

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Casgevy (exagamglogen auto- temcel)

Utvärderad indikation

Casgevy är avsett för behandling av transfusionsberoende beta-thalassemi hos patienter i åldern 12 år och äldre för vilka hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är lämplig och ingen HLA-matchad besläktad donator av hematopoetiska stamceller är tillgänglig.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Katharina Schellhaus (medicinsk utredare) och Klara Hygstedt och Hannah Almqvist (hälsoekonomer).

Kliniska experter: Henric Lindqvist, specialistläkare och biträdande överläkare, ME Hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Vertex Pharmaceuticals AB

Datum för beslut om expediering av underlag: 2026-08-28

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Utvärderad patientgrupp	Patienter i åldern 12 år och äldre med transfusionsberoende beta-thalassemi (TDT) för vilka hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är lämplig och ingen HLA-matchad besläktad donator av hematopoetiska stamceller är tillgänglig.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer, i enlighet med företaget, att behandling med regelbundna blodtransfusioner i kombination med järnbindande läkemedel utgör det relevanta jämförelsealternativet till Casgevy. Detta mot bakgrund av att det överensstämmer med behandlingsrekommendationerna för TDT och stöds av TLV:s kliniska experts uttalande, samt att Casgevy är indicerat för patienter där ingen HLA-matchad besläktad donator av hematopoetiska stamceller är tillgänglig.
Relativ effekt och säkerhet	TLV bedömer att exa-cel vid behandling av transfusionsberoende beta-thalassemi (TDT) har bättre effekt än standardbehandling vad gäller behovet av regelbundna blodtransfusioner, där standardbehandling inkluderar regelbundna blodtransfusioner och järnbindande behandling. De pågående, enarmade studierna CLIMB-111 och CLIMB-131 visar att 98,2 procent av studiedeltagarna hade uppnått det primära effektmåttet, det vill säga hade blivit transfusionsoberoende vid brytdatumet 10 april 2025 efter behandling med exagamglogen autotemcel (exa-cel). Transfusionsoberoende definierades som ett genomsnittligt hemoglobinvärde på minst 9 g/dl utan erytrocyttransfusioner under minst 12 sammanhängande månader. Den indirekta jämförelsen visade att [---] procent av de viktade studiedeltagarna i CLIMB-111 var transfusionsoberoende i minst sex månader medan ingen i kontrollarmen från BELIEVE-studien var transfusionsoberoende i minst tre månader. TLV har identifierat flera osäkerheter. De kliniska studierna var enarmade och det saknas direkt jämförande studier mellan exa-cel och relevant jämförelsealternativ. I stället baseras bedömning av relativ effekt på en indirekt jämförelse. Indirekta jämförelser är behäftade med större osäkerhet, dock är det osannolikt att en TDT-patient skulle bli transfusionsoberoende utan intervention utöver standardbehandling med blodtransfusioner och järnbindande behandling. Ytterligare osäkerhet föreligger avseende om effekten håller i sig över tid eftersom långtidsdata utöver den tillgängliga uppföljningstiden på 45 månader (längsta tillgängliga uppföljningstid: 75,2 månader) saknas. TLV anser dock att risken för en avtagande effekt är låg mot bakgrund av att exa-cel baseras på CRISPR-Cas9-tekniken, ett slags molekylärt sax som klippa och redigera DNA på ett exakt ställe, och den höga andel korrekt förändrade gener som visades hos studiedeltagarna.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsnyttoanalys baserad på en markovmodell där genterapin Casgevy jämförs mot standardbehandling (livslånga blodtransfusioner och järnbindande behandling). Behandling med Casgevy består av en engångsdos. Den hälsoekonomiska modellen består av fyra hälsotillstånd: transfusionsberoende, reducering av transfusioner, transfusionsoberoende och död. TLV anser att företagets hälsoekonomiska modell kan användas som grund för den hälsoekonomiska analysen då hälsotillstånden fångar det som är typiskt för denna sjukdom. Med stöd av utlåtande från klinisk expert bedömer TLV att svenska patienter aktuella för behandling med Casgevy sannolikt är yngre än 21 år. I stället för ett grundscenario presenterar TLV två scenarioanalyser med olika startålder och antaganden om komplikationer, mortalitet och livskvalitet.
Modellering av klinisk Effekt	I den hälsoekonomiska analysen används data från studierna CLIMB-111 och CLIMB-131 för att avgöra vilket hälsotillstånd patienten hamnar i. Företaget antar att samtliga patienter uppnår det transfusionsoberoende tillståndet efter behandling med Casgevy. I detta tillstånd får patienterna inga fler blodtransfusioner eller järnbindande behandling. De antas även ha en risk för komplikationer och död samt en livskvalitet i linje med den hos normalbefolkningen i motsvarande ålder som patienterna i företagets analys (21 år). Patienterna antas därmed vara botade från sin sjukdom.

	Likt företaget utgår TLV:s scenarioanalyser från att patienter som fått behandling med Casgevy blir transfusionsoberoende, men utgår från datauttaget 10 april 2025 från studien CLIMB-131 som visar att 98,2 procent av patienterna har uppnått det primära effektmåttet. Vidare utför TLV känslighetsanalyser kring avtagande effekt då det föreligger viss osäkerhet kring varaktighet av effekten efter studietidens slut eftersom den maximala uppföljningstiden i CLIMB-studierna är kort i förhållande till modellens tidshorisont.
Hälsorelaterad livskvalitet	Företaget baserar hälsorelaterad livskvalitet i modellen på en vinjettstudie där hälsotillstånd kopplade till behandling med botande terapier värderats med time trade off-metoden. Livskvaliteten i det transfusionsoberoende tillståndet i studien översteg den svenska normalbefolkningens livskvalitet. Företaget har därför justerat ned dessa värden i enlighet med värden från Burström et al. (2001) och antar att patienter som blivit botade efter behandling med Casgevy har samma livskvalitet som normalbefolkningen i motsvarande ålder. TLV utgår från samma tillståndsspecifika livskvalitetsvikter som företaget för en patientpopulation på 12 år men antar att en patientpopulation på 21 år, som har uppnått transfusionsoberoende efter behandling med Casgevy, har något lägre livskvalitet än normalbefolkningen.
Viktigaste kostnaderna	De viktigaste kostnadsposterna i modellen utgörs av kostnaden för behandling med Casgevy samt kostnader för blodtransfusioner och järnbindande läkemedel.
Osäkerheter i hälso-ekonomiska analysen	TLV har identifierat flera osäkerheter kopplade till antaganden i den hälsoekonomiska analysen. Dessa rör främst företags antaganden om behandlingseffektens varaktighet samt osäkerheter kopplade till kostnader för blodtransfusioner och järnbindande läkemedel. TLV:s känslighetsanalyser visar att justeringar i antaganden om effektens varaktighet har stor inverkan på resultatet. Antaganden om blodtransfusioner och järnbindande läkemedel har en mindre, men ändå märkbar, påverkan på resultatet. Det finns även viss modellteknisk osäkerhet kopplad till antagandet om en yngre startålder än 21 år.
Resultat av TLV:s hälso-ekonomiska analyser	I TLV:s två scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till mellan cirka 800 000 och 950 000 kronor. Detta under förutsättningen att effekten av Casgevy, avseende transfusionsoberoende, kvarstår under hela modellens tidshorisont.

Innehåll

1	Transfusionsberoende beta-thalassemi.....	1
2	Läkemedlet.....	2
2.1	Indikation.....	2
2.2	Verkningsmekanism.....	2
2.3	Dosering/administrering	3
3	Aktuella behandlingsrekommendationer	4
4	Jämförelsealternativ	7
5	Relativ klinisk effekt och säkerhet.....	7
5.1	Kliniska studier	7
5.2	Indirekt jämförelse mellan exa-cel och standardbehandling.....	12
6	Hälsoekonomi	16
6.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	16
6.2	Effektmått	17
6.3	Kostnader	21
6.4	Sammanställning av justeringar	25
7	Resultat av hälsoekonomisk analys	27
7.1	Företagets grundscenario.....	27
7.2	TLV:s scenarioanalyser.....	28
7.3	Samlad bedömning av resultaten	30
8	Referenser.....	31

1 Transfusionsberoende beta-thalassemi

Om inte annat anges är den nedanstående medicinska sammanfattningen hämtad från och anpassad efter Socialstyrelsens kunskapsdatabas [1].

Thalassemi är ett samlingsnamn för flera ärftliga sjukdomar där proteinet hemoglobin (Hb) bildas på ett felaktigt sätt. Hemoglobin ger de röda blodkropparna (erytrocyterna) deras färg och transporterar syre till kroppens olika vävnader. Sjukdomen leder till brist på hemoglobin som i sin tur ger blodbrist (anemi).

Hemoglobin är uppbyggt av fyra proteinkedjor. Under fostertiden består det fetala hemoglobinet (HbF) av två alfaglobinkedjor och två gammaglobinkedjor. Under barnets första sex till tolv levnadsmånader ersätts gammaglobinkedjorna av två betaglobinkedjor, och adult hemoglobin (HbA) bildas. Vid beta-thalassemi påverkar en genetisk mutation produktionen av betaglobin-kedjor vilket leder till ett relativt överskott av alfakedjor som uppstår när färre betaglobinkedjor bildas. Överskottet leder till att det bildas olösliga utfällningar av alfakedjor. Utfällningarna skadar den röda blodkroppens cellmembran och orsakar cellförstöring (hemolys) som gör att de röda blodkropparna får en kortare livslängd. Dessutom är produktionen av blodkroppar i benmärgen störd. Det gör att en stor andel av de celler som utgör förstadiet till röda blodkroppar aldrig utvecklas till mogna celler (ineffektiv erytropoes).

Beta-thalassemi nedärvs autosomt recessivt. Detta innebär att patienterna har fått muterade gener från båda föräldrarna. Symtomen vid thalassemi varierar från lindriga till svåra. Vid den svårare formen av beta-thalassemi, så kallad transfusionsberoende beta-thalassemi (TDT), är patienter i behov av regelbundna blodtransfusioner. Det är de kliniska symtomen och inte Hb-värdet som avgör vilka patienter som behöver regelbundna transfusioner [2].

Patienter med TDT utvecklar förstörad lever och mjälte samt vidgade benmärgsutrymmen i skelettet. Detta beror på att kroppen försöker kompensera blodbristen genom ökad produktion av röda blodkroppar. Hos dessa patienter sker produktionen inte bara i benmärgen utan även i lever och mjälte, där blod normalt sett inte bildas. Den ökade produktionen av röda blodkroppar leder till en större blodvolym som behöver pumpas runt av hjärtat samtidigt som det låga blodvärdet innebär en sämre syresättning. Detta kan leda till hjärtsvikt och kan bli livshotande. Ytterligare konsekvenser är skelettskörhet med kraftigt ökad risk för benbrott, vidgningen av överkäksbenet som påverkar ansiktsformen och ansamlingar av blodkroppsproducerande celler som kan utvecklas i bröstkorgen. Personer med beta-thalassemi har också ett ökat upptag av järn från mag-tarmkanalen vilket leder till ett järnöverskott som kan skada olika organ i kroppen.

Symtomen vid TDT visar sig oftast under det första levnadsåret i samband med att barnets HbF skiftar till HbA. Anemin som då uppstår leder till blekhet och trötthet. Utöver symtom som redan beskrivs ovan, är barnens tillväxt hämmad och den motoriska och kognitiva utvecklingen kan vara försenad, men återhämtar sig vid korrekt behandling av sjukdomen. Utan blodtransfusioner dör de flesta med sjukdomen vid två till tre års ålder till följd av anemi och hjärtsvikt.

Med regelbundna transfusioner av röda blodkroppar går det att undvika de flesta av symtomen som orsakas av anemi. Transfusionerna ger dock ett överskott av järn som kroppen inte kan utsöndra vilket leder till skador på olika organ. Om järnöverskottet inte behandlas utvecklas ofta livshotande hjärtsvikt och andra komplikationer vid tio till 15 års ålder. De hormonutsöndrande körtlarna påverkas också av järnöverskottet, vilket kan leda till diabetes, underfunktion av sköldkörteln, brist på tillväxthormon samt försenad pubertet. Muskelkramper kan uppstå som följd av nedsatt produktion av parathormon i bisköldkörtlarna.

Patienter med TDT har ökad risk för infektioner. Infektioner är den största orsaken till mortalitet hos thalassemipatienter i svensk klinisk praxis, då effektiv järnbindande behandling i allt högre grad minskar morbiditet och mortalitet kopplade till järninlagring [3].

