespreking relevante aspecten	30
4.1.1	Geregistreerde indicatie, claim, positionering	30
4.1.2	Werkingsmechanisme	30
4.1.3	Passend onderzoek	30
4.1.4	Effecten	30
4.1.5	Medische argumenten	31
4.1.6	Afweging relevante aspecten	31
4.2	Eindconclusie	32
	Bijlage 1: Zoekstrategie	**33**

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies **34**

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies **35**

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden **36**

Bijlage 5: Baseline tabel **37**

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias **38**

Bijlage 7: GRADE evidence profiel **39**

Literatuur **41**

Afkortingen

Afkorting	**Omschrijving**
ACS	*Acute chest syndrome*
ASCQ-Me	*Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System*
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
EMA	*European Medicine Agency*
EPAR	*European public assessment reports*
EQ-5D	*EuroQOL* vijf dimensies
FACT-BMT	*Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation*
FACT-G	*Functional Assessment of Cancer Therapy - General*
FU	*Follow up*
GRADE	*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
Hb	*Hemoglobine*
HR	*Hazard ratio*
HRQoL	gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven
HSCT	Hematopoëtische stamceltransplantatie
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (*minimal clinically important difference*)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (*risk ratio*)
SAE	*Serious adverse event*
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (*standardized mean difference*)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SCZ	Sikkelcelziekte
VOC	*Vaso-occlusieve crise*

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van exagamglogene autotemcel (exa-cel, Casgevy®) bij de behandeling van ernstige sikkelcelziekte (SCZ) bij patiënten van 12 jaar en ouder met recidiverende vaso-occlusieve crises (VOC's) voor wie hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) geschikt is en een humaan leukocytenantigeen-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is. Exa-cel is daarbij vergeleken met best ondersteunende zorg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De registratiehouder claimt een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met best ondersteunende zorg, bestaande uit levenslange hydroxycarbamide, bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie

De effectiviteit en veiligheid van exa-cel is onderzocht in een enkelarmige studie waarin elke patiënt zijn eigen controle was. Data van de 2 jaar vóór behandeling met exa-cel werden vergeleken met een periode van ten minste 16 maanden na behandeling met exa-cel. Voorafgaand aan de behandeling hadden patiënten ongeveer 3,9 VOC's per jaar en 2,7 ziekenhuisopnamen per jaar.

De behandeling met exa-cel bestaat uit vier stappen waarbij gestart wordt met mobilisatie van stamcellen die daarna bewerkt worden. In de laatste stap worden deze bewerkte stamcellen (exa-cel) teruggeplaatst bij de patiënt.
De uitkomst 'vrij zijn van ernstige VOC's' werd bereikt bij 70% van de patiënten die gestart waren met de mobilisatiefase en dit hield aan gedurende de gehele follow-up van de studie. 75% van de patiënten was 'vrij van ziekenhuisopnamen'. Dit bewijs is van lage kwaliteit wegens het enkelarmige studieontwerp. Niet alle patiënten die gestart waren met de mobilisatie, ontvingen uiteindelijk de bewerkte stamcellen. Van die patiënten die wel exa-cel ontvangen hadden en minimaal 16 maanden waren gevolgd, was 96,6% vrij van ernstige VOC's en 100% vrij van ziekenhuisopname.
Het is onbekend hoe lang het vrij zijn van VOC's zal aanhouden. Het effect van exa-cel op de kwaliteit van leven is consistent groot op de verschillende meetinstrumenten. Hoewel het bewijs van op de uitkomst kwaliteit van leven van zeer lage kwaliteit is, is het wel aannemelijk dat de grote afname van ernstige VOC's en ziekenhuisopnamen zal leiden tot een verbetering van de kwaliteit van leven. Ook het effect op het voorkomen van verdere orgaanschade is onzeker, maar het is aannemelijk dat een gelijkblijvende hemoglobine en de afname van ernstige VOC's op termijn orgaanfalen kan verminderen.

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.

De behandeling met exa-cel is eenmalig, maar gaat gepaard met een intensief en toxisch behandeltraject. Daar staat tegenover dat de standaardbehandeling levenslange voortzetting vereist van hydroxycarbamide, bloedtransfusies, en pijnmedicaties, wat een aanzienlijke en voortdurende belasting vormt voor patiënten. Hoewel de initiële risico's van exa-cel niet gering zijn, kan de eenmalige aard van de behandeling op de lange termijn gunstiger zijn.

Exa-cel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van ernstige SCZ bij patiënten van 12 jaar en ouder met recidiverende VOC's voor wie HSCT geschikt is en een humaan leukocytenantigeen-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.

Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat exa-cel een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 15 december 2025.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van exagamglogene autotemcel (exa-cel, Casgevy®) bij ernstige sikkelcelziekte (SCZ) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

exagamglogene autotemcel (Casgevy®)
Type toedieningsvorm[1]*:* Dispersie voor intraveneuze infusie
Geregistreerde indicatie[1]*:* Behandeling van ernstige SCZ bij patiënten van 12 jaar en ouder met recidiverende vaso-occlusieve crises (VOC's) voor wie 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 patiënten met ernstige SCZ met recidiverende VOC's voor wie geen geschikte donor beschikbaar is of voor wie de risico's van een allogene stamceltransplantatie te hoog worden ingeschat heeft exa-cel een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met preventieve therapie. De claim van de registratiehouder is dus breder dan de geregistreerde indicatie, aangezien de claim ook betrekking heeft op patiënten voor wie wel een donor beschikbaar is, maar voor wie de risico's van een allogene stamceltransplantatie te hoog worden ingeschat.
Doseringsadvies[1]*:* Exa-cel is een gentherapie die eenmalig wordt toegediend. De minimale aanbevolen dosis exa-cel is 3 × 10^6 CD34+-cellen/kg lichaamsgewicht.
Samenstelling[1]: 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. Elke patiëntspecifieke injectieflacon van exa-cel bevat exagamglogene autotemcel in een batchafhankelijke concentratie van een genetisch gemodificeerde, autologe, met CD34+-cellen verrijkte populatie. Het geneesmiddel is verpakt in een of meerdere injectieflacons met in totaal een dispersie voor infusie van 4-13 × 106 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[1]*:* Exa-cel past de CRISPR-Cas9 technologie toe om een genetische verandering aan te brengen (in het gen BCL11A) in de stamcellen van de patiënt. Het doel is om de aanmaak van foetaal hemoglobine (HbF) weer te activeren. 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 SCZ verhogen.
Bijzonderheden: Exa-cel is een weesgeneesmiddel dat onder voorwaarden is toegelaten tot de Europese markt (conditional approval). Exa-cel is ook

geregistreerd voor transfusieafhankelijke β-thalassemie (TDT). Voor deze indicatie is exa-cel ook door het Zorginstituut beoordeeld.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

SCZ is een erfelijke aandoening en wordt veroorzaakt door een genetische afwijking, waardoor een foutieve vorm van bèta-hemoglobine wordt gemaakt. Dit veroorzaakt een ongebruikelijke polymerisatie van hemoglobine, waardoor de bloedcellen de vorm van een sikkel aannemen. SCZ is het meest ernstig in de homozygote vorm (HbSS). Daarnaast komen ook heterozygote vormen voor die zich als SCZ manifesteren, vaak zijn dit combinaties met andere erfelijke Hb-afwijkingen (zie Tabel 1).

Tabel 1: Overzicht van de hemoglobinegerelateerde genetische combinaties

Genetische combinaties	
HbSS	Homozygoot voor hemoglobine S, sikkelcelziekte
HbSC	Heterozygoot voor hemoblobines S en C, gematigde sikkelcelziekte
HbSβ0	Sikkelcelgen en een null gen voor beta globuline, sikkelcelziekte
HbSβ+	Sikkelcelgen en verminderde beta globuline productie, gematigde sikkelcelziekte
HbAS	Mensen met slechts één betaS mutatie, asymptomatisch

1.2.2 Symptomen en ernst

SCZ is een chronische ziekte die wordt gekenmerkt door acute en onvoorspelbare pijnlijke vaso-occlusieve crises (VOC's). Doordat sikkelcellen in haarvaatjes blijven steken, treden zeer deze VOC's op. Deze VOC's leiden tot plotseling optredende ernstige pijn, chronische hemolyse, bloedarmoede, progressieve weefselschade, orgaandisfunctie en verhoogde mortaliteit. Door de ziekte kunnen meerdere organen worden aangetast, hetgeen leidt tot acute en chronische complicaties zoals het acute chest syndroom (ACS: 40% van de patiënten), beroerte, priapisme (bij 10-40% van de mannelijke patiënten), miltsequestratie, osteonecrose, nierfalen, pulmonale hypertensie, leverziekte, botschade, beperkte groei, verhoogde vatbaarheid voor infecties, vermoeidheid, progressieve cognitieve achteruitgang, en een verminderde levensverwachting.

Alle patiënten met SCZ hebben chronische hemolytische anemie. Dit wordt veroorzaakt door de sterk verkorte halfwaardetijd van de sikkelvormige rode bloedcellen. De anemie leidt tot verhoogde bloedcirculatie, een groter plasmavolume en dilaterende cardiomyopathie. Als patiënten een parvovirus B19-infectie oplopen, dan kan dit levensbedreigende aplastische anemie veroorzaken. In veel sikkelcelpatiënten verdwijnt de fagocyterende functie van de milt. Hierdoor hebben de patiënten een verhoogde gevoeligheid voor infecties.

SCZ kenmerkt zich door verhoogde vatbaarheid voor infecties, chronische hemolytische anemie en vaso-occlusie wat leidt tot ischemische weefselbeschadiging en vroeg overlijden. Dit vroege overlijden wordt in 33% van de gevallen veroorzaakt door acute complicaties (m.n. ACS). In 18% van de gevallen is sterfte het gevolg van progressief orgaanfalen. De gemiddelde levensverwachting voor homozygote SCZ-patiënten is 42-48 jaar en 60-68 jaar voor patiënten met HbSC. Verder is de levensverwachting voor patiënten met ≥3 pijnlijke crises per jaar aanzienlijk lager dan voor patiënten met minder pijnlijke crises per jaar. [2-7]

Herhaaldelijke VOC's kunnen de kwaliteit van leven aanzienlijk verlagen.[8] De chronische aard van de ziekte, de pijnlijke crises en de beperkingen die deze kunnen veroorzaken, kunnen leiden tot angst, depressie en andere psychische problemen.[9]

De ernst van de SCZ wordt bepaald op basis van de frequentie en ernst van de complicaties. Ernstige SCZ laat vaak een klinisch beeld zien waarbij iemand met SCZ (meestal genotype HbSS of HbSβ0) frequent of ernstige complicaties ontwikkelt die leiden tot herhaaldelijke ziekenhuisopnamen, orgaanschade of een aanzienlijk verminderde kwaliteit van leven.

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Prevalentie

SCZ wordt beschouwd als een zeldzame ziekte, die circa 2,6 op de 10.000 mensen in de Europese Unie treft.[10] De website van het netwerk sikkelcel en thalassemie, een netwerk van zeven Nederlandse ziekenhuizen met centra voor de behandeling van SCZ en thalassemie, vermeldt dat de prevalentie van SCZ in Nederland ongeveer 2000 patiënten betreft.[11] Van deze 2000 patiënten zijn er volgens klinische experts circa 60% ouder dan 12 jaar.[12] Het totale aantal SCZ-patiënten van 12 jaar en ouder bedraagt daarmee ongeveer 1200.

Incidentie

In Nederland werden in 2022 31 pasgeborenen gediagnosticeerd met SCZ via neonatale hielprikscreening. Dit komt overeen met het jaargemiddelde van 31 pasgeborenen met SCZ per jaar in de periode 2018-2021 en een gemiddeld detectiepercentage van 0,179 gevallen per 1.000 pasgeborenen in 2018-2022.[13]

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) heeft een multidisciplinaire behandelrichtlijn voor kinderen en volwassenen met SCZ ontwikkeld (2024). De richtlijn beoogt een praktisch handvat te bieden aan internisten, internist-hematologen, kinderartsen en kinderarts-hematologen. In de richtlijn wordt gemeld dat plaatsbepaling van gentherapie ten opzichte van HSCT op dit moment nog onduidelijk is.[14]
De richtlijn benoemt dat de behandeling van SCZ is gericht op 1) preventie van VOC's met hydroxycarbamide, 2) behandeling van VOC's door inzet van bloedtransfusies en eventueel ijzerchelatietherapie 3) curatie door middel van een allogene stamceltransplantatie.

Preventie van VOC's[14]

In de richtlijn wordt beschreven dat hydroxycarbamide het enige beschikbare geneesmiddel is voor de preventie van VOC's wat de frequentie ervan en de incidentie van ACS grofweg halveert en leidt tot een verhoging van het Hb gehalte en afname van de hemolyse. Het voorkomen van orgaanschade door hydroxycarbamide is niet overtuigend aangetoond.

Het gebruik van hydroxycarbamide heeft als doel om het foetaal hemoglogbine (HbF) te verhogen. HbF gaat de polymerisatie van sikkelcelhemoglobine (HbS) tegen en daarmee de sikkelvorming van rode bloedcellen.[15] Hydroxycarbamide wordt aanbevolen voor alle HbSS/HbS β 0-patiënten, ongeacht de klinische presentatie. Er is een harde indicatie voor hydroxycarbamide voor HbSS/HbS β 0-patiënten die ernstige symptomen ervaren, bijvoorbeeld patiënten met meerdere VOC's per jaar, patiënten met SCZ-gerelateerde pijn die interfereert met dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven, patiënten met status na een ernstig of een recidiverend ACS, patiënten met ernstige symptomatische anemie die interfereert met dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven, patiënten met chronische nierinsufficiëntie en erytropoëtine gebruik.
Bij patiënten met andere vormen van SCZ kan bij bovenstaande indicaties hydrocycarbamide overwogen worden in overleg met een expertisecentrum. Hydroxycarbamide is echter niet bij alle patiënten effectief, het wordt niet goed verdragen, is niet curatief en kent carcinogene en teratogene risico's.

Acute behandeling van VOC's[14]
Symptomatische therapie van VOC's bestaat uit antibiotica, pijnstillers (opiaten), vocht- en zuurstoftoediening en eventueel bloedtransfusies met name wisseltransfusies.

Bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie[14]
Voor patiënten met symptomatische anemie of met ernstige SCZ-gerelateerde complicaties (inclusief ACS, miltsequestratie, acute cholestatische levercrise, aplastische crise, acuut CVA en multi-orgaanfalen) zijn acute bloedtransfusies (top-up transfusies of (erytroferese/ wisseltransfusie) geïndiceerd om een deel van de sikkelcellen te vervangen door normale rode bloedcellen. Het doel van de wisseltransfusies is om het sikkelhemoglobine (HbS) gehalte onder 30% te brengen en een Hb-waarde van tenminste 6,0 mmol/L.

Grote nadelen van bloedtransfusies zijn ijzerstapeling, allo-immunisatie en levensbedreigende hemolytische transfusiereacties (het "sickle cell hemolytic transfusion reaction syndrome"). Vanwege het risico op parvovirus B19-gerelateerde aplasie, moet extra worden opgelet dat bloedtransfusies parvovirus-veilig zijn (tenzij de patiënt antistoffen tegen parvovirus B19 heeft). IJzerstapeling 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 SCZ wordt ijzerstapeling in de lever en het hart met behulp van een MRI gemeten en daarop wordt bepaald of ijzerchelatie wordt gestart. Over het effect van chelatietherapie op het ontwikkelen van orgaanschade en het effect op overleving bij SCZ is weinig bekend.

Allogene hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT)[14]
HSCT met gebruik van donorstamcellen is momenteel de enige curatieve behandeling voor SCZ (allogene HSCT). Hoe jonger de leeftijd ten tijde van HSCT, hoe beter de uitkomsten. De keuze voor HSCT en het moment van uitvoeren zijn zeer lastig voor kinderen/ouders en behandelaren in verband met HSCT-risico's. Bij deze patiënten is de ziektevrije-overleving 93%. Bij transplantaties met niet verwante HLA-identieke donoren is de ziektevrije overleving 80-85%.

In de richtlijn is HSCT geïndiceerd bij alle patiënten met SCZ-gerelateerde complicaties ongeacht donorbeschikbaarheid. Deze complicaties betreffen:
- ≥2 vaso-occlusieve events per jaar of acute chest syndroom ondanks maximale preventieve therapie
- (silent) herseninfarcten of stenose
- priapisme
- transfusie-afhankelijkheid
- aantoonbare orgaanschade op kinderleeftijd

Verder staat in de richtlijn dat bij kinderen met een ernstig genotype, zonder ernstige complicaties HSCT aan te bieden en dat HSCT overwogen kan worden bij volwassen patiënten met ernstige genotypen HbSS of HbS-β0-thalassemie bij beschikbaarheid van een HLA-identieke broer/zus HSCT bij alle volwassen patiënten. De belangrijkste risico's van HSCT betreffen rejectie, infectieuze complicaties en acute graft-versus-hostziekte.

Gentherapie
De te beoordelen behandeling is exa-cel. Dit is een gentherapie. Exa-cel is doorgaans een éénmalige behandeling en bestaat uit verschillende fases[1]:

1. Mobilisatie (verplaatsing) van hematopoietische stamcellen (bloedstamcellen): In deze fase worden hematopoietische stamcellen van het beenmerg naar het perifere bloed gemobiliseerd. Hiervoor wordt de patiënt meestal behandeld met plerixafor. Bij personen met sikkelcelziekte kan het lastig zijn om de bloedstamcellen uit het beenmerg te halen en dus bij hen te verzamelen. Daarom zijn er bij personen met SCZ meer mobilisaties en afnames nodig zijn dan bij personen met transfusieafhankelijke thalassemie.

2. Aferese (oogsten) en preservatie (invriezen) van hematopoietische stamcellen: De hematopoietische stamcellen worden uit het perifere bloed van de patiënt gefilterd en verzameld via een aferese-machine en tijdelijk ingevroren. De rest van het bloed wordt weer aan de patiënt teruggegeven. De stamcellen worden vervolgens gebruikt/bewerkt met CRISPR/Cas9 om exa-cel te maken.
3. Conditionering: De patiënt krijgt chemotherapie waardoor het beenmerg en daarmee het immuunsysteem wordt vernietigd (myeloablatie). Dit gebeurt met busulfan.
4. Reinfusie (transplantatie) van eerder verzamelde autologe hematopoietische stamcellen die bewerkt zijn: In deze laatste fase krijgt de patiënt de eigen stamcellen die in fase 1 en 2 verzameld zijn, terug via een infuus (exa-cel).

Patiënten met een geschikte donor worden behandeld met HSCT. Patiënten die in aanmerking komen voor exa-cel hebben geen geschikte donor en daarom wordt in dit rapport exa-cel vergeleken met best ondersteunende zorg (preventieve behandeling en behandeling van VOC's).

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet exa-cel bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstige SCZ voor wie een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) geschikt is en voor wie geen HLA-gematchte 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 een ernstige vorm van SCZ met terugkerende VOC-episodes voor wie HSCT geschikt is en voor wie geen HLA-gematchte donor beschikbaar is
Interventie	Exa-cel
Controle-interventie	Best ondersteunende zorg (o.a. hydroxycarbamide, bloedtransfusies, en andere symptomatische behandeling van VOC's (pijnmedicatie en indien nodig ijzerchelatietherapie)
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> 1. Voorkomen van ernstige VOC's (cruciaal) 2. Voorkomen van ziekenhuisopnamen vanwege ernstige VOC's (cruciaal) 3. Kwaliteit van leven (cruciaal) 4. Voorkomen van progressie van orgaanschade (cruciaal) <u>Ongunstige effecten</u> 5. Ernstige ongunstige effecten (cruciaal) 6. Stakers vanwege ongunstige effecten (cruciaal)
Relevante follow-upduur	*Kortetermijneffect:* Minimaal 24 maanden voor de eerste drie uitkomstmaten. Minimaal 5 jaar follow-up voor de vierde uitkomstmaat. *Langetermijneffect:* Exa-cel is een gentherapie die eenmalig wordt toegediend en waarvan het effect irreversibel is. Het risico op oncogenese en andere ernstige bijwerkingen kan pas op de lange termijn geëvalueerd worden. Een follow-up met een minimum van 10-15 jaar is hiervoor noodzakelijk.

Exa-cel, exagamglogene autotemcel; HSCT, hematopoëtische stamceltransplantatie

2.1.2 *Studieopzet en passend onderzoek*

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 SCZ is natuurlijke verbetering door behandeling met best ondersteunende zorg tot een staat van 'vrij van ernstige VOC's' onwaarschijnlijk. Om deze reden is de enkelarmige studie-opzet acceptabel.

2.1.3 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

<u>Voorkomen van ernstige VOC's</u>

Het intermitterende, acute en onvoorspelbare optreden van ondraaglijk pijnlijke VOC's is het kenmerkende klinische kenmerk van SCZ. In de multidisciplinaire behandelrichtlijn is de behandeling gericht op het voorkomen en het behandelen van de VOC's. Ook de patiëntenorganisaties als de beroepsgroep vinden dit cruciale behandeldoelen.

Klinische relevantiegrens: er is in de literatuur geen klinische relevantiegrens bekend.

<u>Voorkomen van ziekenhuisopnamen</u>

Omdat de ziekenhuisopnamen als zeer belastend worden ervaren wordt dit ook door de patiëntenorganisaties en de beroepsgroep als cruciale uitkomst beschouwd.

Klinische relevatiegrens: er is in de literatuur geen klinische relevantiegrens bekend. De beroepsgroep beschouwd een vermindering van ziekenhuisopnamen van tenminste 75% binnen een patiënt als klinisch relevant.

<u>Kwaliteit van leven</u>

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 te meten. De EQ-5D bestaat uit de 5-level EQ-5D (EQ-5D-5L) en de EQ *Visual Analogue Scale* (EQ VAS).
- 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). De FACT-BMT bestaat uit 5 subschalen: physical well-being (7 items), social well-being (7 items), emotional well-being (6 items), functional well-being (7 items) en de BMTS (23 items).
- De *Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System (ASCQ-Me)* is een ziektespecifieke gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst met meerdere domeinen: de fysieke impact van SCZ (inclusief pijn, stijfheid en invloed op slaap), de impact van SCZ op het sociale functioneren (familie of sociale activiteiten), de emotionele impact van SCZ (gezondheidsgerelateerde angst en depressie), de ernst en frequentie van pijnepisodes en een checklist met betrekking tot de medische geschiedenis ten aanzien van SCZ.[16] Een hogere ASCQ-Me-score betekent een betere gezondheid.
- De *Pediatric Quality of Life* (PedsQL) kan worden ingezet om de percepties van patiënten en verzorgers over de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij pediatrische patiënten te beoordelen.[17]

Klinische relevantiegrens: Het minimaal klinisch relevante verschil (minimal clinically important difference, MCID) voor de FACT-BMT is 5 punten, voor de BMTS 2-3 punten en voor de EQ-VAS is 7-10 punten. De MCID van de ASCQ-Me is 5 punten voor elk van de subschalen.[18, 19]

<u>Voorkomen van progressie van orgaanschade</u>

De beroepsgroep beschouwt preventie en verminderde progressie van orgaanschade als een cruciale uitkomstmaat omdat dat uiteindelijk samenhangt met een langere levensverwachting. Voor deze uitkomstmaat is een lange observatietijd nodig om dat aan te tonen. Anemie als gevolg van hemolyse is geassocieerd met anemie-geassocieerde orgaanschade zoals nierinsufficiëntie, chronische ulcera, pulmonale hypertensie, cardiomyopathie, en het ontstaan

van (stille) cerebrale infarcten. Het behouden van normale hemoglobinespiegels wordt daarom beschouwd als surrogaat uitkomstmaat voor het voorkomen van orgaanschade.

Klinische relevantiegrens: er is geen klinische relevantiegrens beschikbaar voor de gemiddelde verandering in hemoglobinewaarde. Het bereiken/behouden van de normaalwaarde kan als klinisch relevant worden beschouwd. De normaalwaarde voor de hemoglobinespiegel is voor vrouwen 7,5-10 mmol/l en voor mannen 8,5-11 mmol/l.

Ernstige ongunstige effecten
De incidentie van 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 standardized 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 april 2025 een literatuursearch gedaan naar publicaties over exa-cel bij SCZ. 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 de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).[1, 17]

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.

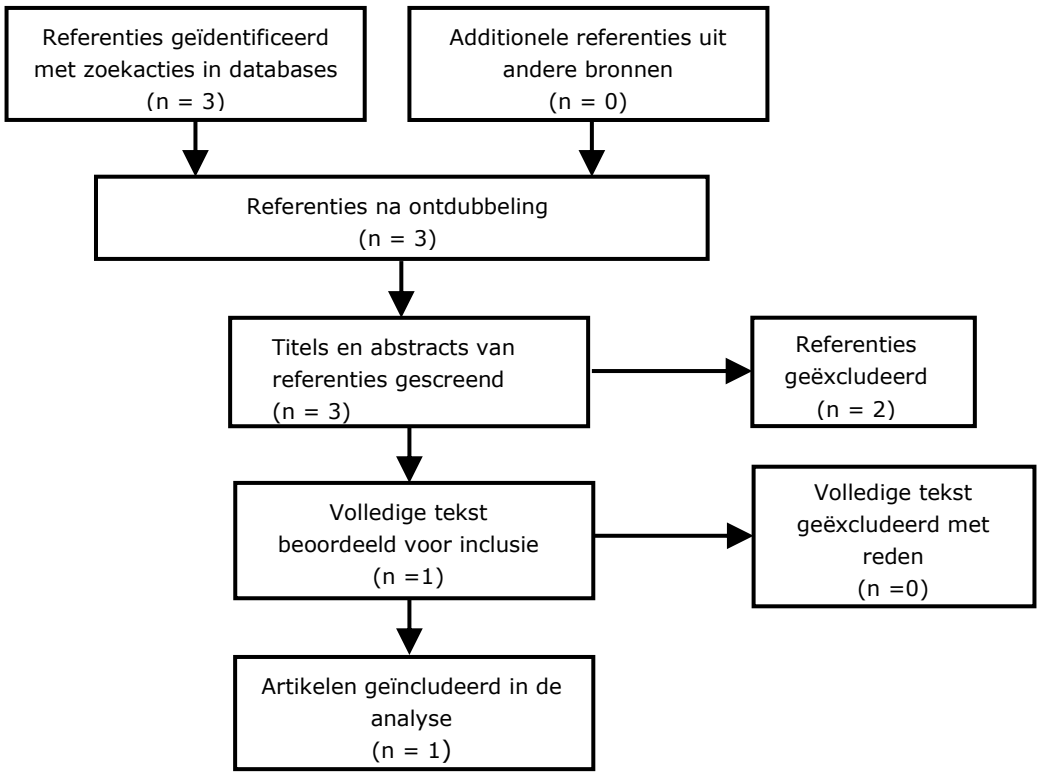
Inclusiecriteria:
- Gerandomiseerd onderzoek heeft de voorkeur
- Engelstalige artikelen

Exclusiecriteria:
- Congresbijdragen
- Beschouwende artikelen (expertopinies, niet-systematische reviews)
- Case reports

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 17 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



Uit de literatuursearch kwam een publicatie over de CLIMB SCD-121-studie met exa-cel bij patiënten met SCZ. Ook zijn de SmPC[1] en EPAR[17] van exa-cel geïncludeerd. In de EPAR wordt de langetermijnstudie CLIMB-131 beschreven.

In de open-label, enkelarmige CLIMB-121-studie werd de werkzaamheid van exa-cel geëvalueerd bij adolescente en volwassen patiënten van 12 jaar en ouder met SCZ. In de open-label, enkelarmige, extensiestudiestudie CLIMB-131 werd de veiligheid en werkzaamheid van exa-cel op lange termijn geëvalueerd bij patiënten met TDT of SCZ die exa-cel kregen in studie 111 (de fase 3-studie van exa-cel bij patiënten met TDT) of 121. De resultaten van studie 121 zijn onlangs gepubliceerd in de NEJM door Frangoul *et al.*[20] In deze publicatie zijn de resultaten van de data-cutoff van juni 2023 weergegeven.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in Bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in Bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

3.2.1 CLIMB SCD-121

De CLIMB SCD-121-studie is een open-label, enkelarmige fase-1/2/3-studie bij patiënten van 12-35 jaar met SCZ in 16 studiecentra in de Verenigde Staten, Canada, het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, België, Duitsland en Italië.[20]

Patiënten met ernstige SCZ ondergingen een mobilisatie van CD34+-cellen gevolgd door aferese. Ernstige SCZ was gedefinieerd als een voorgeschiedenis van ten minste twee VOC's per jaar gedurende de 2 jaar vóór de screening ondanks gepaste ondersteunde behandeling (bijvoorbeeld pijnbehandeling en hydroxycarbamide), beoordeeld door de onderzoeker. Na de studieperiode van 2 jaar konden patiënten geïncludeerd worden in de langetermijnstudie CLIMB-131. 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. Patiënten werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek als er voor hen een HLA-gematchte, gerelateerde HSC-donor beschikbaar was.

Het primaire eindpunt van CLIMB SCD-121 was het percentage patiënten vrij van ernstige VOC's gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden (VF12) na infusie van exa-cel. De evaluatie van VF12 start 60 dagen na de laatste bloedtransfusie voor posttransplantatieondersteuning of SCZ-behandeling.
Een ernstige VOC wordt gedefinieerd als 1 van de volgende gebeurtenissen:

- Acute pijnepisode waarvoor een bezoek aan een zorginstelling nodig is en die toediening van pijnstillers (opioïden of IV NSAID's) of bloedtransfusies vereist.
- Acuut chest syndroom, zoals vastgesteld op basis van de aanwezigheid van een nieuw ontstaan pulmonaal infiltraat, geassocieerd met klinische symptomen passend bij een longontsteking, pijn of koorts.
- Priapisme welke langer dan 2 uur aanhoudt en welke een bezoek aan een zorginstelling vereist.
- Miltsequestratie, gedefinieerd op basis van een vergrote milt, pijn in het linker boven kwadrant en een acute hemoglobine daling van ≥2 g/dL (1,24 mmol/L).

De twee belangrijkste secundaire eindpunten waren het percentage patiënten vrij van ziekenhuisopname vanwege ernstige VOC's gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden (HF12) na infusie van exa-cel en de afwezigheid van ernstige VOC's gedurende ten minste 9 maanden. De evaluatie van de primaire en deze twee secundaire eindpunten begon 60 dagen na de laatste bloedtransfusie ter ondersteuning van de transplantatie of voor behandeling van SCZ.

Andere secundaire eindpunten omvatten de duur van de periode zonder ernstige VOC's, de totale en foetale hemoglobineconcentraties, het percentage rode bloedcellen met foetaal hemoglobine, het percentage allelen met beoogde genetische modificatie in de perifere bloedcellen met kern en CD34+-cellen van het beenmerg, de verandering in hemolysemarkers (absoluut aantal reticulocyten en indirecte bilirubine-, lactaatdehydrogenase- en haptoglobinewaarden) en de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (zoals pijn en kwaliteit van leven gemeten met de EQ VAS, FACT-G, en BMTS).

Vooraf zijn subgroep analyses van het primaire en de eerste secundaire eindpunt gepland voor analyses naar leeftijd bij screening (≥12 en <18 jaar en ≥18 en ≤35 jaar), geslacht en een analyse van de subgroep van patiënten met 3 of meer VOC's per jaar in de twee jaar voorafgaand aan de studie.

De hoofdanalyses van de effectiviteitseindpunten waren in de publicatie van Frangoul *et al.* gebaseerd op de *Primary efficacy Set* (PES), een subset van de *Full Analysis Set* (FAS). De FAS bestaat uit alle patiënten die een infusie met exa-cel ontvingen. De PES omvat alle patiënten die een infusie met exa-cel ontvingen en die op het moment van analyse gedurende ten minste 16 maanden na infusie van exa-cel zijn gevolgd en gedurende ten minste 14 maanden na voltooiing van de bloedtransfusies voor post-transplantatieondersteuning of SCZ-behandeling. 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, of die gedurende meer dan 12 maanden na de exa-cel-infusie continu bloedtransfusies ontvingen. waren ook opgenomen in de PES. Deze patiënten werden gezien als non-responders.

Naast de PES- en de FAS-analyse is in de EPAR ook analyse opgenomen (cuttoffdata april 2023) van alle geïncludeerde patiënten die *informed consent* gaven (*enrolled set*) en een analyse bij patiënten bij wie mobilisatie heeft plaatsgevonden (*Safety Analysis Set*, SAS-analyse) (Tabel 2).

Ten tijde van de vooraf gespecificeerde derde interimanalyse (datacutoff juni 2023) waren 63 patiënten geïncludeerd. Vijf patiënten zijn niet gestart met mobilisatie. Vier van deze vijf patiënten trokken hun toestemming voor deelname aan de studie in of waren non-compliant en één patiënt had een vertraagde hemolytische transfusiereactie. Van de 58 patiënten die wel met mobilisatie startten in onderzoek 121 stopten 11 patiënten (19,0%) na het starten met mobilisatie en aferese en vóór toediening van exa-cel. Omdat deze patiënten hun deelname aan de studie staakten zijn deze patiënten niet verder gevolgd en zijn er voor hen geen verdere data beschikbaar.

Van de 11 patiënten die stopten na de mobilisatie bereikten zes patiënten (10,3%) niet de minimumdosis, voldeed één patiënt niet meer aan de inclusiecriteria, was één patiënt non-compliant, trokken twee patiënten hun toestemming in en één patiënt stopte vanwege een reden vermeld in het dossier (niet gerapporteerd als ongunstig effect).
Geen van de patiënten is gestopt wegens een ongunstig effect. Alle patiënten die het conditioneringsproces zijn gestart, zijn behandeld met exa-cel. Uiteindelijk zijn 44 patiënten gestart met myeloblatie en hadden 44 patiënten exa-cel ontvangen (FAS-populatie).

Op verzoek van de EMA is een aanvullende, niet vooraf in het statistisch analyseplan gespecificeerde interimanalyse van de 131-studie verstrekt met datacutoff 16 april 2023. Op dat moment hadden 43 patiënten met SCZ exa-cel ontvangen. De mediane follow-upduur na exa-cel was 17,5 (range 1,2 tot 46,2) maanden.[17]

De inschatting is dat de uitval voorafgaand aan de mobilisatiefase niet tot risico op bias heeft geleid ten opzichte van de 'enrolled set'. De redenen waren niet gerelateerd aan de behandeling met exa-cel. In de SAS-set zijn alle patiënten opgenomen die zijn gestart met de mobilisatie. De behandeling met exa-cel start met de mobilisatiefase. De SAS-set kan beschouwd worden als de ITT-set.

De EMA heeft ook nog aanvullende analyses gedaan.

- Een aangepaste SAS-set: hierbij gaat het om geïncludeerde patiënten die wel gemobiliseerd waren en lang genoeg gevolgd om het primaire eindpunt te behalen. Patiënten die nog niet lang genoeg gevolgd waren om het primaire eindpunt te behalen zijn geëxcludeerd en daarnaast werden dropouts na de mobilisatie beschouwd als non-responder (n=29+11).
- Een aangepaste enrolled set: hierbij gaat het om alle geïncludeerde patiënten die lang genoeg gevolgd waren om het primaire eindpunt te halen. Patiënten die nog niet lang genoeg gevolgd waren om het eindpunt te behalen zijn geëxcludeerd en daarnaast werden alle dropouts beschouwd als non-responder (n=29+5+11+1).

De aangepast SAS-set is volgens het Zorginstituut de set waarmee het effect van exa-cel primair beoordeeld moet worden. Het Zorginstituut heeft zich gebaseerd op de dataset van juni 2023. Hierbij is voor de PES-set van juni 2023 één patiënt bijgekomen t.o.v. de set van april 2023. Het totaal aantal patiënten in de aangepaste SAS-set en enrolled set zijn daarmee ook met 1 patiënt toegenomen.

Tabel 2 flowchart patiënten en uitgevoerde analyses voor primaire uitkomst vrij van ernstige VOC's

	Frangoul *et al.* Data cutoff juni 2023 Aantal	EPAR data cutoff April 2023 Aantal
Geïncludeerde patiënten (enrolled)	63	63
Patiënten die stopten vóór mobilisatie	5	5

SAS	58	58
Patiënten die stopten na mobilisatie maar voor conditionering	11	11
Patiënten die nog niet behandeld zijn met exa-cel	3	4
Overleden na infusie maar voor primaire uitkomst	1	1
FAS	44	43
PES	30	29
Analyse met patiënten bij wie mobilisatie heeft plaatsgevonden (aangepaste SAS-set)	41	40
Analyse met alle geïncludeerde patiënten (aangepaste enrolled set)	47	46

3.2.2 CLIMB-131

CLIMB-131-studie is een open-label, enkelarmige, langetermijn follow-upstudie om de veiligheid en werkzaamheid van exa-cel te evalueren bij patiënten met TDT of SCZ die exa-cel kregen in studie 111 of 121 en deze studie voltooiden of stopten.[17]

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 CLIMB-121-studie 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 36 patiënten geïncludeerd in de 131-studie, waarvan 13 SCZ-patiënten. In de EPAR zijn de resultaten van de studie 131 beschreven van de data cutoff van 16 april 2023.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de patiënten in CLIMB SCD-121. In CLIMB SCD-121 hebben 40 patiënten (91%) het S/βS genotype, 3 (7%) het βS/β0 genotype, en 1 (2%) had het βS/β+ genotype. Dit zijn de ernstige vormen van SCZ. Twaalf patiënten (27%) waren 12 tot 17 jaar. In de FAS-populatie was het aantal ernstige VOC's 4,1 (SD 3,0) en het percentage van $\geq$ 3 ernstige VOC's 59%; dit was 3,9 (SD 2,1) respectievelijk 57% in de PES-populatie. De populatie uit deze studie komt overeen met de patiënten in Nederland die in aanmerking komen voor deze behandeling; ernstige SCZ en terugkerende ($\geq$ 2x) ernstige VOC's per jaar en die geen geschikte HLA-gematchte HSC-donor heeft.

Er zijn geen klinisch relevante verschillen tussen de FAS- en PES-populatie in studie CLIMB SCZ-121.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de CLIMB SCD-121-studie is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de Newcastle-Ottowa Scale gebruikt als checklist.

De beoordeling van het risico op bias staat in Bijlage 6. 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 (on)gunstige effecten zijn de intra-patiëntvergelijkingen in CLIMB SCD-121 beoordeeld aan de hand van GRADE.

3.3.1 *Vrij van ernstige VOC's voor tenminste 12 maanden*

Ten tijde van de datacutoff van juni 2023 hadden 30 patiënten een follow-up van 16 maanden na behandeling met exa-cel en waren opgenomen in de PES. De mediane totale duur van follow-up bedroeg 19,3 maanden (range 0,2 tot 48,1).[20] Voorafgaand aan behandeling met exa-cel was het gemiddeld aantal VOC's van de PES-set 3,9 (SD 2,1) per jaar. 29/30 patiënten in de PES-set (96,6%) was voor tenminste 12 maanden vrij van ernstige VOC's.

Het aantal VOC's voorafgaand aan de behandeling is niet geapporteerd voor de SAS-populatie. Er is voor deze uitkomst geen formele analyse uitgevoerd op de aangepaste SAS-set en de aangepaste enrolled set, maar het Zorginstituut gaat er vanuit dat de overige 11 patiënten van de 41 patiënten uit de totale aangepaste SAS-set niet vrij waren van ernstige VOC's. Het percentage patiënten dat vrij van VOC's is daarmee 71%. Voor de aangepaste enrolled set gaat het Zorginstituut er van uit dat de overige 17 patiënten niet vrij waren van VOC's. Het percentage patiënten dat vrij is van VOC's is in deze set 62%.

Tabel 3 Percentage patiënten vrij van ernstige VOC's (VF12) voor tenminste 12 maanden, datacut off juni 2023, voor aangepaste SAS, PES en aangepaste enrolled sets.

	Aangepaste SAS-set: patiënten bij wie mobilisatie heeft plaatsgevonden* n/N(%)	PES-set: patiënten die behandeld zijn met exa-cel** n/N (95%BI)	Aangepaste enrollment-set: patiënten die zijn geïncludeerd *** n/N(%)
VF12	29/41 (71%)	29/30 (96,6; 82,2 tot 99,9%)	29/47 (62%)

* Deelnemers die waren geïncludeerd en gemobiliseerd en het primaire analysemoment hebben bereikt, zijn opgenomen in deze analyse. Voor deelnemers die na mobilisatie zijn uitgevallen, ongeacht de reden van uitval, is non-responder imputatie toegepast.
** en lang genoeg gevolgd zijn om het primaire eindpunt te bereiken
*** Deelnemers die waren geïncludeerd en het primaire analysemoment hebben bereikt, zijn opgenomen in deze analyse. Voor alle vroege uitvallers, ongeacht de reden van uitval, is non-responder imputatie toegepast.

29/30 (96,6%) patiënten (PES) die vrij van VOC's (VF) waren na 12 maanden, bleven vrij van VOC's in de follow-upstudies 121 en 131 tot een follow-up van 43,6 maanden na behandeling met exa-cel (gebaseerd op de cutoff van juni 2023).

De resultaten zijn gebaseerd op een enkelarmige studie-opzet met intra-patiëntvergelijkingen.

GRADE-conclusie: Exa-cel heeft mogelijk een klinisch relevant effect op het voorkomen van ernstige VOC's (bewijs van lage kwaliteit) bij patiënten van 12 jaar en ouder met een ernstige vorm van SCZ met terugkerende VOC-episodes voor wie HSCT geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.

3.3.2 *Vrij van ziekenhuisopnamen vanwege ernstige VOC's*

Ten tijde van de datacutoff van juni 2023 hadden 30 patiënten een follow-up van 16 maanden na behandeling met exa-cel en waren opgenomen in de PES. De mediane totale duur van follow-up bedroeg 19,3 maanden (range 0,2 tot 48,1).[20] Voorafgaand aan behandeling met exa-cel was het gemiddelde aantal ziekenhuisopnamen vanwege ernstige VOC's in de PES-set 2,7 (range 0,5 tot 9,5) keer per jaar met een jaarlijkse duur van de ziekenhuisopname van gemiddeld 19,7 dagen (range 2,0 tot 136,3).

Alle 30 patiënten (100%, 95%BI 88 tot 100) waren na behandeling met exa-cel vrij van ziekenhuisopnamen vanwege ernstige VOC's voor tenminste 12 maanden.[20] Alle patiënten (100%) bleven vrij van ziekenhuisopnamen gedurende de follow-up studies 121 en 131.

Het aantal ziekenhuisopnames voor de start van de behandeling is niet gerapporteerd voor de SAS-populatie. Er is voor deze uitkomst geen formele analyse uitgevoerd op de aangepaste SAS-set en de aangepaste enrolled set, maar het Zorginstituut gaat er vanuit dat de overige 11 patiënten van de 41 patiënten uit de totale aangepaste SAS-set niet vrij waren van ziekenhuisopname vanwege ernstige VOC's. Het percentage patiënten dat vrij van ziekenhuisopnamen is daarmee 73%. Voor de aangepaste enrolled set gaat het Zorginstituut er van uit dat de overige 17 patiënten niet vrij waren van ziekenhuisopname vanwege ernstige VOC's. Het percentage patiënten dat vrij is van ziekenhuisopnames is in deze set 64%.

Tabel 4 Percentage patiënten vrij van ziekenhuisopname (HF12) data cutoff juni 2023 voor aangepaste SAS, PES en aangepaste enrolled sets.

	Aangepaste SAS-set: patiënten bij wie mobilisatie heeft plaatsgevonden* n/N(%)	PES-set: patiënten die behandeld zijn met exa-cel** n/N (95%BI)	Aangepaste enrollment-set: patiënten die zijn geïncludeerd *** n/N(%)
HF-12	30/41 (73%)	30/30 (100%; 88% tot 100%)	30/47 (64%)

* geïncludeerde patiënten die wel gemobiliseerd waren en lang genoeg gevolgd om primaire eindpunt te behalen. Patiënten die nog niet lang genoeg gevolgd waren om het eindpunt te behalen zijn geëxcludeerd en daarnaast werden alle dropouts beschouwd als non-responder.
** en lang genoeg gevolgd om primaire eindpunt te behalen.
*** Deelnemers die waren geïncludeerd en het primaire analysemoment hebben bereikt, zijn opgenomen in deze analyse. Voor alle vroege uitvallers, ongeacht de reden van uitval, is non-responder imputatie toegepast.