Det finns idag inga säkra uppgifter om hur många personer i Sverige som har thalassemi. Enligt Socialstyrelsen finns det cirka 100 personer med den svåra formen av beta-thalassemi som kräver blodtransfusioner.

2 Läkemedlet

Casgevy innehåller den aktiva substansen exagamglogen-autotemcel (exa-cel). Läkemedlet har fått villkorat godkännande i EU den 9 februari 2024 enligt den centrala proceduren. Villkorat godkännande för försäljning innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för långtidseffekt och -säkerhet för detta läkemedel.

Casgevy beviljades klassificering som prioriterade läkemedel, PRIME, den 22 april 2021 för indikationen behandling av transfusionsberoende beta-thalassemi. PRIME-klassificeringen innebär att läkemedlet är avsett för sjukdomar som saknar tillfredsställande behandlingar och som har uppvisat lovande inledande resultat. För dessa läkemedel tillhandahåller EMA extra regleringsstöd såsom vetenskaplig rådgivning.

Casgevy blev utsedd som "orphan medicinal product" (EU/3/19/2210) den 17 oktober 2019 för indikationen behandling av beta-thalassemi intermedia och major vilket innebär marknadsexklusivitet under cirka tio år.

2.1 Indikation

Läkemedlet Casgevy är godkänt för behandling av beta-thalassemi och sicklecellsjukdom. Denna hälsoekonomiska utvärdering fokuserar enbart på indikationen beta-thalassemi med följande godkända indikationstext:

Casgevy är avsett för behandling av transfusionsberoende beta-thalassemi hos patienter i åldern 12 år och äldre för vilka hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är lämplig och ingen HLA-matchad besläktad donator av hematopoetiska stamceller är tillgänglig.

2.2 Verkningsmekanism

Casgevy är en genterapi som använder patientens egna blodbildande stamceller som redigeras utanför kroppen med CRISPR/Cas9-teknik, en genredigeringsteknik som fungerar som en molekylär sax för att klippa och redigera DNA på ett exakt ställe. De genmodifierade cellerna förs tillbaka till patienten där de delar sig och producerar nya blodceller som bär genmodifieringen. Läkemedlet ges som en engångsbehandling.

Vid behandling med Casgevy görs ett exakt dubbelsträngsbrott i DNA vid det ställe där GATA1-transkriptionsfaktorn binder i en specifik del av BCL11A-genen. BCL11A och GATA1 är gener som kodar för transkriptionsfaktorer, proteiner som styr om andra gener slås på eller av och kan reglera produktion av fetal- och vuxenhemoglobin. Dubbelsträngsbrottet vid behandling med Casgevy leder till att GATA1 inte längre kan binda till det specifika stället på BCL11A-genen, och genen uttrycks i mindre mängd.

Som en följd av att BCL11A-uttrycket minskar ökar produktionen av gammaglobin och det fetala hemoglobinet, HbF, i de röda blodkropparna. Den ökade produktionen av gammaglobin återställer balansen mellan alfa-globin och icke-alfa-globin. Därmed minskar den ineffektiva bildningen av röda blodkroppar och nedbrytningen av de röda blodkropparna och halten av totalt hemoglobin ökar.

2.3 Dosering/administrering

Casgevy är avsett för autolog användning, det vill säga patientens egna celler används för tillverkning av läkemedlet [4].

Behandlingen består av en engångsdos som innehåller dispersion av levande CD34⁺-celler (blodbildande stamceller) i en eller flera injektionsflaskor. Den lägsta rekommenderade dosen av Casgevy är 3×10^6 CD34⁺-celler/kg kroppsvikt.

Mobilisering och aferes¹

Patienterna måste först genomgå mobilisering² av hematopoetiska CD34⁺-stam- och progenitorceller följt av aferes för att isolera CD34⁺-cellerna för tillverkning av läkemedlet.

Ett totalt cellskörds mål på minst 20×10^6 CD34⁺-celler/kg rekommenderas för läkemedelstillverkning. Dessutom måste minst 2×10^6 CD34⁺-celler/kg sköras för att ha omodifierade räddningsceller i reserv. Cellskörd för läkemedelstillverkning ska utföras två dagar i följd per cykel, om patienten tolererar det. Vid behov kan en tredje dag av cellskörd läggas till för att erhålla räddningsceller att ha i reserv.

Om den minsta dosen av Casgevy inte uppnås efter inledande läkemedelstillverkning, måste patienten genomgå ytterligare cykler av mobilisering och aferes för att fler celler ska erhållas för ytterligare läkemedelstillverkning. Det måste gå minst 14 dagar mellan varje mobiliserings- och aferescykel.

Reservskörden på $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg av omodifierade räddningsceller måste sköras från patienten och kryokonserveras³ före myeloablativ konditionering⁴ och infusion av Casgevy.

De omodifierade cellerna kan behövas för räddningsbehandling under något av följande förhållanden: nedsatt kvalitet på Casgevy efter start av myeloablativ konditionering och före infusion av Casgevy; funktionssvikt hos neutrofiltransplantat; transplantatförlust efter infusion av Casgevy.

Före aferes rekommenderas att patienterna får erytrocyttransfusioner med målet att bibehålla en koncentration av totalt hemoglobin (Hb) på minst 11 g/dl.

Förbehandling (konditionering)

Fullständig myeloablativ konditionering måste administreras före infusionen av Casgevy. Konditioneringen får inte påbörjas förrän hela uppsättningen av injektionsflaskor för den fullständiga dosen av Casgevy har mottagits på den auktoriserade behandlingskliniken samt tillgänglighet av reservuppsättningen av omodifierade CD34⁺-celler har bekräftats.

Det rekommenderas att patienterna bibehåller en koncentration av totalt Hb på minst 11 g/dl under 60 dagar före den myeloablativa konditioneringen. Järnbindande behandling måste avbrytas minst sju dagar före den myeloablativa konditioneringen.

Administreringssätt

Casgevy måste administreras mellan minst 48 timmar och högst sju dagar efter den sista dosen myeloablativ konditionering. Casgevy administreras som intravenös bolus via en central venkateter.

¹ Aferes är en medicinsk blodreningsprocess där blod leds genom en maskin som separerar blodet i dess beståndsdelar och som används bland annat för att samla in stamceller.

² Mobilisering av stamceller betyder att får ut stamceller från benmärgen till blodet så att de kan samlas in.

³ Kryokonservering innebär att man fryser ner biologiskt material – som celler, vävnader eller organ – till extremt låga temperaturer för att spara till exempel stamceller inför framtida behandlingar.

⁴ Myeloablativ konditionering är en intensiv förbehandling med höga doser cytostatika och/eller strålbehandling som används för att eliminera hematopoetiska celler i benmärgen inför en stamcellstransplantation.

Efter administrering av Casgevy

Efter infusionen av Casgevy måste standardrutinerna för övervakning och handläggning av patienter efter HSCT följas, inklusive övervakning av fullständig blodstatus och behov av transfusion. Blodprodukter som behövs inom de första tre månaderna efter Casgevyinfusionen måste bestrålas.

Det kan bli nödvändigt att starta om den järnbindande behandlingen efter Casgevyinfusionen. Icke-myelosuppressiva järnbindande läkemedel ska undvikas under minst tre månader och myelosuppressiva järnbindande läkemedel under minst sex månader efter Casgevyinfusionen. När så är lämpligt kan venesektion (flebotomi) användas i stället för järnbindande behandling.

3 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns svenska behandlingsriktlinjer för barn och ungdomar med talassemi, publicerade 2024 [2], samt nationella behandlingsrekommendationer för vuxna patienter med talassemi, publicerade 2019 [3].

TLV:s kliniska expert uppger att tidig diagnostik och behandling med blodtransfusioner och järnbindande behandling är viktigt för att minska risken respektive reducera skador på olika organ. En tidig diagnostik är även viktigt för att kunna förhindra den tillväxthämning, skelettskörhet och infektionskänslighet som annars uppkommer redan under första levnadsåret [1].

Blodtransfusion

Regelbundna blodtransfusioner av röda blodkroppar är avgörande för överlevnaden av TDT-patienter. Transfusionsbehovet varierar dock mellan patienter beroende på anemi- och sjukdomsgrad, behandling av järninlagring, splenomegali (förstorad mjälte) och patienters kroppsvolym. Syften med blodtransfusionsbehandling är god livskvalitet utan anemisymptom samt hämning av benmärgsexpansion (benmärgen växer och tar större plats än normalt), extramedullär erytropoes (produktion av röda blodkroppar utanför benmärgen) och det ökade järnupptaget från magtarmkanalen.

Målet med transfusionerna för vuxna är att hålla hemoglobinvärden över 105 g/L, respektive över 95–105 g/L före transfusion. Enligt behandlingsriktlinjerna behöver de flesta vuxna patienter transfusion varannan till var tredje vecka (enligt TLV:s kliniska expert varannan till var fjärde vecka) med två till tre enheter erytrocytkoncentrat. Bra följsamhet är avgörande för att behålla ett stabilt hemoglobinvärde [3].

Målsättningen med blodtransfusionsbehandlingen för barn är att uppnå ett genomsnittligt hemoglobinvärde på 115–120 g/L, samt inte under 95–100 g/L före transfusion. Transfusion ges oftast varannan till var fjärde vecka med 7,5–15 ml/kg givet på två till tre timmar [2].

Järnbindande läkemedel (keleringsbehandling)

Alla patienter med TDT som får blodtransfusioner behöver även behandlas med läkemedel som ökar utsöndringen av järn genom kelatbindning. Behandlingen ska startas efter tio till 15 blodtransfusioner eller då ferritinvärdet i blodet överstiger 1000 ng/ml. Ferritin speglar järnförråden i kroppen och kan därför användas som mått på ansamlingen av järn i kroppen [1]. Obehandlat ger hemokromatos (överdrivet järnupptag och därmed ökad järninlagring i kroppen) en kraftigt ökad mortalitet. Behandling med järnbindande läkemedel minskar risken för organskador och ger betydande förbättring avseende morbiditet och mortalitet [3]. Överbehandling kan däremot ge långsamt progredierande biverkningar som kan orsaka bestående skador såsom syn- och hörselskador [1, 3].

Inom förmånerna finns det järnbindande läkemedel med de aktiva substanserna deferoxamin, deferipron eller deferasirox.

Deferoxamin (Desferal) ges intravenöst eller subkutant med hjälp av en pump via en slang placerad i underhudsfattet [3]. Enligt TLV:s kliniska expert ges deferoxamin i individuellt anpassade behandlingsscheman men vanligen som subkutan infusion över natten tre till fem gånger i veckan (fem till sju gånger enligt behandlingsrekommendationerna, dock är detta oftast för påfrestande enligt TLV:s kliniska expert). Enstaka patienter kan ha behov av mindre frekventa behandlingar medan andra har behov av infusion nästan varje natt eller behöver byta till kontinuerlig intravenös infusion över flera dygn. Infusionsvätskan bereds ex-tempore via apoteket eller blandas av patienten själv och ges i olika form av pumpar för att säkerställa infusionshastighet.

Andra järnbindande läkemedel finns i tablettform: deferipron (Ferriprox) ges per oralt tre gånger om dagen och deferasirox (Exjade) ges per oralt en gång om dagen [1].

De tre olika järnbindande preparaten skiljer sig i flera egenskaper, så som olika administrationsform, biverkningar, halveringstid samt olika effekt på lever- respektive hjärtinlagring. Kombinationsbehandling med flera preparat kan övervägas bland annat om monoterapi inte lyckas uppnå målet, patienten får biverkningar av ökande dosering av ett preparat eller vid situationer där snabbare behandling och optimering av järninlagringen önskas, till exempel inför en planerad graviditet, tidigare supoptimal behandling eller inför allogen stamcellstransplantation. Mest erfarenhet finns det av kombinationen deferoxamin och deferipron men idag finns studier på alla tänkbara kombinationer [3].

Enligt TLV:s kliniska expert är deferoxamin det mest använda preparatet i svensk klinisk praxis. Oftast ges deferoxamin i kombination med deferasirox och i mindre utsträckning som monoterapi eller i kombination med deferipron.

Effekten av behandlingen måste utvärderas kontinuerligt genom att mäta ferritinvärdet i blodet samt genom att bedöma ansamlingen av järn i framförallt levern och hjärtat. Ansamling av järn i lever och hjärta kan mätas med magnetkameraundersökning eller genom provtagning (biopsi) från levern [1]. För patienter med TDT är det önskvärt att järnkonzentrationen i levern (Liver Iron Concentration, LIC) understiger tre till sju mg/g levervävnad, medan LIC över sju mg/g levervävnad medför risk för organpåverkan och LIC över 15 mg/g levervävnad innebär allvarlig risk för lever- och hjärtskador [2, 3]. För att bedöma järninlagring i hjärtat mäts T2*-värdet med magnetkameraundersökning. T2*-värdet är en tidskonstant som återspeglar hur snabbt vävnadens magnetiska signal avtar efter en excitationspuls. Ett T2*-värde över 20 millisekunder anses som normalt, medan ett värde under tio millisekunder visar på en allvarlig risk för hjärtpåverkan [2, 3]. S-Ferritinvärdet tolkas i relation till patientens MR undersökning, oftast är 500–1000 mikrogram per liter optimalt [3].

Innan behandling med transfusioner och läkemedel som minskar järnöverskott infördes, överlevde personer med thalassemi sällan mer än tio till femton år. Med tillgång till nya läkemedel och ökad klinisk erfarenhet har prognosen idag förbättrats avsevärt, och därmed också den förväntade livslängden.

Hematopoetisk stamcellstransplantation (benmärgstransplantation, HSCT)

Allogen (cellerna kommer från en donator) HSCT är idag den enda botande behandlingen för patienter med TDT.

Blodkroppar bildas från blodstamceller i benmärgen inuti kroppens ben. Stamcellerna utvecklas sedan till röda blodkroppar (erytrocyter), vita blodkroppar (leukocyter) och blodplättar (trombocyter). Blodstamceller finns framför allt i benmärgen men också rikligt i blodet i navelsträngen och moderkakan. Med en stamcellstransplantation finns möjlighet för en sjuk person att få blodstamceller från någon annan, förutsatt att det finns en donator vars vävnadstyp passar ihop med mottagarens [1].

Beslut om behandling med allogen HSCT tas efter noggrann analys av olika faktorer så som val av patient, donator, konditioneringsregim och posttransplantationsuppföljning.

Förberedelser, eftervård och de stora risker behandlingen innebär gör transplantationen till en krävande procedur. För att den ska ge ett bra resultat ska personen som tar emot benmärgen vara så infektionsfri som möjligt och i så god kondition som möjligt. Behandling med cytostatika behövs före transplantationen för att de egna, sjuka cellerna inte ska stöta bort de nya stamcellerna. Blodstamcellerna ges sedan som dropp direkt i ett blodkärl och letar själva upp mörgrummen hos mottagaren, där de växer till. Det tar sedan cirka två år innan det nya immunsystemet fungerar normalt. För att förhindra infektioner och undvika en avstötningsreaktion från de nya cellerna ges antibiotika och immunhämmande läkemedel under flera månader efter transplantationen [1].

Bästa transplantationsresultaten nås under barndomen där komplikationer är betydligt färre än i vuxen ålder. Riskfaktorer som kan leda till ökad mortalitet, avstötning av transplantat och andra komplikationer inkluderar hepatomegali (förstorad lever), leverfibros och icke adekvat behandlad järninlagring. Barn som saknar dessa riskfaktorer har en sjukdomsfri överlevnad på 91 procent och en transplantationsrelaterad mortalitet på åtta procent att jämföra med barn som har alla de tre riskfaktorerna där sjukdomsfri överlevnad och mortalitet är 58 procent respektive 19 procent. HSCT skall därför med fördel erbjudas tidigt under barndomen hos en välbehandlad patient. Hos vuxna patienter kan HSCT övervägas upp till 30 års åldern om det rör sig om en välbehandlad och organfrisk patient med tillgänglig syskondonator eller fullmatchad icke besläktad donator. Den bäst lämpade donatorn för en framgångsrik transplantation är ett HLA-matchat syskon. Många transplantationscentra kan acceptera en icke-besläktad HLA-matchad donator eller donator med en minor (liten) HLA-mismatch (inkompatibilitet). Val av cytostatika behöver anpassas till patientens riskfaktorer såsom eventuell leverskada och ålder. Noggrann och långdragen uppföljning efter transplantationen behövs [3].

Enligt TLV:s kliniska expert påverkar faktorer såsom ålder, järninlagring och andra relaterade komplikationer transplantationsutfallet negativt och ökar risken för rejektion (avstötning), graft-vs-host-disease (GvHD) och mortalitet.

HSCT är således lämpligt för patienter med avancerad talassemi, i första hand TDT-patienter, som är yngre än 16 år, som har skött sin medicinering väl sedan tidig ålder och som har en HLA-matchad syskondonator. Den optimala åldern för transplantation är de tidiga skolåren (fem till sju år) enligt TLV:s kliniska expert, och snittåldern i svensk klinisk praxis ligger sannolikt kring tio till tolv år mot bakgrund av att enstaka patienter som transplanteras i sena tonår eller tidig vuxenålder lyfter snittåldern. Enligt expertens kunskap har inga vuxna patienter med talassemi genomgått transplantation under åtminstone de senaste fem åren.

Efter HSCT finns vanligen ett fortsatt behov av järnbindande behandling för att korrigera järnöverskott. Vid denna situation inleds behandlingen vanligtvis med regelbunden venesection (flebotomi) om 5 ml/kg (2–3 ml/kg vid det första tillfället) varannan till var fjärde vecka, vid ett hemoglobinvärde som kontinuerligt överstiger 95 g/L. Vid fortsatt förhöjda ferritinvärden ett år efter flebotomistart tilläggs järnbindande läkemedel, förslagsvis deferasirox i lågdos [2].

Annan behandling

TLV:s kliniska expert anger att hydroxikarbamid kan användas i syftet att inducera en viss andel fetalt Hemoglobin (HbF) som kan medföra viss förbättring i erytrocyutmognad och överlevnad med minskade transfusionsvolymmer som följd. Experten anger dock även att det är få TDT-patienter som behandlas med hydroxikarbamid i svensk klinisk praxis. I behandlingsrekommendationerna nämns också att behandling med hydroxikarbamid kan öka HbF hos en liten subgrupp av patienter med NTDT (icke-transfusionsberoende talassemi) men att bra studier saknas och användningen av hydroxikarbamid vid talassemi är ifrågasatt av många experter [3]. TLV:s kliniska expert hänvisar till att det även finns rapporterade fall i litteraturen

där lenalidomid eller talidomid använts för att uppnå samma effekt men det är sannolikt endast enstaka patienter i Sverige som står på detta regelbundet enligt experten.

Alla patienter med TDT har splenomegali som en manifestation av extramedullär erythropoes. Komplikationer av splenomegali inkluderar bland annat smärta och hypersplenism. Enligt TLV:s kliniska expert har splenektomi (en kirurgisk operation där mjälten tas bort) historiskt varit ett sätt att minska transfusionsbehovet eller hålla patienten från ett regelbundet behov av transfusionsbehandling. Splenektomi medför dock komplikationer i form av ökad hemolys (röda blodkroppar faller sönder för snabbt), trombosbenägenhet och infektionsrisk varför det på senare år är få patienter som fick sin mjälte avlägsnad enligt TLV:s kliniska expert. Ungefär en fjärdedel av TDT-patienter i Stockholm är splenektomerad och majoriteten av dessa har fått mjälte borttagen innan flytt till Sverige enligt TLV:s kliniska expert.

4 Jämförelsealternativ

Företaget anger att regelbundna blodtransfusioner i kombination med järnbindande läkemedel utgör relevant jämförelsealternativ till behandling med Casgevy. Företaget motiverar detta mot bakgrund av att Casgevy är indicerat för patienter för vilka ingen HLA-matchad besläktad donator av hematopoetiska stamceller är tillgänglig samt mot bakgrund att det inte finns andra läkemedel för behandling av TDT som ingår i läkemedelsförmånerna eller som rekommenderas av NT-rådet.

TLV:s diskussion

Casgevy är indicerat för patienter med TDT vilket innebär att patienter är i behov av regelbundna blodtransfusioner. Enligt behandlingsrekommendationer är patienter som genomgår regelbundna blodtransfusioner även i behov av behandling med järnbindande läkemedel.

Järnbindande behandling är individanpassad. Det finns tre olika preparat inom läkemedelsförmånerna, deferoxamin, deferasirox och deferipron som skiljer sig avsevärt bland annat avseende beredningsform, effekt och biverkningar. Både monoterapi och kombinationsbehandling med flera läkemedel används i svensk klinisk praxis. TLV anser att en viktad korg av järnbindande läkemedel snarare än ett enskilt järnbindande läkemedel utgör en del av det relevanta jämförelsealternativet. Detta eftersom balansen mellan effekt och biverkningar/komplikationer behöver hittas individuellt för varje patient.

Vidare är Casgevy indicerat för patienter för vilka HSCT är lämplig och ingen HLA-matchad besläktad donator av hematopoetiska stamceller är tillgänglig. Detta innebär att HSCT inte kan utgöra det relevanta jämförelsealternativet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i enlighet med företaget, att behandling med regelbundna blodtransfusioner i kombination med järnbindande läkemedel utgör relevant jämförelsealternativ till Casgevy. Detta mot bakgrund av att det överensstämmer med behandlingsrekommendationerna för TDT och stöds av TLV:s kliniska experts uttalande, samt att Casgevy är indicerat för patienter där ingen HLA-matchad besläktad donator av hematopoetiska stamceller är tillgänglig.

5 Relativ klinisk effekt och säkerhet

5.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet av exagamglogen-autotemcel (exa-cel) hos patienter med TDT har studerats i den pågående, fas I/II/III, multicenterstudie CLIMB-111 samt dess uppföljningsstudie CLIMB-131 [5].

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studiepopulation	Utfall
CLIMB-111 (NCT03655678) Locatelli m.fl. (2024) [5] Vertex Pharmaceuticals Data on file [6]	Multicenter, öppen, enarmad. Engångsdos exa-cel. Median dos 7,5 x 10 ⁶ CD34+ celler per kg (3*10 ⁶ -19,7*10 ⁶).	Inget	59 (varav 56 behandlades med exa-cel) patienter mellan 12 och 35 år med bekräftad TDT, definierat som minst 100 ml/kg/år eller minst tio enheter erytrocyter/år under två år före screening.	Pågående studie. Vid brytdatumet 10 april 2025 hade 55 av 56 studiedeltagare uppnått det primära effektmåttet transfusionsoberoende, definierat som genomsnittligt hemoglobinvärde på minst 9 g/dl utan erytrocyttransfusioner under minst 12 sammanhängande månader (T112)
CLIMB-131 (NCT04208529) Locatelli m.fl. (2024) [5] Vertex Pharmaceuticals Data on file [6]	Uppföljningsstudie till CLIMB-111	Inget	Patienter som avslutat deltagande i CLIMB-111 eller CLIMB-121 (svår sickelcellsjukdom).	Pågående. Patienter som följdes 2 år i CLIMB-111 och CLIMB-121 följes ytterligare 13 år i CLIMB-131. Preliminära resultat visar att effekten är ihållande. Genomsnittlig transfusionsberoende tid var [--] månader ([-----] månader) vid brytdatumet 10 april 2025.

Metod

CLIMB-111 är en pågående, enarmad, öppen fas I/II/III studie med syfte att utvärdera effekten av exa-cel hos patienter mellan tolv och 35 år med bekräftad transfusionsberoende beta-thalassemi, definierat som minst 100 ml/kg/år eller minst tio enheter erytrocyter/år under två år före screening. Inklusionskriterium är bland annat att patienten är lämplig för autolog HSCT och att det saknas en HLA-matchad besläktad donator. I studien mobiliseras patienternas CD34+ hematopoetiska stamceller med granulocytkolonistimulerande faktor G-CSF och plerixafor, följd av aferes. Patienterna erhåller myeloablativ konditionering med farmakokinetiskt dosjusterad busulfan i fyra dagar. Exa-cel ges som intravenös infusion 48 timmar till sju dagar efter avslutad busulfanbehandling.

Det primära effektmåttet är transfusionsoberoende, definierat som genomsnittligt hemoglobinvärde på minst 9 g/dl utan erytrocyttransfusioner under minst tolv sammanhängande månader. Ett sekundärt effektmått är ett genomsnittligt hemoglobinvärde på minst 9 g/dl utan transfusioner under minst sex månader. Utvärdering av dessa effektmått påbörjas 60 dagar efter sista blodtransfusion vilket innebär att minst 16 månaders uppföljningstid krävs för att en studiedeltagare ska kunna uppnå dessa effektmått. Ytterligare sekundära effektmått är transfusionsberoende tid, totala och fetala hemoglobinnivåer, reduktion av behovet av blodtransfusioner, andelen redigerade alleler i perifert blod och benmärgsceller, förändring avseende järnstatus, mätning av ineffektiv erytropoes och förändring avseende patientrapporterade utfall. Utfallsmått avseende säkerhet omfattade bland annat bedömning av neutrofil och trombocytengraftment. Efter två års uppföljning i CLIMB-111 får studiedeltagare möjlighet att bli inkluderade i förlängningsstudien CLIMB-131 som följer patienterna ytterligare 13 år.