De resultaten zijn gebaseerd op een enkelarmige studie-opzet met intra-patiëntvergelijkingen.

GRADE-conclusie: Exa-cel heeft mogelijk een klinisch relevant effect op het voorkomen van ziekenhuisopnamen van ernstige VOC's (bewijs van lage kwaliteit) bij patiënten van 12 jaar en ouder met een ernstige vorm van SCZ met terugkerende VOC-episodes voor wie HSCT geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.

3.3.3 Kwaliteit van leven

De veranderingen in EQ-VAS, FACT-BMT, en BMTS-scores bij volwassen patiënten in de PES ten tijde van de datacutoff van juni 2023 zijn weergeven in Tabel 3. Een positieve score wijst op een verbetering bij de EQ-VAS, FACT-BMT en BMTS-score. Na 24 maanden wordt een klinisch relevante verbetering gevonden voor EQ-VAS en de BMTS-score. De EQ-VAS is met 26,9 (MCID 7-10) punten verbeterd, en de BMTS met 3,9 (MCID 2-3) punten. De FACT-BMT is toegenomen met 24,9 punten (MCID 5 punten) (Tabel 4).

Voor de ASCQ-me scores is op maand 24 een verbetering van meer dan 5 punten (MCID 5 punten) waargenomen voor de volgende subschalen: emotioneel, pijn, sociaal functioneren, stijfheid, pijn episode frequentie. Voor de subschalen slaap en pijn episode ernst was de verbetering kleiner dan 5 punten.

Tabel 4 Patient reported outcomes na exa-cel bij patiënten ≥18 tot ≤35 jaar

	EQ-VAS (range 0 tot 100)	FACT-BMT total score (range 0 tot 148)	BMT-score (range 0 tot 40)
Baseline, gemiddelde (SD)	68,8 (22,7) N=24	102,2 (23,3) N=24	28,0 (4,4) N=24
Verandering op maand 6, gemiddelde (SD)	+23,1 (25,2) N=21	+ 18,0 (22,3) N=21	+2,9 (6,2) N=21

Verandering op maand 12, gemiddelde (SD)	+20,6 (21,4) N=24	+22,4 (20,0) N=24	+4,8 (4,4) N=24
Verandering op maand 18, gemiddelde (SD)	+25,3 (24,9) N=20	+23,2 (24,9) N=20	+5,1 (5,0) N=20
Verandering op maand 24, gemiddelde (SD)	+26,9 (22,6) N=17	+24,9 (19,4) N=17	+3,9 (5,3) N=17
MCID	7-10	5	2-3

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

De resultaten zijn gebaseerd op een enkelarmige studie-opzet met intra-patiëntvergelijkingen. Er is daarnaast van indirect bewijs omdat resultaten ontbreken van de leeftijdsgroep 12 en 18 jaar en de resultaten gebaseerd zijn op de PES in plaats van de patiënten die de mobilisatiefase hebben doorlopen en het moment van primaire analyse hebben bereikt.

GRADE-conclusie: Het effect op de kwaliteit van leven is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) (gemeten met de EQ-VAS, FACT-BMT en BMT-score) bij patiënten van 12 jaar en ouder met een ernstige vorm van SCZ met terugkerende VOC-episodes voor wie HSCT geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.

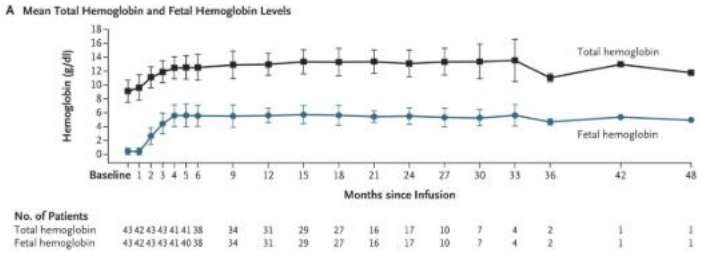
3.3.4 Voorkomen van progressie van orgaanschade

Dit is beoordeeld aan de hand van de surrogaatuitkomstmaat Hb-gehalte. De normaalwaarde voor de hemoglobinespiegel is voor vrouwen 7,5-10 mmol/l en voor mannen 8,5-11 mmol/l.

Vóór de mobilisatie ontvingen patiënten minimaal 8 weken lang transfusieondersteuning. De gemiddelde Hb-waarde was op baseline 9,1 g/dl (SD 1,6) en daarmee binnen de normaalwaarde voorafgaand aan de behandeling met exa-cel. Patiënten stopten met transfusies van rode bloedcellen na een mediaan van 20,0 dagen(SD 15,1) na de exa-cel-infusie.

Onder alle patiënten was de Hb-waarde na 3 maanden gestegen naar een gemiddelde Hb-waarde van 11,9 g/dl (SD 1,5) en bij 6 maanden was dit toegenomen tot 12,5 g/dl (SD 1,8). Daarna bleef de Hb-waarde op een normaal of bijna normaal niveau gehouden. De Hb-waarde blijft na behandeling met exa-cel dus normaal ondanks dat geen SOC meer wordt toepast.

Figuur 1 Gemiddeld totaal Hb en HbF.



Bron: publicatie van Frangoul *et al.* [20]

De resultaten zijn gebaseerd op een enkelarmige studie-opzet met intra-patiëntvergelijkingen. Daarnaast is er sprake van indirect bewijs, omdat deze uitkomst met een indirecte uitkomstmaat gemeten is en er daardoor onzekerheid bestaat over of het gevonden effect zich daadwerkelijk door vertaalt in een klinisch relevant effect op het voorkomen van progressie van orgaanschade.

GRADE-conclusie: Het effect van exa-cel op het voorkomen van progressie van orgaanschade is zeer onzeker bij patiënten van 12 jaar en ouder met een ernstige vorm van SCZ met

terugkerende VOC-episodes voor wie HSCT geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.

3.3.5 Overige overwegingen

CLIMB-SCD-121-studie en CLIMB-131-studie

Protocolwijzigingen

Gedurende de studie is er een aantal wijzigingen in het protocol van CLIMB SDC-121-studie doorgevoerd. Naast een aantal landspecifieke aanpassingen betrof dit vier wereldwijde aanpassingen. 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 geïncludeerd. 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. De EMA heeft geconcludeerd dat deze wijzigingen als acceptabel beschouwd kunnen worden.

De geïncludeerde patiënten in de CLIMB SDC-121 en 131-studie betreffen patiënten met de ernstige vorm van SCZ met terugkerende ernstige VOC's, voor wie geen geschikte HLA-gematchte HSC donor beschikbaar is. Deze populatie lijkt representatief voor de patiënten die in Nederland in aanmerking komen voor deze behandeling. In de claim van de registratiehouder wordt een tweede, *off-label* indicatie genoemd, namelijk patiënten bij wie de risico's voor allogene HSCT te hoog worden ingeschat. Deze subindicatie is niet meegenomen in CLIMB-SCD-studies. De gepresenteerde resultaten in dit rapport hebben alleen betrekking op de eerste subindicatie, patiënten voor met een ernstige vorm van SCZ met terugkerende VOC-episodes voor wie HSCT geschikt is en voor wie geen HLA-gematchte donor beschikbaar is.

Analyse gebaseerd op de patiënten die gestart zijn met de mobilisatiefase

De hoofdanalyses van CLIMB SCD-121 zijn gebaseerd op de PES-set, 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-set. 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-set lang genoeg gevolgd zijn om het primaire eindpunt te kunnen bereiken.

Echter, het aantal patiënten dat is gestopt na mobilisatie is met 11 patiënten relatief groot. Ook in de EPAR wordt dit als een substantieel deel van de patiënten beschouwd. Deze patiënten, die geen exa-cel hebben ontvangen, zijn niet opgenomen in de PES-set noch in de FAS-set. De behandeling met de gentherapie start echter met het mobiliseren van bloedstamcellen. Van deze 11 patiënten konden er bij drie patiënten niet voldoende cellen verzameld worden, was er bij drie patiënten sprake van een problemen bij de productie (niet gerelateerd aan het verzamelen van de cellen), staakte één patiënt vanwege het niet langer voldoen aan de inclusiecriteria (nierfunctie), staakte één patiënt vanwege non-compliance en staakten drie patiënten de deelname aan de studie vanwege het intrekken van informed consent. Geen van de patiënten die deelname staakte deed dit vanwege het optreden van bijwerkingen. Bij zes patiënten was er dus sprake van falen van de mobilisatie.
Van de 16 patiënten met SCZ die niet werden behandeld, waren er 15 ouder dan 18 jaar en slechts één tussen de 12 en 18 jaar. Het percentage patiënten dat stopte was bij volwassenen 30% (15/50), terwijl dit bij adolescenten slechts 7,7% (1/13) was. Van deze 16 patiënten staakten 5 de deelname aan de studie voorafgaand aan de start van de mobilisatie.

Er zijn patiënten die in aanmerking komen voor exa-cel maar er uiteindelijk toch niet mee behandeld kunnen worden. Dit is relevant om in kaart te brengen en sluit aan bij een *intention to treat* principe. De analyse waarin ook patiënten zijn opgenomen die de mobilisatiefase hebben doorlopen (aangepaste SAS-set) geeft een beter beeld over de effectiviteit van exa-cel bij

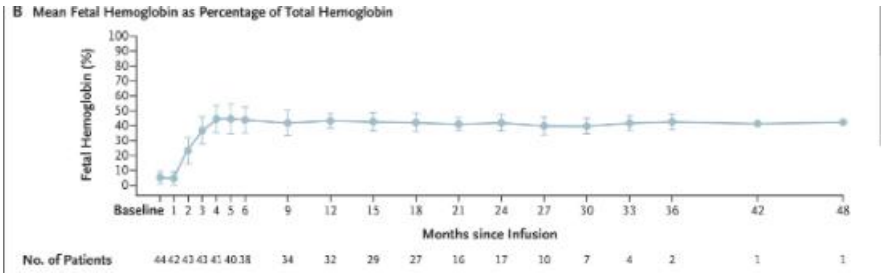
patiënten met ernstige SCZ; de PES-analyse geeft waarschijnlijk een overschatting van het effect. Het aantal patiënten dat gemobiliseerd is én die het primaire eindpunt bereikt heeft is daarom als uitgangspunt genomen bij de beoordeling van de effectiviteit. Deze aangepaste SAS-analyse laat zien dat het percentage patiënten dat vrij is van ernstige VOC's met 71% een stuk lager is dan de PES-analyse die op 100% uitkomt. Echter, dat 71% van de patiënten volledig vrij is van ernstige pijnlijke VOC's gedurende 17,5 maanden vindt het Zorginstituut alsnog een groot effect.

Visie van de beroepsgroep
De beroepsgroep ziet beide analyse-sets (SAS-set en PES-set) als waardevol, elk met een eigen betekenis en toepassing. De SAS-set, die alle patiënten omvat die zijn gestart met mobilisatie, wordt beschouwd als een goede basis om iets te zeggen over de toepasbaarheid van de behandeling in de praktijk. Het geeft inzicht in hoe vaak het lukt om bloedcellen te mobiliseren en exa-cel toegediend kan gaan worden. Daarmee is deze informatie relevant voor patiëntvoorlichting: het helpt om een realistisch beeld te schetsen van de kans dat een patiënt kan beginnen en wat de algemene slagingskans is in de praktijk. Het is volgens de beroepsgroep op dit moment namelijk nog niet te voorspellen bij wie het mobiliseren wel of niet lukt.

De PES-set die alle patiënten includeert die exa-cel daadwerkelijk hebben gekregen en voldoende lang zijn gevolgd is volgens de beroepsgroep geschikt om de succeskans van de behandeling zelf te beoordelen, los van praktische belemmeringen. Dit maakt de informatie belangrijk voor gesprekken over de verwachte uitkomst wanneer de therapie volledig wordt uitgevoerd. Het geeft volgens de beroepsgroep een zuiver beeld van de effectiviteit van exa-cel onder optimale omstandigheden.

Foetaal hemoglobine
In de CLIMB-SCD-121 studie is ook het effect op het HbF onderzocht. De hypothese was dat verhoging van zowel de HbF als de totale hemoglobinespiegel, veroorzaakt door behandeling met exa-cel, VOC's bij SCZ-patiënten zou elimineren. Een percentage van 20% HbF of meer zou beschermend werken. Het gemiddelde percentage HbF was 36,9% (SD 9,0) na drie maanden en nam toe tot 43,9% (SD 8,6) bij zes maanden. Gedurende de follow-up bleef deze ten minste 40%.

Figuur 2 Gemiddeld percentage HbF als percentage van totaal Hb.



Bron: publicatie van Frangoud *et al.*[20]

Subgroepanalyses
Subgroepanalyses van het primaire eindpunt van CLIMB SCD-121 naar leeftijd (≥12 en <18 jaar en ≥18 en ≤35 jaar), geslacht, en aantal VOC's (<3 en ≥3) waren over het algemeen consistent met de resultaten van de primaire analyse (Tabel 5). Er lijkt er geen verschil in effectiviteit te zijn tussen de leeftijdsgroepen of geslacht; de betrouwbaarheidsintervallen overlappen. Er zijn in CLIMB SCD-121 geen patiënten >35 jaar geïncludeerd, 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 5. Subgroepanalyses van het aantal patiënten dat TI12 heeft bereikt naar leeftijd, genotype, geslacht, en afkomst (data-cutoff juni 2023)

	Subgroep	N	Aantal patiënten dat VF12 heeft bereikt	% (95% BI)
Leeftijd	≥12 en <18 jaar	6	6	100,0 (54,1 tot 100,0)
	≥18 en ≤35 jaar	24	23	95,8 (78,9 tot 99,9)
VOC's	Aantal patiënten met ≥3 VOC's per jaar in de twee jaar voor baseline	17	nvt	94,1 (71,3 tot 99,9)
	Aantal patiënten met ≥3 VOC's per jaar in de 2 jaar voor baseline die VF12 bereikten.	nvt	16	
Geslacht	Man	16	16	100,0 (79,4 tot 100,0)
	Vrouw	14	13	92,9 (66,1. tot 99,8)

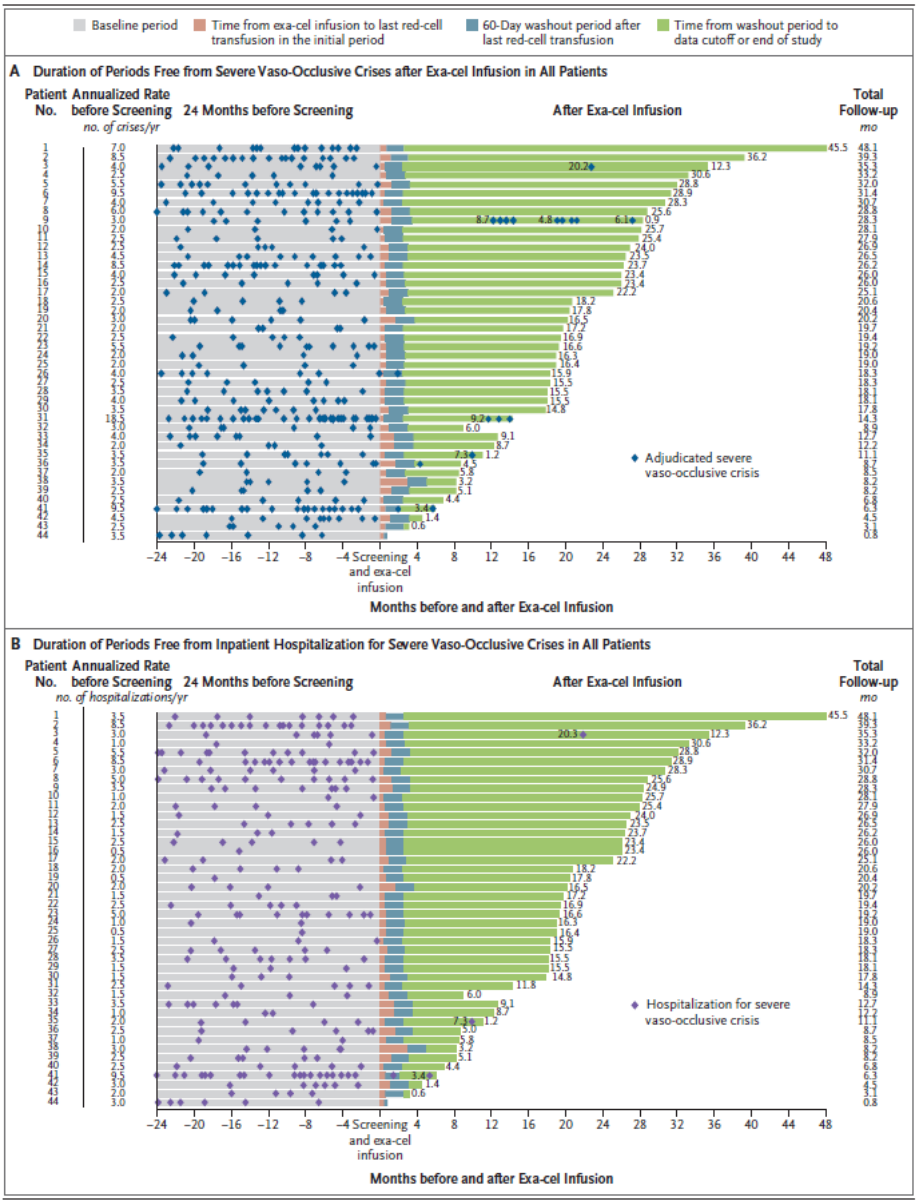
BI, betrouwbaarheidsinterval

Recidiverende VOC's of ziekenhuisopname
Frangoul *et al.* hebben de klinische uitkomsten van exa-cel van juni 2023 gepresenteerd (studieresultaten met een mediane follow-up van 19,3 maanden). Figuur 4A toont hoe lang patiënten vrij bleven van ernstige VOC's na behandeling met exa-cel. Figuur 4B laat zien hoe lang zij vrij bleven van ziekenhuisopnames door ernstige VOC's. Beide figuren tonen gegevens van alle 44 patiënten. De cijfers vóór de wiebertjes geven aan hoe lang iemand vrij was van het betreffende event voordat het optrad.
Patiënten 1 t/m 30 hadden voldoende follow-up en vormen de PES-groep. Links van elke lijn staat het aantal ernstige VOC's of ziekenhuisopnames in de twee jaar vóór behandeling; rechts de follow-upduur na exa-cel. In deze groep voldeden alle patiënten, behalve patiënt 9, aan het primaire eindpunt (vrij van ernstige VOC's), en allen aan het secundaire eindpunt (vrij van ziekenhuisopnames). Patiënt 32 overleed aan respiratoir falen door een SARS-CoV-2-infectie. Patiënt 9 had in de twee jaar voorafgaand aan de behandeling 6 ernstige VOC's en 7 ziekenhuisopnames vanwege een VOC. In de 32 maanden daarna had deze patiënt geen ziekenhuisopname vanwege een ernstige VOC.

Van de 30 patiënten die minimaal 12 maanden vrij waren van ziekenhuisopnames door ernstige VOC's (HF12), kreeg één patiënt na 20,3 maanden een ernstige VOC waarvoor ziekenhuisopname nodig was. Bij deze patiënt was het hemoglobinegehalte gedaald van 14,1 naar 9,7 g/dL, waarschijnlijk door een infectie met parvovirus B19. De patiënt herstelde volledig zonder dat een bloedtransfusie nodig was en bleef daarna vrij van VOC's. Voorafgaand aan de infectie was het aantal reticulocyten (jonge rode bloedcellen) vergelijkbaar met dat van andere patiënten. Na herstel was dit aantal hoger, wat past bij het herstel van een parvovirusinfectie en een goed functionerend exa-celtransplantaat.

De afname van het aantal VOC's en ziekenhuisopnamen is zeer groot, echter de recidiverende VOC's (patiënt 4 en 9) en ziekenhuisopname (patiënt 4) laten zien dat niet kan worden aangenomen dat patiënten die 12 maanden vrij zijn VOC's of ziekenhuisopname dat levenslang blijven. Dit wordt bevestigd wanneer in figuur 4 ook gekeken wordt naar patiënten 31 tot en met 44 (FAS-analyse). Deze patiënten hebben nog geen voldoende lange follow-up doorgemaakt, maar het figuur laat zien dat vier patiënten minimaal 1 terugkerende VOC's hebben ervaren en twee patiënten een minimaal 1 ziekenhuisopname hebben gehad.

Figuur 4



Bron: publicatie Frangoul *et al.*[20]

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 17,5 maanden voor patiënten met SCZ (1,2 tot 46,2).

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.[17]

In studie 121 hadden alle patiënten (n =44) 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.[20]

Incidentie ernstige ongunstige effecten
In totaal hadden 42 patiënten (95%) bijwerkingen van graad 3 of 4, waarvan de meest voorkomende stomatitis (bij 55% van de patiënten), febriele neutropenie (bij 48%), een verlaagd aantal bloedplaatjes (bij 48%) en verminderde eetlust (bij 41%) waren. Bij geen enkele patiënt ontwikkelde zich falen van het transplantaat of kanker.

In totaal hadden 20 patiënten (45%) ernstige bijwerkingen, die door de onderzoekers niet als gerelateerd aan exa-cel werden beschouwd. Eén patiënt (2%) had veno-occlusieve leverziekte die geen ernstige bijwerking vormde; de bijwerking begon op dag 11 en werd door de onderzoekers niet als gerelateerd aan exa-cel beschouwd. De patiënt kreeg defibrotide[1] (van dag 13 tot en met 19) en de bijwerking verdween binnen 12 dagen, zonder beademing, dialyse of paracentese.

Eén patiënt (2,3%) overleed als gevolg van respiratoir falen als gevolg van een infectie met het ernstige acute respiratoire syndroom coronavirus 2 (SARS-CoV-2) bij een volwassen patiënt (die ook busulfan-geassocieerde longschade en reeds bestaande longziekte had) 268 dagen na de exa-cel-infusie.

GRADE-conclusie: niet te bepalen.

3.4.1 *Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten*

Elf patiënten zijn gestopt na de mobilisatie en voor de conditioneringsfase. Geen van de patiënten is gestopt met de studie na infusie met exa-cel.

GRADE-conclusie: niet te bepalen.

3.4.2 *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. Tot nu toe zijn geen bijwerkingen van nieuwe of verergerende hematologische aandoeningen opgetreden tijdens de 131-studie. Over het algemeen werden er geen nieuwe veiligheidsbevindingen waargenomen bij proefpersonen die deelnamen aan de langetermijn-follow-upstudie, waaronder geen bewijs van nieuwe maligniteiten of nieuwe of verergerende hematologische aandoeningen.

3.5 Ervaring

De ervaring met exa-cel is weergegeven in Tabel 4. Exa-cel is sinds 2024 toegelaten op de markt. Er is nog geen ervaring met exa-cel opgedaan buiten de klinische studies om. De ervaring met exa-cel is daarom vooralsnog beperkt. De ervaring met hydroxyurea en bloedtransfusies en is voldoende.

Tabel 4. Ervaring met exa-cel vergeleken met best ondersteunende zorg

	exagamglogene autotemcel	***Behandeling met bloedtransfusies, Hydroxyurea en ijzerchelatietherapie***
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000	x	

[1] Defibrotide heeft een antistollings- en fibrinolytisch effect, met name ten aanzien van het oplossen van bloedstolsels (farmacotherapeutische kompas).

voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)		
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		x
ruim: > 10 jaar op de markt		

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 van exa-cel[1] en hydroxyurea.[21]

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.

Het gebruik van hydroxyurea moet gedurende 8 weken vóór de geplande start van mobilisatie en conditionering worden stopgezet. Ijzerchelatoren moeten ten minste 7 dagen voor het instellen van de myeloablatieve conditionering worden stopgezet.

De voorzorgsmaatregelen die nodig zijn bij behandeling met HSCT of exa-cel zijn niet van toepassing bij behandeling met levenslange bloedtransfusies of ijzerchelatietherapie. 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 alloimmunisatie en maatregelen ter voorkoming van transfusiereacties. 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.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van exa-cel is weergegeven in Tabel 5.

De behandeling met exa-cel is eenmalig, maar gaat gepaard met een intensief en toxisch behandeltraject. Daar staat tegenover dat de standaardbehandeling bestaat uit levenslange behandeling met hydroxycarbamide, bloedtransfusies, en pijnmedicaties. Dit is belastend voor patiënten. Hoewel de initiële risico's van exa-cel niet gering zijn, kan de eenmalige aard van de behandeling op de lange termijn gunstiger zijn.

Tabel5.: Gebruiksgemak van exa-cel vergeleken met best ondersteunende zorg

	exagamglogene autotemcel	***Hydroxycarbamide***	***Bloedtransfusies***	***ijzerchelatietherapie***
Toedieningswijze	Eenmalig proces van mobilisatie, verzameling, conditionering en infusie van stamcellen en follow-up na infusie	Oraal	Intraveneus	Oraal
Toedieningsfrequentie	Eenmalig	Dagelijks	Meestal eens per 4 weken	Dagelijks

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 Geregistreerde indicatie, claim, positionering

SCZ kenmerkt zich door verhoogde vatbaarheid voor infecties, chronische hemolytische anemie en VOC's, wat kan leiden tot ischemische weefselbeschadiging en vroeg overlijden. Dit vroege overlijden wordt in 33% van de gevallen veroorzaakt door acute complicaties. In 18% van de gevallen is sterfte het gevolg van progressief orgaanfalen. De gemiddelde levensverwachting voor homozygote SCZ-patiënten is 42-48 jaar en 60-68 jaar voor patiënten met HbSC. Verder is de levensverwachting voor patiënten met ≥3 VOC's per jaar aanzienlijk lager dan voor patiënten met minder VOC's per jaar.

Allogene HSCT is de enige behandeloptie die mogelijk leidt tot genezing. De resultaten van een allogene HSCT zijn beter bij kinderen dan bij volwassenen. Het wordt daarom op een zo vroeg mogelijke leeftijd uitgevoerd. Indien er geen geschikte donor beschikbaar is voor een HSCT zijn er verschillende behandelingen voor patiënten met SCZ om de VOC's en hemolytische anemie te beperken en complicaties van anemie te voorkomen. Deze ondersteunende zorg bestaat uit hydroxycarbamide, pijnmedicatie en bloedtransfusies.

Exa-cel is geregistreerd voor patiënten van 12 jaar en ouder met ernstige SCZ voor wie een HSCT geschikt is en voor wie geen HLA-gematchte donor beschikbaar is.

4.1.2 Werkingsmechanisme

Er is een duidelijk werkingsmechanisme. Exa-cel past de CRISPR-Cas9 technologie toe om een genetische verandering aan te brengen (in het gen BCL11A) in de stamcellen van de patiënt. Het doel is om de aanmaak van foetaal hemoglobine (HbF) weer te activeren. 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 SCZ verhogen. Na exa-cel therapie kunnen er nog steeds sikkelcelvormige bloedcellen worden aangemaakt, omdat de genetische mutatie die leidt tot hemoglobine S (HbS) niet wordt verwijderd. De verhouding tussen foetaal hemoglobine (HbF) en HbS wordt hiermee wel beter. Afhankelijk of de verhouding goed blijft, kan een patiënt vrij blijven van ernstige VOC's. Dit zou kunnen leiden tot langdurig uitblijven van VOC's en daarmee een langdurige effectiviteit van exa-cel.

4.1.3 Passend onderzoek

Het ideale onderzoeksdesign is een gerandomiseerde, gecontroleerde, en geblindeerde studie. Blindering is wegens het uitgebreide behandelprotocol van exa-cel niet mogelijk. Gezien het progressieve, irreversibele karakter van SCZ is natuurlijke verbetering door behandeling met best ondersteunende zorg tot een staat van 'vrij van pijnaanvallen' onwaarschijnlijk. Om deze reden is de enkelarmige studie-opzet acceptabel.

4.1.4 Effecten

De effectiviteit en veiligheid van exa-cel is onderzocht in de enkelarmige CLIMB SCD-121-studie waarin elke patiënt zijn eigen controle was. Het betreft een groep patiënten die ook in Nederland in aanmerking zou komen voor behandeling met exa-cel. Data van de 2 jaar vóór infusie met exa-cel werden vergeleken met een periode van ten minste 16 maanden na transfusie.

Er zijn verschillende analyses gedaan voor de uitkomst vrij van ernstige VOC's voor tenminste 12 maanden. De PES-analyse betreft patiënten die exa-cel toegediend hebben gekregen en een follow-up hebben van 16 maanden. En een analyse op de set patiënten die mobilisatie hebben ondergaan en een follow-up hebben van 16 maanden. De resultaten van deze aangepaste SAS-set zijn in deze beoordeling gebruikt om het effect van exa-cel bij ernstige SCZ te beoordelen. 71% van de patiënten is na een follow-up van 16 maanden voor tenminste 12 maanden volledig vrij van ernstige VOC's. Dit beschouwt het Zorginstituut als een klinisch relevant effect. Ook het

percentage patiënten dat vrij is van ziekenhuisopname vanwege ernstige VOC's gedurende een periode van minimaal 12 maanden is hoog met 73% en beschouwt het Zorginstituut als klinisch relevant. De kwaliteit van het bewijs is laag. Onder de patiënten die daadwerkelijk exa-cel kregen en 16 maanden gevolgd waren, was 96,6% vrij van ernstige VOC's, terwijl ze allemaal (100%) vrij waren van een ziekenhuisopname. Er zijn patiënten die na langere tijd alsnog een recidiverende ernstige VOC of ziekenhuisopname hebben. Hieruit blijkt dat het lastig is in te schatten of patiënten die langdurig vrij zijn van VOCs, dat hun gehele leven zullen blijven, en dus of er daadwerkelijk sprake is van genezing.

Kwaliteit van leven is beoordeeld met de EQ-VAS, de BMTS-score en de FACT-BMT. Na 24 maanden laten de EQ-VAS-, BMTS-scores en FACT-BMT een klinisch relevante verbetering zien bij behandeling met exa-cel. De uitkomsten laten consistent zien dat kwaliteit van leven verbetert. Hoewel de kwaliteit van het bewijs als zeer laag wordt beoordeeld, zijn de waargenomen effecten op kwaliteit van leven groot. Dit maakt dat we, ondanks de onzekerheid over het daadwerkelijke effect van exa-cel, de verbetering toch als klinisch relevant beschouwen; het is (zeer) aannemelijk dat de aanzienlijke afname in ernstige VOC's en ziekenhuisopname een gunstig effect hebben op de ervaren kwaliteit van leven.

Tenslotte laat de CLIMB-SCD-121 studie zien dat behandeling met exa-cel de hemolytische anemie normaliseert. Dit is een surrogaat voor orgaanschade. De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Hoewel op dit moment geen hard bewijs is voor een effect op orgaanschade, beschouwt het Zorginstituut het normaliseren van de anemie, samen met de klinisch relevante afname van ernstige VOC's, als klinisch relevant. Omdat ernstige of herhaalde VOC's tot orgaanschade kunnen leiden, kan worden aangenomen dat de afname in ernstige VOC's zich op termijn zal vertalen in minder orgaanschade.

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. 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 op VOC's en kwaliteit van leven levenslang aanhoudt en of de behandeling orgaanschade voorkomt.

4.1.5 Medische argumenten

De best ondersteunende zorg bestaat uit hydroxycarbamide, pijnmedicatie en bloedtransfusies. Het betreft een groep patiënten van 12 jaar en ouder met ernstige SCZ. Allogene SCT is de enige curatieve behandeling. Echter deze is alleen voor patiënten voor wie een HSCT geschikt en voor wie een HLA-gematchte donor beschikbaar is. Dat is voor slechts een klein deel van de patiënten.

De behandeling met exa-cel is eenmalig, maar gaat gepaard met een intensief en toxisch behandeltraject. Daar staat tegenover dat de chronische inzet met hydroxycarbamide, bloedtransfusies, en pijnmedicaties belastend is voor patiënten. Hoewel de initiële risico's van exa-cel niet gering zijn, kan de eenmalige aard van de behandeling op de lange termijn gunstiger zijn.

4.1.6 Afweging relevante aspecten

Na behandeling met exa-cel is bij een groot deel van de patiënten geen sprake meer van ernstige VOC's. De kwaliteit van het bewijs hiervoor wordt als laag ingeschat. Daarnaast zien we dat 75% van de behandelde patiënten geen ziekenhuisopnames nodig heeft en dat de kwaliteit van leven verbetert. Hoewel het bewijs hiervoor laag tot zeer laag is, vindt het Zorginstituut de waargenomen effecten klinisch relevant en opwegen tegen de nadelen van deze intensieve eenmalige behandeling. Deze behandeling wordt over het algemeen goed verdragen door patiënten met ernstige SCZ. Voor deze groep patiënten is op dit moment geen curatieve

behandeling mogelijk omdat er geen HLA-gematchte donor beschikbaar is. Ondanks de (zeer) 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 patiënten geen ernstige VOC's meer krijgen waarvoor ze een ziekenhuisopname nodig hebben. Ook is het onbekend of orgaanschade voorkomen wordt.

4.2 Eindconclusie

Exa-cel heeft een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg met o.a. hydroxycarbamide, bloedtransfusies en symptomatische behandeling van VOC's en voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van ernstige SCZ bij patiënten van 12 jaar en ouder met recidiverende vaso-occlusieve crisis (VOC's) voor wie een HSCT geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in, **M**edline via Ovid (1946-heden) en **C**ochrane Central via Wiley (1992-heden) databases (Db). Legenda: # = nummer zoekopdracht, Db = database, T = treffers, O = ontdubbeled.

Tabel 1. Overzicht literatuursearch | 2025-5-06

#-Db	Zoekstrategie opdrachten	T	**O**
	((exp Anemia, Sickle Cell/ OR meniscocytosis OR drepanocyt* OR ((sickle OR homozygous OR h$emoglobin) ADJ2 (an$emia OR disease OR disorder))) ***AND*** (exp Vaso-Occlusive Crises/ OR ((vasoocclusive OR occlusive OR sickle cell) ADJ2 (cris$s OR events)))) **AND** (casgevy OR ctx 001 OR ctx001 OR exa-cel OR exagamglogene autotemcel) **NOT** (exp animals/ not humans/ OR (rat* or mouse or mice).ti. OR exp case reports/) **NOT** (news OR congres* OR abstract* OR book* OR chapter* OR dissertation abstract*).pt.	3	**0**

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
CLIMB SCD-121[20]	Fase 1/2/3 enkelarmige, open-label, multicenter Follow-up: mediaan 19,3 maanden (range 0,8 tot 48,1) (Datacuttoff juni 2023) 17 patiënten (39%) had een volledige follow-up van 24 maanden en waren opgenomen in de langetermijn follow-up studie CLIMB-131-studie.	N =44 (FAS-analyse) N = 30 (PES-analyse)	Patiënten van 12 tot 35 jaar met SCZ voor wie een autologe HSCT als onderdeel van de exa-cel-procedure geschikt is.	Eenmalige behandeling met exa-cel	- Afwezigheid van ernstige VOC's - Afwezigheid van een VOC waarvoor ziekenhuisopnames nodig is - Duur van de periode zonder VOC's - Veiligheid	Enkelarmige studie waarin de patiënt zijn eigen controle was. Verder geen groot risico op bias.
CLIMB-131	Open-label lange termijn onderzoek Follow-up: 15 jaar	N=13 (datacutoff april 2023)	Patiënten die CLIMB SCD-121 voltooiden.	Opvolging op lange termijn	- Veiligheid op lange termijn en werkzaamheid	

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
nvt	

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG[1]	2024	Samenvatting van de productkenmerken exagamglogene autotemcel
EMA / CBG[17]	2023	European Public Assessment Report (EPAR) exagamglogene autotemcel
Nederlandse Vereniging voor Hematologie[22]	Mei 2024	Richtlijn sikkelcelziekte

Bijlage 5: Baseline tabel

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Full Analysis Population (N = 44)	Primary Efficacy Population (N = 30)
Sex — no. (%)		
Male	24 (55)	16 (53)
Female	20 (45)	14 (47)
Age at screening		
Mean — yr	21.2±6.1	22.1±6.0
Distribution — no. (%)		
12 to <18 yr	12 (27)	6 (20)
18 to 35 yr	32 (73)	24 (80)
Race — no. (%)†		
White	3 (7)	1 (3)
Black	38 (86)	26 (87)
Other	3 (7)	3 (10)
Genotype — no. (%)		
β^S/β^S	40 (91)	29 (97)
Non-β^S/β^S		
β^S/β^0	3 (7)	1 (3)
β^S/β^+	1 (2)	0
Annualized rate of severe vaso-occlusive crises‡		
No. of severe vaso-occlusive crises/yr	4.1±3.0	3.9±2.1
Distribution — no. (%)		
≥3 vaso-occlusive crises/yr	26 (59)	17 (57)
<3 vaso-occlusive crises/yr	18 (41)	13 (43)
Total hemoglobin — g/dl§	9.1±1.6	9.0±1.6
Total fetal hemoglobin — %§	5.4±3.9	5.2±3.8
Median no. of mobilization cycles (range)	2 (1–6)	2 (1–5)
Median exa-cel dose (range) — CD34+ cells/kg	4.0×10^6 (2.9×10^6–14.4×10^6)	4.0×10^6 (2.9×10^6–14.4×10^6)

* Plus–minus values are means ±SD. The full analysis population included all the patients who received an infusion of exa-cel, and the primary efficacy population included all those who received an exa-cel infusion and were followed for at least 16 months after the infusion. Baseline was defined as the visit when the most recent nonmissing measurement (scheduled or unscheduled) was obtained before the start of mobilization.
† Race was reported by the patient.
‡ Baseline data on severe vaso-occlusive crises were based on the 2 years before the most recent screening. Only severe vaso-occlusive crises that were adjudicated by an end-point adjudication committee as meeting the protocol definition of severe vaso-occlusive crises were included. The annualized rate was calculated as the total number of events divided by the number of years, with 1 year being equivalent to 365.25 days.
§ Hemoglobin measurements were from central laboratories.

Bijlage 6: 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 SCD-121.

Selection		Rating
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 vrij van VOC's gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden. Voor inclusie in de studie moesten patiënten in de 2 jaar voorafgaand minimaal 2 VOC's per jaar hebben gehad.	*
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 VOC's hebben meegemaakt.	*
Comparability		
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 vrij van VOC's wordt van best ondersteunende zorg bij deze progressieve ziekte, zou dit geen effect moeten hebben op het primaire eindpunt.	**

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Vergelijking exa-cel versus best ondersteunende zorg: behandeling met HU, pijnmedicatie en bloedtransfusies, bij ernstige SCZ.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Exa-cel	Dezelfde patiënt voor Exa-cel	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Vrij van ernstige VOC's gedurende ten minste 12 maanden- datacutoff juni 2023												
1	Enkelarmige intra-patiëntvergelijking[a]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig[b]	niet ernstig	niet gevonden	41	41		29/41 (71%)	⨁⨁◯◯ Laag[a,b]	CRUCIAAL
Vrij van ziekenhuisopnamen vanwege ernstige VOC's voor ten minste 12 maanden; datacutoff juni 2023 (follow up: mediaan 19 maanden)												
1	Enkelarmige intra-patiëntvergelijking[a]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig[b.]	niet ernstig	niet gevonden	41	41		30/41 (73%)	⨁⨁◯◯ laag[a,b]	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven op 24 maanden (vastgesteld met: EQ-VAS, MCID 7-10) - datacutoff juni 2023												
1	Enkelarmige intra-patiëntvergelijking[a]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig[c]	niet ernstig	niet gevonden	+26,9 (22,6) N=17				⨁◯◯◯ Zeer laag[a,c]	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven op 24 maanden (vastgesteld met: FACT-BMT, MCID 5) - datacutoff juni 2023												
1	Enkelarmige intra-patiëntvergelijking[a]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig[c]	niet ernstig	niet gevonden	+24,9 (19,4) N=17				⨁◯◯◯ Zeer laag[a,c]	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven op 24 maanden (vastgesteld met: BMTS, MCID 2-3) - datacutoff juni 2023												
1	Enkelarmige intra-patiëntvergelijking[a]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig[c]	niet ernstig	niet gevonden	+3,9 (5,3) N=17				⨁◯◯◯ Zeer laag[a,c]	CRUCIAAL
Voorkomen progressie orgaanschade - datacutoff juni 2023 (vastgesteld met: Hb-waarde)												
1	Enkelarmige intra-patiëntvergelijking[a]	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig[d]	niet ernstig	niet gevonden	Onder alle patiënten was de Hb-waarde na 3 maanden gestegen naar een gemiddelde Hb-waarde van 11,9 g/dl (SD 1,5) en bij 6 maanden was dit toegenomen tot 12,7 g/dl (SD 1,1). Na 24 maanden was de gemiddelde Hb-waarde 13,1 (SD 1,9).					⨁◯◯◯ Zeer laag[a,e]	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Exa-cel	Dezelfde patiënt voor Exa-cel	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Ernstige ongunstige effecten												
1	Enkelarmige intra-patiëntvergelijking[a]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	42 patiënten (95%) ervaarden bijwerkingen van graad 3 of 4, waarvan de meest voorkomende stomatitis (bij 55% van de patiënten), febriele neutropenie (bij 48%), een verlaagd aantal bloedplaatjes (bij 48%) en verminderde eetlust (bij 41%) waren. Bij geen enkele patiënt ontwikkelde zich falen van het transplantaat of kanker. Niet te bepalen voor de controlearm, omdat patiënt eigen controle is.				Niet te bepalen	CRUCIAAL
Stakers als gevolg van ongunstige effecten												
1	Enkelarmige intra-patiëntvergelijking[a]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	11 patiënten zijn gestopt na de mobilisatie en voor de conditioneringsfase. Geen van de patiënten is gestopt met de studie na infusie met exa-cel. Niet te bepalen voor de controlearm, omdat patiënt eigen controle is.				Niet te bepalen	CRUCIAAL

CI: Confidence interval

Explanations

a. Er is een hoog risico op bias door de observationele studieopzet, waarvoor tweemaal is afgewaardeerd. Op basis van de Newcastle Ottowa Scale voor cohortstudies zijn er geen redenen om extra af te waarderen.
b. De resultaten zijn gebaseerd op de aangepaste SAS-set (set met alle patiënten die mobilisatie hebben ondergaan)
c. De kwaliteit van leven is alleen gemeten bij volwassen patiënten en de resultaten zijn gebaseerd op de PES (set zonder patiënten die na de mobilisatiefase gestopt zijn) i.p.v. op de aangepaste SAS-set (set met alle patiënten die mobilisatie hebben ondergaan).
d. Hb is een surrogaat uitkomst voor voorkomen van progressie van orgaanschade.