Resultat

CLIMB-111 och CLIMB-131 är pågående studier. Delresultat från januari 2023 är publicerade [5], TLV använder dock opublicerade data⁵ med brytdatumet 10 april 2025 som företaget har kommit in med om inte annat anges [6].

I CLIMB-111 studien ingår 59 TDT-patienter (safety analysis set) varav 56 behandlades med exa-cel (full analysis set). Medelålder vid baslinjen var 21,2 (SD 6,5) år. Andel under 18 år var 35,7 procent. 62,5 procent av studiedeltagarna har genotyp beta[0]/beta[0] eller liknande [6]. Årlig transfusionsvolym vid baslinjen var 201 [48,3–330,9] ml/kg i median[5] och 37 (SD 12) enheter historiskt behov av röda blodkroppstransfusioner per år. Total hemoglobinkoncentration vid baslinjen var 10,4 (SD 1,9) g/dL [6]. Genomsnittlig uppföljningstid var 45 (16,0–75,2) månader den 10 april 2025.

Vid brytdatumet 10 april 2025 hade 56 patienter minst 16 månaders uppföljningstid och ingick i den primära effektanalysen [6]. Av dessa nådde 55 (98,2 procent; 95 % KI: 90–100 %) transfusionsoberoende under minst 12 månader med ett genomsnittligt hemoglobinvärde på minst 9 g/dl (TI12). Två av dessa patienter nådde det primära effektmåttet först i uppföljningsstudien CLIMB-131. Samtliga patienter som uppnådde det primära effektmåttet förblev transfusionsfria under hela uppföljningen. [-----]

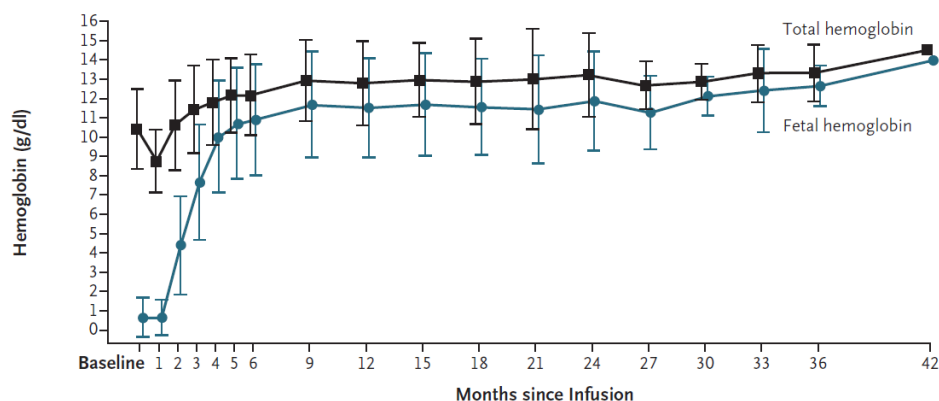
[-----]Genomsnittlig transfusionsoberoende tid var 41,4 (13–72,3) månader vid brytdatumet 10 april 2025 (se Figur 1).

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 1 Transfusionsstatus efter exa-cel infusion. Källa: Vertex Pharmaceuticals Data on file [6]

Det genomsnittliga totala hemoglobinvärdet var [-----] g/dL efter tre månader respektive [-----] g/dL efter sex månader och var stabil över tid. HbF ökade från [-----] g/dL vid baslinjen till [-----] g/dL vid månad tre. Ökning av totalt hemoglobin och fetalt hemoglobin var bestående; majoriteten av hemoglobin utgjordes av fetalt hemoglobin (Figur 2).

⁵ En del av dessa data publicerades i ett sent skede av TLV:s hälsoekonomiska utredning i Sheth m.fl. (2026) "Correction of Ineffective Erythropoiesis and Normalization of Iron Homeostasis After Exagamdlogene Autotemcel in Transfusiondependent beta-thalassemia." *Am J Hematol*.



No. of Patients

Total hemoglobin	51	52	50	47	48	45	45	44	43	38	30	24	15	10	6	4	2	1
Fetal hemoglobin	51	52	49	46	48	43	45	43	42	35	27	23	15	10	6	4	2	1

Figur 2 Genomsnittliga totala och fetala hemoglobinvärden. Källa: Locatelli m.fl. [5] (brytdatum januari 2023)

Hos samtliga patienter var den genomsnittliga andelen redigerade BCL11A-alleler i blodet stabil och bibehölls generellt på eller över 64 procent från månad två och under hela uppföljnings-tiden (Figur 3). Av BCL11A-allelererna i CD34+-celler i benmärgen var i genomsnitt 78,0 ($\pm 11,6$) procent redigerade vid månad sex (den första utvärderingstidpunkten), och denna nivå förblev stabil under den fortsatta uppföljningen (Figur 4) [5].

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 of-fentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 3 Individuell andel redigerade alleler i perifera blodceller. Källa: Vertex Pharmaceuticals Data on file [6]

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 of-fentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 4 Individuell andel redigerade alleler i CD34+ benmärgsceller. Källa: Vertex Pharmaceuticals Data on file [6]

Patientrapporterade utfall visade kliniskt betydande förbättringar i livskvalitet.

Samtliga 56 patienter erhöll järnbindande behandling efter infusion av exa-cel, antingen en-bart som järnbindande läkemedel (30,4 procent), enbart flebotomi (33,9 procent) eller en

kombination av båda (35,7 procent). Mediantiden från behandling med exa-cel till återinsättning av järnbindande läkemedel respektive flebotomi var 6,6 (2,0–30,1) månader respektive 9,4 (2,9–37,0) månader. Efter de förväntade initiala ökningarna i samband med förberedelse inför och genomförande av stamcellstransplantation minskade medianvärdena för serumferritin och leverjärnvärde (LIC) successivt från [-----] mikrogram/L vid baslinjen till [-----] mikrogram/L, respektive från 3,6 (1,2 – 14,8) mg/g vid baslinjen till [-----] mg/g vid månad 48. Totalt 38 av 56 patienter (67,9 procent) avslutade järnbindande behandling i minst sex månader, med en median behandlingsfri period på 19,4 (8,2–64,7) månader. Efter avslutad behandling var serumferritin, lever- och hjärtjärnvärde generellt stabila utan successiv ökning över tid [7].

CLIMB THAL-141 är en pågående pediatrik studie med liknande studiedesign som CLIMB-111. Vid brytdatumet den 16 januari 2026 har 15 barn med TDT under tolv år (genomsnittlig ålder 7,5 (SD ± 2,2) år) behandlats med exa-cel. Medianuppföljning efter behandling med exa-cel var vid brytdatumet 16 (2,2 – 32,1) månader. Vid brytdatumet hade åtta av åtta patienter som var utvärderbara för det primära effektmåttet uppnått T12. Den längsta transfusionsfria perioden var 28,5 månader. Ökningar av totalt Hb och HbF var jämförbara med studieresultat hos vuxna och ungdomar. En patient avled under studietiden. Dödsfallet bedömdes av prövarerna vara relaterat till busulfanbehandlingen och inte till behandling med exa-cel [8].

Biverkningar

Säkerheten för Casgevy utvärderades i två öppna, enarmade studier och en långtidsuppföljningsstudie. Behandlingen med Casgevy föregicks av mobilisering av perifert blod med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och plerixafor, följt av aferes och myeloablative konditionering med busulfan.

Säkerhetsprofilen överensstämde i allmänhet med den som förväntas från myeloablative konditionering med busulfan och HSCT efter mobilisering och aferes.

Alla studiedeltagare av CLIMB-111 upplevde någon biverkning. De tio vanligaste biverkningar var febril neutropeni (60,7 procent), huvudvärk (55,4 procent), stomatit (53,6 procent), trombocytopeni (44,6 procent), anemi (44,6 procent), illamående (42,9 procent), slemhinneinflammation (41,1 procent), kräkningar (41,1 procent), hypokalemi ([---] procent) och minskat antal trombocyter ([---] procent).

Allvarliga biverkningar som tillskrevs Casgevy förekom hos två (3,7 procent) patienter med TDT: en patient med hemofagocytisk lymfohistiocytos, chocklunga, idiopatiskt pneumonisyndrom och huvudvärk; en patient med fördröjd inläkning av transplanterat och trombocytopeni. En livshotande allvarlig biverkning i form av blödning i lillhjärnan inträffade hos en patient och tillskrevs den myeloablative konditioneringen med busulfan.

Mycket vanliga biverkningar som tillskrivs mobilisering/aferes med G-CSF och plerixafor är huvudvärk, illamående och muskuloskeletal smärta. Vanliga biverkningar är leukocyter (förhöjt antal vita blodkroppar), trombocytopeni, hypokalemi, orofaryngeal smärta, buksmärta, kräkningar, diarré, oral hypestesi (känslnedsättning), smärta och feber. Mycket vanliga biverkningar som hänförs till myeloablative konditionering med busulfan är trombocytopeni, (febril) neutropeni, anemi, lymfopeni, leukopeni, minskad aptit, onormalt låga halter av kalium i blodet, hyperfosfatemi, hypomagnesemi, vätskeretention, hypofosfatemi, huvudvärk, näsblödning, orofaryngeal smärta, mukositet (inflammation i slemhinnor), illamående, kräkningar, buksmärta, diarré, förstoppning, gastrit, venös ocklusiv leversjukdom, hyperbilirubinemi, förhöjt alaninaminotransferas, pigmentrubbning, deskvamation (fjällning) av huden, alopeci, petekier (punktformade blödningar från hudens minsta blodkärl), torr hud, hudutslag, muskuloskeletal smärta, pyrexia (feber), utmattning, minskat vikt. Vanliga biverkningar är bland annat pneumoni, sepsis, mjältförstoring, dimsyn, takykardi och hypotension.

Mycket vanliga biverkningar som hänförs till Casgevy är lymfopeni och vanliga biverkningar är trombocytopeni, neutropeni, anemi, leukopeni, hemogagocytisk lymfohistiocytos, hypokalcemi, huvudvärk, prestesi, takykardi, chocklunga, idiopatiskt pneumonisyndrom, näsblödning, hudutslag, petekier, frossa, pyrexia, fördröjt inläkning av transplantat, infusionsrelaterade reaktioner.

Enligt produktresumén överensstämde säkerhetsprofilen i allmänhet med den som förväntas från myeloablative konditionering med busulfan och stamcelltransplantation.

5.2 Indirekt jämförelse mellan exa-cel och standardbehandling

Mot bakgrund av att CLIMB-studierna var enarmade har företaget även skickat in en indirekt jämförelse mellan exa-cel och standardbehandling, baserad på exa-cel-armen i CLIMB-111 och kontrollarmen i BELIEVE-studien. BELIEVE-studien är en dubbelblind, randomiserad, kontrollerad fas III-studie som studerade effekten av luspatercept (aktiva substans i läkemedlet Reblozyl) i patienter i åldern 18 år och äldre med beta-thalassemi eller hemoglobin E-beta-thalassemi som behandlades regelbundet med blodtransfusioner och järnbindande behandling [9]. BELIEVE-studien var den enda studien som uppfyllde kriterierna i företagets systematiska litteratursökning - minst fem TDT-patienter i åldern minst tolv år som behandlades med blodtransfusioner inom de senaste två åren som ingick i jämförelsearmen i en klinisk studie. Det primära effektmåttet i BELIEVE-studien var procentuell andel patienter som visade minst 33 procent reduktion av transfusionsbördan (totalt antal erytrocytenheter) samt minst två färre blodtransfusionsenheter mellan vecka 13 och 24 jämfört med baslinjen. 4,5 procent i placeboarmen nådde det primära effektmåttet.

Data från CLIMB-111 som användes i den indirekta jämförelsen är från brytdatumet mars 2024. Företaget använder i den indirekta jämförelsen matchningsjusterad indirekt jämförelse (MAIC)-metoden.

Skillnader mellan de två studiepopulationerna sågs framför allt avseende åldern. Medianålder var 30 år i BELIEVE-studien och 20 år i CLIMB-111.