Literatuur

1. Agency. EM. Summary of Product Characteristics (SmPC) Casgevy. . 2024
2. EUnetHTA Joint Action 3 WP4 PTJA10 - crizanlizumab for sickle cell disease Version 1.0. 25 November 2020
3. Darbari DS, Wang Z, Kwak M et al. Severe painful vaso-occlusive crises and mortality in a contemporary adult sickle cell anemia cohort study. *PLoS One* 2013;8:e79923.
4. Gardner K, Douiri A, Drasar E et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood* 2016;128:1436-8.
5. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330:1639-44.
6. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991;325:11-6.
7. Kerkhoffs J-LF SF, Biemond BJ. Overwegingen en dilemma's rond allogene stamceltransplantatie voor sikkelcelziekte. . *Nederlands tijdschrift voor hematologie* 2009
8. McClish DK, Penberthy LT, Bovbjerg VE et al. Health related quality of life in sickle cell patients: the PiSCES project. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:50.
9. Toumi ML, Merzoug S, Boulassel MR. Does sickle cell disease have a psychosomatic component? A particular focus on anxiety and depression. *Life Sci* 2018;210:96-105.
10. Colombatti R, Hegemann I, Medici M et al. Correction: Colombatti et al. Systematic Literature Review Shows Gaps in Data on Global Prevalence and Birth Prevalence of Sickle Cell Disease and Sickle Cell Trait: Call for Action to Scale Up and Harmonize Data Collection. J. Clin. Med. 2023, 12, 5538. *J Clin Med* 2024;13
11. sikkelcel-en-thalassemie-expertise.net. Esetw.
12. IQVIA. Validatierapport ten behoeve van vergoedingsdossier exagamglonegen autotemcel (exa-cel; Casgevy) voor de behandeling van ernstige sikkelcelziekte (SCZ) - in opdracht van Vertex Pharmaceuticals. 2024 December 2024.
13. RIVM. Feitenoverzicht hielprikscreening 2022
14. Fechter MM ea. Richtlijnen voor de behandeling van acute pijnlijke crises bij patiënten met sikkelcelziekte. . *Nederlands tijdschrift voor hematologie* 2006;3:66-72.
15. Farmacotherapeutisch Kompas Hydroxycarbamide (sikkelcelziekte) beschikbaar via: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/h/hydroxycarbamide__sikkelcelziekte_ .
16. Keller S, Yang, M., Evensen, C., & Cowans, T. ASCQ-Me ® User's Manual ASCQ-ME USER'S MANUAL AUTHORS. 2017
17. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Casgevy. . 2023
18. Keller SD, Yang M, Treadwell MJ et al. Patient reports of health outcome for adults living with sickle cell disease: development and testing of the ASCQ-Me item banks. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:125.
19. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003;41:582-92.
20. Frangoul H, Locatelli F, Sharma A et al. Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 2024;390:1649-62.
21. Samenvatting van de productkenmerken hydroxycarbamide.
22. Hematologie NVv. Richtlijn sikkelcelziekte. Mei 2024

Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van exagamglogene autotemcel (Casgevy®) bij de behandeling van ernstige sikkelcelziekte bij patiënten van 12 jaar en ouder met recidiverende vaso-occlusieve crises

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

Definitief | 17 december 2025

Colofon

Zaaknummer	2024036056
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vragen@zinl.nl 020 - 797 82 27
Directie	Onderzoek Ontwikkeling & Geneesmiddelen (OOG) Geneesmiddelen
Fabrikant	Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
1	**Inleiding**	**4**
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	**Uitgangspunten**	**6**
2.1	Aantal patiënten	6
2.1.1	Marktpenetratie	6
2.1.2	Indicatie-uitbreiding en off-label gebruik	7
2.2	Substitutie	7
2.3	Kosten per patiënt per jaar	8
2.3.1	Exa-cel	8
2.3.2	Best ondersteunende zorg	8
2.4	Aannames	10
3	**Budgetimpact**	**11**
4	**Conclusie**	**12**
5	**Referenties**	**13**

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van exagamglogene autotemcel (exa-cel; 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 β-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.[1]
- 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.

Deze BIA richt zich op het gebruik van exa-cel bij de behandeling van patiënten met SCZ van 12 jaar en ouder. In juli 2025 heeft het Zorginstituut positief geadviseerd over de opname van exa-cel bij patiënten met TDT, mits de prijs met minstens 43% kan worden gereduceerd na prijsonderhandelingen.[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Sikkelcelziekte is een erfelijke bloedarmoede.[2] De diagnose SCZ wordt in de meeste gevallen kort na de geboorte vastgesteld met behulp van de hielprikscreening. De meeste patiënten met een ernstige vorm van SCZ worden behandeld in een van de Nederlandse expertisecentra, te weten het UMC Amsterdam, Erasmus MC, UMC Utrecht of het LUMC (kinderen), of in een van de twee Shared Care centra voor hemoglobinopathieën van het Radboud UMC of UMCG.

De Landelijke Werkgroep van Hemoglobinopathie Behandelaren (LWHB; hierna beroepsgroep) van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) heeft in 2024 een richtlijn gepubliceerd voor het beleid bij patiënten met SCZ.[3] Allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (allo-HSCT) is op dit moment de enige beschikbare curatieve behandeling voor SCZ. In de richtlijnen wordt aanbevolen om allo-HSCT te overwegen ongeacht donor beschikbaarheid voor alle patiënten met SCZ-gerelateerde complicaties. Deze complicaties betreffen: >2 VOCs per jaar of acute chest syndroom (ACS) ondanks maximale preventieve therapie, (silent) herseninfarcten of afwijkend transcranieel doppleronderzoek bij adolescenten)/stenose, cerebrale vaatstenose, priapisme, transfusie-afhankelijkheid, progressieve nefropathie, progressieve avasculaire botnecrose en aantoonbare orgaanschade op de kinderleeftijd. [3] De belangrijkste risico's van HSCT betreffen rejectie, infectieuze complicaties en acute graft-versus-hostziekte. Deze risico's dienen op individueel niveau zorgvuldig afgewogen te worden tegen de risico's van sikkelcelziekte gerelateerde (irreversibele) complicaties.[3] Hierbij geeft de beroepsgroep aan dat er nieuwe ontwikkelingen zijn op het gebied van toepassing van allo-HSCT met haplo-identieke donoren. Hierdoor zullen meer patiënten een geschikte donor kunnen vinden. Volgens de beroepsgroep zullen patiënten

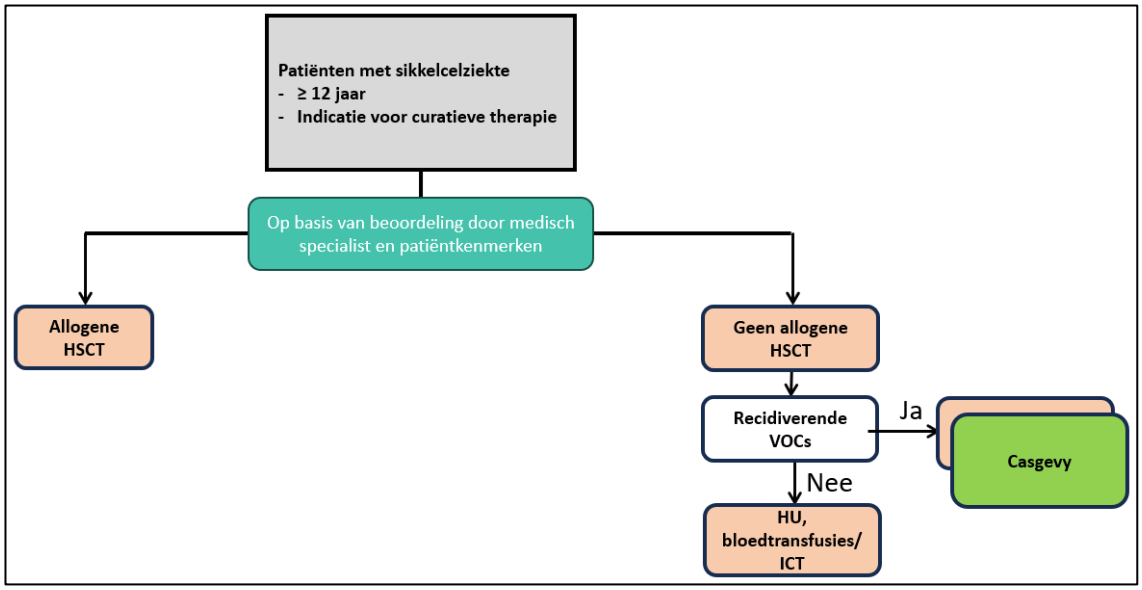
[1] Advies - vergoed exagamglogene autotemcel (Casgevy®) voor de behandeling van erfelijke bloedarmoede

waarvoor een gezonde HLA-identieke of haplo-identieke donor beschikbaar is daarom een allo-HSCT ontvangen.

Voor patiënten die wel in aanmerking komen voor een allo-HSCT maar waarbij een geschikte donor ontbreekt bestaat de huidige standaardbehandeling uit symptomatische en preventieve therapie, inclusief behandeling met hydroxycarbamide, bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie. Behandeling van SCZ kan gecompliceerd zijn vanwege het heterogene karakter van de aandoening met VOC's die met een onvoorspelbare frequentie en ernst optreden. De behandeling van SCZ is dan ook zowel gericht op de behandeling van de acute en/of chronische complicaties als op de preventie daarvan. Exa-cel biedt een mogelijk curatieve behandeloptie voor deze patiënten. In de richtlijn wordt gemeld dat de eerste resultaten van gentherapieën veelbelovend zijn. Echter, een aantal belangrijke vragen ten aanzien van lange termijn complicaties van gentherapie en de toxiciteit van de myeloablatieve conditionering, vooral bij volwassen patiënten, zijn nog onbeantwoord.[3]

De registratiehouder voorziet plaats van exa-cel voor patiënten die niet in aanmerking komen voor allo-SCT (figuur 1) en recidiverende VOC's ervaren. De beroepsgroep voorziet een vergelijkbare plaats; als curatieve behandeling bij patiënten die niet middels een allo-HSCT behandeld kunnen worden maar wel ablatieve chemotherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie kunnen ondergaan. Daarnaast moeten patiënten niet responsief zijn op de eerstelijnsbehandeling met hydroxycarbamide of hiervan toxiciteit ondervinden die voor hen onaanvaardbaar is. De beroepsgroep geeft daarbij aan patiënten te selecteren aan de hand van het optreden van VOC's in de jaren ervoor, waarbij er sprake moet zijn van 2 of meer opnames met crise per jaar. Zij benoemt hierbij dat vanwege de capaciteitsbeperkingen er geprioriteerd zal worden op patiënten met zeer frequente opnames met crises zonder respons op hydroxyurea. Het opzetten van een indicatiecommissie wordt door de beroepsgroep als relevant beschouwd. Ook heeft de beroepsgroep aangegeven voornemens te zijn om een register met uitkomstinformatie op te zetten.

Figuur 1. Voorgestelde plaats van exa-cel (Casgevy®) in de behandeling van SCZ



2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Prevalentie

SCZ wordt beschouwd als een zeldzame ziekte, die circa 2,6 op de 10.000 mensen in de Europese Unie treft.[4] De meeste mensen met SCZ hebben een Afrikaanse, Arabische of Aziatische achtergrond.[2] In Nederland is ongeveer de helft van de patiënten met SCZ van Surinaamse herkomst.[2] In Europa is de prevalentie van SCZ snel toegenomen en deze zal naar verwachting verder toenemen als gevolg van migratie. De website van het netwerk sikkelcel en thalassemie, een netwerk van zeven Nederlandse ziekenhuizen die behandelingen aanbiedt voor patiënten met sikkelcelziekte en thalassemie, vermeldt dat de prevalentie van SCZ in Nederland ongeveer 2000 patiënten betreft. [5] Van deze 2000 patiënten zijn er volgens klinische experts circa 60% ouder dan 12 jaar.[6] Het totale aantal SCZ-patiënten van 12 jaar en ouder bedraagt daarmee ongeveer 1200.

De richtlijnen beveelt aan om HSCT te overwegen voor alle patiënten met SCZ-gerelateerde complicaties. Deze complicaties betreffen: >2 VOC's per jaar of ACS ondanks maximale preventieve therapie, (silent) herseninfarcten of afwijkend TCD/stenose, priapisme, transfusie-afhankelijkheid, en aantoonbare orgaanschade op de kinderleeftijd. Nederlandse klinisch experts schatten in dat circa 33% van de hierboven genoemde 1200 patiënten aan deze criteria voldoen (n=400).[6] Exa-cel kan hierbij conform de geregistreerde indicatie ingezet worden bij patiënten die op basis van de ernst van hun ziekte in aanmerking komen voor curatieve behandeling, maar voor wie een allo-HSCT geen geschikte optie is. Volgens geconsulteerde Nederlandse klinische experts komt 25% (n=100) van de patiënten van 12 jaar en ouder die aan de criteria voldoen niet in aanmerking voor allo-HSCT.[6] Deze patiënten komen daardoor in aanmerking voor exa-cel. Omdat exa-cel een intensief behandeltraject betreft, waarvoor mobilisatie en verzameling van autologe CD34+ stamcellen en myeoablatie voorafgaand aan de infusie nodig is, verwachten de door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts dat exa-cel behandeling niet voor iedereen geschikt is. Zij schatten daarbij in dat van deze 100 patiënten naar schatting circa 85% geschikt is.[6] Dit geeft een totaal van 85 prevalente patiënten, ofwel 4,3% van de 2000 prevalente SCZ-patiënten.

Incidentie

In Nederland werden in 2022 31 pasgeborenen gediagnosticeerd met SCZ via neonatale hielprikscreening.[7] De incidentiecijfers laten een stabiel beeld zien tussen 2018 en 2022. [7] Voor het incidente cohort neemt het Zorginstituut aan dat gelijk aan het prevalente cohort 4,3 procent van de patiënten in aanmerking komt voor behandeling met exa-cel. Het aantal incidente patiënten komt hiermee op afgerond 1 per jaar.

2.1.1 Marktpenetratie

Capaciteit

Het Zorginstituut gaat op basis van epidemiologische gegevens en verwachtingen van klinische experts uit van 85 prevalente- en 1 jaarlijks incidente patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met exa-cel. De capaciteit om het intensieve behandeltraject met exa-cel te kunnen doorlopen is echter beperkt. De klinische experts geven aan capaciteit- en opschalingsbeperkingen te ervaren bij het complexe behandeltraject met exa-cel. Hierdoor zal de marktpenetratie relatief laag zal zijn. [8] De beroepsgroep bevestigt de uitdagingen die er zijn bij het opschalen van het behandeltraject met exa-cel.[8] Ook is exa-cel geïndiceerd voor patiënten met TDT, waarvoor het Zorginstituut in juli 2025 heeft geadviseerd. Vanwege capaciteit- en opschalingsbeperkingen zal de beperkte capaciteit tussen de indicaties verdeeld moeten worden. Het Zorginstituut heeft daarom bij de beroepsgroep navraag gedaan over de verwachte inzet bij SCZ ten opzichte van TDT. Bij patiënten met TDT is behoudens transfusie therapie en luspatercept geen alternatieve behandeling of curatieve behandeling beschikbaar door de slechte resultaten van allo-HSCT op de volwassen leeftijd. Verder zijn patiënten met TDT makkelijker te mobiliseren dan patiënten met SCZ. Om die reden ligt het voor de hand dat exa-cel voornamelijk zal worden toegepast bij TDT patiënten. Echter SCZ-patiënten met een hoge ziektelast (zeer frequente opnames met crise zonder respons op hydroxyurea) en het

ontbreken van een geschikte donor zullen zeker ook voorrang krijgen voor de behandeling met exa-cel. Zij verwachten dat in het begin vooral TDT patiënten zullen behandeld zullen worden en dat het aantal exa-cel behandelingen voor SCZ geleidelijk zal toenemen, terwijl het aantal TDT behandelingen afneemt. De beroepsgroep schat daarbij in dat in de eerste twee jaar naar schatting 3-6 TDT patiënten en 1-3 SCZ patiënten behandeld worden. Daarna wordt verwacht 1-2 TDT patiënten en 6-8 SCZ patiënten per jaar met exa-cel te kunnen behandelen. In de toekomst zal het aantal toe kunnen nemen naarmate er meer ervaring is met de therapie. De beroepsgroep verwacht dat na een opstartfase uiteindelijk de capaciteit voor behandeling met exa-cel zal kunnen worden uitgebreid naar 20 patiënten per jaar. Voor deze budgetimpactanalyse neemt het Zorginstituut aan dat bij toelating van exa-cel tot het verzekerde pakket de capaciteit verdeeld zal moeten worden tussen deze indicaties: TDT en SCZ. Het Zorginstituut neemt de jaarlijkse gemiddelde schatting van de beroepsgroep als uitgangspunt voor deze BIA. Het is hierbij belangrijk om aan te geven dat deze schatting indicatief zijn. Het geschatte aantal SCZ patiënten dat jaarlijks behandeling met exa-cel zal ontvangen staat vermeld in tabel 1.

Tabel 1. Aantal SCZ patiënten dat op basis van de beschikbare capaciteit jaarlijks behandeld kan worden met exa-cel.

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met Casgevy			
Prevalent cohort	85	83	82
incident cohort (=stabiel)	1	1	1
Incidente en prevalente patiënten (cumulatief)	86	84	83
Capaciteit en aantal te behandelen patiënten in betreffende jaar			
Capaciteit exa-cel bij patiënten met SCZ	**2**	**2**	**7**
Aantal patiënten dat behandeld wordt met SCZ	**2**	**2**	**7**

2.1.2 Indicatie-uitbreiding en off-label gebruik

Zoals al eerder is vermeld, is exa-cel tevens geregistreerd voor de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder met TDT. In juli 2025 heeft het Zorginstituut positief geadviseerd over de opname van exa-cel bij patiënten met TDT, mits de prijs met minstens 43% kan worden gereduceerd na prijsonderhandelingen.[2] 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.[9] De studies naar dit gebruik van exa-cel worden op dit moment uitgevoerd (CLIMB-141 & CLIMB-151).[10] Het is nog niet bekend of, en zo ja wanneer, de verbreding voor de pediatrische indicaties zal worden aangevraagd.

Het Zorginstituut acht de kans op off-label gebruik klein door de beperkte behandelcapaciteit. De beroepsgroep is voornemens om een indicatiecommissie op te zetten. Volgens de beroepsgroep wordt dit als relevant beschouwd, mede omdat op die manier een gezamenlijk besluit genomen kan worden over individuele patiënten voor zowel TDT als SCZ. Het Zorginstituut is op dit moment nog niet op de hoogte van concrete plannen.

2.2 Substitutie

Patiënten die in aanmerking komen voor exa-cel behandeling worden op dit moment behandeld met best ondersteunende zorg (best supportive care; BSC) bestaande uit hydroxycarbamide, bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie. Het potentieel curatieve exa-cel kan preventieve of symptomatische behandeling met best ondersteunende zorg in de toekomst

[2] Advies - vergoed exagamglogene autotemcel (Casgevy®) voor de behandeling van erfelijke bloedarmoede

besparen. Op basis van de studieresultaten van de CLIMB SCD studie blijkt dat patiënten die behandeld zijn met exa-cel die voor een minimale periode van 12 maanden VOC-vrij zijn (97%) na exa-cel geen BSC meer ontvangen.[11] Vanwege het beperkte aandeel patiënten dat na exa-cel behandeling nog wel BSC ontvangt (3%) en de beperkte kosten van BSC (€562 per jaar) ten opzichte van de behandelkosten van exa-cel (€1.900.000) acht Zorginstituut deze kosten verwaarloosbaar. Het Zorginstituut neemt daarom aan dat alle patiënten die exa-cel behandeling hebben ontvangen geen BSC meer nodig hebben voor ten minste 3 jaar.

Bloedtransfusies vallen niet onder geneesmiddelkosten en worden daarom niet meegenomen in de berekeningen van deze BIA.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

2.3.1 Exa-cel

De behandeling met exa-cel is een eenmalige toediening. Voor deze behandeling is opname gedurende ongeveer 30 dagen op een hematologische intensive care unit noodzakelijk met gebruik van transfusies, antibiotica, anti-emetica, pijnstillers en voeding en voor de oogsting van stamcellen is behandeling met plerixafor noodzakelijk op een gecertificeerde hemaferese afdeling.

De lijstprijs van exa-cel bedraagt €1.900.000 per toediening en deze kosten worden volledig in rekening gebracht op het moment van levering van exa-cel aan het ziekenhuis. Voor patiënten bij wie van de behandeling wordt afgezien voorafgaand aan de levering worden geen kosten voor exa-cel in rekening gebracht. De registratiehouder gaat ervan uit dat elke patiënt één keer wordt behandeld met exa-cel. De bijkomende geneesmiddelkosten gerelateerd aan de behandeling met exa-cel betreffen de kosten voor mobilisatie en myeloablatie. De mobilisatie wordt uitgevoerd door plerixafor toe te dienen om zodoende voldoende stamcellen te kunnen verkrijgen om exa-cel te produceren. Patiënten kregen in de CLIMB-SCZ-121 studie ongeveer 2 tot 3 uur voor elke geplande aferese een dosis van 0,24 mg/kg plerixafor toegediend.[11] Aferese vond plaats gedurende 3 opeenvolgende dagen per cyclus. Op basis van de mediane cyclusduur uit de CLIMB SCD-121 studie wordt aangenomen dat er 2 mobilisatie/aferese-cycli worden ondergaan.[11] Een verpakking plerixafor bevat 24 mg plerixafor en is daarmee voldoende voor één dosis. De AIP van een verpakking plerixafor bedraagt €4.691,37. Op basis van 3 toedieningen per cyclus en 2 cycli bedragen de totale geneesmiddelkosten voor mobilisatie €28.148,22 (€4691,37*2*3).
De vervolgstap in het behandelproces van exa-cel is myeloablatie met busulfan. Busulfan werd in de CLIMB-SCZ-121 studie éénmalig toegediend in een dosering van 3,2 mg/kg gedurende vier dagen. Uitgaande van een gewogen gemiddeld lichaamsgewicht voor jongvolwassenen (75 kg) bedraagt de gemiddelde dagelijkse dosering daarmee 240 mg, overeenkomend met 4 eenheden busulfan.[12, 11] Busulfan kost €258,77 per eenheid met 60 mg en de totale geneesmiddelkosten voor myeloablatie bedragen daarmee €4.140,32. De totale kosten van het behandelproces van exa-cel staan vermeld in tabel 2.

Tabel 2. Kosten per patiënt van exa-cel

A.I.P exa-cel	€1.900.000
Kosten mobilisatie	€28.148
Kosten myeloablatie	€4.140
Totale kosten per patiënt	**€1.932.289**

2.3.2 Best ondersteunende zorg

Best ondersteunende zorg bestaat uit preventie van VOC's met hydroxycarbamide, behandeling van VOC's door inzet van bloedtransfusies eventueel aangevuld met ijzerchelatietherapie. Vanwege het heterogene karakter van de ziekte heeft de

registratiehouder de samenstelling van BSC voorgelegd aan twee geconsulteerde Nederlandse klinische experts.[6] Zij geven aan dat BSC bestaat uit een combinatie van behandeling met hydroxycarbamide, bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie met deferoxamine, deferasirox en/of deferipron. De schatting van Nederlandse klinische praktijk van de verwachte verhouding van BSC in de Nederlandse klinische praktijk zijn weergegeven in tabel 3.

Hydroxycarbamide
De klinische experts schatten in dat 40% van de patiënten hydroxycarbamide ontvangt. De registratiehouder gaat uit van een gemiddelde onderhoudsdosering van 25mg/kg per dag. Uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 75 kg bedraagt de gemiddelde dagelijkse dosering daarmee 1875 mg, afgerond 4 eenheden hydroxycarbamide. Hydroxcarbamide kost €0,32 per eenheid van 500 mg en de totale geneesmiddelenkosten per jaar bedragen daarmee €468,81.

Ijzerchelatietherapie
De klinische experts schatten in dat 10% van de patiënten een rode bloedceltransfusie ontvangt. Van deze 10% ontvangt de helft het gehele jaar ijzerchelatietherapie. De verhouding binnen de ijzerchelatietherapie is weergegeven in tabel 4. De kosten worden per dag berekend. De doseringen per dag (in mg/kg) moeten worden berekend en afgerond naar de dichtstbijzijnde gehele tabletgrootte of flacon. Het in tabel 3 gepresenteerde behandelschema van de verschillende ijzerchelatietherapieën is gebaseerd op de input van Nederlandse klinische experts.[6] Op basis hiervan bedragen de totale kosten per patiënt per jaar voor ijzerchelatietherapie €7.481. Uitgaande van 5% van het aantal patiënten is dit €374 per patiënt.

Tabel 3. Doseringsschema en prijs ijzerchelatietherapie

	Deferoxamine	Deferasirox	Deferiprione
Dagdosering	40 mg/kg	14 mg/kg	75 mg/kg
Doseerfrequentie	5x per week	Dagelijks	Dagelijks
Toediening	Subcutaan	Oraal	Oraal
Prijs eenheid	€4,25 per 500mg	€2,97 per 360mg	€2,78 per 1000mg

Tabel 4. Verhouding van behandeling volgens 'best ondersteunende zorg' (BSC) zoals aangegeven door Nederlandse klinische experts. [6]

Geneesmiddel	Percentage patiënten dat betreffende geneesmiddel gebruikt	Gemiddelde kosten per patiënt per jaar
Hydroxycarbamide	40%	€ 188
Bloedtransfusies (geen geneesmiddelkosten)	10%	-
Ijzerchelatietherapie (50% van de patiënten die bloedtransfusies ondergaan);	5%	€374
Deferipron	*50%*	*€152*
Deferoxamine	*17%*	*€56*
Deferipron + Deferoxamine	*5%*	*€32*
Deferipron + Deferasirox	*14%*	*€65*
Deferasirox + Deferoxamine	*14%*	*€65*
Totale gemiddelde geneesmiddelkosten per patiënt per jaar standaardbehandeling		**€ 562**

Dit resulteert in gemiddelde geneesmiddelkosten van de standaardbehandeling van € 562 - per patiënt per jaar (€188+€374).

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Naar schatting van klinische experts zullen er 85 patiënt geschikt zijn voor behandeling met exa-cel.
- Door beperkingen in capaciteit van gespecialiseerde academische ziekenhuizen is er beperkte behandelcapaciteit van exa-cel. Deze beperkte capaciteit van exa-cel zal gedeeld moeten worden tussen de indicaties SCZ en TDT. De beroepsgroep schat in de eerste twee jaar 2 SCZ patiënten per jaar behandeld worden met exa-cel. Vanaf het derde jaar is dit 7 patiënten.
- Op basis van studieresultaten uit de CLIMB SCD-121 studie ontvangen patiënten die éénmalige exa-cel infusie hebben gehad in het resterende deel van het jaar geen ondersteunende zorg meer. Patiënten die exa-cel hebben ontvangen hebben voor in ieder geval 3 jaar geen best ondersteunende zorg meer nodig.
- Op basis expert opinie bestaat BSC uit 40% hydroxycarbamide en, 10% bloedtransfusies (geen geneesmiddelenkosten) en 5% ijzerchelatietherapie. De marktaandelen van ijzerchelatietherapie zijn als volgt verdeeld: 50% deferipron, 17% deferoxamine, 5% deferipron + deferoxamine, 14% deferipron + 14% deferasirox en deferasirox + deferoxamine.
- Omdat bloedtransfusies geen geneesmiddelenkosten betreffen worden deze kosten niet als substitutiekosten meegenomen.

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 SCZ 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 €3.864.577 in jaar 1 en jaar 2. In jaar 3 is dit € 13.526.020. Rekening houdend met substitutie, waarbij BSC wordt gesubstitueerd voor in ieder geval 3 jaar, bedraagt de budgetimpact € 3.863.454 in jaar 1, € 3.862.331 in jaar 2 en € 13.519.842 in jaar 3.

Tabel 5. Budgetimpact

	Aantal patiënten	Macrokosten-beslag exa-cel	Aantal patiëntjaren gesubstitueerd	Bespaarde kosten standaard behandeling	Budgetimpact
Jaar 1	2	**€3.864.577**	2,0	€1.123	**€3.863.454**
Jaar 2	2	**€3.864.577**	4,0	€2.246	**€3.862.331**
Jaar 3	7	**€13.526.020**	11,0	€6.178	**€13.519.842**

Het berekende macrokostenbeslag en de budgetimpact wordt sterk bepaald door de beschikbare behandelcapaciteit. Om een beeld te schetsen van de kosten wanneer dergelijke beperkingen niet zouden bestaan heeft het Zorginstituut ook een maximale schatting berekend. Indien alle 85 prevalente patiënten met exa-cel behandeld worden, resulteert dit in een macrokostenbeslag van €164 miljoen. Afhankelijk van de capaciteit zal dit bedrag verspreid worden over de tijd.

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er 7 patiënten met SCZ behandeld worden met exa-cel in het derde jaar na marktintroductie. Vanwege capaciteitsbeperkingen bij de specialistische behandelcentra in Nederland die het behandelproces met exa-cel kunnen uitvoeren, kunnen er in de eerste jaren na introductie jaarlijks slecht enkele patiënten behandeld worden met exa-cel. Exa-cel betreft een éénmalige behandeling waarbij wordt aangenomen dat er geen kosten meer zijn voor best ondersteunende zorg in vervolgjaren. De kosten van het behandelproces met exa-cel per patiënt bedragen €1.932.289.- Er vindt substitutie plaats van best ondersteunende zorg (bestaande uit hydroxycarbamide en ijzerchelatietherapie)

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van exa-cel **€13,5 miljoen**. Vanwege de relatief beperkte kosten voor best ondersteunende zorg is de budgetimpact van exa-cel tevens **€13,5 miljoen.**

Er bestaat veel onzekerheid over de groei van de capaciteit in de behandelcentra naarmate er meer ervaring is opgedaan met exa-cel. De beroepsgroep schat in dat er na een opstartfase de capaciteit voor behandeling met exa-cel kan worden uitgebreid naar 20 patiënten per jaar. Hierbij moet de capaciteit verdeeld worden tussen patiënten met sikkelcelziekte en patiënten met β-thalassemie. Afhankelijk van de opschalingsmogelijkheden van exa-cel zou de budgetimpact in de werkelijkheid mogelijk aanzienlijk hoger uit kunnen vallen dan de huidige schatting van 13,5 miljoen in het derde jaar na marktintroductie. Indien alle 85 prevalente patiënten met SCZ met exa-cel behandeld worden, resulteert dit in een macrokostenbeslag van €164 miljoen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 15 december 2025.

5 Referenties

1. EMA. EPAR exagamglogene autotemcel. 2024. Via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_nl.pdf.
2. OSCAR. Wat is sikkelcelziekte? . Via https://oscarnederland.nl/sikkelcelziekte/wat-is-sikkelcelziekte/.
3. Nederlandse Vereniging voor Hematologie. Sikkelcelziekte 2024.
4. Colombatti R, Hegemann I, Medici M, et al. Systematic Literature Review Shows Gaps in Data on Global Prevalence and Birth Prevalence of Sickle Cell Disease and Sickle Cell Trait: Call for Action to Scale Up and Harmonize Data Collection. J Clin Med 2023; 12 via 10.3390/jcm12175538.
5. thalassemie Ese (Geraadpleegd op 16 september 2024). Expertisenetwerk sikkelcel en thalassemie; website sikkelcel-en-thalassemie-expertise.net. . Via https://sikkelcel-en-thalassemie-expertise.net/voor-patienten/sikkelcelziekte/
6. IQVIA. Validatierapport ten behoeve van vergoedingsdossier exagamglonegen autotemcel (exa-cel; Casgevy) voor de behandeling van ernstige sikkelcelziekte (SCZ) - in opdracht van Vertex Pharmaceuticals - December 2024. 2024. Via
7. (RIVM) RvVeM. Feitenoverzicht hielprikscreening 2022 2022. Via https://www.pns.nl/documenten/feitenoverzicht-hielprikscreening.
8. (LWHB) LWvHB. Antwoordbrief vragen conceptbeoordeling examglogene autotemcel - final 2025.
9. NCBI (2025). Clinicaltrials.gov: exagamglogene autotemcel. Retrieved 07-01-2025, Via https://clinicaltrials.gov/search?intr=exagamglogene%20autotemcel.
10. therpeutics C. CRISPR Therapeutics and Vertex Announce Global exa-cel Regulatory Submissions
for Sickle Cell Disease and Beta Thalassemia in 2022 2022.
11. Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, et al. Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. N Engl J Med 2024; 390: 1649-62. via 10.1056/NEJMoa2309676.
12. Statline C. Lengte en gewicht Ned. bevolking naar leeftijd en geslacht, 1998/2000. Via https://www.cbs.nl/nl-nl/cijfers/detail/37446.

Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor exagamglogene autotemcel (Casgevy®) bij de behandeling van ernstige sikkelcelziekte bij patiënten van 12 jaar en ouder met recidiverende vaso-occlusieve crises

onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 19 december 2025

Colofon

Zaaknummer	2024036056 A.van der Waal Manager Geneesmiddelen vragern@zinl.nl 020 - 797 82 27
Afdeling	Ontwikkeling, Onderzoek en Geneesmiddelen (OOG), Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
	Inputparameters voor deterministische gevoeligheidsanalyse en probabilistische analyse Bijlage 3: Gemodelleerde complicatie-uitkomsten

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
	Samenvatting	**5**
	Afkortingen	**9**
1	**Inleiding**	**10**
1.1	Geregistreerde indicatie	10
1.2	Vraagstelling	10
2	**Raamwerk van de economische evaluatie**	**12**
2.1	Literatuuronderzoek	12
2.1.1	Klinische studies	12
2.1.2	Economische evaluaties	12
2.2	Uitwerking PICOTS	12
2.2.1	Patiëntenpopulatie	12
2.2.2	Nieuwe behandeling	16
2.2.3	Vergelijkende behandeling	16
2.2.4	Klinische uitkomsten	17
2.2.5	Tijdshorizon	19
2.2.6	Setting	19
3	**Methode**	**21**
3.1	Modelsettings	21
3.2	Inputgegevens	25
3.2.1	Transitiekansen	25
3.2.2	Bijwerkingen	31
3.2.3	Kwaliteit van leven van de patiënt	31
3.2.4	Kwaliteit van leven van mantelzorgers	33
3.2.5	Kosten	33
3.3	Overzicht modelaannames	41
3.4	Validatie	44
3.4.1	Validatie van het conceptuele model	44
3.4.2	Validatie van de inputdata	45
3.4.3	Technische validatie	45
3.4.4	Operationele validatie	45
3.5	Analyses	46
3.5.1	Base-case analyse	46
3.5.2	Probabilistische analyse	46
3.5.3	Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)	46
3.5.4	Scenarioanalyses	47
3.5.5	Value Of Information (VOI) analyse	49
4	**Resultaten**	**50**
4.1	Ziektelast	50
4.2	Totale en incrementele effecten	50
4.3	Totale en incrementele kosten	51
4.4	Kosteneffectiviteit	52
4.5	Benodigde prijskorting	53
4.6	Onzekerheidsanalyses	54
4.6.1	Deterministische onzekerheidsanalyse	54
4.6.2	Scenarioanalyses	54

4.6.3 Value Of Information (VOI) analyse 57

5 Discussie en conclusie 58

6 Referenties 60

Bijlage 1: Klinische studies 63

Bijlage 2: Inputparameters voor deterministische gevoeligheidsanalyse en probabilistische analyse 65

Bijlage 3: Gemodelleerde complicatie-uitkomsten 72

Samenvatting

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

Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie
Exagamglogene autotemcel (exa-cel; Casgevy®) is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige sikkelcelziekte bij patiënten van 12 jaar en ouder met recividerende vaso-occlusieve crises (VOC's) voor wie hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) geschikt is en een humaan leukocytenantigeen-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is. Het Zorginstituut heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor de geregistreerde indicatie.

Vergelijkende behandeling
In de farmaco-economische analyse is exa-cel vergeleken met best ondersteunende zorg (BSC), bestaande uit onder andere hydroxycarbamide, bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie.

Farmaco-economische analyse
De registratiehouder heeft gebruik gemaakt van een cohort *state transition model* (Markov model) voor het uitvoeren van de analyse. De klinische studie die ten grondslag ligt aan het model (CLIMB SCD studie) heeft een gemiddelde follow-up duur van 39,4 maanden (data *cut-off* februari 2025). Deze gegevens zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 75 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief en er is een discontering toegepast van 3% bij toekomstige kosten en 1,5% bij toekomstige effecten.

Effecten
Inzet van exa-cel resulteert gemiddeld in 24,3 QALY's per patiënt. Indien er gebruik wordt gemaakt van best ondersteunende zorg, resulteert dat in 10,2 QALY's. De incrementele gezondheidswinst komt daarmee uit op 14,0 QALY's. Deze gezondheidswinst wordt met name gedreven doordat patiënten langer leven.

Kosten
In het model zijn kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen. De gemiddelde totale kosten per patiënt bedragen €2.163.743 wanneer een patiënt behandeld wordt met exa-cel en €589.948 wanneer een patiënt behandeld wordt met BSC. De incrementele kosten per patiënt komen daarmee uit op €1.573.795. Dit verschil wordt met name gedreven door de lijstprijs van exa-cel.

Kosteneffectiviteit
De registratiehouder rapporteert een probabilistische ICER van €112.068 per gewonnen QALY. De geldende referentiewaarde bedraagt €80.000/QALY. De incrementele *net monetary benefit* (NMB) van exa-cel ten opzichte van BSC bedraagt -€450.341.

Onzekerheid
De probabilistische analyse laat zien dat er spreiding is in de incrementele kosten en effecten. De kans dat exa-cel kosteneffectief is ten opzichte van best ondersteunende zorg bij een referentiewaarde van €80.000/QALY is ongeveer 3%.

De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat de resultaten van het model vooral gevoelig zijn voor het percentage patiënten dateen lange termijn werkzaamheid heeft van exa-cel behandeling. Parameters die ook relatief veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn de frequentie van het optreden van VOC's en de kwaliteit van leven van de patiënt.

De volgende scenarioanalyses acht Zorginstituut Nederland relevant voor de besluitvorming:
- Een tijdshorizon van 37 jaar (helft van de levenslange tijdshorizon) levert een ICER op van €158.876/QALY (+41,8%)
- Het aanpassen van de jaarlijkse VOC-frequentie:
    - Van gemiddeld 3,7 naar 9,5 per jaar levert een ICER op van €69.300/QALY (-38,2%).
    - Van gemiddeld 3,7 naar 3,0 per jaar levert een ICER op van €119.189/QALY (+6,4%).
- Het aanpassen van de gemiddelde leeftijd van gemiddeld 25,8 naar 31 jaar levert een ICER op van €125.648/QALY (+12,1%).
- Afname van het behandeleffect (aanvullend door het Zorginstituut uitgevoerd)
    - Vanaf 10 jaar na exa-cel infusie levert een ICER op van €287.056/QALY (+156%)
    - Vanaf 20 jaar na exa-cel infusie levert een ICER op van €146.635/QALY (+31%)
    - Vanaf 30 jaar na exa-cel infusie levert een ICER op van €116.729/QALY (+4%)

De Expected Value of Perfect Information (EVPI) is niet correct uitgevoerd. Er kunnen geen conclusies worden getrokken naar aanleiding van de VOI-analyse.

Discussie
Voor de verschillende aspecten van de farmaco-economische analyse (modelstructuur, analysetechniek, inputgegevens, validatie, onzekerheidsanalyses en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden hieronder genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Er is sprake van een gebrek aan transparantie bij de volgende aspecten:
- De registratiehouder is niet ingegaan op het verzoek van het Zorginstituut om de patiëntpopulatie voor de base-case analyse aan te passen naar het SAS-cohort. Ook heeft de registratiehouder geen analyse aangeleverd op basis van het SAS-cohort of de mogelijkheid geboden om de invloed van dit cohort te onderzoeken.
- Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht scenarioanalyses aan te leveren waarbij de duur van het behandeleffect van exa-cel 10, 20 en 30 jaar aanhoudt. De registratiehouder heeft dit niet gedaan.

Er is (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:
- De registratiehouder heeft een studie met een intra-patiëntvergelijking uitgevoerd om de effectiviteit van exa-cel te onderzoeken ten opzichte van de periode voor baseline. Het gebrek aan een vergelijkende behandeling brengt veel onzekerheid over de relatieve effectiviteit van exa-cel met zich mee. Ondanks dat het Zorginstituut benadrukt dat dit een belangrijke onzekerheid betreft, kan de studieopzet in deze context gezien worden als passend onderzoek. De onzekerheden rondom de relatieve effectiviteit van exa-cel kunnen hierdoor niet worden weggenomen.

- De registratiehouder baseert haar analyse op het PES-cohort, een subset van alle geïncludeerde patiënten die op het moment van analyse gedurende ten minste 16 maanden na infusie met exa-cel zijn gevolgd. De analyse van het PES-cohort wijkt daarbij af van de in de richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg voorgeschreven *intention-to-treat* (ITT)-analyse[1] en leidt mogelijk tot een risico op bias omdat patiënten die voortijdig aan exa-cel infusie uitvallen mogelijk minder fit zijn. Het Zorginstituut acht dit risico met name aanwezig voor patiënten waarvoor onvoldoende stamcellen konden worden geoogst (n=6). Dit betreft ongeveer 10% van het SAS-cohort. Het Zorginstituut is van mening dat een analyse van het SAS-cohort (patiënten waarvoor mobilisatiebehandeling is gestart en voldoende follow-up beschikbaar is) beter aansluit bij de Nederlandse klinische praktijk. Dit wordt ook onderschreven door de beroepsgroep. De registratiehouder is niet ingegaan op het verzoek van het Zorginstituut om de patiëntpopulatie voor de base-case analyse aan te passen naar het SAS-cohort. Ook heeft de registratiehouder geen analyse aangeleverd op basis van het SAS-cohort of de mogelijkheid geboden om de invloed van dit cohort te onderzoeken. Het Zorginstituut heeft aan de hand van een scenarioanalyse inzichtelijk gemaakt wat de potentiële invloed is van het includeren van patiënten waarvoor onvoldoende stamcellen konden worden geoogst. Op basis van een door het Zorginstituut uitgevoerde scenarioanalyse met conservatieve aannames wordt een beperkt hogere ICER berekend (€116.754/QALY; +5%). Daarom acht het Zorginstituut vanuit pragmatisch oogpunt een analyse op basis van het PES-cohort bij benadering bruikbaar voor een analyse van het SAS-cohort, welke naar oordeel van het Zorginstituut gebruikt had moeten worden. Het Zorginstituut bekritiseert de registratiehouder daarbij op het niet aanleveren van de gevraagde analyse.
- Mogelijk bestaat er een relatie tussen het aantal VOC's die een patiënt ervaart voorafgaand aan behandeling met exa-cel en de kans op genezing door behandeling met exa-cel. Uit de studieresultaten blijkt dat 'genezen' patiënten gemiddeld minder VOC's (3,9 VOC's per jaar) hadden dan patiënten die 'verbeterden' door exa-cel (6,2 VOC's per jaar). Afhankelijk van patiënten die daadwerkelijk geselecteerd zullen worden voor exa-cel infusie kan het zijn dat het aandeel patiënten dat in het model als 'genezen' wordt bestempeld wordt overschat. Het is onduidelijk wat de invloed is op de ICER wanneer hier rekening mee wordt gehouden.

Er is bij de volgende aspecten een gebrek aan bewijs:

- De relatief korte mediane follow-up duur van de studie (± 3 jaar) ten opzichte van de tijdshorizon (75 jaar) zorgt voor substantiële extrapolatie van de effecten van exa-cel. De studieresultaten wijzen op een behandeleffect voor in ieder geval de geobserveerde periode. De registratiehouder heeft het op basis van het werkingsmechanisme (irreversibele genmodificatie) en de geobserveerde studieresultaten aannemelijk gemaakt dat een lange termijn werking van exa-cel verwacht mag worden. Er is echter geen bewijs voor een levenslang blijvende werking van exa-cel, en daarmee de aangenomen blijvende genezingsaanname in het model. Het Zorginstituut vindt dat door het gebrek aan bewijs over de levenslang blijvende werking van exa-cel de invloed van het potentieel optreden van *treatment waning* inzichtelijk moet zijn gemaakt. De registratiehouder geeft aan 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. Omdat de registratiehouder deze invloed niet inzichtelijk heeft gemaakt, heeft het Zorginstituut zelf scenario's uitgevoerd rond *treatment waning.* Deze scenarioanalyses laten zien dat het potentieel optreden van *treatment waning* veel invloed heeft op de resultaten. Echter, voorlopige empirische resultaten laten een veelbelovend effect zien van exa-cel. Behandeling met exa-cel lijkt op basis van het huidig beschikbare bewijs een langdurige werkzaamheid te hebben en ook bij patiënten die wel nog in verminderde frequentie VOC's blijven ervaren worden stabiele bloedwaardes geobserveerd. Het blijvende behandeleffect biedt daarom een voldoende schatting van de kosteneffectiviteit van exa-cel. Daarbij is ook meegewogen dat lange termijn follow-up data uit de CLIMB SCD-131 studie (totaal 15 jaar follow-up na exa-cel infusie) in de toekomst meer inzicht kan geven in het lange termijn werkzaamheid van exa-cel.
- Er ontbreekt nog informatie over de lange termijn veiligheid van middelen zoals exa-cel (bijvoorbeeld off-target effects). De onzekerheid is inherent aan het innovatieve karakter

van dit type product. Nog onbekende toekomstige kosten en effecten kunnen een relevante invloed hebben op de kosteneffectiviteit van exa-cel. Het onderzoek naar de lange termijn werkzaamheid en veiligheid van exa-cel kan in de toekomst inzicht geven in deze onzekerheid.

Tot slot is er sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij het volgende aspect in het model:

- Het Zorginstituut acht de gehanteerde definitie voor het veronderstellen van 'genezing' suboptimaal. Het Zorginstituut is van mening dat 'vrij van ernstige VOC's gedurende de gehele follow-up' op basis van de relatief beperkte empirische resultaten een conservatievere en geschiktere definitie om 'genezing' op te veronderstellen. Een scenarioanalyse uitgevoerd door het Zorginstituut waarbij de conservatievere definitie voor 'genezing' wordt toegepast, wat resulteert in een lager percentage 'genezen' patiënten, heeft relatief beperkte impact op de resultaten van de ICER (€117.752, +5%). Daarom acht het Zorginstituut vanuit pragmatisch oogpunt een analyse op basis van de gebruikte definitie bruikbaar voor besluitvorming.

Eindconclusie

Zorginstituut concludeert dat het ingediende base-case model van voldoende methodologische kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. Bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY is exa-cel niet kosteneffectief ten opzichte van BSC. Wanneer wordt uitgegaan van een probabilistische ICER van €112.068/QALY dan zou de prijs in ieder geval met ongeveer 24% moeten dalen om onder de referentiewaarde te vallen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 15 december 2025.

Afkortingen

AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
Allo-SCT	Allogene stamceltransplantatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BIC	Bayesian Information Criterion
BOI	Burden-of-ilness
BSC	Best ondersteunende zorg
CBS	Centraal bureau voor de Statistiek
CE-plane	Cost-effectiveness plane
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
DBC	Diagnose-behandelcombinatie
DCO	Data cut-off
EVPI	Expected value of perfect information
EVPPI	Expected value of partial perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
Exa-cel	Exagamglogene autotemcel
FAS	Full Analysis Set
HLA	Humaan leukocytenantigeen
HSC	Hematopoëtische stamcel
HSCT	Hematopoëtische stamceltransplantatie
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
ITT	Intention-to-treat
KM	Kaplan-Meier
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PES	Primary Efficacy Set
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
pEVPI	population Expected Value of Perfect Information
pEVPPI	population Expected Value of Partial Perfect Information
PICO	Patiëntenpopulatie, Interventie, Controle-interventie, Uitkomsten
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
SAS	Safety analysis set
SCT	Stamceltransplantatie
VOC	Vaso-occlusieve crises
VOI	Value of information
TDT	Transfusie-afhankelijke β-thalassemie
SCD/ SCZ	Sickle cell disease /Sikkelcelziekte
SMR	Standardized mortality rates
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van exagamglogene autotemcel (Casgevy®; hierna exa-cel) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is een farmaco-economische analyse waarin de kosteneffectiviteit wordt beoordeeld.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit beoordeeld van exa-cel (Casgevy®) voor de behandeling van ernstige sikkelcelziekte (SCZ) bij patiënten van 12 jaar en ouder met recividerende vaso-occlusieve crises (VOCs) voor wie hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde hematopoëtische stamcel (HSC)-donor niet beschikbaar is. Het Zorginstituut doet dit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

1.1 Geregistreerde indicatie

De geregistreerde indicatie van exa-cel luidt als volgt:
Exa-cel (Casgevy®) is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige SCZ bij patiënten van 12 jaar en ouder met recidiverende VOC's voor wie HSCT geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.

De patiëntenpopulatie in de farmaco-economische analyse komt overeen met de geregistreerde indicatie. Exa-cel is een weesgeneesmiddel dat onder voorwaarden is toegelaten tot de Europese markt (*conditional approval*). Exa-cel is ook geregistreerd voor transfusieafhankelijke β-thalassemie (TDT). In juli 2025 heeft het Zorginstituut positief geadviseerd over de opname van exa-cel bij patiënten met TDT, mits de prijs met minstens 43% kan worden gereduceerd na prijsonderhandelingen.[1]

1.2 Vraagstelling

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of het gebruik van exa-cel kosteneffectief is volgens de PICOTS die in Tabel 1 is weergegeven. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van exa-cel ten opzichte van best ondersteunende zorg bepaald. In paragraaf 2.2 van dit rapport staat de PICOTS verder uitgewerkt.

Tabel 1. PICOTS

Patiëntenpopulatie	Patiënten van 12 jaar en ouder met recividerende vaso-occlusieve crises (VOCs) voor wie hematopoëtische stamceltransplantatie geschikt is en een humaan leukocytenantigeen-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.
Interventie	Exagamglogene autotemcel (exa-cel; Casgevy®)
Vergelijkende behandeling	Best ondersteunende zorg (BSC), bestaande uit hydroxycarbamide, rode bloedceltransfusies en ijzerchelatietherapie
Uitkomsten	– Vrij van ernstige VOC's – Algehele overleving – Kwaliteit van leven – Interventiegerelateerde bijwerkingen – VOC-gerelateerde bijwerkingen
Tijd	In het model wordt een levenslange tijdshorizon gehanteerd, tot een leeftijd van 100 jaar. Op basis van de gemiddelde leeftijd van de patiënten op baseline bedraagt de tijdshorizon 75 jaar.
Setting	Exa-cel is een behandeling die voorafgegaan wordt door een intensieve voorbehandeling. Patiënten dienen voorafgaand een periode van 30 dagen opgenomen te worden op een hematologische afdeling voor mobilisatie en myeloablatie bij een daarvoor gespecialiseerd ziekenhuis.

[1] Advies - vergoed exagamglogene autotemcel (Casgevy®) voor de behandeling van erfelijke bloedarmoede

	Na de infusie met exa-cel dienen de patiënten streng gemonitord te worden.

*Ernstige VOC is gedefinieerd als acute pijn waarvoor een medisch bezoek en pijnmedicatie/rode bloedceltransfusie noodzakelijk is, of acuut thoraxsyndroom, of priapisme (langer dan twee uur), waarvoor een medisch bezoek noodzakelijk is, of bloedopslag (miltsequestratie) in de milt door lokale vaso-occlusie.

2 Raamwerk van de economische evaluatie

2.1 Literatuuronderzoek

2.1.1 Klinische studies

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd naar relevante klinische studies in Pubmed op 7 Januari 2025. De zoekstrategie staat beschreven in het FT-rapport. De zoekopdracht van de literatuurstudie resulteerde niet in aanvullende relevante klinische studies voor dit dossier. De door de registratiehouder uitgevoerde CLIMB SCD-121 interventiestudie en de CLIMB SCD-131 exentensiestudie vormen de basis van deze farmaco-economische analyse. In bijlage 1 (tabel B1) staat een overzicht van de geïncludeerde studies.

2.1.2 Economische evaluaties

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd naar relevante economische evaluaties in de databases van MEDLINE, Embase en Northern Light op 09-09-2022. Ook is er gezocht naar relevante beoordelingen van het Zorginstituut, NICE (UK), ICER (VS) en HTA-databases als *Cost-Effectiveness Analysis registry* en *the Health Technology Assessment database*. Dit literatuuronderzoek is geüpdatet op 15-01-2025 in de database van Pubmed voor studies die in of na September 2022 zijn gepubliceerd. In bijlage 1 (tabel B2) staat een overzicht van de gevonden relevante economische evaluaties.

Er zijn drie recente economische evaluaties van gentherapieën bij SCZ geïdentificeerd. Bij alle evaluaties werd de desbetreffende gentherapie vergeleken met best ondersteunende zorg. De modelstructuur betrof in één van de drie gevallen een Markov model, in de andere twee gevallen werd een microsimulatie model toegepast. Vanwege het lage aantal patiënten in de CLIMB-SCD 121 studie lijkt een microsimulatiemodel hier niet aangewezen.

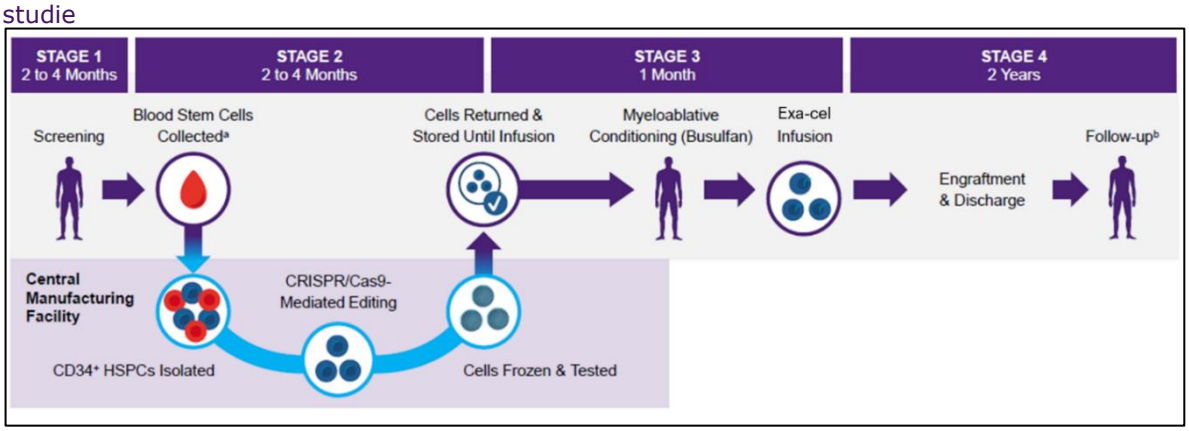
2.2 Uitwerking PICOTS

2.2.1 Patiëntenpopulatie

CLIMB SCD-studies

De werkzaamheid van exa-cel is onderzocht in patiënten vanaf 12 jaar tot 35 jaar met SCZ in een open-label, enkelarmige interventiestudie (CLIMB SCD-121) met een follow-up duur van 24 maanden.[2] De details van deze studie staan beschreven in het farmacotherapeutisch rapport. Het behandeltraject van exa-cel gedurende deze studie bestaat uit een pre-mobilisatiefase, mobilisatiebehandeling, myeloablatieve behandeling, exa-cel infusie, follow-up behandeling en monitoring. Het behandelproces van exa-cel is schematisch weergegeven in Figuur 1.

Figuur 1. Schematisch overzicht van het behandelproces van exa-cel in de CLIMB SCD-121 studie



Patiënten in de CLIMB SCD-121 stromen automatisch door in de 13 jaar durende exentensiestudie, de CLIMB SCD-131. Deze extensiestudie is gestart in 2021 en volgt patiënten na infusie met exa-cel voor een totale periode van 15 jaar (verwachte afronding in 2039). Op verzoek van het Zorginstituut neemt de registratiehouder studieresultaten van de meest recente data cut-off mee

voor het farmaco-economische model. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een interim-analyse met een gemiddelde follow-up van 39,4 maanden (range 8,9 tot 68,8 maanden; DCO: februari 2025). Bij deze data cut-off is inclusie van patiënten uit de CLIMB SCD-121 studie afgerond en zijn bijna alle patiënten doorgestroomd in de 13 jaar durende follow-up studie (CLIMB SCD 131).[2] Naast de lange termijn werkzaamheid van patiënten met SCZ wordt ook de lange termijn werkzaamheid van exa-cel bij patiënten met TDT onderzocht.[3] Deze gegevens kunnen in de toekomst inzicht geven in het lange termijn werkzaamheid van exa-cel.

Patiëntcohorten binnen CLIMB SCD-studie
Binnen de CLIMB SCD-121 studie zijn vier patiëntcohorten gedefinieerd. Het primaire eindpunt van CLIMB SCD-121 was het percentage patiënten vrij van VOC's gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden (VF12) na infusie van exa-cel. Hieronder worden het aantal patiënten per subset voor de interim-analyse met de DCO van februari 2025 gepresenteerd:

- *Enrolled set (n=63)*: alle geïncludeerde patiënten die het informed consent formulier ondertekend hebben en voldeden aan de inclusiecriteria.
- *Safety Analysis Set* (SAS) (n=58): subset van alle patiënten bij wie de stamcelmobilisatie behandeling is gestart.
- *Full Analysis Set* (FAS) (n=46): subset van alle patiënten die behandeld zijn met exa-cel.
- *Primary Efficacy Set* (PES) (n=45): subset van de FAS patiënten die een follow-up hebben van minimaal 16 maanden na de infusie met exa-cel;

Van de patiënten die geïncludeerd zijn in de CLIMB SCD-121 studie staakten vijf patiënten het behandelproces van exa-cel binnen de studie voorafgaand aan de mobilisatie (drie vanwege het intrekken van hun toestemming, één vanwege het niet correct naleven van de regels binnen de studie, en één vanwege de beslissing van de onderzoeker). Na het starten van de mobilisatie, maar voor het begin van de myeloablatie, staakten elf patiënten het behandelproces binnen de studie. De registratiehouder heeft voor 11 van de 12 patiënten die na het starten van de mobilisatiebehandeling zijn gestopt met de studie de reden van staken beschreven. Deze waren: het oogsten van onvoldoende stamcellen (n = 6), het intrekken van hun toestemming (n = 2), het niet langer voldoen aan de inclusiecriteria (n = 1), het niet correct naleven van de regels binnen de studie (n = 1), of psychologische en fysieke stress (n = 1). In totaal hadden 46 patiënten de infusie met exa-cel ontvangen op het moment van het data cut-off (februari 2025). Voor 1 van deze patiënten in dit cohort was nog niet voldoende follow-up duur om te includeren in het PES-cohort. Deze patiënt is voor de analyse buiten beschouwing gelaten. De follow-up duur van 16 maanden is vooraf bepaald om na exa-cel infusie rekening te houden met de tijd die nodig is om te herstellen van nabehandeling met bloedtransfusies. Voor de farmaco-economische analyse is de registratiehouder uitgegaan van het PES-cohort.

Analyse patiëntpopulatie
Het Zorginstituut heeft de registratiehouder voorafgaand aan de beoordeling verzocht aanvullende analyses in te dienen van de verschillende patiëntpopulaties waarop geanalyseerd kan worden. De richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg schrijft een intention-to-treat (ITT) analyse voor als uitgangspunt voor de economische evaluatie.[1] Het Zorginstituut merkte bij de start van de beoordeling op dat patiënten die starten met mobilisatietherapie (SAS-cohort), maar geen infusie van exa-cel hebben ontvangen, mogelijk minder fit zijn dan patiënten die wel infusie met exa-cel hebben ontvangen (PES- en FAS-cohort). Van de patiënten die gestart zijn met mobilisatie, maar voor start van de conditioneringstherapie, konden er bij 6 patiënten onvoldoende stamcellen worden geoogst om de minimale dosering van exa-cel infusie te kunnen bereiken. Deze patiënten zijn mogelijk minder fit, hebben een kortere overleving en/of ervaren een lagere kwaliteit van leven en mogelijk hogere kosten. Het Zorginstituut oordeelde daarom dat de keuze van het PES-cohort kan leiden tot selectie bias in het berekenen van de aan exa-cel gerelateerde effecten en kosten. Het Zorginstituut had de registratiehouder daarbij opnieuw gevraagd de patiëntpopulatie waarop de analyse gebaseerd is aan te passen. Het Zorginstituut gaf de registratiehouder mee dat een analyse van het SAS-cohort als acceptabel beschouwd kan worden omdat het Zorginstituut

inschat dat de redenen van uitval voorafgaand aan de mobilisatiefase niet tot een relevant risico op bias heeft geleid ten opzichte van de *enrolled* populatie (ITT; het uitgangspunt bij een economische evaluatie).

De registratiehouder gaat niet in op het verzoek van het Zorginstituut om de patiëntpopulatie voor de base-case analyse aan te passen naar het SAS-cohort. De registratiehouder houdt vast aan een analyse van het PES-cohort. De registratiehouder beargumenteert haar keuze met het feit dat enkel deze patiënten behandeling met exa-cel daadwerkelijk hebben ontvangen en daardoor naar oordeel van de registratiehouder de geschikte populatie zijn voor analyse van de (kosten)effectiviteit. De registratiehouder heeft wel een scenarioanalyse aangeleverd waarin de invloed van kosten en effecten voor patiënten die geen exa-cel ontvangen is onderzocht. Hiervoor heeft de registratiehouder de geobserveerde uitval voorafgaand aan exa-cel (20%) gebruikt. Voor patiënten die voortijdig uitvielen werden mobilisatiekosten gerekend, maar geen kosten voor exa-cel infusie. Uitgevallen patiënten ontvangen vervolgens BSC met een gelijke kwaliteit van leven en overleving aan de vergelijkende behandeling. De resultaten van dit scenario laten een nagenoeg gelijke deterministische ICER zien (€111.708/QALY vs €111.791/QALY), waarop de registratiehouder concludeert dat de analyse robuust is voor een analyse van het SAS-cohort. Het Zorginstituut merkt echter op dat de analyse geen rekening houdt met mogelijk relevante verschillen in de patiëntkarakteristieken tussen de patiënten die wel behandeld zijn en die niet behandeld zijn. Patiënten die om medische redenen voortijdig uitvallen zijn mogelijk minder fit, hebben een kortere overleving en/of mindere kwaliteit van leven. Zo konden er bij 6 patiënten onvoldoende stamcellen worden geoogst om de minimale dosering van exa-cel infusie te kunnen bereiken. Dit zou er op kunnen duiden dat patiënten in het SAS-cohort gemiddeld mogelijk minder fit zijn dan de patiënten in het PES cohort. Het Zorginstituut acht de uitgevoerde scenarioanalyse dan ook niet bruikbaar om te kunnen concluderen dat een analyse van het SAS-cohort geen invloed op de ICER zal hebben.

Het Zorginstituut heeft door het ontbreken van inzicht in de invloed van het SAS-cohort op eigen initiatief een scenarioanalyse uitgevoerd om de potentiële impact van de cohortkeuze op pragmatische wijze te onderzoeken. Aan de hand van extreme waarden voor de kosten en effecten van patiënten in het SAS-cohort werd de invloed op de ICER onderzocht. In de CLIMB-121 studie waren er 11 patiënten die uiteindelijk exa-cel niet toegediend kregen. De beroepsgroep geeft aan dat er bij de helft van de patiënten sprake was van een probleem met het oogsten van stamcellen. Bij hen konden er uiteindelijk niet voldoende stamcellen worden geoogst om een exa-cel infusie te ontvangen. De andere helft van de patiënten zag volgens de beroepsgroep af om niet-medische redenen. Omdat van 6 patiënten expliciet wordt genoemd dat er geen cellen konden worden geoogst wordt in dit scenario aangenomen dat zij aanzienlijk slechtere patiëntkarakteristieken hebben. Het Zorginstituut neemt daarom voor deze patiënten (n=6) aan dat zij de helft van het QALY's ervaren van patiënten in de BSC-arm (rationale: minder fit, meer VOC's, lagere kwaliteit van leven, kortere overleving) en twee keer hogere kosten hebben (rationale: patiënten ervaren meer VOC's, complicaties en hebben hierdoor hogere geassocieerde kosten). Voor de andere patiënten die geen exa-cel infusie ontvingen zijn de patiëntkarakteristieken niet bekend maar van hen wordt aangenomen dat die overeenkomen met die van de PES-cohort. Voor deze patiënten (n=6) worden de kosten en effecten gelijk geacht aan de BSC-arm. Dit leidt tot een deterministische ICER van €116.754/QALY (+5%). Het Zorginstituut acht dit scenario een uiterst conservatief scenario voor deze patiënten. Op basis van de beperkte verschillen tussen de berekende ICER van het PES-cohort en conservatieve aannames in het SAS-cohort verwacht het Zorginstituut dat de cohortkeuze (SAS of PES) geen relevante impact heeft op de resultaten. Daarom acht het Zorginstituut vanuit pragmatisch oogpunt een analyse op basis van het PES-cohort bij benadering bruikbaar voor een analyse van het SAS-cohort, welke naar oordeel van het Zorginstituut gebruikt had moeten worden. Het Zorginstituut bekritiseert de registratiehouder daarbij op het niet aanleveren van de gevraagde analyse.

Tabel 2 toont de karakteristieken van de patiënten in de CLIMB SCD-121 studie met het DCO van juni 2023 en het DCO van februari 2025 voor de patiënten die behandeld zijn met exa-cel (FAS) en patiënten die behandeld zijn met exa-cel die een follow-up hebben van minimaal 16 maanden (PES). De registratiehouder heeft geen inzicht gegeven in de patiëntkarakteristieken van de enrolled populatie en het SAS-cohort.

Tabel 2. Patiëntkenmerken van patiënten die deelnamen aan de CLIMB SCD-121 studie.

Parameter	**DCO juni 2023**		**DCO februari 2025**	
	FAS (N = 44)	**PES (N = 30)**	**FAS (N = 46)**	**PES (N = 45)**
Geslacht (n, %)				
Man	24 (54,5)	16 (53,3)	25 (54,3)	25 (55,6)
Leeftijd (gemiddeld, SD)	21,2	22,1	21,4 (6,0)	21,1 (5,8)
Leeftijdscategorie (n, %)				
≥12 - <18 jaar	12 (27,3)	6 (20,0)	12 (26,1)	12 (26,7)
≥18 - ≤35 jaar	32 (72,7)	24 (80,0)	34 (73,9)	33 (73,3)
Ras				
Wit	3 (6,8)	1 (3,3)	-	-
Zwart of Afro-Amerikaans	38 (86,4)	26 (86,7)	-	-
Overig	3 (6,8)	3 (10,0)	-	-
Genotype				
β^S/β^S	40 (90,9)	29 (96,7)	41 (89,1)	41 (91,1)
β^S/β^0	3 (6,8)	1 (3,3)	3 (6,5)	2 (4,4)
β^S/β^+	1 (2,3)	0 (0,0)	2 (4,3)	2 (4,4)
Totale Hb concentratie (g/dL)				
Gemiddelde (SD)	9,1 (1,6)	9,0 (1,6)	9,2 (1,6)	9,2 (1,6)
HbF concentratie (%)				
Gemiddelde (SD)	5,4 (3,9)	5,2 (3,8)	5,5 (4,0)	5,6 (4,0)
Jaarlijkse aantal ernstige VOC's				
Gemiddelde (SD)	4,1 (3,0)	3,9 (2,1)	4,2 (3,0)	4,2 (3,1)

Afkortingen: FAS = volledige analysecohort, Hb = hemoglobine, HbF = foetaal hemoglobine, PES = primaire effectiviteitscohort, RBC = rode bloedcellen, SD = standaarddeviatie, VOC's = vaso-occlusieve crises

De door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts hebben aangegeven dat de studiepopulatie over het algemeen goed overeenkomt met de Nederlandse praktijk. De geïncludeerde genotypes die meegenomen zijn in de studie omvat de meerderheid van de patiënten in de klinische praktijk en is daarmee representatief voor de Nederlandse populatie. Op twee patiëntkarakteristieken wijkt de Nederlandse populatie volgens de geconsulteerde experts relevant af van de geobserveerde populatie: 1) de leeftijd; en 2) de jaarlijkse VOC-frequentie. Dit wordt onderschreven door de beroepsgroep.

Leeftijd
Door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts verwachten dat de leeftijd van patiënten in de Nederlandse klinische praktijk hoger zal liggen dan in de CLIMB SCD studie. In de studie konden patiënten tot 35 jaar behandeld worden. De beroepsgroep geeft echter aan dat ook patiënten ouder dan 35 jaar behandeld zouden kunnen worden. De geschiktheid van patiënten voor behandeling met exa-cel wordt beslist op basis van orgaanschade en fitheid van de patiënt. Vanuit de ervaring met allogene stamceltransplantatie acht de beroepsgroep op dit moment patiënten tot een leeftijd van 55 jaar behandelbaar, mits er geen sprake is van ernstige orgaanschade. De beroepsgroep geeft daarbij aan dat ze verwachten exa-cel, vergelijkbaar met allo-SCT, boven de 55 jaar niet meer in te kunnen zetten. Ook geeft de beroepsgroep aan exa-cel voor adolescenten nauwelijks in te zullen zetten vanwege de betere mogelijkheden voor het

toepassen van allo-SCT. Adolescente patiënten worden wel meegenomen in de studie. De registratiehouder heeft de startleeftijd in het model daarom aangepast op basis van het SCORE-register, een doorlopend register dat uitgevoerd wordt vanuit het Erasmus MC. Uit deze data blijkt dat de gemiddelde leeftijd van patiënten met SCZ in Nederland die 2 of meer VOC's per jaar doormaken 25,8 jaar betreft. Deze leeftijd wordt als startleeftijd genomen voor het model. Het Zorginstituut kan zich hierin vinden. In scenarioanalyses heeft de registratiehouder de leeftijd gevarieerd in drie scenario's: 1) een leeftijd van 12 jaar (minimale leeftijd voor behandeling met exa-cel), 2) 21,1 jaar (conform leeftijd CLIMB SCD-121 studie) en 3) 31 jaar.

VOC-frequentie
De klinische experts geven aan dat de baseline VOC's frequentie van 4,2 VOC's per jaar uit de CLIMB SCD-121 studie als hoog wordt ervaren door de Nederlandse klinische praktijk. Bovendien geven de experts aan dat het aantal jaarlijkse VOC's afhankelijk is van de leeftijd. De leeftijdsgroep waarbij een VOC het meest frequent optreedt betreft een jongere populatie (18 – 30 jaar), waarschijnlijk omdat zij vanwege hun leefstijl frequenter een VOC uitlokken. Uit een analyse die gedaan is bij volwassen patiënten in het Amsterdam UMC werd een VOC frequentie gezien van gemiddeld 3,7 VOC's per jaar. Hierbij was een hele brede range in het aantal jaarlijkse VOC's zichtbaar. Op basis van gegevens van deze gegevens hanteert de registratiehouder een gemiddelde VOC-frequentie van 3,7 VOC's per jaar. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze keuze. De registratiehouder heeft scenarioanalyses bijgevoegd met VOC-frequenties van 3,0, 3,5 (beide handmatig geselecteerd), 4,2 (gemiddelde CLIMB SCD-121 studie), 5,84 (Burden of ilness-studie)[4] en 9,5 (maximaal uit CLIMB SCD-121 studie). Scenarioanalyses laten zien dat in het model voor patiënten met een hogere VOC-frequentie een relatief groter behandeleffect verwacht wordt. Het Zorginstituut merkt hierbij op dat het model aanneemt dat het verwachte behandeleffect voor alle patiënten gelijk is. De geobserveerde studieresultaten laten zien dat het gemiddelde aantal VOC's voorafgaand aan exa-cel infusie lager was voor patiënten die 'genezen' (3,9 VOC's per jaar) ten opzichte van de patiënten die 'verbeterde' (6,2 VOC's per jaar). Dit zou mogelijk kunnen wijzen op een verband tussen het aantal VOC's en de kans op een 'genezend' effect van exa-cel. De cohortgrootte is echter te beperkt. Het Zorginstituut vindt het daarom belangrijk om deze resultaten met voorzichtigheid te interpreteren.

2.2.2 Nieuwe behandeling
Exa-cel is een autologe stamceltransplantatie waarbij gebruik gemaakt wordt van een CRISPR/Cas9 technologie, om de stamcellen genetisch te modificeren. Het betreft een onomkeerbare behandeling waarbij met behulp van CRISPR/Cas9-technologie er genetische verandering aangebracht worden in de stamcellen van de patiënt. Het doel is om de aanmaak van foetaal hemoglobine (HbF) weer te activeren. 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 SCZ verhogen. Het werkingsmechanisme van exa-cel wordt uitgebreider beschreven in hoofdstuk 2 van het farmacotherapeutisch rapport.

2.2.3 Vergelijkende behandeling
De vergelijkende behandeling bestaat voor alle patiënten uit best ondersteunende zorg (BSC). Dit betreffen preventieve en symptomatische behandelingen bij VOC's. Het gaat daarbij met name om een combinatie van hydroxycarbamide en rode bloedceltransfusies. Patiënten die behandeld worden met rode bloedceltransfusies krijgen daar, indien nodig, ook ijzerchelatietherapie bij.

De registratiehouder heeft geen informatie verzameld over het gebruik van BSC in de CLIMB SCD-121 studie voorafgaand aan exa-cel behandeling. De samenstelling van BSC is daarom gebaseerd op basis van literatuur en klinische expert input. De literatuurinschattingen zijn hierbij voorgelegd aan klinische experts in een adviesraad waarin de verwachte samenstelling van BSC in de Nederlandse klinische praktijk werd besproken. De inschatting van het zorggebruik voor patiënten die met BSC behandeld worden op basis van de Nederlands klinische experts staat vermeld in Tabel 3.

Tabel 3. Zorggebruik voor patiënten die met SOC behandeld worden.

Parameter	**Klinische expert inschatting** [5]
Hydroxycarbamide	40%
RBC transfusies	10%
IJzerchelatietherapie*	50% (=5% totaal)
Deferoxamine (DFX)	0%
Deferasirox (DFP)	50%
Deferipron (DFO)	18%
DFP + DFO	5%
DFP + DFX	14%
DFX + DFO	14%

* ijzerchelatietherapie afhankelijk van bloedtransfusie.

Naast het zorggebruik van BSC ten aanzien van preventieve en symptomatische behandeling bij VOC's kunnen patiënten verschillende acute- en chronische complicaties ontwikkelen gedurende hun leven, waardoor ook preventieve en symptomatische behandeling van deze complicaties wordt meegenomen in het model. Het zorggebruik geassocieerd aan deze complicaties wordt nader beschreven in §3.2.5.1.

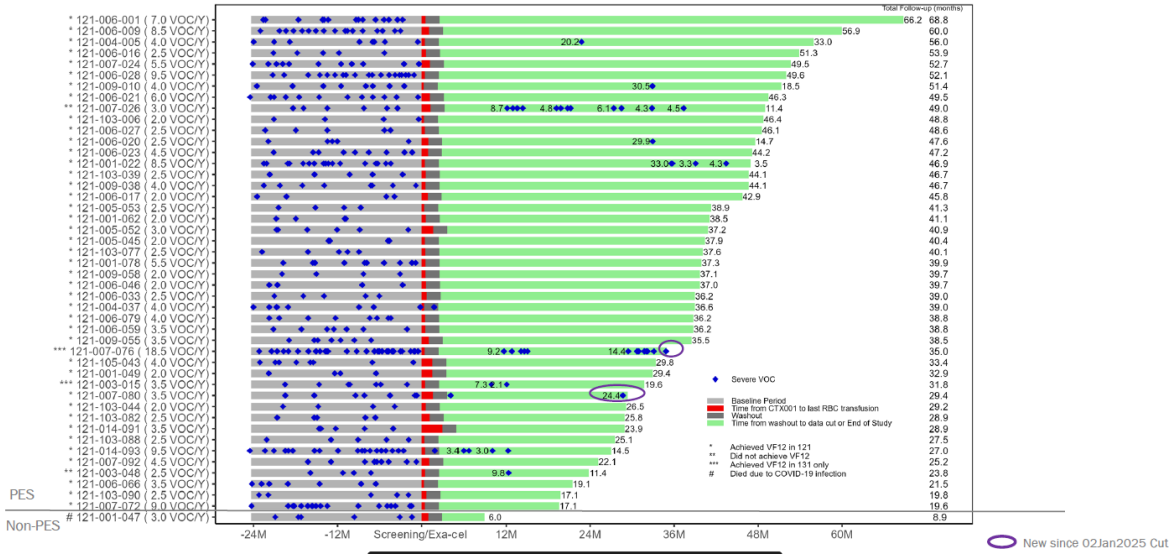
2.2.4 Klinische uitkomsten

De belangrijkste uitkomst in deze farmaco-economische analyse is het vrij zijn van ernstige VOC's. Het primaire eindpunt van CLIMB SCD-121 was het percentage patiënten vrij van ernstige VOC's gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden (VF12) na infusie van exa-cel. De evaluatie van VF12 start 60 dagen na de laatste bloedtransfusie voor posttransplantatie-ondersteuning of SCZ-behandeling (*wash-out* periode). Een ernstige VOC wordt gedefinieerd als 1 van de volgende gebeurtenissen:

- Acute pijnepisode waarvoor een bezoek aan een zorginstelling nodig is en die toediening van pijnstillers (opioïden of IV NSAID's) of bloedtransfusies vereist is.
- Acuut *chest* syndroom, zoals vastgesteld op basis van de aanwezigheid van een nieuw ontstaan pulmonaal infiltraat, geassocieerd met klinische symptomen passend bij een longontsteking, pijn of koorts.
- Priapisme welke langer dan twee uur aanhoudt en welke een bezoek aan een zorginstelling vereist.
- Miltsequestratie, gedefinieerd op basis van een vergrote milt, pijn in het linker boven kwadrant en een acute hemoglobine daling van ≥2 g/dL (1,24 mmol/L). [2]

De klinische uitkomsten zijn gebaseerd op de meest recente beschikbare data-cut off van de CLIMB SCD-121 studie met een gemiddelde follow-up van 39,4 maanden (range: 8,9 – 68,8; data cut-off: februari 2025). De geobserveerde resultaten zijn weergegeven in figuur 2. Van de 46 patiënten die infusie met exa-cel hadden ontvangen was van 45 patiënten voldoende follow-up beschikbaar voor een PES-analyse (minimale follow-up duur van 16 maanden). 35 van de 45 patiënten (77,8%) waren vrij van ernstige VOC's gedurende de gehele follow-up periode. 4 patiënten bereikten VF12 niet binnen de 16 maanden follow-up, een deel van deze patiënten was na deze periode wel voor een minimale periode van 12 maanden vrij van ernstige VOC's. De overige 6 patiënten bereikten VF12 binnen de 16 maanden follow-up maar ervoeren VOC's gedurende de verdere geobserveerde follow-up periode. Het Zorginstituut merkt op dat de wijze waarop het eindpunt VF12 wordt geïnterpreteerd invloed heeft op de resultaten. Patiënten met een langere follow-up hebben hierdoor een grotere kans om het primaire eindpunt van de studie; VF12 te bereiken. De registratiehouder onderscheidt drie groepen op basis van de geobserveerde data:
1) Een groep die VF12 bereikt en gedurende de gehele geobserveerde periode vrij blijft van ernstige VOC's;
2) Een groep die wel VF12 bereikt, maar daarna (minimaal) één ernstige VOC doormaakt, en;
3) Een groep die VF12 niet bereikt.

Figuur 2. Resultaten van het optreden van VOC's voor- en na exa-cel infusie in het PES-cohort (CLIMB SCD-121 en CLIMB-131 studies; data cut-off: februari 2025).

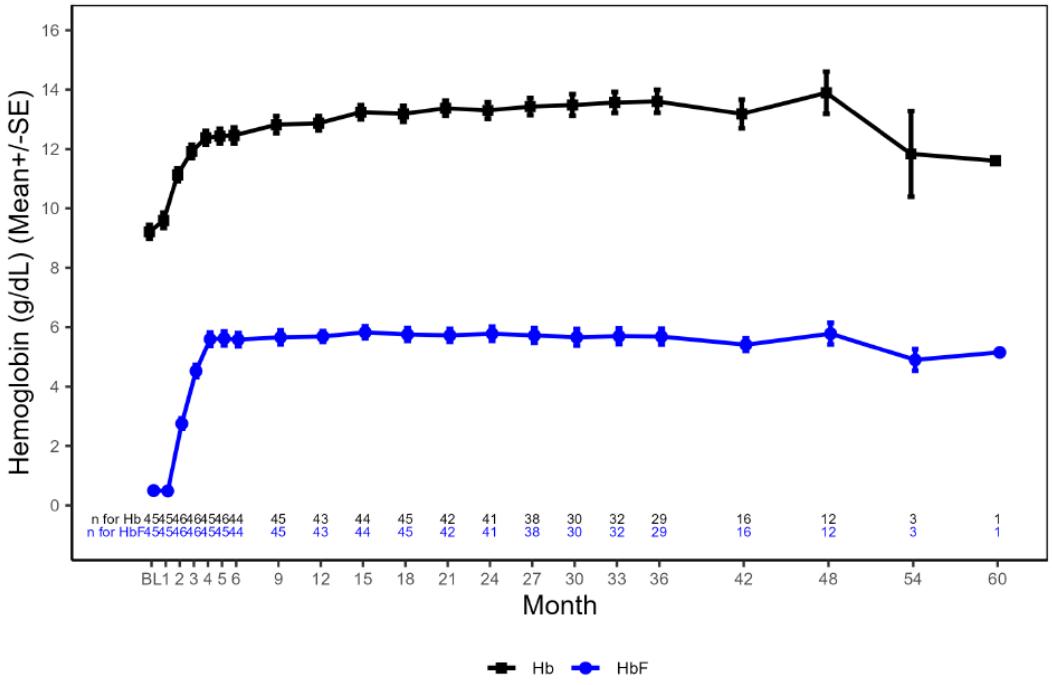


*Participants who have not yet achieved VF12, **participants who achieved VF12 in CLIMB-131 only, #participant died from respiratory failure due to COVID-19 infection; not related to exa-cel. Numerical values before the VOC indicate the number of months a participant was VOC-free since the washout period/previous VOC. VOCs were adjudicated by an independent data monitoring committee. Data shown are as of Feb 2025. RBC: red blood cell, VF12: free of severe VOCs for ≥12 consecutive months, VOC: vaso-occlusive crisis

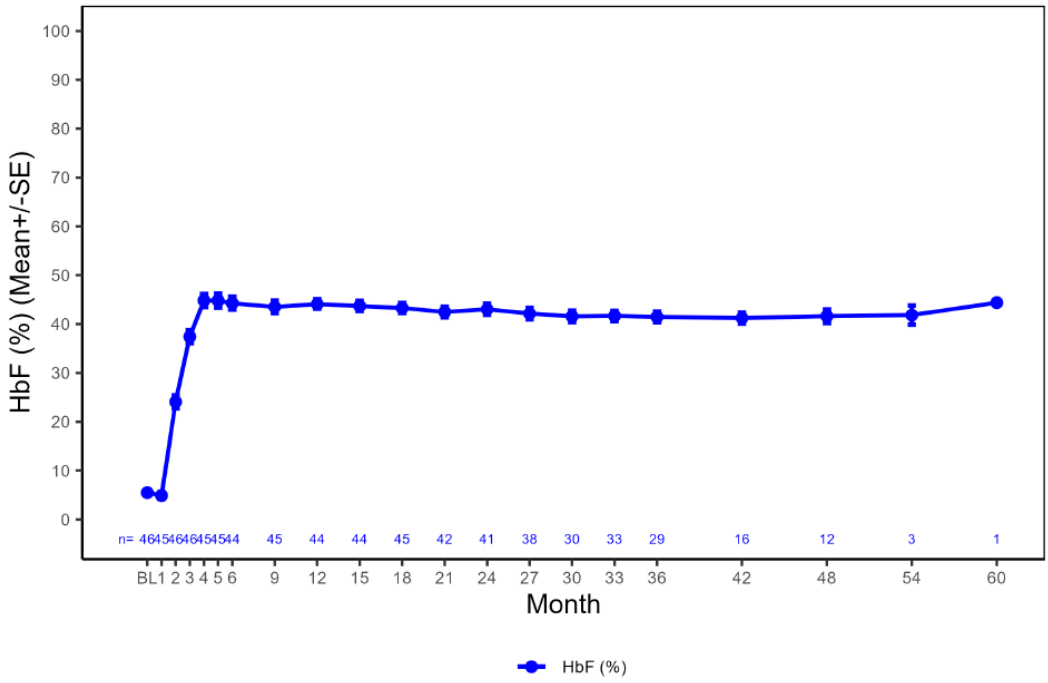
Hematologische waarden

De studieresultaten laten een toename in de gemiddelde hemoglobine (Hb) en foetaal hemoglobine (HbF)-concentraties zien kort na de exa-cel infusie. Deze verhoging van de hematologische waarden bleef vervolgens in de geobserveerde periode consistent over de tijd. De resultaten zoals gepresenteerd in Figuur 3 en Figuur 4 laten respectievelijk de totale hoeveelheid Hb en HbF, en de gemiddelde HbF-concentraties op populatieniveau zien. De beroepsgroep geeft daarbij aan dat met name HbF concentraties een goede klinische indicator is voor het effect van exa-cel op VOC's. De klinische rationale achter deze indicator is door de hogere HbF-concentraties het risico op afsluiting van de kleine bloedvaten wordt geremd. Wanneer het percentage stamcellen dat succesvol is behandeld met exa-cel in de loop van de tijd zou afnemen zou ook het HbF% langzaam een dalende trend laten zien. De geobserveerde observaties wijzen naar oordeel van de beroepsgroep voor in ieder geval de geobserveerde periode voor een adequate *renewal* van deze met exa-cel gemanipuleerde hematopoiëtische stamcellen, wat de langdurige werkzaamheid van exa-cel onderstreept.

Figuur 3. De concentratie van de totale hoeveelheid Hb en HbF gedurende de studieperiode (FAS-cohort)



Figuur 4. Het gemiddelde percentage HbF gedurende de studieperiode (FAS-cohort)



2.2.5 *Tijdshorizon*

De registratiehouder past een levenslange tijdshorizon toe. De tijdshorizon is gemaximeerd bij een leeftijd van 100 jaar. Op basis van de gemiddelde leeftijd van de patiënten op baseline bedraagt dit een duur van 75 jaar.

2.2.6 *Setting*

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. Patiënten dienen voor de behandeling een periode van 30 dagen opgenomen te worden op een hematologische afdeling

van het specialistische ziekenhuis. Om die reden vindt de toepassing van exa-cel uitsluitend plaats in een gespecialiseerd ziekenhuis.

Discussie PICOTS

- De registratiehouder heeft een enkelarmige studie uitgevoerd om de effectiviteit van exa-cel te onderzoeken. Het gebrek aan een vergelijkende behandeling brengt veel onzekerheid over de relatieve effectiviteit van exa-cel met zich mee. Ondanks dat het Zorginstituut benadrukt dat dit een belangrijke onzekerheid betreft kunnen deze onzekerheden niet worden weggenomen.
- Het Zorginstituut is van mening dat een analyse van het SAS-cohort (patiënten waarvoor mobilisatiebehandeling is gestart) beter aansluit bij de Nederlandse klinische praktijk. De uitgevoerde analyse van de registratiehouder op basis van het PES-cohort (patiënten die exa-cel hebben ontvangen en voldoende follow-up hebben) leidt mogelijk tot een risico op bias omdat patiënten die voortijdig aan exa-cel infusie uitvallen mogelijk minder fit zijn. Het Zorginstituut acht dit risico met name aanwezig voor patiënten waarvoor onvoldoende stamcellen konden worden geoogst (n=6). Dit betreft 10% van het SAS-cohort. De registratiehouder is niet ingegaan op het verzoek van het Zorginstituut om de patiëntpopulatie voor de base-case analyse aan te passen naar het SAS-cohort. Ook heeft de registratiehouder geen analyse aangeleverd op basis van het SAS-cohort of de mogelijkheid geboden om de invloed van dit cohort te onderzoeken. Het Zorginstituut heeft aan de hand van een scenarioanalyse inzichtelijk gemaakt wat de potentiële invloed is van het includeren van patiënten waarvoor onvoldoende stamcellen konden worden geoogst. Op basis van een door het Zorginstituut uitgevoerde scenarioanalyse met conservatieve aannames wordt een hogere ICER berekend (€116.754/QALY; +5%). Daarom acht het Zorginstituut vanuit pragmatisch oogpunt een analyse op basis van het PES-cohort bij benadering bruikbaar voor een analyse van het SAS-cohort, welke naar oordeel van het Zorginstituut gebruikt had moeten worden.
- Mogelijk bestaat er een relatie tussen het aantal VOC's die een patiënt ervaart voorafgaand aan behandeling met exa-cel en de kans op genezing door behandeling met exa-cel. Uit de studieresultaten blijkt dat 'genezen' patiënten gemiddeld minder VOC's (3,9 VOC's per jaar) hadden dan patiënten die 'verbeterden' door exa-cel (6,2 VOC's per jaar). Afhankelijk van patiënten die daadwerkelijk geselecteerd zullen worden voor exa-cel infusie kan het zijn dat het aandeel patiënten dat in het model als 'genezen' wordt bestempeld wordt overschat. Het is onduidelijk wat de invloed is op de ICER wanneer hier rekening mee wordt gehouden.

3 Methode

3.1 Modelsettings

Modelstructuur

De registratiehouder past een Markov model toe. In Figuur 5 is de modelstructuur weergegeven. Tabel 4 geeft de belangrijkste modelsettings weer. Het model bevat twee gezondheidstoestanden: leven en dood. Het model zit op hoofdlijnen als volgt in elkaar: patiënten starten het model zonder complicaties ('ongecompliceerde SCZ'). Patiënten hebben bij de start van het model een gemiddeld aantal VOC's per jaar, en hebben dus elke cyclus kans op het doormaken van een VOC. Het doormaken van een VOC wordt beïnvloed door het effect van exa-cel en de leeftijd in het model. De patiënt kan ook elke cyclus bepaalde complicaties ontwikkelen: acute- en/of chronische complicaties. Deze complicaties kunnen gelijktijdig optreden. De kans op het optreden van complicaties is afhankelijk van het feit of de patiënt in die cyclus een VOC doormaakt. Hieronder wordt het model in meer detail toegelicht.