Individuella patientdata (IPD) från CLIMB-111 omviktades i den indirekta jämförelsen för att göra de centrala baslinjekarakteristika jämförbara med baslinjekarakteristika i kontrollarmen från BELIEVE-studien. Patientpopulationer matchades baserat på [-----]. I BELIEVE-publikationen rapporterades medianålder medan medelålder rapporterades i CLIMB-111. För att möjliggöra matchning avseende [-----].

Från BELIEVE-studien valdes effektmåttet TI3, det vill säga andel patienter som var transfusionsberoende under sammanhängande tolv veckor för den indirekta jämförelsen (ITC). Detta jämfördes med andelen patienter som var transfusionsberoende under minst sex månader (TI6) efter infusion av exa-cel i CLIMB-111.

Efter omviktningen ingick [--] studiedeltagare från CLIMB-111 i den indirekta jämförelsen. Den indirekta jämförelsen visade att [--] procent (95% KI: [-----] procent) av de viktade studiedeltagarna i CLIMB-111 var transfusionsberoende i minst sex månader medan ingen i kontrollarmen från BELIEVE-studien var transfusionsberoende i minst tre månader.

Begränsningar i analysen finns framför allt mot bakgrund av att få studiedeltagare ingår i den indirekta jämförelsen i exa-cel-armen, samt att de utfallsmått som användes skiljer sig åt. Resultaten från den indirekta jämförelsen används inte i den hälsoekonomiska modellen.

TLV:s diskussion

Den pivotala studien visar att 55 av 56 studiedeltagare har nått det primära effektmåttet, transfusionsoberoende, definierat som genomsnittligt hemoglobinvärde på minst 9 g/dl utan erythrocyttransfusioner under minst tolv sammanhängande månader vid brytdatumet 10 april 2025. [-----]

I studien analyserades även flera kliniskt relevanta sekundära effektmått så som fetala och totala hemoglobinvärdena samt andel redigerade alleler i perifert blod och benmärgsceller som visar att effekten beror på genediteringen.

TLV anser att populationen som behandlades med exa-cel i studien är relevant eftersom den överensstämmer med den patientpopulation som omfattas av Casgevys nuvarande indikation. TLV konstaterar att studiedeltagare som behandlades med exa-cel är något äldre (21 år) än de som förväntas behandlas med exa-cel i svensk klinisk praxis. I studien behandlades patienter i genomsnitt med 35 (11–71 för de 52 studiedeltagare som inkluderades januari 2023) erythrocytenheter per år vid baslinjen. Enligt TLV:s kliniska expert behandlas TDT-patienter i svensk klinisk praxis varannan till var fjärde vecka med två till tre enheter, vilket motsvarar 26 till 78 (genomsnitt 52) erythrocytenheter per år. Företaget utgår i sin hälsoekonomiska modell däremot från 40 erythrocytenheter per år.

70 procent av studiedeltagare hade sin mjälte kvar vid baslinjen vilket ligger nära den andelen som TLV:s kliniska expert observerade bland sina patienter (cirka 75 procent). I studien exkluderades patienter med leverjärnvärde på minst 15 mg/g medan en liten andel (16 procent) ingår i företagets modell med dessa värden. TLV konstaterar dock att skillnaderna som finns mellan studiepopulationen och patienter som kommer bli aktuell för behandling i klinisk praxis, framför allt avseende ålder, inte påverkar effektresultaten. Detta mot bakgrund av att en mycket hög andel av studiedeltagarna (98,2 procent) uppnådde det primära effektmåttet och att samtliga blev transfusionsoberoende, samt att någon variation i behandlingsutfall i relation till ålder inte observerades i studien. Resultaten talar således för att effekten är oberoende av ålder.

Studien var enarmad vilket vanligtvis medför osäkerhet avseende den relativa effekten jämfört med en kontrollbehandling. Utifrån sjukdomsmekanism anser dock TLV att det är mycket osannolikt att en TDT-patient skulle bli transfusionsoberoende utan intervention utöver standardbehandling med blodtransfusioner och järnbindande behandling. Företaget har även inkommit med en indirekt jämförelse som trots osäkerhet (få studiedeltagare i den viktade exa-cel-armen och skillnad i effektmått) visar en mycket tydlig effekt av exa-cel jämfört med standardbehandling.

EMA anger att effekten är övertygande och att ändringen av studiedesignen som skedde flera gånger under den pågående studie inte påverkade effekten. Även om EMA kritiserade den statistiska analysen som användes från början så verkar det som att den snarare medför trygghet. EMA:s kritik mot användning av viktat hemoglobin i stället för gränsvärdeshemoglobin besvarades och det visades att det inte heller påverkade effekten [10].

Casgevy har fortfarande villkorat godkännande eftersom det saknas långtidsdata. Företaget hänvisar till att EMA gjorde sin utvärdering vid en tidpunkt då endast betydligt kortare uppföljningsdata fanns tillgängliga. Studien är fortfarande pågående och genomsnittlig uppföljningstid vid det senaste brytdatumet som TLV har tillgång till var 45 månader, längst uppföljningstid som finns var 75,2 månader vid detta brytdatum. Samtliga effektmått framstår som stabila inom denna tidsram. CLIMB-131 kommer följa studiedeltagare i ytterligare 13 år (efter två års uppföljning i CLIMB-111). Mot bakgrund av att exa-cel baseras på CRISPR-Cas9 tekniken, ett slags molekylärt sax som klippa och redigera DNA på ett exakt ställe, är sannolikheten för att cellen tappar den redigerade genen vid ett senare tillfälle mycket låg. Den

potentiella risken som finns kvar är klonal hematopoes (framför allt vid åldrande) vilket innebär att icke-redigerade celler kan öka snabbare i antal än redigerade celler. Företaget framhåller att klonal hematopoes bedöms vara osannolikt mot bakgrund av att berörda cellerna är benigna och inte maligna och att patienten endast behöver ha tillräcklig andel redigerade celler för att ha kvarstående behandlingseffekt. TLV bedömer att företagets motivering till att klonal hematopoes är osannolik och att en kvarstående effekt är sannolik är rimligt.

TLV har identifierat flera osäkerheter avseende långtidsrisken för malignitet dels på grund av myeloablative konditionering, dels till följd av off-target genredigering. Enligt EMA är den onkogen risk genom off-target-effekter svåra att utvärdera och en risk kvarstår trots att inga sådana fynd hittills observerades [10]. I produktresumén har risken adresserats med följande tillägg: *"Inga fall av myelodysplasi, leukemi eller lymfom har rapporterats i kliniska studier med Casgevy. Det finns en teoretisk risk för onkogenes relaterad till genredigering. Patienter bör övervakas minst årligen (inklusive fullständig blodstatus) i 15 år efter behandlingen med Casgevy."* samt *"Risken för oavsedd "off target"-redigering i en individs redigerade CD34⁺-celler kan inte uteslutas. Vid en genomsökning av människans genom identifierades "off target"-redigering vid ett enda variantställe. Varianten identifierades i 3,3 % (3/91) av patientproverna som analyserades (redigerade CD34⁺-celler). "Off target"-stället som för närvarande har identifierats finns i en intron i en gen som inte uttrycks i hematopoetiska celler, så inga biverkningar förväntas [4]."*

I produktresumén anges att Casgevy inte har studerats hos patienter äldre än 35 år och att säkerhet och effekt för denna population därför inte har fastställts. TLV konstaterar baserat på utlåtande av TLV:s kliniska expert att patienter sannolikt kommer behandlas vid betydligt yngre ålder i svensk klinisk praxis vilket också är i enlighet med EMA:s bedömning att exa-cel ska användas tidigt, företrädesvis vid mitten av det första levnadsdecenniet. Detta mot bakgrund av att patienten trots svår sjukdom behöver ha relativt gott allmäntillstånd för att kunna genomgå transplantation. Riskfaktorer för allogen stamcelltransplantation är enligt TLV:s kliniska expert ålder, hög järninlagring och komplikationer som sjukdomen medför. Casgevy är indicerat för patienter för vilka HSCT är lämplig.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att exa-cel (Casgevy) vid behandling av transfusionsberoende beta-thalassemi (TDT) har bättre effekt än standardbehandling vad gäller behovet av blodtransfusioner, där standardbehandling inkluderar regelbundna blodtransfusioner och järnbindande behandling.

De pågående, enarmade studierna CLIMB-111 och CLIMB-131 visar att 98,2 procent av studiedeltagare hade uppnått det primära effektmåttet, det vill säga hade blivit transfusionsoberoende vid brytdatumet 10 april 2025 efter behandling med exagamglogen autotemcel (exa-cel). Transfusionsoberoende definierades som ett genomsnittligt hemoglobinvärde på minst 9 g/dl utan erytrocyttransfusioner under minst 12 sammanhängande månader.

Den indirekta jämförelsen visade att [...] procent av de viktade studiedeltagarna i CLIMB-111 var transfusionsoberoende i minst sex månader medan ingen i kontrollarmen från BELIEVE-studien var transfusionsoberoende i minst tre månader.

TLV har identifierat flera osäkerheter. De kliniska studierna var enarmade och det saknas direkt jämförande studier mellan exa-cel och relevant jämförelsealternativ. I stället baseras bedömning av relativ effekt på en indirekt jämförelse. Indirekta jämförelser är behäftade med större osäkerhet, dock är det osannolikt att en TDT-patient skulle bli transfusionsoberoende utan intervention utöver standardbehandling med blodtransfusioner och järnbindande behandling. Ytterligare osäkerhet föreligger avseende om effekten håller i sig över tid eftersom långtidsdata utöver den tillgängliga uppföljningstiden på 45 månader (längsta tillgängliga uppföljningstid: 75,2 månader) saknas. TLV anser dock att risken för en avtagande effekt är låg mot bakgrund av att exa-cel baseras på CRISPR-Cas9-tekniken, ett slags molekylärt sax som

klippa och redigera DNA på ett exakt ställe, och den höga andel korrekt förändrade gener som visades hos studiedeltagarna.

6 Hälsoekonomi

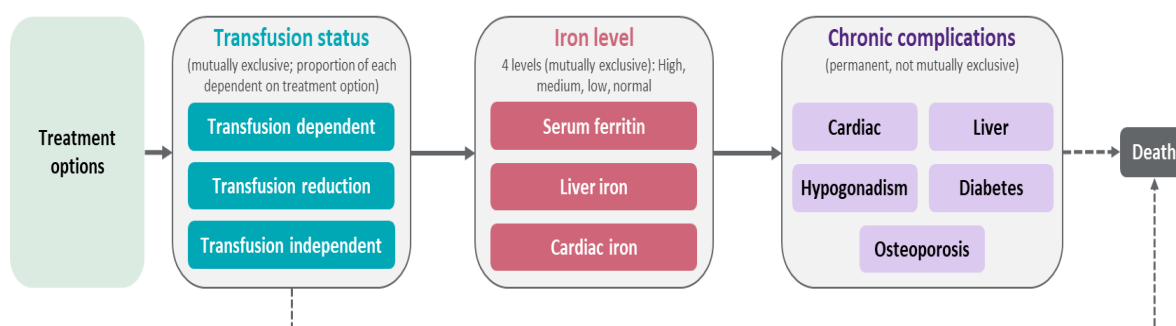
6.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsnyttoanalys som jämför Casgevy med dagens standardbehandling (blodtransfusioner och järnbindande läkemedel).

Analysen baseras på en markovmodell med fyra hälsotillstånd: transfusionsberoende (TD), reducering av transfusioner (TR), transfusionsoberoende (TI) och död. Samtliga patienter startar i det transfusionsberoende hälsotillståndet där patienter som behandlas med Casgevy påbörjar förbehandling. I det transfusionsberoende hälsotillståndet får patienterna regelbundna blodtransfusioner och järnbindande läkemedel. Patienter som behandlas med Casgevy antas få reducering i blodtransfusioner eller bli transfusionsoberoende. Frekvensen (antalet) av blodtransfusioner påverkar patientens järnnivåer vilket i sin tur påverkar risken för komplikationer.

I modellen antas att en engångsbehandling med Casgevy innebär undvika vårdkostnader till följd av minskning av blodtransfusioner och järnbindande läkemedel. Behandling med Casgevy leder även till förbättrad livskvalitet och överlevnad till följd av minskad risk för komplikationer såsom kardiovaskulära komplikationer, leverkomplikationer, hypogonadism, diabetes och osteoporos.