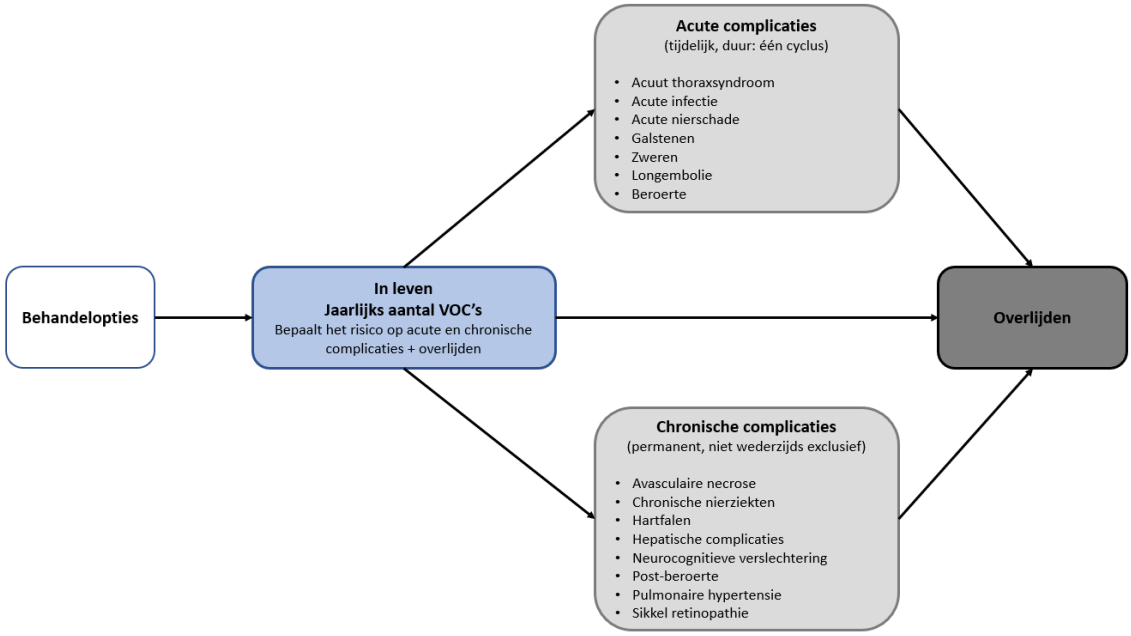
Initiële verdeling

Het gemiddelde aantal VOC's bij de start is 3,7 op basis van registerdata van het Erasmus MC. Aangezien het risico op VOC's afneemt met de leeftijd wordt een op leeftijd gebaseerde lineaire afname van VOC's gedurende het resterende leven gesimuleerd. Er wordt aangenomen dat de patiënten aan de start van het model nog geen acute- en/of chronische complicaties hebben. De specifieke keuze voor de geïncludeerde complicaties is gebaseerd op eerdere economische modellen, aangevuld met gepubliceerde literatuur en de overwegingen van klinisch experts. De acute SCZ-gerelateerde complicaties die meegenomen zijn in het model zijn: beroerte, acuut chest syndroom (ACS), acute infectie, acute nierschade of -infarct, galstenen, longembolie en zweren aan het been. De chronische SCZ-gerelateerde complicaties die meegenomen zijn in het model zijn: chronische nierziekten, pulmonale hypertensie, avasculaire necrose, hartfalen, cognitieve verslechtering, post-beroerte, sikkel retinopathie, hepatische complicaties. Acute complicaties kunnen meerdere keren bij dezelfde patiënt optreden. Chronische complicaties blijven permanent tot aan overlijden aanwezig. Patiënten lopen iedere modelcyclus het risico te overlijden en dit risico wordt gebaseerd op basis van de leeftijd, het jaarlijkse aantal VOC's, de prevalentie van chronische complicaties, het optreden van acute complicaties en transplantatie-gerelateerde events, en het mogelijk falen van de innesteling van exa-cel. Deze transitiekansen worden in meer detail beschreven in §3.2.1. De modelstructuur, zoals hier getoond, werd door de Nederlandse klinische experts als representatief beschouwd voor de Nederlandse situatie, waarbij de geïncludeerde acute en chronische complicaties overeenkomen met de Nederlandse praktijk.

Tabel 4. Overzicht van de modelsettings

Type model	Markov model (cohort state transition model) met cure aanname
Gezondheidstoestanden	In leven en overleden.
Cyclusduur	Eén maand
Cohortgrootte	1.000 patiënten
Initiële verdeling patiënten over de gezondheidstoestanden	In leven: Vrij van acute- en chronische complicaties. Iedere patiënt begint met de baselinewaarde voor het aantal VOC's (3,9 per jaar).
Tijdshorizon	78 jaar (levenslang)
Perspectief	Maatschappelijk perspectief
Discontering	1,5% voor toekomstige effecten en 3% voor toekomstige kosten
Analysetechniek	Kostenutiliteitsanalyse

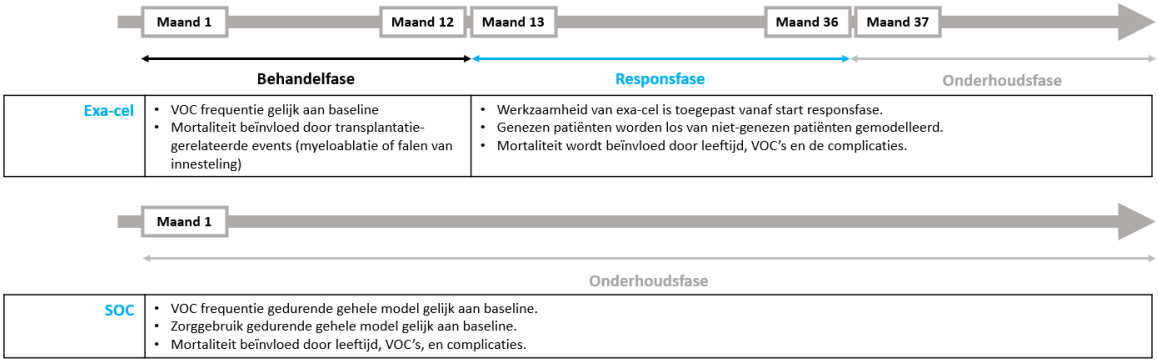
Figuur 5. Modelstructuur



Behandeleffect
Behandeling met exa-cel bestaat uit twee fasen. De behandelfase voor exa-cel duurt twaalf maanden. Dit is gebaseerd op het klinische programma dat gehanteerd is in de CLIMB SCD-121 studie. De twaalf maanden bestrijkt de periode waarin het screenen, de mobilisatie, de aferese, het conditioneren, en de infusie met exa-cel plaats kan vinden. Tijdens de eerste twaalf maanden van het model blijven de patiënten VOC's ervaren in dezelfde frequentie als dat zij dat op baseline deden. Na de behandelfase vindt de responsfase en onderhoudsfase plaats. Vanaf het begin van de responsfase wordt het behandeleffect van exa-cel gemodelleerd. In de response- en onderhoudsfase worden de verdere kosten en effecten afhankelijk van de genezingsstatus gemodelleerd.

Voor patiënten in de BSC-arm wordt aangenomen dat er geen klinische verbetering wordt bereikt. Zij ervaren de VOC-frequentie zoals op baseline gespecificeerd en gemodelleerd over de tijd. Patiënten ontvangen gedurende de gehele levensduur preventieve en symptomatische behandeling met BSC. Naast een transitiekans op het doormaken van een VOC hanteert de registratiehouder een transitiekans voor het ontwikkelen van acute- of chronische complicaties. De registratiehouder rekent hierbij met een basisrisico, welke wordt verhoogd bij het doormaken van een VOC.

Figuur 6. Overzicht van de verschillende fasen per behandeloptie om de behandeluitkomsten te modelleren.



Het Zorginstituut merkt op dat er weinig informatie is over de lange termijn veiligheid van exa-cel (bijvoorbeeld off-target effects).[6] Daarbij kunnen onbekende lange termijn (bij)effecten van de gen modificatie van invloed zijn op het lange termijn effect van exa-cel. Deze worden op dit moment niet meegenomen in het model. Of en in welke vorm en mate ongewenste effecten kunnen optreden bij exa-cel is op dit moment nog niet bekend. Deze nog onbekende effecten kunnen aanzienlijke invloed hebben op de effectiviteit van exa-cel en de daaraan gepaarde kosten. Het onderzoek naar de lange termijn werkzaamheid en veiligheid van exa-cel kan in de toekomst meer inzicht geven in deze onzekerheid.

Behandeleffect exa-cel
Zoals beschreven in §2.2.4 stelt de registratiehouder dat op basis van de geobserveerde studieresultaten drie groepen onderscheiden kunnen worden: 1) Een groep die VF12 bereikt en gedurende de gehele geobserveerde periode vrij blijft van ernstige VOC's ; 2) Een groep die wel VF12 bereikt, maar daarna (minimaal) één ernstige VOC doormaakt; 3) en een groep die VF12 niet bereikt. De geobserveerde effectclassificaties worden door de registratiehouder als volgt gemodelleerd: 1) 'genezen' (vrij van VOC's); 2) een 'verbetering' (afname van het aantal VOC's); en 3) 'niet-genezen' (geen effect). De effectcategorieën worden hieronder in meer detail toegelicht:

1) <u>'genezen' patiënten</u>
De registratiehouder neemt aan dat patiënten die VF12 bereiken en gedurende de gehele follow-up vrij blijven van ernstige VOCs als 'genezen' beschouwd kunnen worden. Echter, de registratiehouder lijkt in het model een andere interpretatie van de genezingsaanname te hanteren. Het Zorginstituut heeft bij de registratiehouder om opheldering gevraagd. Voor patiënten die na de infusie met exa-cel nog VOC's ervaarden is gekeken naar: (i) of een patiënt VF12 heeft bereikt en (ii) of de VOC's vóór of na het bereiken van VF12 werden gerapporteerd. Patiënten worden door de registratiehouder als 'genezen' beschouwd als zij i) na toediening van exa-cel uiteindelijk VF12 bereikten ofii) VOC's ervoeren voorafgaand aan het bereiken van een periode van 12 maanden vrij van VOC's. Het toepassen van deze interpretatie van de genezingsaanname leidt daarbij mogelijk tot een overschatting van het percentage patiënten dat 'geneest'. Echter, het bereiken van VF12 en de geobserveerde stabiele bloedwaardes kunnen mogelijk wel een indicatie zijn voor het bereiken van 'genezing'. De beroepsgroep bevestigt daarbij dat de verhoogde en gestabiliseerde bloedwaardes op basis van het werkingsmechanisme van exa-cel een belangrijke maat is voor het effect van exa-cel. De follow-up van de studie is echter beperkt wat kan leiden tot vertekeningen het aandeel patiënten dat 'geneest'. Het Zorginstituut stelt hiermee niet de lange termijn werkzaamheid van exa-cel ter discussie maar wel de manier waarop het lange termijn effect op basis van de geobserveerde studieresultaten door de registratie wordt verondersteld. Het Zorginstituut acht de gehanteerde definitie voor de effectklasse 'genezen' mogelijk te optimistisch om blijvende afwezigheid van VOC's op te veronderstellen. Op basis van de relatief beperkte empirische resultaten lijkt 'vrij van ernstige VOC's gedurende de gehele follow-up' een conservatievere en mogelijk geschiktere definitie voor 'genezing'.

'Genezen' patiënten blijven gedurende het hele resterende leven vrij van ernstige VOC's. Bovendien wordt voor deze patiënten verondersteld dat het risico van optreden van acute- en chronische complicaties na genezing gelijk is aan de algehele populatie. 'Genezen' patiënten ervaren een verhoogd relatief risico op overlijden ten opzichte van de algehele bevolking.

2) 'Verbeterde' patiënten
Deze patiënten ervaren een aanzienlijke reductie van het aantal jaarlijkse ernstige VOC's. De reductie wordt bepaald op basis van de geobserveerde reductie van het aantal ernstige VOC's in de CLIMB SCD 121 & 131 studie. Patiënten ervaren daarnaast een risico op het optreden van acute- en chronische complicaties. Patiënten 'verbeteren' op het aantal ernstige VOC's als ze binnen de geobserveerde periode wel VF12 bereiken, maar daarna (minimaal) één VOC doormaken op basis van de definitie zoals gehanteerd binnen het protocol van de CLIMB SCD-121 studie. Het reductiepercentage, oftewel de afname in het aantal jaarlijkse VOC's, wordt gebaseerd op de gemiddelde afname per patiënt. De gebruikte inputwaarden worden beschreven in §3.2.1.

3) 'niet-genezen' patiënten
Deze patiënten ervaren geen impact op de VOC-frequentie. Zij ervaren de VOC-frequentie zoals patiënten in de BSC-arm. Hiervoor wordt dus geen klinische verbetering gemodelleerd. Patiënten komen in deze genezingsstatus als in de studie er geen effect op de VOC-frequentie is waargenomen. Deze groep wordt dus gelijk behandeld als de groep op BSC. Het risico op het ontwikkelen van complicaties wordt beïnvloed door het aantal jaarlijkse VOC's.

Discussie modelstructuur:
- Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen modelstructuur en de modelaanpassingen van het behandeleffect van exa-cel. Het hanteren van drie effectcategorieën voor het behandeleffect van exa-cel sluit aan bij de beschikbare studieresultaten (n=45) en de keuze voor een *cohort state transition model*. Door de sterke vereenvoudiging van het behandeleffect van exa-cel geeft het model een onderschatting van de werkelijke onzekerheid van het behandeleffect van exa-cel.
- De studieresultaten wijzen op een lange termijn werking van exa-cel bij een deel van de patiënten voor in ieder geval de geobserveerde periode. Op dit moment is het echter niet mogelijk om een betrouwbare uitspraak te doen over de duur van de werking van exa-cel en daarmee over de veronderstelde genezende aanname. Het Zorginstituut acht het op basis van het werkingsmechanisme (irreversibele gen modificatie) en de voorlopige empirische resultaten (effect op het optreden van VOC's en stabiele hematologische waarden) aannemelijk gemaakt dat de meeste patiënten die vrij blijven van VOC's gedurende de follow-up periode een lange termijn werkzaamheid van exa-cel ervaren. Vanwege het ontbreken van lange termijn bewijs over de duur van het behandeleffect, heeft het Zorginstituut op eigen initiatief in scenarioanalyses onderzocht wat de invloed is van het potentieel optreden van *treatment waning*. Hieruit blijkt dat dit veel impact heeft op de kosteneffectiviteit van exa-cel. De voorlopige empirische resultaten, het werkingsmechanisme en de positie van de beroepsgroep geven (nog) geen aanleiding om een afname in het optreden van het behandeleffect (*treatment waning)* te verwachten.
- Er ontbreekt nog veel informatie over de lange termijn veiligheid van exa-cel (bijvoorbeeld off-target effects).[6] De onzekerheid is inherent aan het technische en innovatieve karakter van dit type product. Nog onbekende ongewenste toekomstige kosten en effecten kunnen een relevante invloed hebben op de kosteneffectiviteit van exa-cel. Het onderzoek naar de lange termijn werkzaamheid en veiligheid van exa-cel kan in de toekomst meer inzicht geven in deze onzekerheid.
- Het Zorginstituut acht de gehanteerde definitie voor het veronderstellen van 'genezing' mogelijk te optimistisch. Het Zorginstituut is van mening dat op basis van de relatief beperkte empirische resultaten 'vrij van ernstige VOC's gedurende de gehele follow-up' een conservatievere en geschiktere definitie is.

3.2 Inputgegevens

3.2.1 Transitiekansen

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn *time-to-event* data uit de klinische registratiestudie CLIMB SCD-121 & 131 studie gebruikt met een gemiddelde follow-up van 39,4 maanden na exa-cel infusie (data cut-off: februari 2025). Uit deze studie zijn data gebruikt van de PES-subset (n=45), het cohort aan patiënten die behandeld zijn met exa-cel en waarvan minimaal 16 maanden follow up beschikbaar is. Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van exa-cel. Voor BSC zijn baseline karakteristieken en VOC-karakteristieken in de twee jaar voorafgaand aan exa-cel infusie gebruikt.

Leeftijdsafhankelijke VOC-frequentie

Een belangrijke parameter in het model is het aantal jaarlijkse VOC's gedurende het leven. De geconsulteerde klinische experts en de beroepsgroep geven aan dat de VOC-frequentie sterk leeftijdsafhankelijk is. De beroepsgroep geeft aan dat het hoogste percentage VOC's wordt gezien in de leeftijd tussen de 18 en 30 jaar waarna de frequentie daalt. De registratiehouder past vervolgens een lineaire VOC-afname van 1,2% toe in de leeftijd van 30 jaar tot 65 jaar zoals geobserveerd in de Brousseau et al., (2010) studie.[7] Voor patiënten die 65 jaar of ouder zijn wordt een constante VOC-frequentie toegepast. In de studie van Brousseau et al, (2010) is de gehele SCZ populatie meegenomen, onafhankelijk van de ernst van hun ziekte. De patiënten uit de studie van Brousseau al., (2010) zijn hierdoor waarschijnlijk niet geheel representatief voor de patiënten die in aanmerking komt voor exa-cel. De geconsulteerde klinische expert geeft aan zich te kunnen vinden in de aannames en ziet de studie van Brousseau et al als de best beschikbare bron om de leeftijdsafhankelijke VOC-frequentie op te schatten. Ook de beroepsgroep geeft aan dat een afname gedurende de levensduur waarschijnlijk is. Het Zorginstituut gaat akkoord met de toegepaste leeftijdsafhankelijke VOC-frequentie.

3.2.1.1 Effecten

Exa-cel

De gebruikte inputwaarden op basis van de geobserveerde resultaten staan vermeld in Tabel 5. 35 van de 45 patiënten (77,8%) blijft vrij van ernstige VOC's gedurende de gehele follow-up periode. Voor de indeling van de 10 patiënten die na de infusie met exa-cel nog VOC's ervoeren is gekeken naar: (i) of een patiënt VF12 heeft bereikt en (ii) of de VOC's voor of na het bereiken van VF12 werden gerapporteerd. Patiënten worden door de registratiehouder als 'genezen' beschouwd als zij vóór het bereiken van een periode van 12 maanden vrij van ernstige VOC's nog VOC's ervoeren. Door deze interpretatie van de genezingsaanname worden 2 personen als 'genezen' beschouwd terwijl zij na exa-cel infusie wel nog een VOC ervoeren in de relatief beperkte geobserveerde periode (gemiddeld 39,4 maanden). Zoals al beschreven in §3.1 wordt acht het Zorginstituut deze definitie van 'genezing' mogelijk te optimistisch.

De registratiehouder neemt aan dat 15,6% van de patiënten een reductie van het aantal VOC's ervaart. Volgens de registratiehouder laten de resultaten zien dat 6 patiënten VF12 hebben bereikt en daarna minimaal 1 ernstig VOC-event hebben doorgemaakt. Eén patiënt ervoer in de 16 maanden follow-up één VOC en was in de periode daarna 11,4 maanden vrij van VOC's. Ondanks dat deze patiënt niet aan de gehanteerde definitie van gereduceerde VOC's voldoet (VF12 niet bereikt) acht de registratiehouder het aannemelijk dat deze patiënt tot de 'verbeterde' groep patiënten behoort. Het Zorginstituut kan zich vinden in dit oordeel voor deze patiënt. Deze patiënt ervoer in de twee jaar voorafgaand aan exa-cel infusie in totaal 5 ernstige VOC's (2,5 VOC's per jaar). Op basis van de 23,8 maanden follow-up en één event (0,5 VOC's per jaar) kan het Zorginstituut zich vinden in het oordeel dat deze patiënt 'verbeterd' is.

De registratiehouder heeft voor 'verbeterde' patiënten een reductiepercentage berekend. Het reductiepercentage is berekend op basis van de gemiddelde geobserveerde VOC-reductie per patiënt ten opzichte van de periode voor exa-cel infusie, vanaf het moment dat hun *wash-out* periode eindigde binnen de CLIMB SCD-121 studie. De geobserveerde afname van ernstige VOC's wordt vervolgens als constant in het model gemodelleerd.

Omdat het Zorginstituut twijfelt of de definitie waarop genezing wordt verondersteld geschikt is heeft het Zorginstituut de invloed van aangepaste inputwaarden (78% 'genezen', 20% 'verbeterd' en 2% 'niet-genezen') in een scenarioanalyse onderzocht. Aangezien de impact op de ICER naar oordeel van het Zorginstituut beperkt is (€117.752, +5%) acht het Zorginstituut vanuit pragmatisch oogpunt een analyse op basis van de gebruikte defintie van 'genezing' bruikbaar voor besluitvorming.

Tabel 5. Inputwaarden voor effectiviteit voor de behandeling met exa-cel en chronische medicatie.

Parameter	Waarde	Referentie
Exa-cel		
Behandelfase		
Duur (maanden)	12,0	Aanname
Vroegtijdige beëindiging van behandeling	20,7%	CLIMB SCD (DCO: feb 2025)
Innesteling - succes	100,0%	CLIMB SCD (DCO: feb 2025)
Post-behandeling fase (voor patiënten met succesvolle innesteling)		
Populatie – genezen	82,2%	CLIMB SCD (DCO: feb 2025)
Populatie – verbeterd	15,6%	CLIMB SCD (DCO: feb 2025)
Reductie	84,02%	CLIMB SCD (DCO: feb 2025)
Populatie – geen voordeel	2,2%	CLIMB SCD (DCO: feb 2025)

De registratiehouder neemt in het model mee dat 1 patiënt (2,2%) geen effect ervaart van exa-cel. Deze patiënt ervoer in de twee jaar voorafgaand aan exa-cel een VOC-frequentie van 3,0. In de follow-up periode van 49,0 maanden werden 12 events geobserveerd (2,94 VOC's per jaar).

Het Zorginstituut had vanwege de onzekerheid over de duur van het behandeleffect van exa-cel de registratiehouder verzocht scenarioanalyses aan te leveren waarbij de duur van het behandeleffect van exa-cel 10, 20 en 30 jaar aanhoudt. De registratiehouder heeft niet aan dit verzoek voldaan. Hierdoor ontbreekt inzicht in de invloed van een potentieel afnemend behandeleffect van exa-cel. De ingediende analyse biedt hierdoor geen goede reflectie van de werkelijke onzekerheid rondom de duur van het behandeleffect van exa-cel. Het Zorginstituut bekritiseert de registratiehouder op het niet aanleveren van de gevraagde analyses. Wel heeft het Zorginstituut het effect van *treatment waning* in het model zelf kunnen onderzoeken. De door het Zorginstituut uitgevoerde scenarioanalyses laten zien dat het optreden van *treatment waning* veel invloed kan hebben op de resultaten.

Best ondersteunende zorg (BSC)
Voor patiënten die BSC ontvangen wordt geen klinisch voordeel gemodelleerd. Patiënten ervaren VOC's zoals gestart in het model, gecorrigeerd voor leeftijd in het model.

3.2.1.2 Complicaties

Patiënten lopen iedere modelcyclus het risico op het ontwikkelen van acute- en chronische complicaties. De registratiehouder past daarbij complicatierisico's toe die afhankelijk zijn van de genezingsstatus. Voor patiënten met SCZ die VOC's doormaken wordt een basisrisico gehanteerd ('ongecompliceerde SCZ') die wordt verhoogd door het doormaken van VOC's binnen de modelcylcus. Acute complicaties worden gemodelleerd met een duur van één modelcyclus. Deze duur is gevalideerd bij Nederlandse klinische experts. Chronische complicaties worden als permanente aandoeningen gemodelleerd en zijn na ontwikkeling aanwezig tot aan overlijden.

De registratiehouder veronderstelt dat voor '*genezen'* patiënten de transitiekans voor het optreden van acute- en chronische complicaties na genezing gelijk is aan de algehele populatie. De transitiekansen voor acute- en chronische complicaties zijn gebaseerd op incidentiecijfers van het optreden van complicaties bij SCZ patiënten uit de literatuur. Voor de verhoging op basis van een VOC, wordt aangenomen dat deze verhoogd is op basis van een hazard ratio (HR). De meeste inputparameters voor acute complicaties zijn afkomstig uit een database op basis van

declaratieclaims in de Verenigde staten, met daarin in totaal 20.909 SCZ patiënten (Shah *et al*).[8] De meeste inputparameters voor chronische complicaties zijn afkomstig uit de beoordeling van ICER, een amerikaanse HTA-organisatie, waarin de waarde van crizanlizumab, voxelotor, en l-glutamine binnen de behandeling van SCZ is beoordeeld.[9] De maandelijkse transitiekansen voor zowel acute- als chronische complicaties op basis van VOC-status zijn voorgelegd aan de Nederlandse klinische experts ter validatie. Enkele inputparameters zijn aangepast naar aanleiding van de inschatting van de Nederlandse klinische experts. De inputwaardes voor acute- en chronische complicaties zijn gepresenteerd in Tabel 6 en Tabel 7, respectievelijk.

Tabel 6. Inputwaardes voor acute complicaties gerelateerd aan SCZ.

Variabele	Waarde	Referentie
Beroerte		
Maandelijkse incidentie (VOC = 0)	0,0021	Shah *et al*.[8]
HR (bij optreden VOC)	2,26	Shah *et al*.[8]
Incidentie voor 'genezen' patiënten	0,0	Aanname registatiehouder
Acuut thoraxsyndroom		
Maandelijkse incidentie (VOC = 0)	0,0003	Shah *et al*.[8]
HR (bij optreden VOC)	35,00	Klinische experts NL [5]
Incidentie voor 'genezen' patiënten	0,0	Aanname registatiehouder
Acute infecties		
Maandelijkse incidentie (VOC = 0)	0,197	Shah *et al*.[8]
HR (bij optreden VOC)	2,26	Aanname (zelfde als beroerte)
Incidentie voor 'genezen' patiënten	0,0	Aanname registatiehouder
Acute nierschade		
Maandelijkse incidentie (VOC = 0)	0,0012	Yeruva *et al*.[10]
HR (bij optreden VOC)	2,20	Yeruva *et al*.[10]
Incidentie voor 'genezen' patiënten	0,0	Aanname registatiehouder
Galstenen		
Maandelijkse incidentie (VOC = 0)	0,0027	Shah *et al*.[8]
HR (bij optreden VOC)	1,00	Klinische experts NL [5]
Incidentie voor 'genezen' patiënten	0,0	Aanname registatiehouder
Longembolie		
Maandelijkse incidentie (VOC = 0)	0,0011	Shah *et al*.[8]
HR (bij optreden VOC)	2,82	Shah *et al*.[8]
Incidentie voor 'genezen' patiënten	0,0	Aanname registatiehouder
Zweren op de benen		
Maandelijkse incidentie (VOC = 0)	0,0083	Singh *et al*.[11]
HR (bij optreden VOC)	1,00	Klinische experts NL [5]
Incidentie voor 'genezen' patiënten	0,0	Aanname registatiehouder

Tabel 7. Inputwaardes voor chronische complicaties gerelateerd aan SCZ.

Variabele	Waarde	Referentie
Chronische nierziekten		
Maandelijks risico	0,120	Bradt *et al*.[9]
OR (bij optreden VOC)	3,00	Bradt *et al*.[9]
Incidentie voor 'genezen' patiënten	0,0	Aanname registratiehouder
Pulmonale hypertensie (PH)		
Maandelijks risico	0,008	Klinische experts NL [5]

HR (bij optreden VOC)	4,12	Shah *et al*. [8]
Incidentie voor 'genezen' patiënten	0,0	Aanname registratiehouder
Avasculaire necrose		
Maandelijks risico	0,017	Klinische experts NL [5]
HR (bij optreden VOC)	2,00	Klinische experts NL [5]
Incidentie voor 'genezen' patiënten	0,0	Aanname registratiehouder
Hartfalen		
Maandelijks risico	0,063	Bradt *et al*.[9]
HR (bij optreden VOC)	4,12	Aanname (zelfde als PH)
Incidentie voor 'genezen' patiënten	0,0	Aanname registratiehouder
Neurocognitieve verslechtering		
Maandelijks risico	0,171	Cahill *et al*.[12]
HR (bij optreden VOC)	4,12	Aanname (zelfde als PH)
Incidentie voor 'genezen' patiënten	0,0	Aanname registratiehouder
Sikkel retinopathie		
Maandelijks risico	0,042	American Academy of Ophthalmology
HR (bij optreden VOC)	2,50	Klinische experts NL [5]
Incidentie voor 'genezen' patiënten	0,0	Aanname registratiehouder
Hepatische complicaties		
Maandelijks risico	0,041	Aanname (vijfmaal risico populatie)
HR (bij optreden VOC)	1,20	Klinische experts NL [5]
Incidentie voor 'genezen' patiënten	0,0	Aanname registratiehouder
Post-beroerte		
Percentage met ernstige beroerte	35%	NICE richtlijn [13]

Overige aandoeningen
Onvruchtbaarheid kan optreden als gevolg van myeloablatieve voorbehandeling die patiënten ontvangen voor de behandeling met exa-cel. In de CLIMB SCD-121 studie zijn geen gegevens verzameld over het risico op onvruchtbaarheid. In het model wordt aangenomen dat het risico op onvruchtbaarheid 24% is bij mannen en 57% bij vrouwen. Dit is gebaseerd op de uitkomsten van een Thaise studie waarbij een verhoging in onvruchtbaarheid is waargenomen bij patiënten die een dergelijke conditionerende therapie ontvangen hebben voorafgaand aan een allogene stamceltransplantatie.[14] Deze inputwaarden komen overeen met de waarde gebruikt in het pakketadvies van beti-cel.[15] Aanvullend werd deze prevalentie gevalideerd met Nederlandse klinische experts.

3.2.1.3 Mortaliteit

Patiënten lopen iedere modelcyclus het risico om te overlijden. De registratiehouder past daarbij een mortaliteitsrisico toe die afhankelijk is van de genezingsstatus. Hieronder wordt het overlijdensrisico, zoals meegenomen in het model, in meer detail besproken.

'Genezen' patiënten
Voor 'genezen' patiënten wordt gebruik gemaakt van een verhoogde kans op overlijden ten opzichte van de algehele bevolking. De registratiehouder neemt aan dat het relatieve overlijdenskans ten opzichte van de algehele bevolking 1,25 is. De geconsulteerde klinische experts kunnen zich vinden in deze inschatting. Volgens de registratiehouder is dit overlijdensrisico gerechtvaardigd vanwege de mogelijke impact van SCZ voordat 'genezing' optreedt, als mede de mogelijke gevolgen van de ontvangen myeloablatieve therapie. Klinische experts bevestigen dat verwacht mag worden dat 'genezen' patiënten geen nieuwe orgaanschade meer zullen ontwikkelen en ook geen ernstige VOC's meer zullen krijgen die voor een belangrijk deel verantwoordelijk zijn voor het overlijden van patiënten. Het Zorginstituut kan zich op basis van de input van klinische experts vinden in het gehanteerde relatieve risico maar mist scenarioanalyses waarin dit risico wordt gevarieerd.

Patiënten die VOC's doormaken
Voor patiënten die VOC's ervaren (patiënten in de exa-cel arm met gereduceerde VOC's, patiënten die geen effect ervaren van exa-cel en patiënten in de BSC-arm) wordt naast het relatieve risico voor 'genezen' patiënten (het verhoogde overlijdensrisico door eerder ontstane schade als gevolg van SCZ) (HR=1,25) een SCZ-specifieke mortaliteitsrisico's berekend. Deze mortaliteitsrisico's bestaan uit een i) leeftijdsafhankelijke-, ii) VOC-afhankelijke- en iii) complicatie-afhankelijke mortaliteitsrisico's. De registratiehouder maakt bij het berekenen van de mortaliteitsrisico's gebruik van een multiplicatieve methode bij het berekenen van het mortaliteitsrisico. Hierin wordt de relatieve verhouding tussen de risico's meegenomen in het berekenen van de transitiekans.

1) Leeftijdsafhankelijke mortaliteit
Om rekening te houden met het risico op basis van leeftijd worden twaalf leeftijdscategorieën toegepast. Het overlijdensrisico wordt vervolgens verhoogd afhankelijk van het optreden van een VOC en acute of chronische complicaties.

2) VOC-afhankelijke mortaliteit
Voor de inputwaarde van VOC-afhankelijke mortaliteit past de registratiehouder op basis van de input van de geconsulteerde Nederlandse klinische experts in de base-case analyse een HR van 1,70 toe. Een SCZ-patiënt die een VOC doormaakt, heeft een 1,7 keer hogere kans op overlijden dan een SCZ-patiënt die op dat moment geen VOC doormaakt. De registratiehouder heeft deze HR niet gevarieerd in scenarioanalyses.

3) Complicatie-afhankelijke mortaliteit
De complicatie-afhankelijke mortaliteitsrisico's zijn weergegeven in Tabel 8. De relatieve sterfterisico's per complicatie zijn gebaseerd op literatuur en ter validatie voorgelegd aan klinische experts. Op basis van de verwachting van de klinische experts zijn enkele inputwaardes aangepast. Het Zorginstituut merkte daarbij op dat de Nederlandse klinische experts een veel hoger relatief risico (HR 20,0) inschatten voor hepatische complicaties dan op basis van de literatuur (HR 2,53). Het Zorginstituut heeft de invloed van deze parameter onderzocht. De invloed op de ICER is echter zeer beperkt (<+1%).

In scenarioanalyses heeft de registratiehouder de invloed van de methode waarop het mortaliteitsrisico is berekend, onderzocht. Ten eerste door een alternatieve methode voor SCZ-gerelateerde mortaliteit toe te passen. Dit heeft de registratiehouder gedaan op basis van standardized mortality rates (SMR). Deze SMR's zijn gebaseerd op een door de registratiehouder uitgevoerde *burden-of-illness* studie.[4] Ten tweede is het gebruik van addititieve- en maximaliserende mortaliteitsrisico's onderzocht om de invloed van interacties tussen de variabelen te onderzoeken. Bij additieve interacties worden alle complicatierisico's bij elkaar opgeteld. Bij maximaliserende risico's wordt de complicatie geselecteerd die het meeste impact heeft op de mortaliteit. De registratiehouder onderbouwt de keuze voor meervoudige interacties door te stellen dat het effect van complicaties relatief groter wordt ten opzichte van niet-gecompliceerde SCZ. Het hanteren van de multiplicatieve methode houdt rekening met de interactie tussen de variabelen en is volgens de registratiehouder daarom geschikt om de relatie tussen complicaties en mortaliteit weer te geven. Deze verhouding tussen complicaties en mortaliteit wordt bevestigd door klinische experts. Scenarioanalyses laten een beperkte invloed van additieve- en maximaliserende mortaliteitsrisico's zien. Ten derde is een scenarioanalyse met alternatieve complicatie-gerelateerde mortaliteit (chronische nierziekten, pulmonale hypertensie en hartfalen) toegepast. De scenario's laten een beperkte invloed op de ICER zien.

Overig mortaliteitsrisico
Voor alle patiënten die exa-cel infusie ontvingen wordt een risico op transplantatie-gerelateerde mortaliteit gemodelleerd. Deze werd door de Nederlandse klinische experts geschat op 2,0%. Het transplantatie gerelateerde mortaliteitsrisico en het innesteling gerelateerde mortaliteitsrisico zijn gelijk aan het risico dat door de klinische experts is aangegeven bij de behandeling van transfusie-afhankelijke ß-thalassemie (TDT).

Tabel 8. Inputwaardes voor de impact van acute en chronische complicaties op de mortaliteit van patiënten met SCZ.

Variabele	Waarde	Referentie
Jaarlijks SCZ specifieke mortaliteit per leeftijdsgroep (%)		
0 jaar	0,13	Bradt *et al*.[9]
1 – 4 jaar	0,04	
5 – 9 jaar	0,03	
10 – 14 jaar	0,03	
15 – 19 jaar	0,07	
20 – 24 jaar	0,16	
25 – 34 jaar	0,23	
35 – 44 jaar	0,47	
45 – 54 jaar	0,70	
55 – 64 jaar	1,12	
65 – 74 jaar	0,68	
75+ jaar	8,47	
Mortaliteit ongecompliceerde SCZ patiënten		
HR aanpassing, vanuit algehele populatie	1,25	Aanname registratiehouder
Transplantatie gerelateerde mortaliteit		
Direct risico op overlijden vanwege procedure (%)		
Exa-cel	2,0	Klinische experts NL
VOC specifieke mortaliteit		
HR voor optreden van VOC	1,70	Klinische experts NL
Complicatie-afhankelijke mortaliteit		
HR voor acute complicaties		
Acuut thoraxsyndroom	1,27	Elmariah *et al*.[16]
Acuut nierfalen	9,50	Yeruva *et al*.[10]
Longembolie	2,75	Brunson *et al*.[17]
Zweer aan het been	1,00	Klinische experts NL
Acute infectie	1,00	Aanname registratiehouder
Mortaliteit na doorgemaakt event (%)		
Beroerte	11,4	Klinische experts NL
HR voor chronische complicaties		
Chronische nierziekten	9,57	Bradt *et al*.[9]
Pulmonale hypertensie	12,57	Bradt *et al*.[9]
Hartfalen	12,57	Bradt *et al*.[9]
Hepatische complicaties	20,00	Klinische experts NL

Het Zorginstituut heeft aanvullende vragen gesteld aan de beroepsgroep naar aanleiding van de onzekerheid over de klinische plausibiliteit van de mortaliteitsuitkomsten in het model. De beroepsgroep geeft aan dat het aantal VOC's (crises) per jaar geassocieerd is met mortaliteit. Ook chronische complicaties, zoals orgaanschade, resulteren volgens de beroepsgroep in een gereduceerde levensverwachting. In termen van uitkomsten geeft de beroepsgroep aan dat de gemiddelde overleving van patiënten met SCZ in West-Europese landen met een goede gezondheidszorg met BSC op dit moment rond de 55 jaar is. Patiënten die in aanmerking komen voor exa-cel hebben gemiddeld genomen een hogere ziektelast, en daarmee een lagere overlevingsverwachting dan de gemiddelde patiënt met SCZ. Volgens de beroepsgroep zullen

patiënten met frequente VOC's een lagere levensverwachting hebben, waarbij de gemodelleerde overleving van 48,1 jaar voor patiënten in de BSC-arm als een reële inschatting wordt gezien. Voor patiënten in de exa-cel arm geeft de beroepsgroep aan dat op basis van de beperkte klinische ervaring met exa-cel een nauwkeurige voorspelling niet mogelijk is. De beroepsgroep beredeneert wel dat mortaliteit geassocieerd is met VOC's, orgaanschade en andere acute- en chronische complicaties en dat op basis van de geobserveerde effecten een langere overleving verwacht mag worden. Bovendien geeft zij aan dat op basis van het werkingsmechanisme van exa-cel, vergelijkbaar met allo-SCT, een langere levensverwachting verwacht mag worden. Een geconsulteerde klinische experts acht een incrementele schatting van 20 levensjaren reëel voor behandeling van exa-cel ten opzichte van BSC.

Discussie transitiekansen:

- Vanwege de definitie waarop 'genezing' wordt verondersteld zijn de gebruikte inputwaarden per effectclassificatie mogelijk te optimistisch. Een scenarioanalyse uitgevoerd door het Zorginstituut waarbij conservatievere aannames zijn gedaan voor het aandeel patiënten dat 'geneest', lijkt relatief weinig impact te hebben op de resultaten van de ICER (€117.752, +5%). Het Zorginstituut is daarom ondanks de onzekerheid over het gebruik van deze definitie toch van mening dat gebruikte inputwaarden van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.
- Veel van de inputparameters die gebruikt zijn voor het model zijn afkomstig van de inschatting van twee geconsulteerde Nederlandse klinische experts. De inschattingen van deze experts zijn daarbij sterk bepalend voor de resultaten van het model. De beroepsgroep onderschrijft daarbij de inschattingen die gedaan zijn door de klinische experts. Het Zorginstituut heeft daarom voldoende vertrouwen in de inschatting van deze klinische experts.

3.2.2 Bijwerkingen

Bijwerkingen van het behandeltraject van exa-cel zijn voornamelijk te wijten aan de voorbehandeling (met busulfan) die de patiënten moeten ondergaan. Voor patiënten die behandeling met exa-cel ontvangen wordt aangenomen dat alle bijwerkingen optreden rondom de transplantatieprocedure. De aanname is dat de bijwerkingen die rondom stamceltransplantaties optreden, plaatsvinden rondom het contactmoment in het ziekenhuis, en om die reden meegenomen worden in de transplantatie gerelateerde disutiliteit. Daarnaast zorgt het karakter van de behandeling met exa-cel ervoor dat ernstige bijwerkingen die op kunnen treden bij patiënten die een allogene stamceltransplantatie ondergaan, zoals graft-host-disease, niet van toepassing zijn bij de behandeling met exa-cel.

Voor patiënten op BSC worden per modelcyclus alle graad 3 bijwerkingen meegenomen in de kosten. Omdat de utiliteiten van patiënten in de BSC-arm verwerkt zitten in de twee jaar voorafgaand aan exa-cel infusie worden er geen disutiliteiten toegekend. Voor BSC zijn er geen specifieke gegevens beschikbaar voor het optreden van individuele bijwerkingen. De registratiehouder baseert daarom de maandelijkse frequentie van een bijwerking (graad 3 of hoger) op de frequenties zoals gevonden in drie verschillende klinische studies, namelijk die voor crizanlizumab, voxelotor, en L-glutamine.[18-20] De frequenties van bijwerkingen van graad 3 of hoger die hierbij in de controle-arm zijn gevonden, worden gecombineerd tot één maandelijkse frequentie van 2,19%.

3.2.3 Kwaliteit van leven van de patiënt

De registratiehouder hanteert genezingsafhankelijke utiliteitswaarden. 'Genezen' patiënten krijgen, nadat genezing is verondersteld, een andere utiliteit dan patiënten die VOC's blijven doormaken. Inputdata voor de kwaliteit van leven van de patiënt is gebaseerd op gegevens van de 32 volwassen patiënten uit het PES-cohort. De kwaliteit van leven van adolescenten is voor deze analyse buiten beschouwing gelaten. Deze keuze is in lijn met de voorgestelde plaats van exa-cel in de klinische praktijk. De registratiehouder maakt voor het berekenen van de genezingsafhankelijke utiliteitswaarden gebruik van EQ-5D-5L waarden uit de CLIMB SCD studie op baseline, na 12 maanden en na 18 maanden. EQ-5D data zijn omgezet naar Nederlandse EQ-5D tarieven. [21] Conform het studieprotocol van de CLIMB SCD-121 studie zijn er geen data geïmputeerd, en zijn de analyses uitgevoerd op basis van de beschikbare data. De

registratiehouder neemt daarmee impliciet aan dat de *missing values* volledig willekeurig waren. Het toepassen van een analyse op de complete data zonder gebruik te maken van imputatie geeft een kans op bias. Het Zorginstituut merkt op dat dit niet in lijn is met de richtlijn economische evaluaties in de gezondheidszorg.[1] Aangezien er voor 31 van de 32 patiënten kwaliteit-van-leven-data beschikbaar is verwacht het Zorginstituut dat imputatie weinig effect zal hebben op de resultaten. De gehanteerde utiliteitswaarden aan de hand van de EQ-5D-5L resultaten zijn gepresenteerd in Tabel 9.

Tabel 9. Gemiddelde EQ-5D-5L waardes afkomstig van de CLIMB SCD-121/131 studie voor patiënten in het PES cohort.

Tijdsmoment	Aantal patiënten (N = 32)	EQ-5D-5L waarde (SD)
Baseline	32	0,75 (0,21)
Na 12 maanden	31	+0,11 (0,20)
Na 18 maanden	31	+0,11 (0,21)

Voor patiënten die VOC's doormaken wordt een basisutiliteit ('ongecompliceerde SCZ') gehanteerd op basis van de baseline utiliteit van het PES-cohort uit de CLIMB SCD-121 studie. Deze ongecompliceerde basisutiliteiten worden vervolgens gecorrigeerd voor complicaties, leeftijd en geslacht. In Tabel 10 zijn de utiliteiten gerapporteerd zoals deze in het model zijn verwerkt. Het Zorginstituut merkt op dat er geen effect van gereduceerde VOC's voor 'verbeterde' patiënten wordt gemodelleerd. Dit geeft waarschijnlijk een onderschatting van het effect op de kwaliteit van leven voor 'verbeterde' patiënten.

Disutiliteiten

Disutiliteiten door acute- en chronische complicaties en transplantatie-specifieke events worden in rekening gebracht wanneer een van de klinische events zich voordoet. Er worden vanwege het risico op dubbeltelling geen disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen van BSC meegenomen. De registratiehouder beargumenteert dat het niet aannemelijk is dat er sprake was van complicaties op baseline vanwege de benodigde fitheid voor exa-cel behandeling. De gehanteerde disutiliteiten zijn afkomstig uit de literatuur. De disutiliteiten zijn voorgelegd aan de Nederlandse klinische experts ter validatie. Enkele inputwaardes zijn aangepast naar aanleiding van de inschatting van de Nederlandse klinische experts. Het valt met name op dat de Nederlandse experts de disutiliteiten van hepatische complicaties aanzienlijk hoger inschatten dan wat bekend is uit de literatuur(-0,05 vs -0,25). Het Zorginstituut heeft de invloed van deze aanname op de resultaten onderzocht. De invloed hiervan is beperkt. Naast de complicatie gerelateerde disutiliteiten wordt een correctie toegepast voor de utiliteit op basis van de leeftijd en het geslacht van de individuele patiënt [22]. Een overzicht van de gehanteerde inputwaardes die in het model gebruikt zijn, worden weergegeven in Tabel 10.

Tabel 10. Inputwaardes voor de utiliteit, aanpassing van de utiliteiten, en disutiliteiten.

Parameter	Waarde	Referentie
Basiswaarden		
Sikkelcelziekte – niet gecompliceerd (baseline) (SD)	0,76 (0,23)	CLIMB SCD-121/131
Sikkelcelziekte – 'genezen' (SD)	0,87 (0,25)	CLIMB SCD-121/131
Leeftijd en geslacht gerelateerde aanpassing		
Intercept	0,95086	Ara *et al*.[22]
Leeftijd (jaren)	-0,00026	
Leeftijd^2	-0,00003	
Mannelijk (referentie: vrouwelijk)	0,02121	
Disutiliteiten		
Behandeling met exa-cel	-0,11	Matza *et al*.[23]
Falen van innesteling (in transplantatiejaar)	-0,40	O'Brien *et al*.[24]
Onvruchtbaarheid	-0,06	Krol *et al*.[25]
Acute complicaties		

VOC	-0,18	Anie et al., NICE crizanlizumab[26, 27]
Acuut thoraxsyndroom	-0,56	Anie *et al*.[27]
Beroerte	-0,57	Jiao *et al*.[28]
Acute nierschade	-0,14	Bradt *et al*.[9]
Longembolie	-0,05	Ojelabi *et al*.[29]
Acute infectie	-0,16	Drabinski *et al*.[30]
Galstenen	-0,12	Keus et al.,NICE clinical guideline[31, 32]
Zweren op het been	-0,11	Michaels *et al*.[33]
Chronische complicaties		
Pulmonale hypertensie	-0,10	Klinsiche experts NL [5]
Chronische nierziekten	-0,14	Bradt *et al*.[9]
Avasculaire necrose	-0,15	Klinsiche experts NL [5]
Post-beroerte	-0,13	Cherry *et al.[34]*
Neurocognitieve verslechtering	-0,05	Stites *et al*.[35]
Retinopathie	-0,05	Ojelabi *et al*.[29]
Hartfalen	-0,12	Bradt *et al*.[9]
Hepatische complicaties	-0,25	Klinsiche experts NL [5]

De disutiliteiten van de verschillende complicaties zijn in de base-case analyse berekend door gebruik te maken van meervoudige interacties. In scenarioanalyses is het effect van additieve- en maximaliserende interacties onderzocht. De registratiehouder onderbouwt de keuze voor meervoudige interacties door te stellen dat het effect van complicaties relatief groter wordt ten opzichte van niet-gecompliceerde SCZ. Het hanteren van de multiplicatieve methode houdt rekening met de interactie tussen de variabelen en is volgens de registratiehouder daarom geschikt om de relatie tussen complicaties en disutiliteiten weer te geven. De beroepsgroep onderschrijft de beschreven interactie tussen de disutiliteiten. Het Zorginstituut kan zich daarom vinden in deze aanpak.

3.2.4 Kwaliteit van leven van mantelzorgers

De registratiehouder heeft in een scenarioanalyse ook de kwaliteit van leven van mantelzorgers meegenomen. De registratiehouder beargumenteert aan de hand van de studie van Besser et al., (2024) dat mantelzorgers disutiliteiten ervaren vanwege een VOC, acute en/of chronische complicatie, of transplantatie-gerelateerde uitkomst. [36] Hierbij houdt de registratiehouder aan dat de mantelzorger 10% van de disutiliteit ervaart die de patiënt ervaart vanwege een VOC, complicatie, of transplantatie-gerelateerde uitkomst.

3.2.5 Kosten

Economische evaluaties moeten worden uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Dit betekent dat alle relevante kosten en effecten, ongeacht wie ze draagt, onderdeel zijn van de analyse. Het gaat hierbij om kosten binnen de gezondheidszorg (bijvoorbeeld ziekenhuisopnames en zorgkosten in gewonnen levensjaren), kosten voor de patiënt en de familie (bijvoorbeeld mantelzorg) en kosten die optreden in andere maatschappelijke sectoren (zoals productiviteitsverliezen, onderwijs of justitie).

Alle prijzen in deze FE-analyse hebben betrekking op het jaar 2025. Indien er geen prijzen uit dat jaar beschikbaar waren, zijn deze gebaseerd op een eerder jaar en gecorrigeerd voor inflatie op basis van de consumentenprijsindex (CPI).[37]

3.2.5.1 Kosten binnen de gezondheidszorg

In de categorie 'kosten binnen de gezondheidzorg' vallen alle zorgkosten die verband houden met of beïnvloed worden door de betreffende aandoening en/of behandeling. Het gaat hierbij om alle kosten gedurende de gehele tijdshorizon van de FE-analyse. De kosten van het behandelen van eventuele bijwerkingen of complicaties behoren ook tot deze kostencategorie.
Ook alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren vallen onder deze kostencategorie. Wanneer een behandeling 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 die geen directe relatie hebben met de ziekte.

Kosten exa-cel
De kosten voor behandeling met exa-cel zijn schematisch weergegeven in Tabel 11. De behandeling met exa-cel is een eenmalige toediening. De lijstprijs van exa-cel is €1.900.000 voor een éénmalige toediening. Deze kosten worden volledig in rekening gebracht op het moment van de toediening. Het wordt in deze kostenutiliteitsanalyse aangenomen dat elke patiënt één keer wordt behandeld met exa-cel. Voor exa-cel worden naast de geneesmiddelkosten ook aanvullende kosten in rekening gebracht. Deze zijn opgebouwd uit pre-transplantatiekosten, ziekenhuiskosten, en post-transplantatiekosten. Hieronder worden deze in meer detail toegelicht.

1) Pre-transplantatiekosten
Pre-transplantatiekosten hebben betrekking op de kosten die gemaakt worden voor de mobilisatie/aferese, en alle andere voorbereidingskosten, zoals bloed bepalingen, doktersbezoeken, en transfusies. De mobilisatiebehandeling wordt uitgevoerd door een dosering van 0,24 milligram per kilogram met plerixafor toe te dienen. In de basisanalyse is aangenomen dat er twee cycli noodzakelijk is om voldoende stamcellen te oogsten, gebaseerd op het mediaan aantal cycli (range: 1-6) dat de patiënten in de CLIMB SCD-121 studie ondergingen.[2] Per cyclus wordt verder aangenomen dat de patiënt 2 poliklinische bezoeken heeft. De vervolgstap is een myeloablatieve behandeling met busulfan. Daarnaast wordt voorafgaand aan de exa-cel infusie aangenomen dat de patiënten drie wisseltransfusies ontvangen met rode bloedcellen. De totale kosten die bij exa-cel voorafgaand aan de exa-cel infusie gemaakt worden bedragen €30.346. De registratiehouder neemt de mobilisatiekosten van patiënten die voorafgaand aan exa-cel behandeling stoppen mee als kosten voor patiënten in de exa-cel arm. De registratiehouder rekent op basis van de CLIMB SCD-121 studie met mobilisatiekosten voor patiënten (19,0%) die behandeling voorafgaand aan busulfan te stoppen. Voor deze patiënten worden hierdoor wel kosten gerekend terwijl de effecten voor deze patiënten niet worden meegenomen in het model. De keuze om mobilisatiekosten mee te nemen is methodologisch niet consistent met de keuze voor het PES-cohort. Het Zorginstituut merkt echter op dat dit geen effect heeft op de ICER (< -1%).

2) Ziekenhuiskosten
Om de verschillende procedures uit te voeren die benodigd zijn binnen het behandelproces voor exa-cel is er één kostenpost ingebouwd om alle zorg dat binnen het ziekenhuis geleverd wordt mee te nemen in de analyse. Om de stamcellen te verkrijgen en exa-cel toe te dienen wordt een kostenpost in rekening gebracht van €32.504, op basis van open DIS data.

Tabel 11. Zorgkosten voor het gebruik van exa-cel.

Parameter	Waarde	Referentie
Pre-transplantatie kosten		
Mobilisatie - zorggebruik		
Mobilisatie cycli	2,0	CLIMB SCD-121
Dagelijkse dosering plerixafor (mg/kg)	0,24	CLIMB SCD-121/FK[38]
Behandelduur plerixafor (dagen)	3	CLIMB SCD-121/FK[38]
Aantal polikliniek bezoeken per cyclus	2,0	Aanname
Mobilisatie – kosten per eenheid		
Plerixafor - kosten per eenheid	€4.691	Z-index[39]
Plerixafor - sterkte per eenheid (mg)	24,0	Z-index[39]
Polikliniek bezoek voor screening – kosten	€142	Kostenhandleiding[40]
Myeloablatie – zorggebruik		
Dagelijkse dosering busulfan (mg/kg)	3,2	CLIMB SCD-121/richtlijn[41]
Behandelduur myeloablatie	4,0	CLIMB SCD-121/richtlijn[41]
Myeloablatie – kosten		
Busulfan – kosten per eenheid	€259	Z-index[39]
Busulfan – sterkte per eenheid (mg)	60,0	Z-index[39]

Aantal additionele transfusies	3,0	
Additionele kosten voor transplantatie		
Ziekenhuisopname voor infusie van exa-cel	€32.504	Open DIS data
Geneesmiddelkosten exa-cel	€1.900.000	Vraagprijs Casgevy®

3) Post-transplantatiekosten

Voor exa-cel worden ook kosten meegenomen die na de transplantatie gemaakt worden maar die niet direct geassocieerd zijn met de procedure rondom het oogsten en toedienen van de stamcellen. Hierbij gaat het volgens de registratiehouder primair om de aanvullende monitoring die plaatsvindt na de infusie met exa-cel. In het model wordt aangehouden dat er gedurende vijftien jaar na het toedienen van de stamcellen kosten gemaakt worden voor het monitoren van de patiënt. Vanwege het ontbreken van specifieke data voor Nederland is er gebruik gemaakt van Britse data.[42] Hierbij wordt onderscheid gemaakt in de kosten voor jaar 1 en 2, en jaar 3 en verder. De Britse tarieven zijn omgezet naar het Nederlandse tarief. De gebruikte inputparameters zijn getoond in **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.**.

Tabel 12. Transplantatie-gerelateerde kosten.

Parameter	Waarde	Referentie
Aantal jaar van posttransplantatie monitoring	15	CLIMB SCD-121[43]
Jaar 1	€116,39	NICE ID968[42]
Jaar 2	€116,39	NICE ID968[42]
Jaar 3	€99,80	NICE ID968[42]
Jaar 4	€99,80	Aanname
Jaar 5 en verder	€99,80	Aanname

Afkortingen: G-CSF = granulocyte colony stimulating factor; kg = kilogram; mg = milligram,

Het Zorginstituut merkt op dat patiënten na exa-cel infusie nog een periode een of meerdere bloedtransfusies ontvingen. Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk of deze kosten correct verwerkt zitten in het model. Gelet op de relatief beperkte kosten van bloedtransfusies ten opzichte van de kosten van exa-cel zullen deze kosten naar verwachting van het Zorginstituut echter weinig invloed hebben op de resultaten.

Kosten best ondersteunende zorg (BSC)

De behandelkosten van BSC bestaan voornamelijk uit een combinatie van hydroxycarbamide en rode bloedceltransfusies. Patiënten die behandeld worden met rode bloedceltransfusies krijgen daar, in sommige gevallen en indien nodig, ook ijzerchelatietherapie bij (zie Tabel 3). De behandelschema's per type behandeling van BSC zijn klinisch gevalideerd door Nederlandse experts.

1) Hydroxycarbamide

De dagelijkse dosering van hydroxycarbamide is afhankelijk van het lichaamsgewicht. Op basis van klinische expert opinie betreft de aanbevolen dagelijkse dosering 25mg/kg. De kosten per eenheid van 500 mg bedragen €0,32. Aangezien het een oraal middel is zijn hier geen toedieningskosten aan verbonden. Afleverkosten zijn niet toegepast in het model.

2) Bloedtransfusies

Op basis van de input van de Nederlandse klinische experts wordt de frequentie van rode bloedceltransfusies bij SCZ patiënten ingeschat op éénmaal per vijf weken, waarbij gemiddeld 2,5 eenheden toegediend worden. De kosten van bloedtransfusies zijn opgebouwd uit de kosten per eenheid rode bloedcellen en de toedieningskosten. De kosten bedragen €285,79 per eenheid rode bloedcellen (€216 in 2014 geïndexeerd naar 2025, voor de eenheid rode bloedcellen) en €201,69 per toediening. Deze kosten komen samen neer op €916,17 per bloedtransfusie voor een patiënt met sikkelcelziekte.

3) Ijzerchelatietherapie

De kosten van de ijzerchelatietherapie worden berekend op basis van het type therapie dat de patiënten ontvangt en de toedieningskosten die hiermee gemoeid zijn. In totaal zijn er drie verschillende opties die ingezet kunnen worden: deferasirox, deferoxamine, en deferipron. Op

basis van de input van de Nederlandse klinische experts wordt een behandelschema zoals deze in Nederland gebruikt wordt toegepast. De kosten per modelcyclus betreffen: €555 voor deferoxamine, €264 voor deferasirox, en €477 voor deferipron. Deze kosten worden nader toegelicht in de budgetimpactanalyse.

Kosten van complicaties

De kosten voor de acute complicaties zijn te zien in Tabel 13. Deze kosten zijn grotendeels opgemaakt op basis van DBC-zorgproducten die opgenomen zijn in de passantenprijslijst van 2025 van het Erasmus MC.[44] Enkel de kosten voor behandeling van zweren aan het been zijn niet afkomstig uit de passentenprijslijst vanwege het ontbreken van een geschikt zorgproduct. Deze kosten zijn gebaseerd op een Engelse studie van Guest *et al*., die onderzoek hebben gedaan naar de kosten van zweren aan het been. [45] De kosten zijn achtereenvolgens geconverteerd en geïndexeerd naar 2025. Deze geselecteerde zorgkosten per complicatie zijn vervolgens voorgelegd ter validatie bij de Nederlandse klinische experts.

Tabel 13. Specifieke DBC-zorgproducten en bijbehorende kosten voor de acute complicaties die op kunnen treden bij SCZ patiënten.

Complicatie	DBC-zorgproduct	Omschrijving	Kosten
VOC	990089007	Ingewikkelde pijnbestrijding met een ziekenhuisopname bij pijn bij kanker.	€7.667
Acuut thoraxsyndroom	100501050	Ziekenhuisopname met maximaal 4 verpleegdagen bij een chronische ziekte van de onderste luchtwegen.	€5.872
Beroerte	998418034	Opname in een instelling met maximaal 14 dagen met maximaal 7 behandeluren bij een beroerte (CVA).	€2.400
Acute nierschade	149599012	Onderzoek(en) en/of behandeling(en) bij een aandoening van de nier of urineleiders.	€1.648
Longembolie	090501004	Onderzoek(en) en/of behandeling(en) bij een afsluiting van een longslagader (longembolie).	€1.793
Acute infectie	100101004	Ziekenhuisopname bij een acute infectie van de bovenste luchtwegen.	€5.375
Galstenen	110901004	Ziekenhuisopname met maximaal 5 verpleegdagen bij een ziekte van de galblaas/galstenen/alvleesklier.	€5.088

Voor de chronische complicaties wordt eenzelfde methode aangehouden om de kosten te bepalen. Voor elke chronische complicatie wordt een specifiek DBC-zorgproduct geselecteerd die gebruik wordt om de kosten van een chronische complicatie te schatten.[44] Er wordt aangenomen dat dit een schatting voor de jaarlijkse kosten betreft. Ook voor de chronische complicaties zijn de geselecteerde DBC-zorgproducten gevalideerd met Nederlandse experts om te beoordelen of het geselecteerde zorggebruik overeenkomt met de zorg die patiënten in de klinische praktijk ontvangen, als gevolg van hun chronische complicatie.

Tabel 14. Specifieke DBC-zorgproducten en bijbehorende kosten voor de chronische complicaties die op kunnen treden bij SCZ patiënten.

Complicatie	DBC-zorgproduct	Omschrijving	Jaarlijkse kosten	Kosten per maand
Pulmonale hypertensie	099899046	Maximaal 5 dagbehandelingen en/of verpleegdagen bij chronisch hartfalen.	€3.486	€290
Chronische nierziekten	990216007	Ziekenhuisopname met maximaal 5 verpleegdagen bij een nieraandoening (bij kind)	€4.429	€369

Avasculaire necrose	131999097	Ziekenhuisopname met maximaal 5 verpleegdagen bij slijtage van de heup.	€4.711	€393
Post-beroerte	998418077	Maximaal vijf behandeluren bij een beroerte (CVA).	€414	€35
Neurocognitieve verslechtering	-	-	-	-
Retinopathie	079799006	Maximaal twee dagbehandelingen en/of verpleegdagen bij een ziekte van het netvlies veroorzaakt door diabetes (suikerziekte)	€1.208	€101
Hartfalen	099899046	Maximaal 5 dagbehandelingen en/of verpleegdagen bij chronisch hartfalen.	€3.486	€290
Hepatische ziekten	110801003	Onderzoek(en) en/of behandeling(en) bij een ziekte van de lever.	€1.579	€132

Kosten van vruchtbaarheidsbehandeling

Naast de complicaties die als gevolg van de aandoening kunnen ontstaan, worden ook kosten voor onvruchtbaarheid meegenomen in het model, waarbij individuele kosten voor het verzamelen van de verschillende cellen (eenmalig) en het opslaan (maandelijks) in rekening gebracht worden. Deze kosten zijn voor per geslacht afzonderlijk toegepast. De toegepaste kosten staan toegelicht in Tabel 15.

Tabel 15. Kosten voor de afname en opslag van cellen ter preservatie van de vruchtbaarheid van patiënten behandeld met exa-cel.

Parameter	**Waarde**	**Bron**
Man, invriezen zaadcellen (eenmalig)	€238,03	Amsterdam UMC[46]
Vrouw, oogsten van eicellen (eenmalig)	€3.757,91	Amsterdam UMC[46]
Man (maandelijks)	€6,90	Amsterdam UMC[46]
Vrouw (maandelijks)	€13,18	Amsterdam UMC[46]
Gewogen gemiddelde eenmalige kosten	€1.877,13	Berekening
Gewogen gemiddelde maandelijkse kosten	€8,25	Berekening

Monitoringskosten

Voor het monitoren van de aandoening worden verschillende laboratoriumtesten meegenomen, waarbij gekeken wordt naar het bloedbeeld, de nier- en leverfunctie, de hoeveelheid hemoglobine, en de lactaatdehydrogenase concentratie. Daarnaast worden reguliere controles aan het ziekenhuis meegenomen voor het monitoren van SCZ. Een overzicht van de frequentie van de verschillende testen die uitgevoerd worden gedurende de behandeling van patiënten met SCZ en de bijbehorende kosten, worden weergegeven in Tabel 16. De kosten van de specifieke procedures zijn bepaald op basis van de beschikbare kostenhandleiding van het Zorginstituut,[40] of beschikbare informatie over de kosten van laboratoriumonderzoek.

Tabel 16. Frequentie van zorggebruik en bijbehorende kosten voor het monitoren van patiënten met sikkelcelziekte per maand.

Parameter	Waarde	Bron
Frequentie voor zorggebruik		
Onderzoek – hematologie	0,17	Klinische experts NL [5]
Onderzoek – nierfunctie	0,17	
Onderzoek – leverfunctie	0,08	
Onderzoek – LD	0,17	
Onderzoek – HbF	0,08	
Medisch bezoek	0,17	

Kosten van zorggebruik		
Onderzoek – hematologie	€10,46	SALTRO[47] – volledig bloedbeeld
Onderzoek – nierfunctie	€2,41	SALTRO[47] – creatinine
Onderzoek – leverfunctie	€12,49	SALTRO[47] – combinatie
Onderzoek – LDH	€2,66	SALTRO[47] - LDH
Onderzoek – HbF	€2,54	SALTRO[47] – Hb + MCV
Medisch bezoek	€141,54	Kostenhandleiding[40]

Kosten van bijwerkingen
Voor exa-cel wordt aangenomen dat bijwerkingen uitsluitend optreden rondom de procedure, en om die reden reeds geïncludeerd waren in de transplantatie-gerelateerde ziekenhuisopname, disutiliteit, en kosten. Gezien de genezingsaanname na de eenmalige infusie met exa-cel is het niet aannemelijk dat patiënten na de behandeling nog bijwerkingen ervaren.

Voor BSC wordt een frequentie van bijwerkingen van 2,19% toegepast, gebaseerd op eerdere beoordelingen binnen SCZ.[9] Op basis van de input van klinische experts uit Nederland wordt aangehouden dat 95% van de bijwerkingen behandeld wordt in de thuissituatie (waarvoor de kosten van een bezoek aan de huisarts gerekend wordt) en in 5% van de gevallen een aanvullend poliklinisch bezoek noodzakelijk is. Het gewogen gemiddelde voor de kosten van een bijwerking komt hiermee uit op €55,61. De maandelijkse kosten voor bijwerkingen komen daarmee uit op €1,22 voor BSC.

Kosten van terminale zorg
Indien de patiënt overlijdt wordt er in deze analyse eenmalig kosten in rekening gebracht voor de terminale zorg. De berekening van de kosten rondom de terminale zorg in Nederland is gebaseerd op de registratie van drie verschillende DBC-zorgproducten. Voor de kosten die in het model gehanteerd worden, is gebruik gemaakt van een gewogen gemiddelde op basis van de frequentie van registratie. De berekening van de kosten die gemoeid zijn met de terminale fase wordt gebaseerd op de verdeling van eerdere registraties van DBC-tarieven. De kosten voor de terminale zorg van een patiënt zijn berekend als €1.078,33. Het gewicht dat aan elk afzonderlijk DBC-tarief is gehangen, is gebaseerd op basis van de frequenties die gerapporteerd zijn op de OpenDisData. De bijbehorende DBC-tarieven zijn afkomstig van de passantenprijslijst van het ErasmusMC.[44]

Tabel 17. DBC-tarieven en weging voor medisch zorggebruik rondom de terminale zorg van patiënten.

DBC	Omschrijving	Gewicht (N in 2024)	Tarief (2025)
990040003	Ziekenhuisopname i.v.m. palliatieve zorg	128[48]	€5.911,21[44]
990040007	Meer dan 2 consulten/consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg	1.663[49]	€1.878,16[44]
990040009	1 of 2 consulten/consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg.	4.732[50]	€666,51[44]
Gewogen gemiddelde		6.523	€1.078,33

Afkortingen: N = aantal.

Indirecte medische kosten
Gezondheidskosten van niet-gerelateerde ziekten wordt gebaseerd op de kosten die gemaakt worden voor andere, niet-gerelateerde aandoeningen vanwege de langere overleving van patiënten met SCZ als gevolg van exa-cel behandeling ten opzichte van BSC. De indirecte medische kosten door gewonnen levensjaren zijn opgenomen in het model. Hiervoor is gebruik gemaakt van de Practical Application to Include Disease costs (PAID) tool.[51] De registratiehouder heeft een scenarioanalyse toegevoegd waarbij indirecte medische kosten zijn geëxcludeerd.

<u>Discussie kosten binnen de gezondheidszorg:</u>

- De keuze om mobilisatiekosten mee te nemen is methodologisch niet consistent met de keuze voor het PES-cohort. Gezien de relatief beperkte voorbehandelkosten ten opzichte van de kosten van exa-cel infusie zal de invloed hiervan beperkt zijn.
- Het is voor het Zorginstituut onduidelijk of de kosten verbonden aan bloedtransfusies post-transplantatie met exa-cel wel correct zijn verwerkt in het model. Gezien de relatief beperkte kosten ten opzichte van de kosten van exa-cel infusie verwacht het Zorginstituut dat dit weinig invloed heeft op de resultaten.
- Het Zorginstituut merkt op dat de registratiehouder in het model onzekerheid meeneemt voor lijstprijzen. Lijstprijzen worden niet gezien als een onzekerheid. Dit heeft echter geen relevante invloed op de resultaten van het model.

3.2.5.2 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 aandoening en/of behandeling. De registratiehouder heeft rekening gehouden met reiskosten en met mantelzorgkosten.

Reiskosten

De meegenomen reiskosten in het model zijn gepresenteerd in tabel 18. Het aantal bezoeken per cyclus is afhankelijk van de genezingsstatus. Voor patiënten die 'genezen' worden geen bezoeken meer gerekend. Voor patiënten die 4 of meer VOC's per jaar doormaken wordt een frequentie voor ernstige SCZ gehanteerd. De registratiehouder heeft niet beschreven waar deze informatie van afkomstig is. Voor patiënten die tussen 0-3 VOC's per jaar doormaken wordt het gemiddelde van deze twee waardes aangenomen. De tarieven, het vervoermiddel en de afstanden zijn afkomstig uit de kostenhandleiding voor economische evaluaties en geïndexeerd naar 2025.[40]

Tabel 18: Reiskosten

	Waarde	Bron
Aantal bezoeken per cyclus 'genezen'	0,00	Aanname
Aantal bezoeken per cyclus 0-3 VOC's per jaar	0,08	Aanname: gemiddelde van 'genezen' - 4 of meer VOC's
Aantal bezoeken per cyclus ≥4 VOC's per jaar	0,17	Niet bekend – 'linked to monitoring - physician visits; all other monitoring tests can be combined with those visits.'
Gemiddelde afstand tot zorgverlener (retour, km)	14,2	
Percentage patiënten dat gebruikmaakt van auto	33%	Aanname
Percentage patiënten dat gebruikmaakt van openbaar vervoer	33%	aanname
Percentage patiënten dat gebruikmaakt van taxi	34%	aanname
Prijs per km (auto)	0,31	Kostenhandleiding[52]
Parkeerkosten per bezoek	4,62	Kostenhandleiding[52]
Prijs per km (openbaar vervoer)	0,25	Kostenhandleiding[52]
Taxi: starttarief	3,96	Kostenhandleiding[52]
Taxi: prijs per kilometer	2,91	Kostenhandleiding[52]
Reiskosten per modelcyclus		

*kosten op basis van de kostenhandleiding zijn geïndexeerd naar 2025.

Mantelzorgkosten

De mantelzorgbehoefte van patiënten met SCZ is afhankelijk van verschillende factoren: het optreden van VOC's, vermoeidheid, de aanwezigheid van osteonecrose, zweren, priapisme, en nierfunctiestoornissen. De klinische experts geven daarbij aan dat het onwaarschijnlijk is dat de mantelzorgbehoefte afneemt met de leeftijd vanwege het ontwikkelen van chronische complicaties. De registratiehouder heeft voor het modelleren van de mantelzorgkosten onderscheid gemaakt op basis van de genezingsstatus. De registratiehouder neemt daarbij aan dat *'genezen'* patiënten niet langer behoefte hebben aan mantelzorg. Voor patiënten op BSC bestaat het aantal mantelzorguren uit een basisbehoefte op basis van het aantal doorgemaakte

jaarlijkse VOC's en een behoefte naar aanleiding van acute complicaties. Voor de VOC-afhankelijke behoefte wordt onderscheid gemaakt tussen de behoefte van patiënten die 0-3 VOC's per jaar doormaken en de behoefte wanneer het jaarlijkse aantal VOC's groter is dan dat. De inschatting van het aantal uren mantelzorg per week is gevalideerd door de Nederlandse klinische experts. Een overzicht van de frequentie en het aantal uren mantelzorg wordt getoond in tabel 19. De gemiddelde kosten per uur mantelzorg worden op basis van de kostenhandleiding van het Zorginstituut ingeschaald op €22,17 per uur (€18,80 in 2022 geïndexeerd naar 2025).[40]

Tabel 19. Behoefte aan mantelzorg en bijbehorende behandelkosten.

Frequentie mantelzorg	Aantal uren mantelzorg per week
Genezen	0
0-3 VOC's per jaar	2
≥4 VOC's per jaar	4
Mantelzorgbehoefte bij acute complicaties	**Aantal uren mantelzorg**
VOC	56
ACS	14
Beroerte	28
Acute nierschade	0
Pulmonale embolie	14
Acute infectie	28
Galstenen	0
Zweren aan het been	28

3.2.5.3 Kosten in andere sectoren

Er kunnen ook kosten in andere sectoren optreden als gevolg van een ziekte en/of een behandeling.

Productiviteitskosten

De registratiehouder heeft, in lijn met de richtlijn voor economische evaluaties in de gezondheidszorg, de productiviteitsverliezen gemodelleerd met behulp van de frictiekostenmethode. Voor patiënten die volledig stoppen met werken wordt een frictiekostenperiode aangehouden van 18,29 weken, wat gebaseerd is op de gemiddelde periode van de afgelopen vijf jaar (2020 t/m 2024). Het aandeel patiënten dat werkzaam is, wordt gebaseerd op de genezingsstatus en het aantal doorgemaakte jaarlijkse VOC's. Voor 'genezen' patiënten wordt aangenomen dat 50% werkzaam is. De patiëntvereniging OSCAR Nederland komt op basis van onderzoek onder Nederlandse sikkelcelpatiënten tot vergelijkbare percentages (45% werkzaam). Zij geven daarbij aan dat er voor deze patiënten een aanzienlijke impact van bloedtransfusies, crises op werk en het dagelijks functioneren wordt ervaren. Dit percentage ligt lager dan het percentage van de algehele populatie dat werkend actief is (73,1%). Voor patiënten met 4 of meer VOC's zijn de inputwaardes gebaseerd op de studie van Drahos *et al*. In deze studie wordt beschreven dat 23,3% van de studiepopulatie niet werkzaam actief was vanwege SCZ. Daarom wordt aangenomen dat 26,7% (50-23,3) van de patiënten werkt. Voor patiënten met 0 – 3 VOC's wordt met 38,4% het gemiddelde van de twee andere categorieën (*'genezen'* en 4 of meer VOC's) van het aandeel werkende patiënten (50 – (23,3 / 2)) aangehouden.[53]

Voor patiënten die wel werken, maar door hun ziekte te maken krijgen met presenteïsme (verminderde productiviteit op het werk) en absenteïsme (verzuim) zijn categorieën gemaakt voor de mate waarin productiviteitsverlies wordt ervaren. Deze categorieën zijn gemaakt aan de hand van het aantal jaarlijkse VOC's. Voor patiënten die 0-3 jaarlijkse VOC's hebben neemt de registratiehouder aan dat het aantal verloren productiviteitsuren 42,8% is voor presenteïsme en 21,9% voor absenteïsme. Voor patiënten met 4 of meer VOC's betreffen deze cijfers 53,1% en 35,0%, respectievelijk.[54] Voor *'genezen'* patiënten neemt de registratiehouder aan dat er geen

sprake is van presenteïsme en absenteïsme. De registratiehouder heeft deze gegevens voorgelegd bij de geconsulteerde twee Nederlandse klinische experts. De klinische experts gaven aan dat het niet plausibel is om te verwachten dat alle patiënten die als gevolg van de behandeling met exa-cel 'genezen' weer volledig inzetbaar zijn. De registratiehouder neemt daarom aan dat 50% van de 'genezen' patiënten werkt. Deze patiënten zullen geen verminderde productiviteit of verzuim ervaren.

Het uurtarief is berekend met behulp van de kostenhandleiding en bedraagt €47,04 (€39,88 geïndexeerd naar 2025).[40] De gemiddelde leeftijd van patiënten in het kosteneffectiviteitsmodel is 25,8 jaar. Conform de huidige pensioenleeftijd wordt aangenomen dat patiënten met pensioen gaan wanneer zij de leeftijd van 67 jaar en drie maanden hebben bereikt. Het verlies van productiviteit geldt niet voor de modelcycli die plaatsvonden voor de 18e verjaardag van een patiënt of na de pensioengerechtigde leeftijd. Een overzicht van de gehanteerde waarden met betrekking tot productiviteitsverlies worden getoond in tabel 20. De registratiehouder heeft in een scenarioanalyse de invloed van een hybride methode, waarbij de productiviteitsverliezen van kort verzuim worden berekend aan de hand van de *human capital methode*, onderzocht. Volgens de registratiehouder geeft de *human capital* methode vanwege onvoorspelbare en episodische karakter daarom een realistischer beeld van de werkelijke productiviteitskosten. Het scenario laat zien dat de manier waarop productiviteitsverliezen berekend worden van invloed is op de resultaten (€101.517/QALY, -9%). Het Zorginstituut kan zich vinden in de gebruikte methode en inputwaardes in de base-case.

Tabel 20. Inputparameters voor het berekenen van productiviteitsverlies.

Parameter	Waarde 2025	Bron
Uurloon	€47,04	Kostenhandleiding[40]
Aantal uur in een volledige werkweek	32,3	CBS[55]
Werkend leven – start	18 jaar	Aanname
Werkend leven – einde	67,25 jaar	Belastingdienst[56]
Percentage 'genezen' patiënten dat werkt	50,0%	Klinische experts NL[5]
Percentage patiënten met 0–3 VOC dat werkt	38,4%	Aanname; gemiddelde van *'genezen'* en≥4 VOC's
Percentage patiënten in ≥4 VOC dat werkt	26,7%	Drahos *et al*. [53]
Productiviteitsverlies - patiënten		
Genezen		
Presenteïsme	0,0%	Aanname
Absenteïsme	0,0%	Aanname
0-3 VOC's per jaar		
Presenteïsme	42,8%	Rizio *et al*.[54]
Absenteïsme	21,9%	Rizio *et al*.[54]
≥4 VOC's per jaar		
Presenteïsme	53,1%	Rizio *et al*.[54]
Absenteïsme	35,0%	Rizio *et al*.[54]

Afkortingen: TI = transfusie-onafhankelijk, TR = transfusie-reductie, TD = transfusie-afhankelijk.

3.3 Overzicht modelaannames

In tabel 21 wordt een overzicht van alle aannames weergegeven.

Tabel 21. Belangrijkste aannames in het kosteneffectiviteitsmodel.

Model parameters	Aanname + bron	Aanname in scenarioanalyse + bron

Werkzaamheid	Voor de patiënten die exa-cel ontvangen wordt aangenomen dat patiënten de VOC frequentie op baseline ervaren gedurende de behandelfase (geen bron, conservatieve aanname). Patiënten die na behandeling met exa-cel geen ernstige VOC's meer ervaren worden als 'genezen' gezien. Zij blijven in het model VOC-vrij. [2] Patiënten die niet volledig VOC-vrij blijven, ervaren een gereduceerde VOC-frequentie of houden eenzelfde frequentie zoals op baseline. Voor patiënten die het behandelproces van exa-cel staken voorafgaand aan de conditioneringsstap worden de kosten die gemaakt worden voor de pre-mobilisatie, mobilisatie, en aferese geïncludeerd in het model als additionele kosten. Voor patiënten die alleen BSC ontvangen wordt er geen behandeleffect gemodelleerd. De VOC frequentie blijft gelijk aan het aantal dat de patiënten op baseline ervoeren, en dit blijft consequent gedurende het gehele leven van de patiënt (twee cohortstudies beschrijven hogere VOC's dan gehanteerd in het huidige model, ook op latere leeftijd).[57, 58]	Base-case
Risico's op complicaties	De incidentie van SCZ gerelateerde acute complicaties en het risico op het ontwikkelen van chronische complicaties wordt gebaseerd op de VOC frequentie, waarbij een hogere frequentie gerelateerd is aan een verhoogde kans op het optreden van de verschillende complicaties.[8, 10] De patiënten die op basis van de ontvangen behandeling als 'genezen' worden beschouwd, lopen niet langer het risico op het ontwikkelen van een SCZ gerelateerde complicatie (geen bron, effect van complicaties gevangen in indirect medische kosten, correctie voor utiliteit op basis van leeftijd, en achtergrondmortaliteit). Chronische complicaties worden als permanent beschouwd. Als de complicatie eenmaal is opgetreden, blijft deze de rest van het leven van de patiënt aanwezig, totdat hij/zij overlijdt. Acute complicaties zijn niet chronisch, kunnen iedere maand optreden, en duren één modelcyclus (één maand) (gevalideerd met klinische experts, Appendix B). De complicatierisico's worden onafhankelijk van elkaar geschat, gezien de data ontbreekt waarmee het gezamenlijke risico van verschillende complicaties samen ingeschat kan worden (gevalideerd met klinische experts, Appendix B).	Base-case
Mortaliteit	Het risico op overlijden wordt per patiënt geschat op basis van mogelijke genezing, de frequentie aan VOC, de aanwezigheid van chronische complicaties, het optreden van acute complicaties, en het optreden van andere transplantatie-gerelateerde events, zoals het falen van de innesteling van de stamcelbehandeling Het basisrisico op overlijden ligt bij patiënten die 'genezen' als gevolg van de totale ontvangen behandeling rondom exa-cel 25% hoger dan het risico op overlijden in de algehele populatie. Deze risicoverhoging, zo wordt aangenomen, wordt voornamelijk veroorzaakt door het behandelproces dat de	Scenario 4A (geen bron) Scenario 4B (geen bron) Scenario 4C [9] Scenario 4D [16, 10]

	patiënten ontvangen binnen het gehele proces van exa-cel (mobilisatie, myeloablatie) of eerder aangerichte schade door SCZ (geen bron).	
Bijwerkingen	Voor exa-cel wordt aangenomen dat alle bijwerkingen die optreden als gevolg van de behandeling plaatsvinden in het ziekenhuis, rondom de toediening en andere stappen van de behandeling. Om die reden wordt aangenomen dat bijwerking gerelateerde kosten en disutiliteiten reeds opgenomen zijn in de transplantatie-gerelateerde kosten en disutiliteiten (geen bron).	Base-case
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven van de patiënten wordt beïnvloed door de leeftijd van het patiënt, het geslacht, de status qua genezing, de VOC frequentie, de SCZ gerelateerde complicaties, de transplantatie, en mogelijke onvruchtbaarheid ((alle input gevalideerd met klinische experts, waar nodig aangepast op hun input, Appendix B). Aanpassingen voor de leeftijd en het geslacht werden gedaan op basis van een regressiemodel dat eerder gepubliceerd is in de literatuur.[22] Voor de disutiliteiten van complicaties of transplantatie-gerelateerde events wordt aangenomen dat deze een vermenigvuldigend karakter hebben, in de basisanalyse (geen bron, andere opties gehanteerd in scenario-analysen). Disutiliteiten die komen kijken bij transplantatie-gerelateerde bijwerkingen komen uitsluitend voor rondom het proces van toedienen, en worden om die reden al gevangen in de transplantatie-gerelateerde disutiliteit die in het model meegenomen is. Voor de disutiliteit vanwege bijwerkingen als gevolg van best ondersteunende zorg wordt aangenomen dat het een minieme impact heeft op de kwaliteit van leven, en om die reden niet meegenomen wordt in de basisanalyse (geen bron, conservatief).	Scenario 3A (geen bron) Scenario 3B (geen bron) Scenario 3C (geen bron) Scenario 3D (geen bron)
Gebruik van best ondersteunende zorg	Patiënten die behandeld worden met exa-cel maar geen genezing bereikten, gingen terug naar het gebruik van best ondersteunende zorg, zoals zij ook deden op baseline (geen bron).	Base-case
Het stopzetten van de behandeling en het impact van het falen van de behandeling	Voor de patiënten die het behandelproces van exa-cel staken voor het krijgen van de infusie met exa-cel, wordt aangenomen dat deze stopten voor de start van myeloablatie, zoals ook naar voren komt in de CLIMB SCD-121 studie. Deze patiënten worden niet meegenomen in het gemodelleerde cohort. Alleen de kosten van pre-mobilisatie, mobilisatie, en aferese worden voor deze patiënten meegenomen. De kosten van myeloablatie en de geneesmiddel/transplantatie kosten worden voor deze patiënten niet meegenomen.[2] Voor de patiënten die geen goede respons laten zien op de behandeling met exa-cel worden de volledige kosten van de behandeling (mobilisatie, aferese, myeloablatie, geneesmiddel/transplantatie kosten) in rekening gebracht.[2]	Base-case
Ziekenhuiskosten voor transplantatie-gerelateerde behandelingen	Aanvullend op de geneesmiddelkosten worden er voor exa-cel ook ziekenhuiskosten in rekening gebracht, die noodzakelijk zijn om de verschillende procedures uit te voeren (hierbij wordt één overkoepelende kostenpost gehanteerd voor de kosten van het oogsten van de stamcellen als mede het uitvoeren van de	Base-case

	infusie). Deze kosten zijn gebaseerd op basis van DIS Open Data (geen bron).	
Kosten na de transplantatie	Voor de patiënten die exa-cel ontvingen wordt aangenomen dat het monitoren van de patiënten plaatsvindt tot vijftien jaar na de transplantatie, en daarvoor dus gedurende vijftien jaar in rekening gebracht worden (overeenkomstig protocol CLIMB SCD-121 en CLIMB-131).[2]	Base-case
Kosten van managen van bijwerkingen	Voor elke bijwerkingen van graad 3 of hoger die optreedt als gevolg van best ondersteunende zorg wordt aangenomen dat er medische kosten gemaakt worden (geen bron).	Base-case
Kosten van complicaties	Voor acute en chronische kosten wordt aangenomen dat deze leiden tot medische kosten. Voor acute kosten zijn de kosten voornamelijk geïnformeerd uit de DBC-zorgproducten, die in de buurt komen van de verwachte zorg die de patiënt zal ontvangen als hij/zij een desbetreffende acute complicatie doormaakt. Voor chronische complicaties worden de maandelijkse kosten ook grotendeels gebaseerd op DBC-zorgproducten, waarbij aangenomen dat de kosten gemoeid met het DBC-zorgproduct overeenkomen met de jaarlijkse kosten die in de klinische praktijk gemoeid zijn met het behandeling van de chronische complicatie. De maandelijkse kosten worden vervolgens berekend op basis van de kosten van het DBC-zorgproduct (initieel geselecteerd, gevalideerd met klinische experts – zie Appendix B, waar nodig aangepast voor huidig dossier). In een scenario wordt getest wat de impact is van het hanteren van een korting van 25% voor de prijzen die gebaseerd zijn op de Passantenprijslijst.	Scenario 5
Kosten andere condities	Voor mogelijke onvruchtbaarheid worden de kosten in rekening gebracht die gemoeid zijn met opslag van cellen ter preservatie van de vruchtbaarheid. Hiervoor wordt een eenmalige kostenpost gehanteerd (verkrijgen van cellen), als mede maandelijkse kosten voor het opslaan van deze cellen.[46]	Base-case
Kosten van monitoren	Voor routinematig laboratoriumonderzoek en medische visites wordt aangenomen dat dit hetzelfde is voor alle SCZ patiënten, onafhankelijk van hun status van genezing (geen bron).	Base-case
Kosten terminale zorg	Voor iedere patiënt die overlijdt, worden er eenmalige terminale zorgkosten in rekening gebracht. Deze worden toegepast in de modelcyclus dat de patiënt overlijdt en zijn gebaseerd op gerapporteerd zorggebruik met betrekking tot de terminale zorg in Nederland (op basis van DBC-zorgproducten) (geen bron).	Base-case

3.4 Validatie

Bij een modelmatige evaluatie is het van belang dat het model gevalideerd wordt. Het doel van de validatie is om de bruikbaarheid en betrouwbaarheid van de resultaten vast te stellen. Het is van belang dat het conceptuele model, de inputgegevens, de softwarematige implementatie (codeverificatie/technische validatie) en de modeluitkomsten (operationele validatie) gevalideerd worden. De registratiehouder heeft de AdViSHE-checklist ingevuld en aangeleverd waarin deze elementen aan bod komen.