Modellen delas in i tre faser: behandlingsfasen [---], järnnormaliseringsfasen [---] och en ”pågående fas” [-----]. Modellfaserna är endast relevanta för patienter som behandlas med Casgevy då patienter som får standardbehandling antas stanna kvar i det transfusionsberoende hälsotillståndet under hela modellens tidshorisont. Patienter som behandlas med Casgevy kan däremot uppnå hälsotillståndet med reducerat antal transfusioner eller det transfusionsoberoende hälsotillståndet.



Figur 5. Företagets modellstruktur

Patientkaraktäristika har hämtats från studien CLIMB-111. Medelåldern i studien var 21 år. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med tre procent årligen och företaget antar en livstidshorisont. Längden på en cykel motsvarar en månad och halvcykelkorrigering tillämpas.

TLV:s diskussion

TLV anser att företagets hälsoekonomiska modell kan användas som grund för den hälsoekonomiska analysen då hälsotillstånden fångar det som är typiskt för denna sjukdom.

Med stöd av utlåtande från klinisk expert anser TLV att svenska patienter aktuella för behandling med Casgevy sannolikt är yngre än 21 år. Mot denna bakgrund redovisar TLV inget grundscenario, utan i stället två scenarioanalyser med olika startåldrar (12 respektive 21 år). Modellen hanterar dock inte en lägre ålder på ett tillförlitligt sätt. Detta beror på att sjukdomsförloppet antas vara detsamma oberoende av ålder i modellen, vilket medför att den totala överlevnaden minskar ju lägre startålder som används i modellen, vilket TLV anser inte speglar

verkligheten. Detta kan beskrivas som "immortal time bias" och innebär att när modellen startar vid 21 års ålder exkluderas alla individer som avlidit före denna ålder ur kohorten. När startåldern sänks till 12 år är samtliga dödsfall mellan 12 och 21 år inkluderade. Därutöver saknas möjlighet att justera risken för komplikationer i de olika hälsotillstånden, vilket är en ytterligare begränsning i modellen. Då företaget utgår från att risken för nya komplikationer endast föreligger när en patient befinner sig i TD-tillståndet kan endast dessa justeras. Det är därmed inte möjligt att justera risken för komplikationer när patienten befinner sig i TR- eller TI-tillståndet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företags hälsoekonomiska modell kan användas som grund för den hälsoekonomiska analysen, men att den inte fullt ut möjliggör de justeringar som TLV anser vara rimliga. Modellen har begränsningar, framför allt vad gäller justering av startålder, vilket medför viss osäkerhet i TLV:s scenario med startålder 12 år.

6.2 Effektmått

Data från CLIMB-111 som används i den hälsoekonomiska modellen baseras på datauttaget från augusti 2024. I företags grundscenario inkluderas endast patienter som erhållit behandling med Casgevy. Övergångssannolikheterna, det vill säga hur patienter rör sig mellan olika hälsotillstånd, i Casgevy-armen baseras på kliniska effektdata från CLIMB-111-studien.

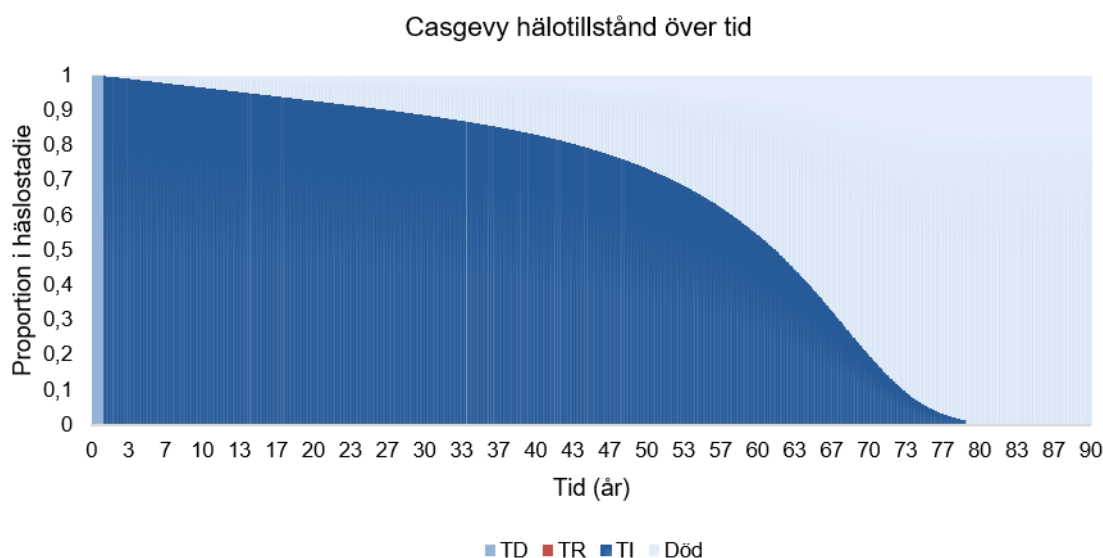
6.2.1 Klinisk effekt

Transfusionsstatus

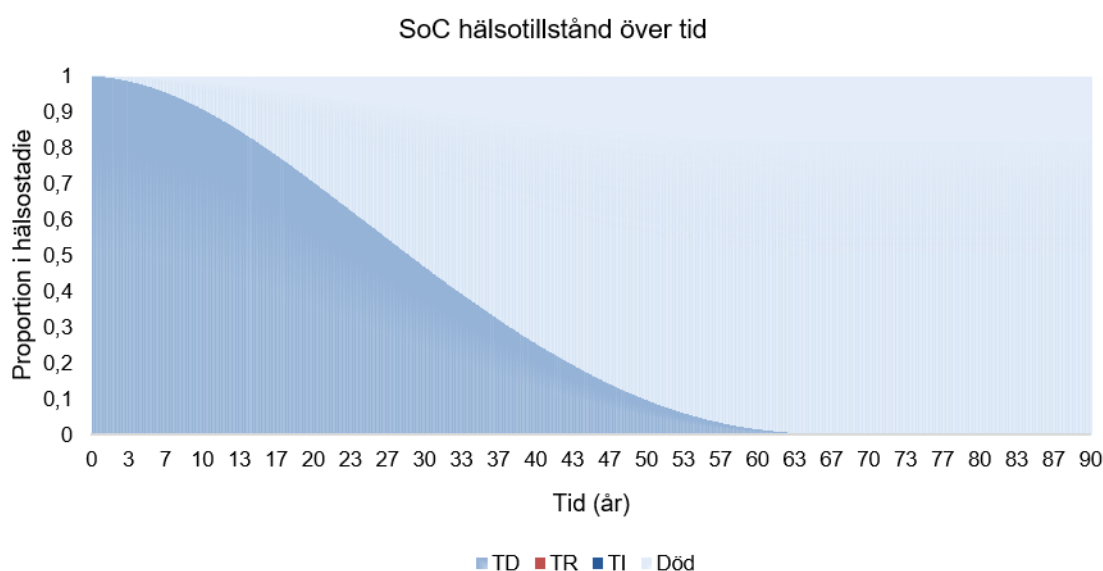
Effekten i företags hälsoekonomiska modell baseras på andelen patienter som blivit transfusionsberoende efter behandling med Casgevy. Patienter som behandlas med Casgevy antas genomgå pre-mobilisering, mobilisering och aferes, följt av myeloablativ konditionering och infusion med Casgevy. Samtliga patienter antas uppnå transfusionsberoende efter modellens behandlingsfas, vilket innebär att de inte längre är i behov av blodtransfusioner. Inga patienter hamnar därför i TR-tillståndet i företags grundscenario. Under behandlingsfasen antas samtliga patienter få blodtransfusioner.

För patienter som behandlas med standardbehandling finns, enligt företaget, inget stöd i litteraturen för att patienter kan byta hälsotillstånd eller förändra järnnivåer utan aktiv behandling. Företaget antar därför att dessa patienter stannar i det transfusionsberoende (TD) tillståndet och behåller sin ursprungliga transfusionsstatus, transfusionsfrekvens och järnnivå över hela modellens tidshorisont. Detta antagande baseras på en litteraturöversikt och en indirekt jämförelse (se avsnitt 5.2). Företaget anger att patientens behov av transfusioner och järnbindande läkemedel sannolikt ökar i takt med att patienter blir äldre.

Figur 6 och 7 visar andel patienter i modellens hälsotillstånd för Casgevy och standardbehandling över tid.



Figur 6. Modellens hälsotillstånd över tid vid behandling med Casgevy



Figur 7. Modellens hälsotillstånd över tid vid standardbehandling

Järnnivåer

Modellen inkluderar tre mått på järnnivåer: serumferritin (SF), myokardiell T2* (hjärtats järnkoncentration) och leverjärnkoncentration (LIC). Dessa nivåer klassificeras som normala eller icke-normala, där de icke-normala nivåerna vidare kategoriseras som låga, måttliga eller höga, baserat på fördefinierade tröskelvärden (Shah m.fl. 2021) [11]. Shah m.fl. är en studie som beskriver sjukdomsbörda, resursanvändning och livskvalitet hos patienter med TDT i Storbritannien.

Under järnnormaliseringsfasen förändras patienternas järnnivåer beroende på deras transfusionsstatus. Patienter som behandlas med Casgevy och uppnår TI-tillståndet övergår gradvis till normala järnnivåer under järnnormaliseringsfasen. Förändringen sker linjärt, och vid slutet av fasen antas samtliga TI-patienter ha uppnått normala nivåer och behöver därmed inte behandlas med järnbindande läkemedel. Patienter som behandlas med standardbehandling

antas stanna kvar TD-tillståndet och behålla de järnnivåer som fastställts vid baslinjen under hela modellens tidshorisont.

Komplikationer

Fördelningen av järnnivåer används för att uppskatta risken att utveckla komplikationer under modellens tidshorisont, eftersom olika järnnivåer medför olika risker. De komplikationer som ingår i modellen är hjärtskomplikationer, leverkomplikationer, osteoporos (benskörhet), diabetes och hypogonadism, baserat på publicerad litteratur samt företagets kliniska expert.

Varje komplikation antas påverka patientens risk för död, livskvalitet och sjukvårdskostnader över tid och modelleras därför separat. Komplikationer betraktas som permanenta och antas kvarstå livet ut när de uppstått. Patienter som uppnått transfusionsberoende antas inte ha någon risk för att drabbas av ytterligare komplikationer. Utöver komplikationerna inkluderas även risk för infertilitet hos både kvinnor och män i modellen. Dessa är baserade på NICE:s utvärdering av beti-cel vid TDT [12].

De komplikationer som har störst påverkan på resultatet är de kardiovaskulära komplikationerna.

Mortalitet

Patienter kan avlida i varje modellcykel inom den modellerade tidshorisonten. Mortalitetsrisken baseras på transfusionsstatus och förekomsten av komplikationer, se Tabell 2.

I modellen antas att patienter som är transfusionsberoende har samma risk att dö som normalbefolkningen. Uppgifter om den generella mortaliteten i Sverige hämtades från Statistikmyndigheten (SCB) och baseras på patientens ålder och kön [13]. För patienter som har en reduktion av blodtransfusioner eller är transfusionsberoende antas en förhöjd mortalitetsrisk baserat på en standardiserad mortalitetskvot (SMR). SMR är en kvot som beskriver hur mycket högre dödligheten är jämfört med den hos normalbefolkningen.

I modellen antas även en förhöjd mortalitetsrisk till följd av kardiovaskulära komplikationer och diabetes. Mortalitetsrisken till följd av kardiovaskulära komplikationer baseras på en årlig sannolikhet, medan risken relaterad till diabetes beräknas med en SMR. I modellen antas ingen förhöjd mortalitetsrisk till följd av osteoporos, leverkomplikationer och hypogonadism. Företaget anför att dessa antas fångas i den övergripande mortalitetsrisken kopplad till TD-tillståndet.