3.4.1 Validatie van het conceptuele model

De gehanteerde modelstructuur is vergeleken met twee modellen die gehanteerd zijn in eerdere beoordelingen binnen de indicatie voor SCZ, één uitgevoerd voor NICE (UK) en één uitgevoerd voor ICER (VS). Validatie van het conceptuele model bestaat in ieder geval uit *cross* validatie waarbij het model vergeleken wordt met andere modellen. In beide modellen werd gekeken naar

de toepassing van crizanlizumab bij patiënten met SCZ. In het model dat voor crizanlizumab gebruikt werd bij de indiening bij NICE werden er drie gezondheidstoestanden meegenomen, gebaseerd op het jaarlijks aantal VOC's dat de patiënt doormaakt (<1 per jaar, 1 tot 3 VOC's per jaar, en 3 of meer VOC's per jaar), en een gezondheidstoestand voor de patiënten die overleden zijn. De specifieke complicaties werden aanvullend binnen de gezondheidstoestanden gemodelleerd. Het model van crizanlizumab dat door ICER opgesteld werd, bestond uit verschillende gezondheidstoestanden: ongecompliceerde sikkelcelziekte, acute aandoeningen (waaronder ook VOC's) en complicaties, chronische aandoeningen en complicaties, acute aandoeningen bovenop de chronische aandoeningen of complicaties, en overlijden.

Het Markov model dat is ingediend lijkt qua ziektebeeld sterk op de eerdere SCZ modellen. Echter kent het model slechts twee gezondheidstoestanden, namelijk in leven en dood. Binnen de levende gezondheidstoestand kunnen verschillende acute en chronische complicaties optreden, die tijdelijk (acuut, één maand) of chronisch (levenslang; vanaf moment van ontwikkelen tot overlijden) gemodelleerd worden. Aangezien patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met exa-cel een relatief hoge frequentie VOC's per jaar ervaren werden er geen verschillende gezondheidstoestanden voor VOC-frequentie meegenomen. Het gehanteerde conceptuele model is voorgelegd aan twee Nederlandse klinische experts. Vanwege de beperkte omvang van de populatie in Nederland is de groep behandelaren die specifiek gefocust zijn op de behandeling van ernstige SCZ beperkt. In de adviesraad werd de modelstructuur door de Nederlands klinische experts als representatief beschouwd voor de Nederlandse situatie, waarbij de geïncludeerde acute en chronische complicaties overeenkomen met de complicaties die worden waargenomen bij patiënten met SCZ in de klinische praktijk.

3.4.2 Validatie van de inputdata

Alle inputvariabelen zijn voorgelegd aan twee Nederlandse klinische experts. Beide artsen hebben ervaring in het behandelen van patiënten met (ernstige) SCZ en zijn werkzaam in één van de expertisecentra in Nederland met betrekking tot hemoglobinopathie (AMC Amsterdam). Zij valideerden in een serie adviesraden de data die zij als klinisch plausibel achtten, en gaven aan voor welke waarde zij dit niet vonden. Indien relevant werd de inputwaarde naar inschatting van de twee klinische experts aangepast. De registratiehouder heeft vervolgens de uitkomsten uit de adviesraden onder goedkeuring van de klinische experts gerapporteerd in validatierapporten.

3.4.3 Technische validatie

Voor de interne validiteit heeft de registratiehouder verschillende kwaliteitschecks 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.

Voor de Nederlandse situatie zijn verschillende modules aan het model toegevoegd waarmee specifieke kosten berekend kunnen worden die primair noodzakelijk zijn voor de vergoedingsbeslissing in Nederland, zoals mantelzorgkosten, productiviteitsverlies, reiskosten, en indirect medische kosten. De werkzaamheid en het effect van deze modules is initieel beoordeeld door de expert die de modules toegevoegd heeft aan het model en aansluitend onafhankelijk gecontroleerd door degene verantwoordelijk voor het schrijven van het dossier, als mede door medewerkers van Vertex. Dit iteratief proces is herhaald tot een volledige goedkeuring van alle drie de partijen.

3.4.4 Operationele validatie

De *face validit*y werd geëvalueerd door de uitkomsten van het model qua overleving te vergelijken met schattingen die op basis van *real-world* data gedaan zijn, en eerder gepubliceerd zijn in de literatuur. Aangezien er beperkte data beschikbaar waren betreffende overleving op exa-cel en allogene HSCT werd de *face validity* uitgevoerd voor BSC. De

gemiddelde leeftijd waarop patiënten overleden die uitsluitend met de best ondersteunende zorg behandeld werden, is in het model 48,1 jaar. De beroepsgroep geeft dat de mediane overleving voor SCZ in landen als Frankrijk en Groot-Brittanië rond de 55 jaar is. Op basis van vergelijkbare patiëntpopulaties en beschikbare gezondheidszorg acht de beroepsgroep een vergelijkbare levensverwachting voor Nederlandse patiënten met SCZ. Patiënten die in aanmerking komen voor exa-cel betreffen een subpopulatie van alle SCZ patiënten, namelijk patiënten met een relatief hoge ziektelast en daarmee een hoger risico op overlijden. Omdat de inzet van exa-cel patiënten met frequente VOC's (≥ 2 VOC's per jaar) betreft acht de beroepsgroep de levensverwachting van 48,1 jaar dan ook als een reële inschatting voor BSC.

Voor patiënten in de exa-cel arm acht één door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts een incrementele inschatting van 20 levensjaren reëel voor behandeling van exa-cel ten opzichte van BSC. Tot slot geeft de registratiehouder aan dat op basis van het vergelijkbare werkingsmechanisme van exa-cel met allo-SCT een langetermijneffect verwacht mag worden. Uit een studie blijkt dat tweejaarsoverleving een belangrijke voorspeller was voor 10-jaars overleving. 96% van de patiënten die twee jaar na behandeling met allo-SCT nog in leven was, was na 10 jaar nog in leven[59] Aangezien allo-SCT en exa-cel een vergelijkbaar werkingsmechanisme hebben, beargumenteert de registratiehouder dat een vergelijkbaar lange termijn effect verwacht mag worden van exa-cel.

3.5 Analyses

3.5.1 Base-case analyse

De registratiehouder heeft met behulp van het model de levensjaren, QALY's en kosten over een levenslange tijdshorizon berekend voor een situatie waarin exa-cel gebruikt wordt en voor een situatie waarin BSC gebruikt wordt.

Bij het bepalen van de kosteneffectiviteit worden de kosten en effecten van exa-cel vergeleken met BSC. Het verschil in kosten wordt gedeeld door het verschil in QALYs. Deze ratio wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) genoemd. Op basis van de ziektelast wordt bepaald welke referentiewaarde van toepassing is [60] en daarmee wat de maximale hoogte van de ICER mag zijn. Indien de ICER onder de geldende referentiewaarde valt, kan geconcludeerd worden dat de behandeling waarschijnlijk kosteneffectief is. Indien de ICER boven de geldende referentiewaarde valt, is er een prijskorting nodig.

Naast de ICER worden de uitkomsten uitgedrukt in de incrementele *net monetary benefit* (iNMB). De iNMB is een vermenigvuldiging van de incrementele QALY's van een behandeling met de geldende referentiewaarde (om de gezondheidseffecten om te zetten in een geldbedrag), waar vervolgens de incrementele kosten van afgehaald worden. Indien de iNMB een negatieve waarde heeft, is de behandeling niet kosteneffectief. Hoe hoger de iNMB, des te kosteneffectiever de behandeling is. Alle resultaten worden gebaseerd op de probabilistische analyse.

3.5.2 Probabilistische analyse

Het doel van een probabilistische analyse is het schatten van de impact van alle parameteronzekerheid tezamen op de uitkomsten van het model. Dit werd gedaan door alle onzekere inputparameters tegelijkertijd te variëren en aan de hand van Monte Carlo simulatie met 1000 iteraties te maken van de incrementele effecten en kosten. Indien de standaardfout van parameters beschikbaar is, is dit gebruikt voor de *range* waarbinnen de parameters gevarieerd worden. Bij de overige parameters is er uitgegaan van ±20% van de gemiddelde waarde. De registratiehouder geeft aan dat alle parameters die onzeker zijn, zijn opgenomen in de probabilistische analyse. Een overzicht hiervan is te vinden in **tabel B2** in de bijlage.

3.5.3 Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)

Met behulp van een deterministische onzekerheidsanalyse wordt de invloed van parameteronzekerheid op de resultaten inzichtelijk gemaakt. De simpelste vorm is de univariate analyse waarin de waarde van één enkele parameter wordt gevarieerd binnen een *range* (op basis van de standaardfout) en de rest van de parameters constant wordt gehouden. De

registratiehouder heeft dit uitgevoerd voor alle parameters, die onzeker zijn. De parameters en de daarbij gebruikte ranges komen overeen met wat er in de probabilistische analyse is toegepast (zie tabel B2).

3.5.4 Scenarioanalyses

Door middel van scenarioanalyses wordt de invloed van methodologische keuzes en van belangrijke aannames in kaart gebracht. Tabel 22 vermeldt welke scenarioanalyses de registratiehouders heeft uitgevoerd.

Zoals besproken in §2.2.1 heeft het Zorginstituut een scenarioanalyse uitgevoerd die de potentiële invloed van inclusie van patiënten in het SAS-cohort onderzoekt. Het Zorginstituut neemt in dit scenario voor patiënten die om medische redenen geen exa-cel konden ontvangen (n=6) aan dat zij de helft van de QALY's ervaren van patiënten in de BSC-arm (minder fit, meer VOC's, hogere ziektelast, kortere overleving) en twee keer hogere kosten hebben (patiënten ervaren meer VOC's, complicaties en hebben hierdoor hogere geassocieerde kosten). Voor patiënten die om niet-medische redenen (n=6) geen exa-cel ontvingen, worden de kosten en effecten gelijk geacht aan de BSC-arm.

Het Zorginstituut had vanwege de onzekerheid over de duur van het behandeleffect van exa-cel de registratiehouder verzocht scenarioanalyses aan te leveren waarbij de duur van het behandeleffect van exa-cel 10, 20 en 30 jaar aanhoudt. De registratiehouder heeft niet aan dit verzoek voldaan. Hierdoor ontbreekt inzicht in de invloed van een potentieel afnemend behandeleffect van exa-cel. Wel is het voor het Zorginstituut mogelijk om deze invloed in het model zelf te onderzoeken. Het Zorginstituut heeft daarom in het model drie verschillende scenario's uitgewerkt waarin de potentiële invloed van *treatment waning* op de resultaten wordt onderzocht. Daarin worden respectievelijk treatment waning na 10, 20 en 30 jaar onderzocht. Aangezien er geen data beschikbaar zijn over of, wanneer en in welke mate treatment waning plaatsvindt moeten hiervoor aannames gemaakt worden. Het Zorginstituut heeft hierbij in de scenario's gevarieerd met de duur vanaf wanneer treatment waning plaatsvindt (vanaf 10 tot vanaf 30 jaar) en de kans per cyclus (transitiekans) om treatment waning te ervaren (1% tot 5% jaarlijkse transitiekans). Het Zorginstituut neemt hierbij aan dat een kortere werkingsduur ook leidt tot hogere kans op het optreden van *treatment waning.* Daarom neemt het Zorginstituut in haar scenario's een jaarlijkse transitiekansen voor het optreden van *treatment waning* van respectievelijk 5%, 2,5% en 1% mee voor de scenario's van *treatment waning* vanaf 10, 20 en 30 jaar. De VOC-frequentie wordt maximaal gelijk gesteld aan de VOC-frequentie van de vergelijkende arm. Dit zijn 2,3 ernstige VOC's per jaar. Het Zorginstituut benadrukt daarbij dat er voor de gekozen inputwaarden per scenario (de transitiekans op *treatment* waning en de VOC-frequentie na behandelafname) aannames gemaakt moeten worden.

Daarnaast ontbreekt een scenarioanalyse waarin het relatieve overlijdensrisico ten opzichte van de algehele bevolking wordt gevarieerd (zie kritiekpunt in §3.2.1.3). Alternatieve inputwaarden voor het relatieve overlijdensrisico zouden inzicht kunnen geven in de invloed van het verhoogde mortaliteitsrisico op de resultaten. Het Zorginstituut heeft daarom de invloed van het mortaliteitsrisico aanvullend onderzocht. De door het Zorginstituut toegevoegde scenarioanalyses staan onderaan tabel 22.

Tabel 22. Scenarioanalyses

Nr	Analyse	Keuze/waarde in base-case analyse	Keuze/waarde in scenarioanalyse
1.	Leeftijd	25,8 jaar	a) 12 jaar (minimale leeftijd) b) 21,1 jaar (gemiddelde startleeftijd CLIMB SCD-121) c) 31 jaar

2.	VOC-frequentie op baseline	3,7 VOC's per jaar	a) 3,0 VOC's per jaar (handmatig geselecteerd) b) 3,5 VOC's per jaar (handmatig geselecteerd) c) 4,2 VOC's per jaar (gemiddelde CLIMB SCD-121) d) 5,84 per jaar (gemiddelde BOI-studie) e) 9,5 per jaar (maximaal CLIMB SCD-121)
3.	Disutiliteiten	Meervoudige interacties	a) Additieve interacties b) Maximaliseren van de interacties c) Enkel disutiliteiten voor VOC d) Geen disutiliteiten e) Disutiliteiten mantelzorgers
4.	Complicatie gerelateerd mortaliteitsrisico	Meervoudige interacties	a) Additief b) Maximaliserend c) Alternatieve methode d) Alternatieve inputwaardes voor SCZ-gerelateerde complicaties
5.	Kostprijzen passantentarieven	Passantentarieven	a) 25% korting op passanttarieven
6.	Distributional cost-effectiveness analyse (DCEA)	Geen DCEA	Includeren van health equity opvattingen: a) het maximaliseren van de totale gezondheid binnen de populatie en b) het minimaliseren van ongelijkheid binnen de gezondheidszorg
7.	Disconteringsvoeten	Kosten: 3,0% Effecten: 1,5%	Kosten: 0% Effecten: 0%
8.	Perspectief	Maatschappelijk	Gezondheidszorg*
9.	Indirecte medische kosten	Geïncludeerd	geëxcludeerd
10.	Productiviteitskosten	Frictiekostenmethode	Hybride methode (frictiekostenmethode + human capital methode)
11.	Tijdshorizon	Levenslang	a) Duur klinische studie (2 jaar) b) De helft van de tijdshorizon (=37 jaar)
Door het Zorginstituut toegevoegde scenarioanalyses			
1	Behandeleffect exa-cel	Aandeel per effectclassificatie (82% 'genezen', 16% 'verbeterd' en 2% 'niet-genezen')	Aandeel per effectclassificatie (78% 'genezen', 20% 'verbeterd' en 2% 'niet-genezen')
2	Treatment waning	Geen treatment waning	a) Treatment waning na 10 jaar b) Treatment waning na 20 jaar c) Treatment waning na 30 jaar
3	Relatieve mortaliteitsrisico	HR=1,25	a) Relatieve mortaliteitsrisico +20% (HR=1,30)

			b) Relatieve mortaliteitsrisico - 20% (HR=1,20)
4	Conservatieve invloed SAS-cohort	PES-analyse	Extreme waarden voor patiënten waarvoor onvoldoende stamcellen konden worden geoogst.

3.5.5 Value Of Information (VOI) analyse

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid (en daarmee 'imperfecte informatie') in het farmaco-economische model. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van exa-cel. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. De consequentie van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.

De registratiehouder heeft de EVPI bepaald met behulp van de Sheffield Accelerated Value of Information (SAVI) applicatie.[61]. De registratiehouder hanteert een tijdshorizon van 5 jaar voor de VOI-analyse. Het aantal patiënten dat gebruikt wordt in de EVPI is 85 patiënten. Het Zorginstituut neemt vanwege capaciteitsbeperkingen echter een aanzienlijk lager patiëntaantallen mee in de budgetimpactanalyse (BIA). Hierbij zou het moeten gaan om respectievelijk 2, 2 en 7 patiënten in jaar 1, 2 en 3. Voor het 4^{e} en 5^{e} jaar dienen vervolgens aannames gedaan te worden over het aantal behandelcentra en de capaciteit per behandelcentrum. De registratiehouder heeft het aantal patiënten voor de EVPI niet aangepast. Hierdoor wordt de EVPI per patiënt onderschat.

<u>Discussie analyses:</u>

- De registratiehouder heeft de EVPI niet aangepast op het aantal patiënten dat de komende jaren behandeld zullen worden in Nederland. De berekende EVPI per patiënt is hierdoor niet informatief als beslisonzekerheid bij inzet van exa-cel in de Nederlandse klinische praktijk.
- De registratiehouder heeft ondanks het verzoek van het Zorginstituut geen scenarioanalyse toegepast waarbij de duur van het behandeleffect van exa-cel 10, 20 en 30 jaar aanhoudt.

4 Resultaten

4.1 Ziektelast

Met behulp van de *proportional shortfall* methode is de ziektelast berekend voor de patiëntengroep in de huidige situatie (zie tabel 23). Het Zorginstituut heeft de ziektelast herberekend omdat de leeftijd (26 in plaats van 25) en het aandeel mannen (56% in plaats van 50%) niet overeenkwam met de gegevens in het model. Op basis van de inputwaarden zoals getoond in tabel 23 is de ziektelast 0,80. Omdat de ziektelast tussen de 0,71 en 1 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY relevant bij deze beoordeling.

Tabel 23. Berekening ziektelast

Resterende QALYs met standaardbehandeling	10,23
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	49,96
Absoluut QALY-verlies (*fair innings*)	39,73
Proportional shortfall	**0,80 (95%BI: 0,74 – 0,84)**

4.2 Totale en incrementele effecten

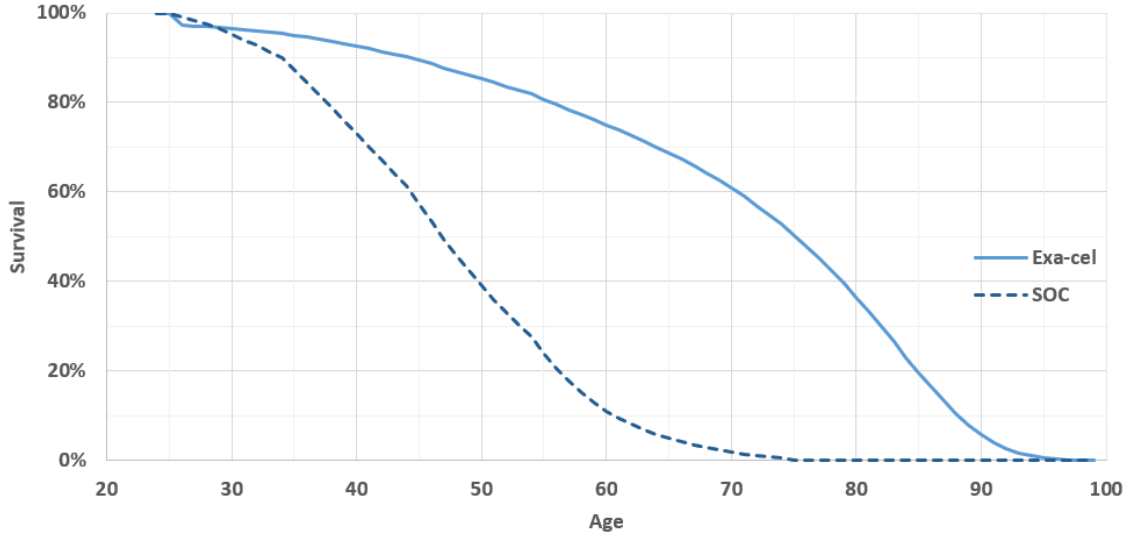
Behandeling met exa-cel resulteert in een gedisconteerde winst van 13,6 levensjaren en 14,0 QALYs ten opzichte van behandeling met BSC (zie tabel 24). In Figuur 7 wordt de gemodelleerde overleving per behandelarm getoond. Exa-cel resulteert in langere overleving dan patiënten in de BSC-arm. In bijlage 3 (figuur B5 en figuur B6) worden de modelsimulaties van het ontwikkelen van chronische complicaties per behandelarm getoond.

Tabel 24. Totale en incrementele effecten van exa-cel en SOC (gedisconteerd en niet-gedisconteerd).

	Exa-cel	**SOC**	**Verschil**
Gemiddelde overleving	71,2	48,1	23,1
Discontering 1,5%			
	Exa-cel	**SOC**	**Verschil**
[P] Levensjaren	31,8 (24,6 – 35,5)	18,2 (15,2 – 21,2)	13,6 (7,1 – 17,7)
[P] QALY's	24,3 (17,0 – 29,1)	10,2 (8,0 – 12,6)	14,0 (7,1 – 18,0)
[D] Levensjaren	31,8	18,2	13,6
[D] QALY's	24,3	10,3	14,0
In leven	25,4	13,4	12,0
Afname door complicaties	-1,1	-3,1	2,0

Afkortingen: [P] – probabilistische analyse; [D] – deterministische analyse

Figuur 7. Gemodelleerde overleving in het model voor exa-cel en BSC ('SOC')



4.3 Totale en incrementele kosten

De totale directe kosten van exa-cel bedragen €2.053.790 per patiënt. Wanneer de behandeling bestaat uit BSC, dan bedragen de totale directe kosten €519.518. De totale maatschappelijke kosten bedragen €2.331.647 bij exa-cel en €848.639 bij BSC (zie tabel 25). Dit betekent dat het gebruik van exa-cel resulteert in meerkosten van €1.483.008 per patiënt gedurende de resterende levensloop. Dit verschil in kosten wordt met name gedreven door de geneesmiddelkosten van exa-cel. Deze kosten worden deels gecompenseerd door de kosten van acute complicaties in de resterende levensjaren, waarbij de kosten voor BSC (€460.978) aanzienlijk hoger zijn dan voor exa-cel (€57.868).

Tabel 25. Totale en incrementele effecten van exa-cel en SOC (gedisconteerd en niet-gedisconteerd).

Kostencategorieën			**Discontering 3%**
	Exa-cel	**SOC**	**Verschil**
Totale directe kosten	€2.053.790	€519.518	€1.534.272
Geneesmiddelkosten	€1.900.514	€2.915	€1.897.599
Andere transplantatiekosten	€30.346	€0	€30.346
Additionele transplantatiekosten	€46.945	€0	€46.945
Kosten voor bloedtransfusie	€6.307	€14.986	-€8.679
Kosten voor ijzerchelatietherapie	€1.183	€5.029	-€3.846
Kosten voor acute complicaties	€57.868	€460.978	-€403.110
Kosten voor chronische complicaties	€8.460	€29.221	-€20.761
Kosten voor onvruchtbaarheidsbehandeling	€602	€390	€212
Kosten voor monitoren van aandoening	€1.229	€5.117	-€3.948
Kosten voor behandeling bijwerkingen	€5	€230	-€225
Kosten voor terminale zorg	€330	€592	-€262
Totale indirecte kosten	€112.040	€85.324	€26.716
Mantelzorgkosten	€3.386	€16.699	-€13.313
Reiskosten	€233	€1.177	-€944
Productiviteitsverlies	€11.196	€15.268	-€4.073
Indirect medische kosten	€97.226	€52.180	€45.046
[D] Totale kosten	**€2.165.830**	**€604.842**	**€1.560.988**

[P] Totale kosten	**€2.163.743 (€2.082.801– €2.334.093)**	**€589.948 (€414.257– €807.264)**	**€1.573.795 (€1.328.957– €1.758.455)**
Kostencategorieën			**Discontering 0%**
	Exa-cel	**SOC**	**Verschil**
Totale directe kosten	€2.078.904	€726.631	€1.352.273
Geneesmiddelkosten	€1.900.768	€4.162	€1.896.605
Andere transplantatiekosten	€30.346	€0	€30.346
Additionele transplantatiekosten	€49.990	€0	€49.990
Kosten voor bloedtransfusie	€7.579	€21.249	-€13.670
Kosten voor ijzerchelatietherapie	€1.621	€7.182	-€5.562
Kosten voor acute complicaties	€69.405	€635.556	-€566.151
Kosten voor chronische complicaties	€15.729	€49.291	-€33.562
Kosten voor onvruchtbaarheidsbehandeling	€713	€446	€266
Kosten voor monitoren van aandoening	€1.669	€7.341	-€5.672
Kosten voor behandeling bijwerkingen	€7	€326	-€318
Kosten voor terminale zorg	€1.078	€1.078	€0
Totale indirecte kosten	€252.743	€122.008	€130.735
Mantelzorgkosten	€4.466	€23.363	-€18.897
Reiskosten	€308	€1.646	-€1.338
Productiviteitsverlies	€12.957	€19.952	-€6.995
Indirect medische kosten	€235.012	€77.047	€157.966
[D] Totale kosten	**€2.331.647**	**€848.639**	**€1.483.008**

Afkortingen: [P] = probabilistische analyse; [D] = deterministische analyse

4.4 Kosteneffectiviteit

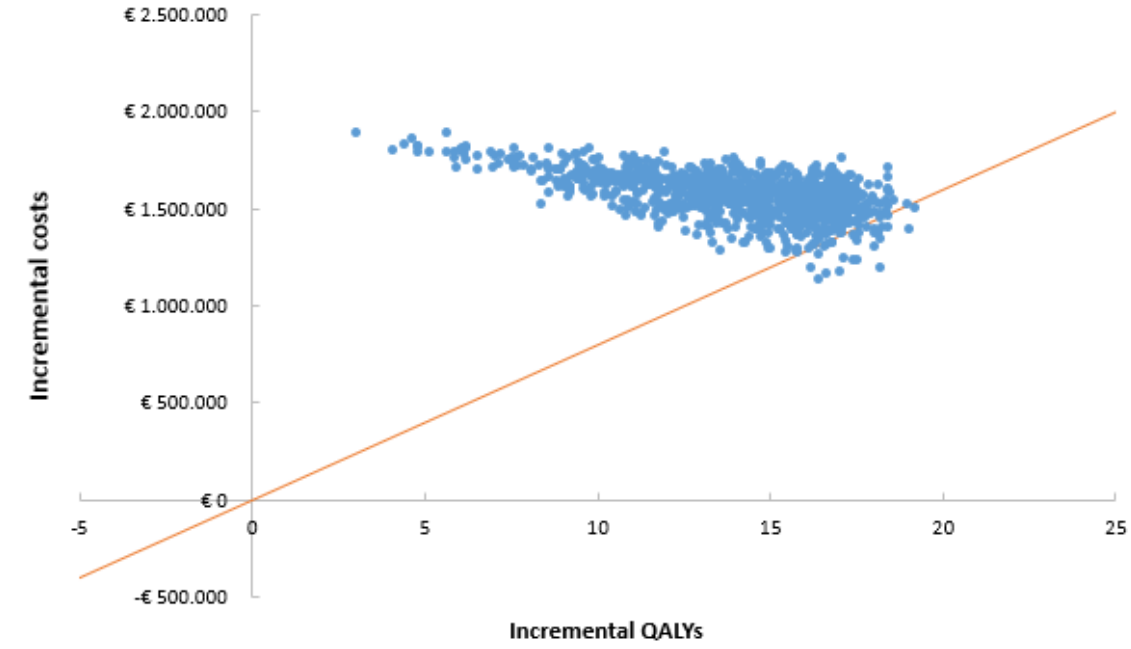
De ICER van de probabilistische base-case analyse van de registratiehouder bedraagt €112.068 per gewonnen QALY (zie **tabel 26**). In **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** en Figuur 9. zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven. De CE-plane laat zien dat de incrementele kosten en effecten in absolute zin groot zijn. In de CEAC is te zien dat bij de geldende referentiewaarde van €80.000/QALY de kans dat exa-cel kosteneffectief is 3% is. De probabilistische analyse komt goed overeen met de deterministische analyse. Resultaten van de deterministische analyse laten een ICER van €111.708 per gewonnen QALY zien. De registratiehouder rapporteert een iNMB van -€450.341 voor exa-cel behandeling ten opzichte van BSC.

Aangezien de effecten en kosten van de behandelingen over een lange periode zijn geëxtrapoleerd (=75 jaar) hebben de disconteringsvoeten aanzienlijke invloed op de hoogte van de ICER. Zo levert het niet toepassen van discontering een ICER op van €67.618/QALY.

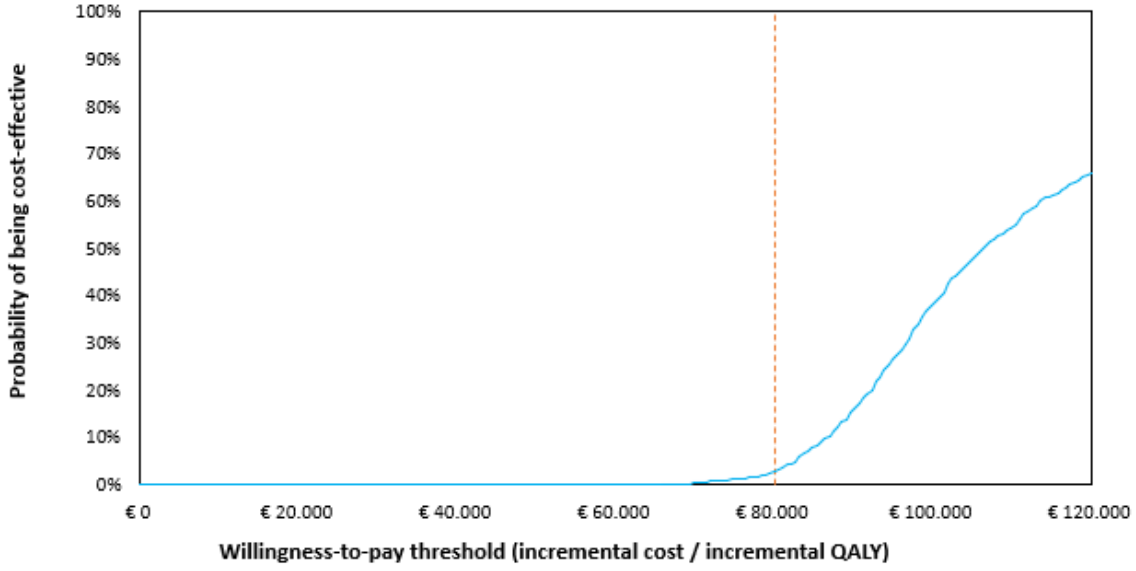
Tabel 26. De ICER en NMB op basis van de probabilistische analyse

Probabilistische resultaten	**ICER**
ICER per gewonnen QALY (verdisconteerd)	€112.068 (€79.536 – €245.759)
ICER per gewonnen levensjaar (verdisconteerd)	€115.538 (€82.412 – €249.890)
Incrementele net monetary benefit	-€450.341

Figuur 8. CE-plane van de probabilistische analyse



Figuur 9. Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)



4.5 Benodigde prijskorting

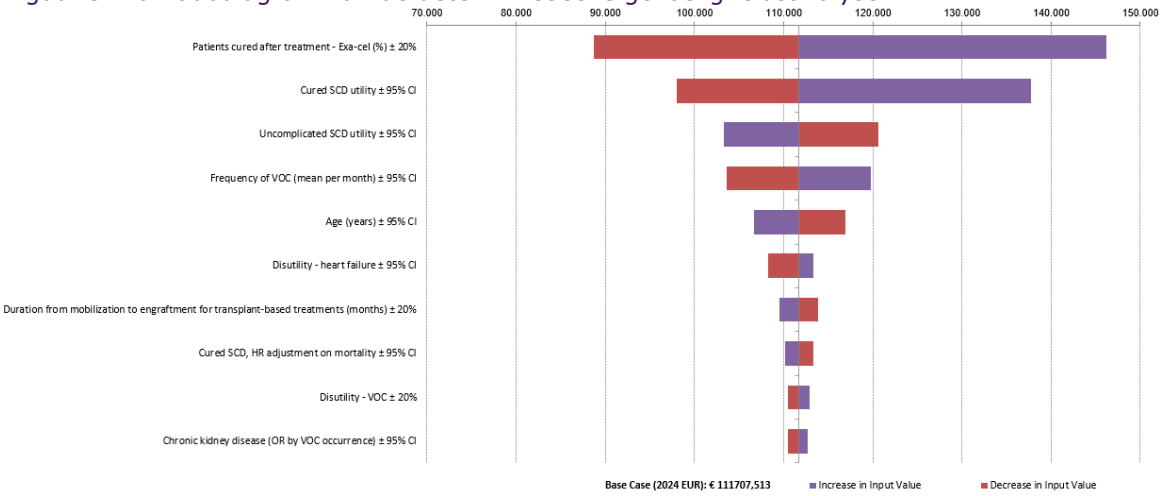
Aangezien de ICER per gewonnen QALY van de base case analyse boven de geldende referentiewaarde ligt, is er een prijskorting nodig om te concluderen dat exa-cel voor de behandeling van SCZ gemiddeld kosteneffectief is. De prijs van exa-cel dient tenminste met 24% te dalen om gemiddeld onder de geldende referentiewaarde uit te komen.

4.6 Onzekerheidsanalyses

4.6.1 Deterministische onzekerheidsanalyse

In **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** zijn de resultaten weergegeven van 10 variabelen d ie de meeste invloed hebben op de ICER. De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat de resultaten van het model vooral gevoelig zijn voor het aandeel 'genezen' patiënten van exa-cel. Parameters die ook relatief veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn utiliteiten voor 'genezen' patiënten, de utiliteiten voor 'ongecompliceerde patiënten', de jaarlijkse VOC-frequentie en leeftijd op baseline.

Figuur 9. Tornadodiagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse



4.6.2 Scenarioanalyses

In tabel 27 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De door de registratiehouder uitgevoerde scenarioanalyses met de grootste impact op de ICER zijn scenario's 11a en 11b (alternatieve tijdshorizon), scenario 9 (discontering op 0%), scenario 2b (andere VOC-frequentie) en scenario 5 (alternatieve methode voor SCZ specifieke mortaliteit). Het Zorginstituut mist in de analyses een berekening waarin de ICER in het scenario afgezet is tegen de benodigde prijskorting.

Zoals besproken in §3.2.1.1 is het effect van een afname in het behandeleffect (*treatment waning)* van exa-cel is niet onderzocht in scenarioanalyses. Het Zorginstituut heeft zoals beschreven in §3.5.4 verschillende aanvullende scenarioanalyses uitgevoerd voor het optreden van *treatment waning*. Zo laat een scenarioanalyse waarin *treatment waning* vanaf 10 jaar na exa-cel infusie optreedt bij jaarlijks 5% van de patiënten een ICER zien van €287.056/QALY (+156%). De scenarioanalyses laten zien dat de aannames over duur van de werking van exa-cel veel invloed hebben op de kosteneffectiviteitsresultaten. Ook zijn er geen scenarioanalyses uitgevoerd waarin het relatieve overlijdensrisico voor 'genezen' patiënten ten opzichte van de algehele bevolking wordt gevarieerd (zie §3.2.1.3). Het Zorginstituut heeft daarom handmatig invloed van 20% lagere of hogere relatieve risico's onderzocht. De lagere (HR=1,2) en hogere HR's (1,3) lijken echter nauwelijks invloed te hebben op de ICER. De ICER resulteert in respectievelijk €110.983/QALY en €112.422/QALY.

Tabel 27. Scenarioanalyses voor de vergelijking van exa-cel vs. BSC

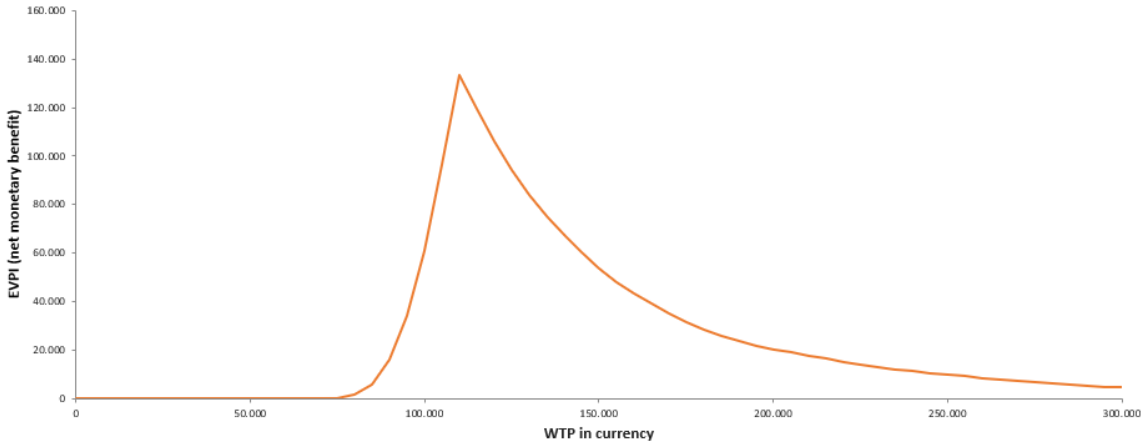
	Korte beschrijving	**ΔQALY's**	**ΔKosten**	**ICER**	**Verschil**	**Kosteneffectief**
0.	Base-case	14,04	€1.573.795	€112.068	-	2,8%
1a	Leeftijd op baseline = 12 jaar	16,37	€1.434.048	€87.579	-21,9%	43,0%
1b	Leeftijd op baseline = 21,1 jaar	14,94	€ 1.528.446	€ 102.319	-8,7%	12,8%
1c	Leeftijd op baseline = 31 jaar	12,96	€1.628.343	€125.648	+12,1%	0,1%
2a	VOC frequentie op baseline = 3,0 per jaar	13,74	€ 1.637.410	€ 119.189	+6,4%	0,5%
2b	VOC frequentie op baseline = 3,5 per jaar	13,96	€1.591.806	€114.039	+1,8%	2,0%
2c	VOC frequentie op baseline = 4,2 per jaar	14,25	€1.529.331	€107.343	-4,2%	7,3%
2d	VOC frequentie op baseline = 5,84 per jaar	14,85	€1.389.132	€93.564	-16,5%	31,9%
2e	VOC frequentie op baseline = 9,5 per jaar	15,90	€1.102.078	€69.300	-38,2%	69,7%
3a	Disutiliteiten – ief	14,17	€1.573.795	€111.097	-0,9%	3,1%
3b	Disutiliteiten – maximaliserend	12,65	€1.573.795	€124.393	+11,0%	0,4%
3c	Geen disutiliteit voor complicaties, excl. VOC's	12,68	€1.573.795	€124.141	+10,8%	0,4%
3d	Geen disutiliteit voor complicaties, incl. VOC's	11,87	€1.573.795	€132.612	+18,3%	0,0%
3e	Inclusie disutiliteit mantelzorgers	14,26	€1.573.795	€110.376	-1,5%	3,5%
4a	Mortaliteit – additief	14,04	€1.573.880	€112.065	+0,0%	2,8%
4b	Mortaliteit – maximaliserend	12,86	€1.476.887	€114.844	+2,5%	3,8%
4c	Alternatieve methode voor SCZ mortaliteit	14,73	€1.616.293	€109.764	-2,1%	3,0%
4d	Alternatieve HR's voor mortaliteit complicaties	13,02	€1.478.426	€113.583	+1,4%	4,5%
5	Kosten Passantenprijslijst (-25%)	14,04	€1.673.311	€119.155	+6,3%	0,1%
6	DCEA	54,59	€4.294.654	€78.676	-29,8%	60,3%

7	Geen discontering	21,97	€1.502.396	€68.387	-39,0%	74,7%
8	Gezondheidszorgperspectief	14,04	€1.546.477	€110.123	-1,7%	3,9%
9	Excluderen indirect medische kosten	14,04	€1.528.620	€108.851	-2,9%	5,3%
10	Productiviteitsverlies volgens hybride methode	14,04	€1.425.627	€101.517	-9,4%	16,9%
11a	Alternatieve tijdshorizon – 2 jaar	0,02	€1.940.301	€117.284.304	+104554,3%	0,0%
11b	Alternatieve tijdshorizon – 37 jaar	9,76	€1.549.836	€158.874	+41,8%	0,0%
Door het Zorginstituut aangevulde analyses						
1	Behandeleffect exa-cel (78% 'genezen', 20% 'verbeterd' en 2% 'niet-genezen')	13,30	€1.566.371	€117.752	+5%	Niet berekend
2a	Treatment waning: na 10 jaar (5% jaarlijkse transitiekans)	5,70	€1.537.441	€287.056	+156%	Niet berekend
2b	Treatment waning: na 20 jaar (2,5% jaarlijkse transitiekans)	10,74	€1.575.155	€146.635	+31%	Niet berekend
2c	Treatment waning: na 30 jaar (1% jaarlijkse transitiekans)	13,40	€1.563.626	€116.729	+4%	Niet berekend
3a	Relatieve mortaliteitsrisico (HR=1,3)	13,88	€1.560.262	€112.422	+0%	Niet berekend
3b	Relatieve mortaliteitsrisico (HR=1,2)	14,07	€1.561.752	€110.983	-1%	Niet berekend
4	Conservatieve invloed SAS-cohort	13,06	€1.525.111	€116.754	+5%	Niet berekend

4.6.3 *Value Of Information (VOI) analyse*

De pEVPI, berekend over een periode van 5 jaar, bedraagt €132.260. De resultaten worden weergegeven in Figuur 10. De registratiehouder rapporteert een EVPI per patiënt van €1.566 voor exa-cel ten opzichte van BSC bij een WTP-waarde van €80.000/QALY. De registratiehouder gaat daarbij uit van 85 patiënten per jaar die gebruik zullen maken van exa-cel voor de behandeling van SCZ. Deze aantallen komen niet overeen met de budgetimpactanalyse, waarbij maximaal 7 patiënten per jaar behandeld zullen worden met exa-cel. Daarnaast merkt het Zorginstituut op dat het ingediende farmaco-economische model niet overeenkomt met het model met het bijgevoegde SAVI-rapport. De analyse is voor het Zorginstituut hierdoor niet te beoordelen.

Figuur 10. EVPI exa-cel versus BSC



5 Discussie en conclusie

Discussie
Voor de verschillende aspecten van de farmaco-economische analyse (modelstructuur, analysetechniek, inputgegevens, validatie, onzekerheidsanalyses en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden hieronder genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Er is sprake van een gebrek aan transparantie bij de volgende aspecten:
- De registratiehouder is niet ingegaan op het verzoek van het Zorginstituut om de patiëntpopulatie voor de base-case analyse aan te passen naar het SAS-cohort. Ook heeft de registratiehouder geen analyse aangeleverd op basis van het SAS-cohort of de mogelijkheid geboden om de invloed van dit cohort te onderzoeken.
- Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht scenarioanalyses aan te leveren waarbij de duur van het behandeleffect van exa-cel 10, 20 en 30 jaar aanhoudt. De registratiehouder heeft dit niet gedaan.

Er is (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:
- De registratiehouder heeft een studie met een intra-patiëntvergelijking uitgevoerd om de effectiviteit van exa-cel te onderzoeken ten opzichte van de periode voor baseline. Het gebrek aan een vergelijkende behandeling brengt veel onzekerheid over de relatieve effectiviteit van exa-cel met zich mee. Ondanks dat het Zorginstituut benadrukt dat dit een belangrijke onzekerheid betreft, kan de studieopzet in deze context gezien worden als passend onderzoek. De onzekerheden rondom de relatieve effectiviteit van exa-cel kunnen hierdoor niet worden weggenomen.
- De registratiehouder baseert haar analyse op het PES-cohort, een subset van alle geïncludeerde patiënten die op het moment van analyse gedurende ten minste 16 maanden na infusie met exa-cel zijn gevolgd. De analyse van het PES-cohort wijkt daarbij af van de in de richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg voorgeschreven *intention-to-treat* (ITT)-analyse[1] en leidt mogelijk tot een risico op bias omdat patiënten die voortijdig aan exa-cel infusie uitvallen mogelijk minder fit zijn. Het Zorginstituut acht dit risico met name aanwezig voor patiënten waarvoor onvoldoende stamcellen konden worden geoogst (n=6). Dit betreft ongeveer 10% van het SAS-cohort. Het Zorginstituut is van mening dat een analyse van het SAS-cohort (patiënten waarvoor mobilisatiebehandeling is gestart en voldoende follow-up beschikbaar is) beter aansluit bij de Nederlandse klinische praktijk. Dit wordt ook onderschreven door de beroepsgroep. De registratiehouder is niet ingegaan op het verzoek van het Zorginstituut om de patiëntpopulatie voor de base-case analyse aan te passen naar het SAS-cohort. Ook heeft de registratiehouder geen analyse aangeleverd op basis van het SAS-cohort of de mogelijkheid geboden om de invloed van dit cohort te onderzoeken. Het Zorginstituut heeft aan de hand van een scenarioanalyse inzichtelijk gemaakt wat de potentiële invloed is van het includeren van patiënten waarvoor onvoldoende stamcellen konden worden geoogst. Op basis van een door het Zorginstituut uitgevoerde scenarioanalyse met conservatieve aannames wordt een beperkt hogere ICER berekend (€116.754/QALY; +5%). Daarom acht het Zorginstituut vanuit pragmatisch oogpunt een analyse op basis van het PES-cohort bij benadering bruikbaar voor een analyse van het SAS-cohort, welke naar oordeel van het Zorginstituut gebruikt had moeten worden. Het Zorginstituut bekritiseert de registratiehouder daarbij op het niet aanleveren van de gevraagde analyse.
- Mogelijk bestaat er een relatie tussen het aantal VOC's die een patiënt ervaart voorafgaand aan behandeling met exa-cel en de kans op genezing door behandeling met exa-cel. Uit de studieresultaten blijkt dat 'genezen' patiënten gemiddeld minder VOC's (3,9 VOC's per jaar) hadden dan patiënten die 'verbeterden' door exa-cel (6,2 VOC's per jaar). Afhankelijk van patiënten die daadwerkelijk geselecteerd zullen worden voor exa-cel infusie kan het zijn dat het aandeel patiënten dat in het model als 'genezen' wordt bestempeld wordt overschat. Het is onduidelijk wat de invloed is op de ICER wanneer hier rekening mee wordt gehouden.

Er is bij de volgende aspecten een gebrek aan bewijs:

- De relatief korte mediane follow-up duur van de studie (± 3 jaar) ten opzichte van de tijdshorizon (75 jaar) zorgt voor substantiële extrapolatie van de effecten van exa-cel. De studieresultaten wijzen op een behandeleffect voor in ieder geval de geobserveerde periode. De registratiehouder heeft het op basis van het werkingsmechanisme (irreversibele genmodificatie) en de geobserveerde studieresultaten aannemelijk gemaakt dat een lange termijn werking van exa-cel verwacht mag worden. Er is echter geen bewijs voor een levenslang blijvende werking van exa-cel, en daarmee de aangenomen blijvende genezingsaanname in het model. Het Zorginstituut vindt dat door het gebrek aan bewijs over de levenslang blijvende werking van exa-cel de invloed van het potentieel optreden van *treatment waning* inzichtelijk moet zijn gemaakt. De registratiehouder geeft aan 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. Omdat de registratiehouder deze invloed niet inzichtelijk heeft gemaakt, heeft het Zorginstituut zelf scenario's uitgevoerd rond *treatment waning.* Deze scenarioanalyses laten zien dat het potentieel optreden van *treatment waning* veel invloed heeft op de resultaten. Echter, voorlopige empirische resultaten laten een veelbelovend effect zien van exa-cel. Behandeling met exa-cel lijkt op basis van het huidig beschikbare bewijs een langdurige werkzaamheid te hebben en ook bij patiënten die wel nog in verminderde frequentie VOC's blijven ervaren worden stabiele bloedwaardes geobserveerd. Het blijvende behandeleffect biedt daarom een voldoende schatting van de kosteneffectiviteit van exa-cel. Daarbij is ook meegewogen dat lange termijn follow-up data uit de CLIMB SCD-131 studie (totaal 15 jaar follow-up na exa-cel infusie) in de toekomst meer inzicht kan geven in het lange termijn werkzaamheid van exa-cel.
- Er ontbreekt nog informatie over de lange termijn veiligheid van middelen zoals exa-cel (bijvoorbeeld off-target effects). De onzekerheid is inherent aan het innovatieve karakter van dit type product. Nog onbekende toekomstige kosten en effecten kunnen een relevante invloed hebben op de kosteneffectiviteit van exa-cel. Het onderzoek naar de lange termijn werkzaamheid en veiligheid van exa-cel kan in de toekomst inzicht geven in deze onzekerheid.

Tot slot is er sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij het volgende aspect in het model:

- Het Zorginstituut acht de gehanteerde definitie voor het veronderstellen van 'genezing' suboptimaal. Het Zorginstituut is van mening dat 'vrij van ernstige VOC's gedurende de gehele follow-up' op basis van de relatief beperkte empirische resultaten een conservatievere en geschiktere definitie om 'genezing' op te veronderstellen. Een scenarioanalyse uitgevoerd door het Zorginstituut waarbij de conservatievere definitie voor 'genezing' wordt toegepast, wat resulteert in een lager percentage 'genezen' patiënten, heeft relatief beperkte impact op de resultaten van de ICER (€117.752, +5%). Daarom acht het Zorginstituut vanuit pragmatisch oogpunt een analyse op basis van de gebruikte definitie bruikbaar voor besluitvorming.

Eindconclusie

Zorginstituut concludeert dat het ingediende base-case model van voldoende methodologische kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. Bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY is exa-cel niet kosteneffectief ten opzichte van BSC. Wanneer wordt uitgegaan van een probabilistische ICER van €112.068/QALY dan zou de prijs in ieder geval met ongeveer 24% moeten dalen om onder de referentiewaarde te vallen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 15 december 2025.

6 Referenties

1. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg 2024.
2. Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, et al. Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. N Engl J Med 2024; 390: 1649-62. via 10.1056/NEJMoa2309676.
3. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Long-term Follow-up Study in Participants Who Received CTX001 (NCT04208529)
4. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. US and UK SCD Burden of Illness study - survival estimates and complication prevalence. 2023.
5. IQVIA. Validatierapport ten behoeve van vergoedingsdossier exagamglonegen autotemcel (exa-cel; Casgevy) voor de behandeling van ernstige sikkelcelziekte (SCZ) - in opdracht van Vertex Pharmaceuticals - December 2024. 2024. Via
6. (EMA) EMA. EU RISK MANAGEMENT PLAN - for Casgevy (exagamglogene autotemcel [exa-cel]). 2023. Via https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/casgevy-epar-risk-management-plan_en.pdf.
7. Brousseau DC, Owens PL, Mosso AL, et al. Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. JAMA 2010; 303: 1288-94. via 10.1001/jama.2010.378.
8. Shah N, Bhor M, Xie L, et al. Sickle cell disease complications: Prevalence and resource utilization. PLoS One 2019; 14: e0214355. via 10.1371/journal.pone.0214355.
9. ICER. Crizanlizumab, Voxelotor, and L-glutamine for Sickle Cell Disease: effectiveness and value 2021.
10. Yeruva SL, Paul Y, Oneal P, et al. Renal Failure in Sickle Cell Disease: Prevalence, Predictors of Disease, Mortality and Effect on Length of Hospital Stay. Hemoglobin 2016; 40: 295-9. via 10.1080/03630269.2016.1224766.
11. Singh AP MC. Leg ulceration in sickle cell disease: an early and visible sign of end-organ disease. In: Inusa B (eds). Leg ulceration in sickle cell disease: an early and visible sign of end-organ disease. 2016. pagina's.
12. Cahill CR, Leach JM, McClure LA, et al. Sickle cell trait and risk of cognitive impairment in African-Americans: The REGARDS cohort. EClinicalMedicine 2019; 11: 27-33. via 10.1016/j.eclinm.2019.05.003.
13. NICE. NICE clinical guideline 143 - sickle cell acute painfule episode (appendix F) 2023.
14. Poomthavorn P, Chawalitdamrong P, Hongeng S, et al. Gonadal function of beta-thalassemics following stem cell transplantation conditioned with myeloablative and reduced intensity regimens. J Pediatr Endocrinol Metab 2013; 26: 925-32. via 10.1515/jpem-2012-0399.
15. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel betibeglogene autotemcel (Zynteglo(R)) 2021.
16. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. Am J Hematol 2014; 89: 530-5. via 10.1002/ajh.23683.
17. Brunson A, Lei A, Rosenberg AS, et al. Increased incidence of VTE in sickle cell disease patients: risk factors, recurrence and impact on mortality. Br J Haematol 2017; 178: 319-26. via 10.1111/bjh.14655.
18. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. N Engl J Med 2017; 376: 429-39. via 10.1056/NEJMoa1611770.
19. FDA. Oral L-glutamine powder for the treatment of sickle cell disease - sponsor briefing document 2017.
20. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. N Engl J Med 2019; 381: 509-19. via 10.1056/NEJMoa1903212.
21. Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SMAA, et al. Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D. Value Health 2016; 19: 343-52. via 10.1016/j.jval.2016.01.003.
22. 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.
23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. NICE. Crizanlizumab for preventing sickle cell crises in sickle cell disease 2022.
27. Anie KA, Grocott H, White L, et al. Patient self-assessment of hospital pain, mood and health-related quality of life in adults with sickle cell disease. BMJ Open 2012; 2 via 10.1136/bmjopen-2012-001274.
28. Jiao B, Basu A, Ramsey S, et al. Health State Utilities for Sickle Cell Disease: A Catalog Prepared From a Systematic Review. Value Health 2022; 25: 276-87. via 10.1016/j.jval.2021.08.002.
29. Ojelabi AO, Bamgboye AE and Ling J. Preference-based measure of health-related quality of life and its determinants in sickle cell disease in Nigeria. PLoS One 2019; 14: e0223043. via 10.1371/journal.pone.0223043.
30. Drabinski A FW. Observational evaluation of health state utilities among a cohort of sepsis patients. Value in Health 2008; 4: 128-9. via
31. NICE. Gallstone disease - diagnosis and management of cholelithiasis, cholecystitis and choledocholithiasis - NICE clinical guidelines, No. 188. 2014.
32. Keus F, de Vries J, Gooszen HG, et al. Laparoscopic versus small-incision cholecystectomy: health status in a blind randomised trial. Surg Endosc 2008; 22: 1649-59. via 10.1007/s00464-007-9675-0.
33. Michaels JA, Campbell B, King B, et al. Randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis of silver-donating antimicrobial dressings for venous leg ulcers (VULCAN trial). Br J Surg 2009; 96: 1147-56. via 10.1002/bjs.6786.
34. Cherry MG, Greenhalgh J, Osipenko L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary stroke prevention in children with sickle cell disease: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2012; 16: 1-129. via 10.3310/hta16430.
35. Stites SD, Harkins K, Rubright JD, et al. Relationships Between Cognitive Complaints and Quality of Life in Older Adults With Mild Cognitive Impairment, Mild Alzheimer Disease Dementia, and Normal Cognition. Alzheimer Dis Assoc Disord 2018; 32: 276-83. via 10.1097/WAD.0000000000000262.
36. Besser M, O'Sullivan SB, Bourke S, et al. Economic burden and quality of life of caregivers of patients with sickle cell disease in the United Kingdom and France: a cross-sectional study. J Patient Rep Outcomes 2024; 8: 110. via 10.1186/s41687-024-00784-y.
37. CBS (2024). Jaarmutatie consumentenprijsindex; vanaf 1963. Via https://www.cbs.nl/nl-nl/cijfers/detail/70936ned.
38. Zorginstituut Nederland. Plerixafor. Via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/plerixafor#doseringen.
39. Z-Index (2023). G-Standaard by Z-Index.
40. Zorginstituut Nederland. Kostenhandleiding: methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg 2024.
41. Erasmus MC (2016). Vademecum Hematologie - stamceltransplantatie. Via https://www.vademecumhematologie.nl/artikelen/hemato-oncologie/stamceltransplantatie/.
42. NICE. Betibeglogene autotemcel for treating transfusion-dependent beta-thalassaemia [ID968] 2021.
43. National Library of Medicine (2023). A safety and efficacy study evaluating CTX001 in subjects with transfusion-dependent ß-thalassemia. Retrieved 03-08-2023, Via https://clinicaltrials.gov/study/NCT03655678.
44. Erasmus MC. Passantenprijslijst 2024 2024.
45. Guest JF, Fuller GW and Vowden P. Venous leg ulcer management in clinical practice in the UK: costs and outcomes. Int Wound J 2018; 15: 29-37. via 10.1111/iwj.12814.
46. Amsterdam UMC (2024, 11-04-2024). Tarieven en betaling van uw behandeling bij Voortplantingskunde. Retrieved 14-10-2024, Via https://www.amsterdamumc.nl/nl/patienteninformatie/tarieven-en-betaling-van-uw-behandeling-bij-voortplantingsgeneeskunde.htm.

47. SALTRO. Tarieventool. Via https://saltro.nl/tarieven-tool#tarieventool.
48. Nederlandse Zorgautoriteit. DBC-zorgproduct 990040003, Ziekenhuisopname i.v.m. palliatieve zorg. Retrieved 03-04-2023, 2023, Via https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/990040003?
49. Nederlandse Zorgautoriteit. DBC-zorgproduct 990040007, meer dan 2 consulten/consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg. Retrieved 03-04-2023, 2023, Via https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/990040007?
50. Nederlandse Zorgautoriteit. DBC-zorgproduct 990040009, 1 of 2 consulten/consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg. Retrieved 03-04-2023, 2023, Via https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/990040009?
51. van Baal PH, Wong A, Slobbe LC, et al. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. Pharmacoeconomics 2011; 29: 175-87. via
52. Hakkaart-van Roijen L. PS, Kanters T., . Kostenhandleiding voor economische evaluaties in de gezondheidszorg (ZIN): Methodologie en Referentieprijzen. Herziene versie 2024 (verdiepingsmodules). 2024 via
53. Drahos J B-KA, Calvert M, Valentine A, Mason A, Pakbaz Z, Oran FK, Iqbal K, Shah F, Li N, Martin AP. Health-Related Quality of Life, Disease Impacts, and Health Equity Concerns in Adults with Sickle Cell Disease with Recurrent Vaso-Occlusive Crises: Preliminary Results from a Global Longitudinal Survey. Blood 2022; 140: 1387 - 8. via
54. Rizio AA, Bhor M, Lin X, et al. The relationship between frequency and severity of vaso-occlusive crises and health-related quality of life and work productivity in adults with sickle cell disease. Qual Life Res 2020; 29: 1533-47. via 10.1007/s11136-019-02412-5.
55. Centraal Bureau voor de Statistiek (2023). Hoeveel werken mannen meer dan vrouwen? . Via https://www.cbs.nl/nl-nl/faq/emancipatie/hoeveel-werken-mannen-meer-dan-vrouwen-#:~:text=Werkende%20mannen%20werkten%20in%202021,en%20vrouwen%20is%20iets%20afgenomen.
56. Belastingdienst (2023). Wanneer bereikt u de AOW-leeftijd? . Via 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.
57. Oladapo A, Swallow E, Briggs A, et al. Prevalence of Vaso-Occlusive Crises in Patients with Sickle Cell Disease: A Retrospective US Claims Database Analysis. Blood 2020; 136: 8 - 9. via
58. Udeze C, Ly NF, Ingleby FC, et al. Clinical Burden and Health Care Resource Utilization Associated With Managing Sickle Cell Disease With Recurrent Vaso-occlusive Crises in England. Clin Ther 2025; 47: 29-36. via 10.1016/j.clinthera.2024.09.023.
59. St Martin A, Hebert KM, Serret-Larmande A, et al. Long-term Survival after Hematopoietic Cell Transplant for Sickle Cell Disease Compared to the United States Population. Transplant Cell Ther 2022; 28: 325 e1- e7. via 10.1016/j.jtct.2022.03.014.
60. Zorginstituut Nederland. Kosteneffectiviteit in de praktijk 2015.
61. SAVI-rapport AF-Vr-E-cS. 2025. Via
62. Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, et al. Durable Clinical Benefits with Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. Blood 2024; 144: 4954. via

Bijlage 1: Klinische studies

Tabel B1: Overzicht van de geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
CLIMB SCD-121[62]	Fase 1/2/3 enkelarmige, open-label, multicenter Follow-up: mediaan 19,3 maanden (range 0,8 tot 48,1) (Datacuttoff juni 2023) 17 patiënten (39%) had een volledige follow-up van 24 maanden en waren opgenomen in de langetermijn follow-up studie CLIMB-131-studie.	N =44 (FAS-analyse) N = 30 (PES-analyse)	Patiënten van 12 tot 35 jaar met SCZ voor wie een autologe HSCT als onderdeel van de exa-cel-procedure geschikt is.	Eenmalige behandeling met exa-cel	- Afwezigheid van ernstige VOC's - Afwezigheid van een VOC waarvoor ziekenhuisopnames nodig is - Duur van de periode zonder VOC's - Veiligheid	Enkelarmige studie waarin de patiënt zijn eigen controle was. Verder geen groot risico op bias.
CLIMB-131	Open-label lange termijn onderzoek Follow-up: 15 jaar	N=13 (datacutoff april 2023)	Patiënten die CLIMB SCD-121 voltooiden.	Opvolging op lange termijn	- Veiligheid op lange termijn en werkzaamheid	

Tabel B2: Overzicht van de gevonden economische evaluaties

1e auteur en jaar van publicatie	Indicatie	Land	Behandelingen	Modelstructuur	Totale effecten per behandeling	Totale kosten per behandeling	ICER
Basu *et al*. - 2024	SCZ	USA	Gentherapie SOC	Simulatiemodellen (microsimulatie en cohort simulatie)	UW Measure: Gentherapie: 30,6 SOC: 18,7 FH-HISCORE: Gentherapie: 15,6 SOC: 10,1	UW Measure: Gentherapie: $3.495.891 SOC: $1.197.111 FH-HISCORE: Gentherapie: $2.846,391 SOC: $668.136	UW Measure: $193.000 per QALY. FH-HISCORE: $427.000 per QALY.
Goshua *et al.* – 2023	SCZ	USA	Gentherapie SOC	Markov model	Gentherapie: 25,5 (vrouwen) en 24,4 (mannen) SOC: 15,7 (vrouwen) en 15,5 (mannen)	Gentherapie: $2,8 miljoen (vrouwen en mannen) SOC: 1,0 miljoen (vrouwen) en 1,2 miljoen (mannen)	$176.000 per QALY (volledige cohort)
Herring *et al*. - 2024	SCZ	USA	Gentherapie (lovo-cel) SOC	*Patient level simulation model*	Lovo-cel: 15,25 SOC: 3,86	Lovo-cel: $3.773.704 SOC: $2.361.311	$124.051 per QALY, maatschappelijk perspectief. Gezondheidszorgperspectief: $191.519 per QALY.

Bijlage 2: Inputparameters voor deterministische gevoeligheidsanalyse en probabilistische analyse

Tabel B3. Parameters en inputwaarden gehanteerd in de deterministische gevoeligheidsanalyse.

Parameter	Basisanalyse	Grenzen	
Demografische karakteristieken			
Leeftijd (jaar, 95% BI)	22,1	19,9	24,3
Geslacht (vrouw)	46,7%	37,3%	56,0%
Baselinekarakteristieken (allemaal op baseline)			
Maandelijkse VOC frequentie (95% BI)	0,33	0,26	0,40
Patiënten met RBC transfusies (+/- 20%)	10,0	8,0	12,0
Patiënten behandeld met hydroxycarbamide (+/- 20%)	40,0	32,0	48,0
Patiënten behandeld met ijzerchelatietherapie (95% BI)	50,0	49,4	50,6
Werkzaamheid			
Patiënten 'genezen' – exa-cel (+/- 20%)	96,7%	77,3%	100,0%
Duur van mobilisatie tot innesteling voor exa-cel (maand) (+/- 20%)	Meerdere variabelen gevarieerd		
Voortijdig staken van de behandeling – exa-cel (%) (+/- 20%)	19,0%	15,2%	22,8%
Incidentie van acute complicaties			
Beroerte (maandelijkse *rate* bij VOC = 0) (95% BI)	0,0021	0,0012	0,0031
Beroerte (HR bij optreden van VOC) (95% BI)	2,26	1,94	2,63
Acuut thoraxsyndroom (maandelijkse *rate* bij VOC = 0) (95% BI)	0,0003	0,0003	0,0007
Acuut thoraxsyndroom (HR bij optreden van VOC) (95% BI)	35,00	29,95	40,90
Acute infecties (maandelijkse *rate* bij VOC = 0) (95% BI)	0,0197	0,0169	0,0228
Acute infecties (HR bij optreden van VOC) (95% BI)	2,26	1,94	2,63
Acute nierschade (maandelijkse *rate* bij VOC = 0) (95% BI)	0,0012	0,0007	0,0018
Acute nierschade (HR bij optreden van VOC) (95% BI)	2,20	1,66	2,92
Galstenen (maandelijkse *rate* bij VOC = 0) (95% BI)	0,0027	0,0017	0,0039
Galstenen (HR bij optreden van VOC) (95% BI)	1,00	0,86	1,16
Longembolie (maandelijkse *rate* bij VOC = 0) (95% BI)	0,0011	0,0005	0,0019
Longembolie (HR bij optreden van VOC) (95% BI)	2,82	2,22	3,59
Zweer op been (maandelijkse *rate* bij VOC = 0) (+/- 20%)	0,0083	0,0066	0,0100
Zweer op been (HR bij optreden van VOC) (95% BI)	1,00	0,86	1,16
Risico op chronische complicaties			
Chronische nierziekten (maandelijkse *rate* bij VOC = 0) (+/- 20%)	0,120%	0,096%	0,144%
Chronische nierziekten (HR bij optreden van VOC) (95% BI)	3,00	1,50	6,00
Pulmonale hypertensie (maandelijkse *rate* bij VOC = 0) (95% BI)	0,008%	0,000%	0,036%
Pulmonale hypertensie (HR bij optreden van VOC) (95% BI)	4,12	3,14	5,41
Avasculaire necrose (maandelijkse *rate* bij VOC = 0) (95% BI)	0,017%	0,001%	0,054%
Avasculaire necrose (HR bij optreden van VOC) (95% BI)	2,00	1,52	2,63
Hartfalen (maandelijkse *rate* bij VOC = 0) (+/- 20%)	0,063%	0,050%	0,075%
Hartfalen (HR bij optreden van VOC) (95% BI)	4,12	3,14	5,41

Neurocognitieve verslechtering (maandelijkse *rate* bij VOC = 0; 95%BI)	0,171%	0,137%	0,205%
Neurocognitieve verslechtering (HR bij optreden van VOC; 95% BI)	4,12	3,14	5,41
Sikkel retinopathie (maandelijkse *rate* bij VOC = 0; +/- 20%)	0,042%	0,033%	0,050%
Sikkel retinopathie (HR bij optreden van VOC; 95% BI)	2,50	1,90	3,28
Hepatische complicaties (maandelijkse *rate* bij VOC = 0; 95% BI)	0,041%	0,033%	0,049%
Hepatische complicaties (HR bij optreden van VOC; 95% BI)	1,20	0,91	1,58
Gedeelte van patiënten dat na een ernstige beroerte lange termijn effecten ervaart (±95 BI)	35,0	33,0	37,0
Utiliteiten			
Utiliteit ongecompliceerde SCZ (95% BI)	0,76	0,68	0,83
Utiliteit 'genezen' SCZ (95% BI)	0,87	0,77	0,95
Disutiliteiten			
Disutiliteit behandeling met exa-cel in transplantatiejaar (+/- 20%)	-0,11	-0,09	-0,13
Disutiliteit falen van innestelen in transplantatiejaar (+/- 20%)	-0,40	-0,32	-0,48
Disutiliteit onvruchtbaarheid (+/- 20%)	-0,06	-0,05	-0,07
Disutiliteit VOC (+/- 20%)	-0,18	-0,15	-0,22
Disutiliteit acuut thoraxsyndroom (+/- 20%)	-0,56	-0,45	-0,67
Disutiliteit beroerte (+/- 20%)	-0,57	-0,45	-0,68
Disutiliteit acute nierschade (+/- 20%)	-0,14	-0,11	-0,17
lDisutiliteit longembolie (+/- 20%)	-0,05	-0,03	-0,08
Disutiliteit acute infecties (+/- 20%)	-0,16	-0,13	-0,19
Disutiliteit galstenen (+/- 20%)	-0,12	-0,10	-0,,14
Disutiliteit zweer aan been (+/- 20%)	-0,11	-0,09	-0,13
Disutiliteit pulmonale hypertensie (+/- 20%)	-0,10	-0,08	-0,12
Disutiliteit chronische nierziekten (+/- 20%)	-0,14	-0,11	-0,17
Disutiliteit avasculaire necrose (95% BI)	-0,15	-0,13	-0,18
Disutiliteit post-beroerte (+/- 20%)	-0,13	-0,10	-0,16
Disutiliteit neurocognitieve verslechtering (+/- 20%)	-0,05	-0,04	-0,06
Disutiliteit retinopathie (95% BI)	-0,05	-0,03	-0,08
Disutiliteit hartfalen (95% BI)	-0,12	-0,01	-0,36
Disutiliteit hepatische complicaties (95% BI)	-0,25	-0,22	-0,28
Mortaliteit			
HR aanpassing voor mortaliteit – 'genezen' SCZ (95% BI)	1,25	1,15	1,36
HR aanpassing voor mortaliteit – optreden van VOC (95% BI)	1,70	1,30	2,23
HR aanpassing voor mortaliteit – acuut thoraxsyndroom (95% BI)	1,27	0,81	1,99
HR aanpassing voor mortaliteit – acute nierschade (95% BI)	9,50	7,13	12,66
HR aanpassing voor mortaliteit – longembolie (95% BI)	2,75	2,10	3,61
HR aanpassing voor mortaliteit – zweer aan been (95% BI)	1,00	0,67	1,49
HR aanpassing voor mortaliteit – acute infectie (+/- 20%)	1,00	0,80	1,20
HR aanpassing voor mortaliteit – chronische nierziekten (+/- 20%)	9,57	7,66	11,48
HR aanpassing voor mortaliteit – pulmonale hypertensie (+/- 20%)	12,57	10,06	15,08
HR aanpassing voor mortaliteit – hartfalen (+/- 20%)	12,57	10,06	15,08

HR aanpassing voor mortaliteit – hepatische complicaties (95% BI)	20,00	10,78	37,12
Mortaliteit post-beroerte (+/- 20%)	11,4%	9,1%	13,7%
Behandeling gerelateerde kosten			
Geneesmiddelkosten – vergelijkende behandeling (+/- 20%)	€0,32	€0,26	€0,39
Kosten bloedtransfusies voorafgaand aan transplantatie (+/- 20%)	€2,749	€2,199	€3,298
Kosten bloedtransfusies (+/- 20%)	Meerdere variabelen gevarieerd		
Kosten ijzerchelatietherapie (+/- 20%)	Meerdere variabelen gevarieerd		
Kosten mobilisatie (+/- 20%)	Meerdere variabelen gevarieerd		
Kosten myeloablatie (+/- 20%)	Meerdere variabelen gevarieerd		
Kosten transplantatie gerelateerd (+/- 20%)	Meerdere variabelen gevarieerd		
Kosten bijwerkingen – vergelijkende behandeling (+/- 20%)	€1,22	€0,97	€1,46
Kosten van acute complicaties			
Kosten VOC (per event) (+/- 20%)	€7,667	€6,133	€9,200
Kosten acuut thoraxsyndroom (per event) (+/- 20%)	€5,872	€4,697	€7,046
Kosten beroerte (per event) (+/- 20%)	€2,400	€1,920	€2,880
Kosten acute nierschade (per event) (+/- 20%)	€1,648	€1,318	€1,977
Kosten longembolie (per event) (+/- 20%)	€1,793	€1,435	€2,152
Kosten acute infectie (per event) (+/- 20%)	€5,375	€4,300	€6,450
Kosten galstenen (per event) (+/- 20%)	€5,088	€4,070	€6,105
Kosten zweer aan been (per event) (+/- 20%)	€12,176	€9,741	€14,611
Kosten van chronische complicaties			
Kosten pulmonale hypertensie (maandelijks) (+/- 20%)	€290	€232	€349
Kosten chronische nierziekten (maandelijks) (+/- 20%)	€369	€295	€443
Kosten avasculaire necrose (maandelijks) (+/- 20%)	€393	€314	€471
Kosten post-beroerte (maandelijks) (+/- 20%)	€34	€28	€41
Kosten neurocognitieve verslechtering (maandelijks) (+/- 20%)	€0	€0	€0
Kosten retinopathie (maandelijks) (+/- 20%)	€101	€81	€121
Kosten hartfalen (maandelijks) (+/- 20%)	€290	€232	€349
Kosten hepatische complicaties (maandelijks) (+/- 20%)	€132	€105	€158
Kosten andere aandoeningen			
Behandeling voor onvruchtbaarheid	Meerdere variabelen gevarieerd		
Maatschappelijke kosten – productiviteitsverlies			
Gemiddeld aantal uur werk per week (+/- 20%)	32,27	25,81	38,72
Salaris per uur (+/- 20%)	€47,04	€37,63	€56,45
Salaris per maand (+/- 20%)	€6,577	€5,262	€7,892
Gedeelte van de populatie die niet werkend actief is en onder de pensioensleeftijd is (+/- 20%)	0,73	0,58	0,88
Startleeftijd voor werkende populatie (+/- 20%)	18,00	14,40	21,60
Gemiddelde pensioensleeftijd (+/- 20%)	67,25	53,80	80,70
Productiviteitsverlies vanwege absenteïsme (+/- 20%)	100,00%	80,00%	100,00%
Productiviteitsverlies vanwege presenteïsme (+/- 20%)	50,00%	40,00%	60,00%
Werkend percentage onder 'genezen' patiënten (+/- 20%)	18,29	14,63	21,95
Frictiekostenperiode	50,00%	40,00%	60,00%
Werkend percentage onder patiënten met 0-3 VOC's per jaar (+/- 20%)	38,35%	30,68%	46,02%
Werkend percentage onder patiënten met 4+ VOC's per jaar (+/- 20%)	26,70%	21,36%	32,04%

Maandelijks productiviteitsverlies vanwege SCZ (+/- 20%)	€6,577	€5,262	€7,892
Absenteïsme onder 'genezen' patiënten (+/- 20%)	0,00%	0,00%	0,00%
Presenteïsme onder 'genezen' patiënten (+/- 20%)	0,00%	0,00%	0,00%
Absenteïsme onder patiënten met 0-3 VOC's per jaar (+/- 20%)	21,87%	17,50%	26,24%
Presenteïsme onder patiënten met 0-3 VOC's per jaar (+/- 20%)	42,77%	34,22%	51,32%
Absenteïsme onder patiënten met 4 VOC's per jaar (+/- 20%)	34,99%	27,99%	41,99%
Presenteïsme onder patiënten met 4 VOC's per jaar (+/- 20%)	53,06%	42,45%	63,67%
Maatschappelijke kosten – mantelzorg	0,00%	0,00%	0,00%
Leeftijd tot wanneer mantelzorg meegenomen worden (+/- 20%)	100	80	120
Kosten per uur mantelzorg (+/- 20%)	€22,17	€17,74	€26,61
Aantal uur mantelzorg voor 'genezen' SCZ patiënten (+/- 20%)	0,00	0,00	0,00
Aantal uur mantelzorg voor patiënten met 0-3 VOC's per jaar (+/- 20%)	2,00	1,60	2,40
Aantal uur mantelzorg voor patiënten met 4+ VOC's per jaar (+/- 20%)	4,00	3,20	4,80
Aantal uur mantelzorg voor een VOC (+/- 20%)	56,00	44,80	67,20
Aantal uur mantelzorg voor ACS (+/- 20%)	14,00	11,20	16,80
Aantal uur mantelzorg voor een beroerte (+/- 20%)	28,00	22,40	33,60
Aantal uur mantelzorg voor acute nierschade (+/- 20%)	0,00	0,00	0,00
Aantal uur mantelzorg voor pulmonale hypertensie (+/- 20%)	14,00	11,20	16,80
Aantal uur mantelzorg voor een acute infectie (+/- 20%)	28,00	22,40	33,60
Aantal uur mantelzorg voor galstenen (+/- 20%)	0,00	0,00	0,00
Aantal uur mantelzorg voor zweren aan het been (+/- 20%)	28,00	22,40	33,60
Afname van de mantelzorg voor 18 – 29 jaar (+/- 20%)	0,00%	0,00%	0,00%
Afname van de mantelzorg voor 30 jaar en ouder (+/- 20%)	0,00%	0,00%	0,00%
Maatschappelijke kosten – reiskosten			
Gemiddelde reisafstand naar het ziekenhuis (heen en terug) (+/- 20%)	14,20	11,36	17,04
Gemiddelde reisafstand naar de huisarts (heen en terug) (+/- 20%)	2,00	1,60	2,40
Percentage patiënten die gebruik maakt van de auto (+/- 20%)	33,00%	26,40%	39,60%
Percentage patiënten die gebruik maakt van openbaar vervoer (+/- 20%)	33,00%	26,40%	39,60%
Auto – kosten per kilometer (+/- 20%)	€0,31	€0,25	€0,37
Auto – parkeerkosten (+/- 20%)	€4,62	€3,70	€5,55
Openbaar vervoer – kosten per kilometer (+/- 20%)	€0,25	€0,20	€0,30
Taxi – kosten per kilometer (+/- 20%)	€2,91	€2,33	€3,50
Taxi – starttarief (+/- 20%)	€3,96	€3,17	€4,76
Ziekenhuisbezoek voor 'genezen' SCZ patiënten (+/- 20%)	0,00	0,00	0,00
Ziekenhuisbezoek voor patiënten met 0-3 VOC's per jaar (+/- 20%)	0,08	0,07	0,10
Ziekenhuisbezoek voor patiënten met 4+ VOC's per jaar (+/- 20%)	0,17	0,13	0,20
Ziekenhuisbezoek voor ACS (+/- 20%)	1,00	0,80	1,20
Ziekenhuisbezoek voor beroerte (+/- 20%)	1,00	0,80	1,20

Ziekenhuisbezoek voor acute nierschade (+/- 20%)	1,00	0,80	1,20
Ziekenhuisbezoek voor pulmonale embolie (+/- 20%)	1,00	0,80	1,20
Ziekenhuisbezoek voor acute infecties (+/- 20%)	1,00	0,80	1,20
Ziekenhuisbezoek voor galstenen (+/- 20%)	1,00	0,80	1,20
Ziekenhuisbezoek voor zweren aan het been (+/- 20%)	1,00	0,80	1,20
Huisartsbezoek voor 'genezen' SCZ patiënten (+/- 20%)	0,00	0,00	0,00
Huisartsbezoek voor patiënten met 0-3 VOC's per jaar (+/- 20%)	0,00	0,00	0,00
Huisartsbezoek voor patiënten met 4+ VOC's per jaar (+/- 20%)	0,00	0,00	0,00
Huisartsbezoek voor ACS (+/- 20%)	0,00	0,00	0,00
Huisartsbezoek voor beroerte (+/- 20%)	0,00	0,00	0,00
Huisartsbezoek voor acute nierschade (+/- 20%)	0,00	0,00	0,00
Huisartsbezoek voor pulmonale embolie (+/- 20%)	0,00	0,00	0,00
Huisartsbezoek voor acute infecties (+/- 20%)	0,00	0,00	0,00
Huisartsbezoek voor galstenen (+/- 20%)	0,00	0,00	0,00
Huisartsbezoek voor zweren aan het been (+/- 20%)	0,00	0,00	0,00

Tabel B4. Parameters en beschrijving van de parameters die meegenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse,

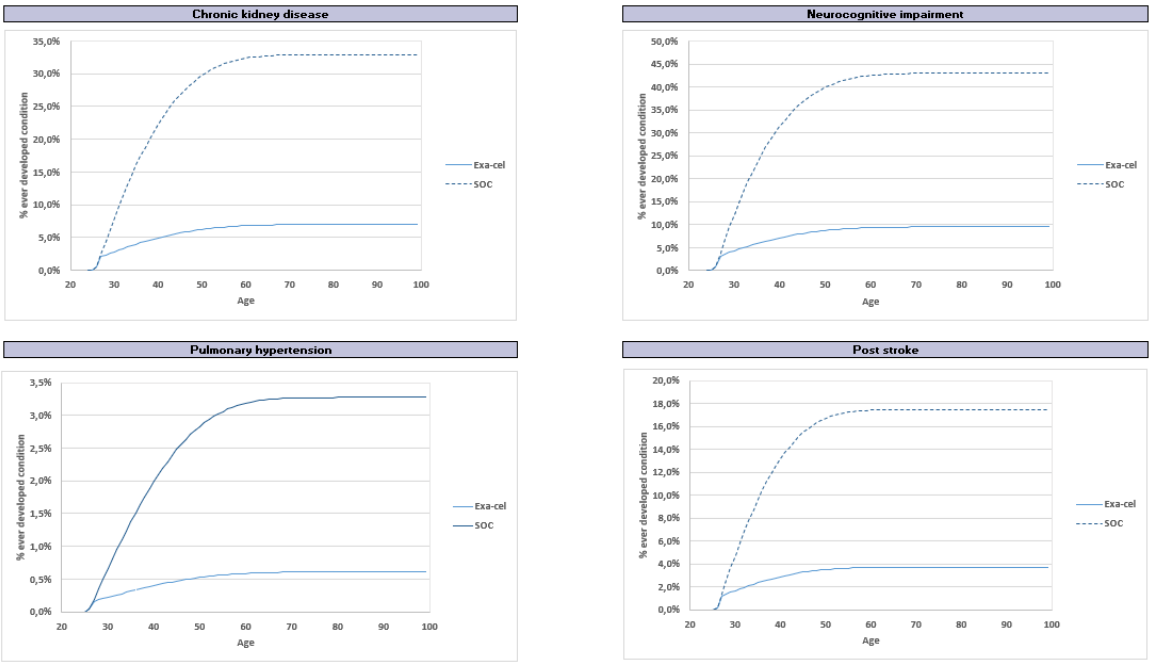
Parameters	Beschrijving
Cohort	
Demografische gegevens (leeftijd, geslacht [%])	Leeftijd en de verdeling van vrouwen werden gemodelleerd door een normale en bèta verdeling, De gemiddelde waarden waren zoals gespecificeerd voor de basisanalyse, De standaardafwijking voor leeftijd werd berekend op basis van gegevens in de klinische studie, De standaardafwijking voor het percentage vrouwen werd ingeschat op 20%,
Klinische parameters (VOC frequentie per jaar)	De VOC frequentie (gemiddelde per maand) was gemodelleerd met behulp van de gamma distributie, waarbij de gemiddelde waarde vanuit de klinische studie gehanteerd was in de basisanalyse, en de standaardfout werd berekend met behulp van de standaardafwijking van de studie,
Zorggebruik op baseline	Het zorggebruik van hydroxycarbamide en hydroxyureum, transfusies van rode bloedcellen, en ijzerchelatietherapie werd gemodelleerd met behulp van de bèta verdeling, waarbij de gemiddelde waarden gebruikt werden in de basisanalyse, Indien mogelijk werd de standaardfout afgeleid van de standaardafwijking, op basis van de literatuur, Als dit niet mogelijk was, dan werd de standaardfout berekend door 20% van het gemiddelde te gebruiken,
Effectiviteit	
Relatieve effect op VOC	Parameters voor de effectiviteitsuitkomsten werden gemodelleerd met behulp van de bèta

Het percentage 'genezen' patiënten met succes van innestelen of die zich terug trekken voor de behandeling,	verdeling, waarbij de gemiddelde waarden gehanteerd was in de basisanalyse, Indien mogelijk werd de standaardfout uitgerekend met behulp van de standaardafwijking, Indien dit niet mogelijk was werd er gebruikt gemaakt van 20% van de gemiddelde waarde,
Risico op complicaties	
Maandelijkse incidentie van acute complicaties wanneer de patiënt geen VOC doormaakt, en in de algehele populatie, Maandelijkse risico op chronische complicaties wanneer de patiënt geen VOC doormaakt, en in de algehele populatie, Tevens het percentage patiënten met post-beroerte, Prevalentie van onvruchtbaarheid in de algehele populatie,	Maandelijkse incidentie of risico op complicaties werden gemodelleerd met behulp van de bèta verdeling, waarbij de gemiddelde waarde in de basisanalyse gebruikt werd, Indien mogelijk werd de standaardfout berekend met behulp van de standaardafwijking in de literatuur, Indien dit niet mogelijk is werd gebruik gemaakt van 20% van de gemiddelde waarde,
HR/OR voor patiënten bij wie een VOC optreedt voor acute en chronische complicaties, Verhoogd risico op onvruchtbaarheid als gevolg van de myeloablatie voorafgaand aan een stamcelbehandeling,	De risicoverhoging voor patiënten die een VOC doormaken voor het optreden van complicaties en het verhoogde risico op onvruchtbaarheid gerelateerd aan de behandeling werd gemodelleerd met een *log-normal* verdeling, waarbij de gemiddelde waarde gebruikt werden in de basisanalyse, De standaardfout was indien mogelijk afkomstig uit de literatuur, Indien dergelijke data niet beschikbaar was, werd de standaardfout gelijk gesteld aan 20% van de log van de gemiddelde waarde, die gebruikt werd is de basisanalyse,
Utiliteit	
Basisutiliteiten voor niet-gecompliceerde SCZ en 'genezen' SCZ, Disutiliteiten vanwege het falen van innestelen, onvruchtbaarheid, en acute of chronische complicaties,	Utiliteiten en disutiliteiten werden gemodelleerd met behulp van de bèta verdeling, waarbij de gemiddelde waarden gebruikt werden in de basisanalyse, De standaardfout werd, waar mogelijk, afgeleid van de standaardafwijking, maar indien dit niet kon werd er gebruikt gemaakt van een afwijking van 20% van het gemiddelde,
Kosten	
Behandeling gerelateerde kosten	
Transplantatie gerelateerde kosten voor exa-cel, Toedieningskosten voor best ondersteunende zorg, Bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie	Parameters met betrekking tot de kosten werden gemodelleerd met behulp van de gamma verdeling, waarbij de gemiddelde waarden gebruikt werden in de basisanalyse, De standaardfout werd aangenomen als 20% van de gemiddelde waarde,
Kosten van complicaties en andere aandoeningen	
Kosten voor de behandeling van acute of chronische complicaties, Kosten voor de behandeling van onvruchtbaarheid en bijwerkingen	
Overig	
Kosten voor het monitoren van de aandoening, Kosten voor de terminale zorg,	

Mortaliteit	
Direct mortaliteitsrisico gerelateerd aan de transplantatie (vanwege de transplantatie, en het falen van innestelen), Mortaliteitsrisico voor post-beroerte,	Mortaliteitsrisico's werden gemodelleerd door middel van de bèta verdeling, waarbij de gemiddelde waarde gehanteerd werd in de basisanalyse, Indien mogelijk werd de standaardfout afgenomen van de standaardafwijking in de literatuur, Als dat niet mogelijk was, werd er 20% van het gemiddelde gehanteerd,
Mortaliteit voor 'genezen' SCZ (aanpassing op basis van een HR ten opzichte van mortaliteit in de algehele populatie) Aanpassing van mortaliteit op basis van een HR voor patiënten die een VOC doormaken of een complicatie hebben ontwikkeld,	Parameters voor de HR werd gemodelleerd door middel van een log-normal verdeling, waarbij de gemiddelde waarden gehanteerd werden in de basisanalyse, Standaardfout werd geïnformeerd vanuit de standaardafwijking, Indien niet beschikbaar, werd 20% van het gemiddelde gehanteerd

Bijlage 3: Gemodelleerde complicatie-uitkomsten

Figuur B5. Ontwikkeling van vier chronische complicaties (chronische nierziekten, pulmonale hypertensie, cognitieve verslechtering en post-beroerte), per behandelarm gedurende de modelsimulatie



Figuur B6. Ontwikkeling van vier chronische complicaties (avasculaire necrose, hartfalen, sikkel retinopathie en levercomplicaties) per behandelarm gedurende de modelsimulatie