Tabell 2. Mortalitetsrisker i företagets grundscenario

Variabel	Värde	Referens
Mortalitet i de olika hälsotillstånden		
SMR		
TI	1,00	Antagande
TR	2,45	Antagande (medelvärde av SMR i TI och TD)
TD	3,90	Delea m.fl.(2007) [14]
Komplikationsrelaterad mortalitet		
Årlig risk (%)		
Kardiovaskulära	13,0	Kremastinos m.fl.(2001) [14], NICE (2021) [12]
SMR		
Diabetes	1,50	Heald m.fl. (2022) [15] (NDA data: 2004-2019)

TLV:s diskussion

TLV:s scenarioanalyser utgår från att patienter som fått behandling med Casgevy blir transfusionsberoende under resten av livet, men andelen patienter som uppnår transfusionsberoende baseras i stället på det primära effektmåttet i studien CLIMB-111. Detta mått, TI-12, innebär att en patient varit transfusionsberoende i minst 12 sammanhängande månader. TLV utgår från brytdatumet 10 april 2025 från studien CLIMB-131 som visar att 98,2 procent har uppnått det primära effektmåttet. De patienter som inte blir botade (1,8 procent) hamnar i det transfusionsreducerade hälsotillståndet. TLV konstaterar att det föreligger viss osäkerhet i långsiktig, relativ effekt och förväntad överlevnad efter studietidens slut eftersom den maximala uppföljningstiden fram till brytdatumet 10 april 2025 i CLIMB-studierna är kort i förhållande till modellens tidshorisont. TLV redovisar därför känslighetsanalyser där antaganden om behandlingseffektens varaktighet justeras.

Med stöd av utlåtande från klinisk expert anser TLV att åldern vid behandling med Casgevy påverkar patientens risk för komplikationer och död. TLV antar att patienter som får behandling med Casgevy tidigare i livet (vid 12 års ålder) har en komplikations- och mortalitetsrisk i nivå med normalbefolkningen när de uppnått transfusionsberoende. Då risken för komplikationer och mortalitet ökar från tonåren, antas patienter som behandlas med Casgevy något senare (vid 21 års ålder) ha högre komplikations- och mortalitetsrisk än normalbefolkningen, även när transfusionsberoende uppnåts. Detta beror på att dessa patienter har ådragit sig fler komplikationer före behandling som kvarstår efteråt.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den modellerade effekten för Casgevy är en rimlig utgångspunkt i TLV:s scenarioanalyser.

TLV bedömer att 98,2 procent av de patienter som behandlats med Casgevy blir transfusionsberoende baserat på det primära effektmåttet i CLIMB-studierna, och justerar därför detta antagande i modellen. I båda TLV:s scenarier utgår TLV från att patienter som blivit transfusionsberoende förblir transfusionsberoende under resten av livet.

TLV bedömer att företagets antaganden om komplikationer och mortalitet är rimliga för en patientpopulation som är 12 år när de får behandling med Casgevy. För en patientpopulation på 21 år bedömer TLV, med stöd av expertutlåtande, att patienten sannolikt har hunnit utveckla fler komplikationer före behandling med Casgevy. Detta medför en ökad risk för komplikationer och mortalitet även efter att patienterna har behandlats med Casgevy. TLV har därför justerat upp risken för hjärtkomplikationer med 10 procent samt ökat den standardiserade mortalitetskvoten till 1,25 i TI-tillståndet i scenariot med startålder 21 år. Mot bakgrund av osäkerheten i dessa antaganden varierar de även i känslighetsanalyser.

6.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet har uppmätts i CLIMB-111 med EQ-5D-5L. Värdena var dock högre än hos den ålders- och könsmatchade normalbefolkningen efter behandling med Casgevy, vilket enligt företaget sannolikt beror på patienternas anpassning till sjukdomen. För patienter under 18 år samlades livskvalitetsdata in med EQ-5D-Y, men dessa har inte omvandlats till livskvalitetsvikter. Företaget har även genomfört en mixed methods-studie som indikerar att EQ-5D inte var ett lämpligt mått för att fånga sjukdomssymtomen. Mot denna bakgrund inkluderas inte livskvalitetsvikter baserade på uppmätt livskvalitet med EQ-5D i företagets grundscenario.

I modellen används livskvalitetsvikter som hämtas från en vinjettstudie av Matza m.fl. (2020), som specifikt värderade hälsotillstånd kopplade till behandling med botande terapier [16]. Företaget anser därför att studien är relevant för analysen, se tabell 3.

Tabell 3. Livskvalitetsvikter per hälsotillstånd

Hälsotillstånd	Värde	Referens
TI	0,90	Värdet från Matza m.fl. (2020) var högre än normalbefolkningen och justeras ner till den generella populationens livskvalitet enligt Burström m.fl. (2001).
TR	0,72	Skillnaden mellan transfusionsberoende och reduktion av transfusioner i Matza m.fl. (2020) uppgick till 0,18. $0,9 - 0,18 = 0,72$.
TD	0,70	Skillnaden mellan transfusionsberoende och transfusionsberoende i Matza m.fl. (2020) uppgick till 0,2. $0,9 - 0,2 = 0,70$.

I modellen antas livskvalitetsavdrag till följd av komplikationer, infertilitet samt subkutant järnbindande läkemedel, baserat på andelen patienter som upplever dessa tillstånd. Ett engångsavdrag för behandling med Casgevy inkluderas också i modellen. TLV redovisar en känslighetsanalys där livskvalitetsavdrag för subkutant järnbindande läkemedel exkluderas. Detta har viss påverkan på resultatet.

TLV:s diskussion

I modellen antas att transfusionsberoende (TI) är förknippat med en högre livskvalitet än transfusionsberoende (TD). TLV anser att detta är rimligt. Eftersom livskvalitetsdata uppmätt i studien saknas för patienter under 18 år, samt att livskvaliteten i studien överstiger normalbefolkningen, anser TLV att vinjettstudien av Matza m.fl. bättre fångar livskvaliteten för hela patientpopulationen än de uppmätta EQ-5D-5L-värdena.

TLV utgår, med stöd av utlåtande från TLV:s expert, från att livskvaliteten i det transfusionsberoende tillståndet varierar beroende på i vilken ålder patienten behandlas med Casgevy. TLV bedömer att det är rimligt att anta att en patient som behandlats tidigare i livet (vid 12 års ålder) har en livskvalitet i nivå med normalbefolkningen när det transfusionsberoende tillståndet uppnåtts. För patienter som behandlas något senare i livet (vid 21 års ålder) anser TLV däremot att livskvaliteten kan vara negativt påverkad av komplikationer som uppstått före behandling med Casgevy och som kvarstår även efter behandling. Detta innebär att livskvaliteten i det transfusionsberoende tillståndet för dessa patienter sannolikt är något lägre än i normalbefolkningen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att vinjettstudien av Matza m.fl. fångar livskvaliteten i hela patientpopulationen bättre än de uppmätta livskvalitetsdata i CLIMB-studien och utgår därför från dessa livskvalitetsvikter i den hälsoekonomiska analysen. TLV bedömer att företagets antaganden om livskvalitet är rimliga för en patientpopulation som är 12 år när de får behandling med Casgevy. TLV bedömer vidare att en patientpopulation på 21 år har en något lägre livskvalitet än normalbefolkningen när de fått behandling med Casgevy. Mot denna bakgrund justerar TLV ned livskvaliteten för patienter som behandlas med Casgevy vid 21 års ålder med 10 procent. Justeringen är en uppskattning från TLV:s sida, och alternativa antaganden testas i känslighetsanalyser.

6.3 Kostnader

6.3.1 Läkemedelskostnader

Kostnader för Casgevy

Casgevy är en engångsbehandling utvecklad från patientens egna celler. Företagets pris för Casgevy är 21 867 544 kronor (AUP) per behandling.

Till detta tillkommer kostnader för förbehandling för den andel patienter som lämnat studien innan infusion med Casgevy (5,08 procent). I modellen antas att dessa kostnader utgör en engångskostnad i modellens första cykel.

Vidare tillkommer kostnader för mobilisering med en kombination som inkluderar G-CSF för samtliga patienter i som behandlas med Casgevy. Patienterna antas vistas på sjukhus för mobilisering och cellinsamlingsproceduren. Kostnaden för slutenvårdsvistelsen antas vara 11 600 kronor baserat på Södra Sjukvårdsregionens prislista 2025 [17]. Kostnader för Accofil (G-CSF) baseras på TLV:s prisdatabas och antas vara 560,44 kronor. Dessutom antas, baserat på CLIMB-111, att samtliga patienter får plerixafor till en kostnad av 68 481 kronor, hämtat från apoteket.se.

Företaget antar att samtliga patienter som behandlas med Casgevy därefter genomgår myeloablative konditionering med intravenös administrering av busulfan. Det antas att patienterna har två läkarbesök för att bedöma transplantationslämplighet, med en enhetskostnad på 5 386 kronor (Södra sjukvårdsregionens prislista 2025). Kostnaden för busulfan uppgår till 31 860 kronor baserat på apoteket.se.

Kostnader för transplantation av de redigerade cellerna baseras på den nationella DRG-taxan 2025 publicerad av Socialstyrelsen, kod R23E (Stamcellstransplantation U), vilket motsvarar 253 968 kronor [18].

Kostnader för fertilitetsbevarande åtgärder inkluderas också med antaganden att samtliga patienter i Casgevy-armen genomgår detta och kostnaderna antas uppgå till 15 086 kronor (Södra sjukvårdsregionen 2025 [17]).

Företaget antar att patienterna följs upp under 15 år efter transplantationen, med succesivt minskande besöksfrekvens under de första fem åren. Uppföljningen antas bestå av ett öppenvårdsbesök hos hematolog samt blodprov, med en enhetskostnad för öppenvårdsbesök på 5 386 kronor baserat på Södra Sjukvårdsregionens Prislista 2025 [17] och blodprovskostnad på 12 kronor baserat på Region Skånes prislista 2025 [19].

Tabell 4. Behandlingskostnader Casgevy

Variabel	Värde
Casgevy	
Läkemedelskostnad (AUP)	21 867 544 kr
Kostnader i samband med infusion	
Totala mobiliseringskostnader	236 640 kr
Totala myeloablationskostnader	80 121 kr
Extra kostnader för transplantation	
Kostnad för transplantation	253 968 kr
Månatlig kostnad för uppföljning efter transplantation	
År 1	6 748 kr
År 2	1 799 kr
År 3	1 799 kr
År 4	900 kr
År 5+	450 kr

Kostnader för blodtransfusioner

Kostnader för blodtransfusioner baseras på en referenskostnad från Karolinska universitetssjukhuset prislista från 2025: transfusion med packade röda blodkroppar per enhet [20]. Administrering av transfusionerna baseras på Södra sjukvårdsregionen 2025 och Socialstyrelsen 2025) [17, 18]. Baserat på företagets kliniska expert antas att varje RBC-transfusion omfattar två enheter blod och att den årliga frekvensen är 20 transfusioner för patienter i TD-tillståndet. För patienter i Casgevy-armen gäller dessa kostnader endast under behandlingsfasen, medan de i jämförelsearmen antas gälla under hela modellens tidshorisont.

Tabell 5. Kostnader för blodtransfusioner

Variabel	Värde	Referens
Blodcellstransfusioner		
Kostnad per RBC-transfusionsenhet	1 976 kr	Karolinska Universitetssjukhusets nationella prislista för laboriemedicinsk service 2025 [20]
Kostnad per procedur, ex. blodenheter	8 894 kr	DRG 2025 R78O "Transfusion erythrocyt/helblod O"
Månadskostnader RBC-transfusioner	21 410 kr	

Järnbindande behandling

Företaget antar att samtliga patienter i Casgevy-armen får järnbindande läkemedel under behandlingsfasen. För patienter i jämförelsearmen antas järnbindande läkemedel ges under hela modellens tidshorisont.

Doseringen av järnbindande läkemedel, och därmed kostnaderna, är viktbaserade. För att uppskatta patientens vikt över modellens cykler i takt med att patienten åldras antar företaget att en patient i genomsnitt väger 71 procent av vikten hos den köns- och åldersmatchade normalbefolkningen. Antagandet baseras på genomsnittlig vikt vid baslinjen för patienter i CLIMB-111-studien jämfört med könsmatchad genomsnittlig kroppsvikt i den svenska normalbefolkningen (SCB).

Kostnader relaterade till järnbindande läkemedel baseras på typ och administreringssätt för behandlingarna. Doseringen för de järnbindande läkemedlen baseras på respektive produktresumé, men justeras för att ta hänsyn till dosreduktion av enskilda järnbindande läkemedel vid kombinationsanvändning. Under behandlingsfasen antas alla patienter få en full dos järnbindande läkemedel, oavsett transfusionsstatus.

Deferasirox (DFX) och deferipron (DFP) är orala preparat och har därmed ingen administrationskostnad. deferoxamin (DFO) administreras subkutant och kostnaden per administration är 2 321 kronor. Denna administrationskostnad är uträknad genom att vikta kostnaderna för intravenös (IV)-administrering och självadministrering hemma enligt Södra sjukvårdsregionen. Företaget antar att 10 procent av patienterna får DFO via IV-administrering och att 90 procent administrerar det hemma. De årliga läkemedelskostnaderna för respektive järnbindande läkemedel är mellan 700 – 800 kronor per år.

Tabell 6. Fördelning av järnbindande läkemedel i företagets grundscenario (endast behandlingsfasen för Casgevy-armen)

Variabel	Värde	Referens
Fördelning av järnbindande läkemedel (%)		
DFX	10	Företagets kliniska expert
DFP	5	
DFO	10	
DFP + DFO	25	
DFP + DFX	30	
DFX + DFO	20	

Under järnnormaliseringsfasen antar företaget att patienter som har behandlats med Casgevy genomgår antingen flebotomi (87,5 procent) eller får järnbindande läkemedel (12,5 procent), baserat på utlåtande från företagets kliniska expert. Fördelningen av de järnbindande läkemedlen under järnnormaliseringsfasen är 25 procent DFO och 75 procent DFX.

Patienter som genomgår flebotomi antas genomgå en flebotomi per månad under järnnormaliseringsfasen. Kostnaden per flebotomi är 2 404 kronor baserat på Södra Sjukvårdsregionens prislista 2025 (TPH00), vilket ger en månadskostnad på 2 279 kronor.

6.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnader för vårdbesök

Eftersom patienter med TDT riskerar komplikationer, såsom organskador orsakade av järnöverdos om de inte övervakas noggrant, inkluderar modellen även kostnader för kontinuerlig sjukdomshantering och regelbunden uppföljning.

De kostnader som inkluderas omfattar akutmottagningsbesök, öppenvårdsbesök, MR-undersökningar, ekokardiografi och retinopatiundersökningar. Samtliga kostnader baseras på Södra Sjukvårdsregionens prislista från 2025 [17]. Kostnaderna har viktats utifrån andelen patienter som erhåller dessa tjänster inom respektive hälsotillstånd. Andelarna baseras på Shah m.fl. (2019)[11] samt företagets kliniska expertbedömning.

Månadskostnaderna uppgår till cirka 10 000 kronor i det transfusionsberonde hälsotillståndet. För patienter i Casgevy-armen antas dessa kostnader endast under behandlingsfasen, eftersom det transfusionsoberoende hälsotillståndet inte antas vara associerat med ytterligare vårdkostnader. För patienter i jämförelsearmen antas kostnaderna kvarstå under hela modellens tidshorisont.

Kostnader för komplikationer

Kostnader för komplikationer beräknas utifrån patientens transfusionsstatus och andelen patienter som drabbas av respektive komplikation. Patienter som uppnått det transfusionsoberoende tillståndet antas inte utveckla nya komplikationer efter järnnormaliseringsfasen, men behåller redan uppkomna komplikationer. Patienter i det transfusionsberoende tillståndet antas däremot kunna utveckla nya komplikationer under hela modellens tidshorisont.

Företaget antar att månadskostnaden för kardiovaskulära komplikationer, osteoporos och leversjukdom är tidsberoende och skiljer sig mellan det första året och efterföljande år. Dessa komplikationer är förknippade med akuta vårdinsatser vid händelsetillfället samt efterföljande vård för långsiktiga effekter, vilket innebär att kostnaderna är högre under första året. Dessa kostnader har endast marginell påverkan på resultatet.

6.3.3 Övriga direkta kostnader

Kostnader för biverkningar

Företagets analys inkluderar kostnader för biverkningar till följd av behandling med Casgevy, men dessa har endast marginell påverkan på resultatet.

Kostnader för palliativ vård

Företaget antar en engångskostnad om 91 454 kronor för palliativ vård oavsett behandling, i enlighet med TLV:s hälsoekonomiska bedömning av Polivy (dnr 2889/2019). Kostnaden har inflationsjusterats till 2024 års prisnivå.

TLV:s diskussion

Läkemedelskostnaden för Casgevy är den största kostnadsposten, följt av kostnaderna för blodtransfusioner samt järnbindande läkemedel.

TLV utgår från en annan fördelning av järnbindande läkemedel än företaget, baserat på utlåtande från TLV:s kliniska expert.

Tabell 7. Fördelning av järnbindande läkemedel i TLV:s scenarion (endast behandlingsfasen för Casgevy-armen)

Variabel	Värde
Fördelning av järnbindande läkemedel (%)	
DFX	33
DFP	0
DFO	17
DFP + DFO	17
DFP + DFX	0
DFX + DFO	33

TLV utgår även från ett annat antal blodtransfusioner än företaget, baserat på expertutlåtande som ligger nära gällande behandlingsriktlinjer. TLV utgår därmed från att en patient får transfusioner varannan till var fjärde vecka, med 2 till 3 transfusioner per tillfälle. Då transfusionsvolym per år ökar i takt med att barnet växer antar TLV olika antal transfusioner i de två scenarierna.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att kostnaderna för Casgevy, blodtransfusioner och järnbindande läkemedel är de kostnadsposterna som har störst påverkan på resultatet.

TLV bedömer, med stöd av utlåtande från TLV:s kliniska expert, att både antalet transfusionstillfällen och enheter per tillfälle varierar med ålder i svensk klinisk praxis. TLV utgår därför från olika antal blodtransfusioner beroende på startålder, där det lägre intervallet (13 tillfällen per år, 2 transfusioner per tillfälle) antas för den yngre populationen och ett medelvärde (17 transfusioner per år, 3 transfusioner per tillfälle) för den äldre populationen. TLV justerar även fördelningen av järnbindande läkemedel med stöd av utlåtande från klinisk expert. Det finns dock en osäkerhet både angående antalet transfusioner och fördelningen av järnbindande läkemedel, eftersom behandling ges enligt individuellt anpassade behandlingsscheman. Dessa antaganden varierar därför i en känslighetsanalys. Vidare har TLV justerat administreringskostnaderna till 2026-års priser enligt Södra sjukvårdsregionens prislista.

6.4 Sammanställning av justeringar

Tabell 8. Sammanfattning av justeringar i TLV:s scenario 1: startålder 12 år

Antaganden	Företaget	TLV	TLV:s kommentar
Startålder i modellen	Startålder på 21 år	Startålder på 12 år	Patienterna kommer sannolikt behandlas vid en yngre ålder än 21 år, startåldern sätts därför till åldern läkemedlet är godkänt från.
Andel som blir transfusionsberoende efter behandling med Casgevy (andel som hamnar i TI-tillståndet)	Samtliga patienter	98,2 % blir transfusionsberoende	Baserat på brytdatumet 10 april 2025 i studien CLIMB-131 där en patient inte ännu uppnått det primära effektmåttet (TI12).
Fördelning av järnbindande läkemedel	Fördelning enligt följande: 10% DFX, 5% DFP, 10% DFO, 25% DFP + DFO, 30% DFP + DFX, 20% DFX + DFP	Fördelning enligt följande: 33% DFX, 17% DFO, 17% DFP+DFO, 33% DFX + DFP	Fördelningen antas med stöd av utlåtande från TLV:s kliniska expert.
Antal blodtransfusioner	20 tillfällen per år med 2 enheter per tillfälle	13 tillfällen per år med 2 enheter per tillfälle	Antalet blodtransfusioner antas variera beroende på ålder. I detta fall antas det nedre spannet från TLV:s expertutlåtande.
Administreringskostnader	Administreringskostnaderna baseras på Södra	Administreringskostnaderna baseras på	

	sjukvårdsregionens prislista 2025	Södra sjukvårdsregionens prislista 2026	
--	-----------------------------------	---	--

Tabell 9. Sammanfattning av justeringar i TLV:s scenario 2: startålder 21 år

Antaganden	Företaget	TLV	TLV:s kommentar
Andel som blir transfusionsberoende efter behandling med Casgevy (andel som hamnar i TI-tillståndet)	Samtliga patienter	98,2 % blir transfusionsberoende	Baserat på brytdatumet 10 april 2025 i studien CLIMB-131 där en patient inte ännu uppnått det primära effektmåttet (TI12).
Risk för hjärtkomplikationer	Risken för hjärtkomplikationer baseras på studien Pepe A m-fl. (2018)	Risken för hjärtkomplikationer ökas med 10 %	
Standardiserad mortalitetskvot (SMR) i TI-tillståndet (patienter som blivit botade med Casgevy)	SMR på 1 för de som uppnått transfusionsberoende	SMR på 1,25 för de som uppnått transfusionsberoende	
Livskvalitet i TI-tillståndet	Livskvalitet i nivå med normalbefolkningen i motsvarande ålder	10 % lägre livskvalitet än normalbefolkningen i motsvarande ålder	
Fördelning av järmbindande läkemedel	Fördelning enligt följande: 10% DFX, 5% DFP, 10% DFO, 25% DFP + DFO, 30% DFP + DFX, 20% DFX + DFP	Fördelning enligt följande: 33% DFX, 17% DFO, 17% DFP+DFO, 33% DFX + DFP	Fördelningen antas med stöd av utlåtande från TLV:s kliniska expert.
Antal blodtransfusioner	20 tillfällen per år med 2 per tillfälle	17 tillfällen per år med 3 per tillfälle	Antalet blodtransfusioner antas variera beroende på ålder. I detta fall antas att patienten får transfusioner var tredje vecka baserat på spannet från TLV:s expertutlåtande
Administreringskostnader	Administreringskostnaderna baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista 2025	Administreringskostnaderna baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista 2026.	

7 Resultat av hälsoekonomisk analys

Resultatet i företagets grundscenario visar att kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 814 000 kronor för Casgevy jämfört med standardbehandling.

Mot bakgrund av att behandling med Casgevy sannolikt kommer att ges tidigare än vid 21 års ålder, samt att flera faktorer såsom livskvalitetsvikter, komplikationer och mortalitet varierar beroende på när behandling med Casgevy initieras, tar TLV inte fram ett grundscenario. I stället presenteras två scenarioanalyser med olika startålder.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 7.1.

TLV: scenarioanalyser redovisas i stycke 7.2.

7.1 Företagets grundscenario

7.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Ålder vid behandlingsstart är 21,3 år
- Samtliga patienter som behandlats med Casgevy är transfusionsberoende (TI) under hela modellens tidshorisont, efter behandlingsfasen.
- Transfusionsberoende patienter har en livskvalitet, risk för komplikationer och risk för död som motsvarar den hos normalbefolkningen.
- Företaget baserar fördelningen av järnbindande läkemedel på utlåtande från företagets kliniska expert.
- Företaget antar att en transfusionsberoende patient får 20 blodtransfusioner per år, med två enheter per tillfälle.

7.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Resultatet i företagets grundscenario presenteras i Tabell 10. Kostnaden per vunnet QALY för Casgevy jämfört med standardbehandling är cirka 814 000 kronor, med en livskvalitetsvinst på 12,55 QALYs.

Tabell 10. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Casgevy	Standardbehandling	Skillnad
Läkemedelskostnad	21 867 544 kr	0 kr	21 867 544 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 458 693 kr	13 113 846 kr	-12 985 503 kr
Kostnader, totalt	23 326 237 kr	13 113 846 kr	10 212 391 kr
Levnadsår (odiskonterade)	55,80	29,42	26,38
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	21,85	9,30	12,55
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	813 579 kr		

7.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser visar att diskonteringsräntan har stor påverkan på kostnadseffektiviteten för en behandling som är förknippad med en engångskostnad men livslång effekt. Utöver diskonteringsräntan varierar företaget parametrar som livskvalitetsvikter, kostnader för blodtransfusioner och järnbindande läkemedel samt längden på de olika modellfaserna. I känslighetsanalyserna varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 80 000 och 1,7 miljoner kronor, vilka båda beror på diskonteringsräntan. Om man bortser från diskonteringsräntan varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 590 000 och 1 miljon kronor.

7.2 TLV:s scenarioanalyser

7.2.1 Resultat i TLV:s scenarioanalyser

I TLV:s scenarioanalyser uppskattas kostnaden per vunnet QALY till mellan cirka 810 000 och 950 000 kronor.

Tabell 11. Resultat i TLV:s scenarioanalys 1: startålder 12 år, diskonterat där inte annat uppges, SEK

	Casgevy	Standardbehand- ling	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	21 867 544 kr	0 kr	21 867 544 kr
Kostnad för blodtransfusioner	248 901 kr	3 133 963 kr	-2 885 060 kr
Kostnad för järnbindande läkemedel	217 725 kr	6 820 015 kr	-6 602 290 kr
Övriga sjukvårdskostnader	869 779 kr	2 763 590 kr	-1 893 811 kr
Kostnader, totalt	23 203 949 kr	12 717 567 kr	10 486 382 kr
Levnadsår (odiskonterade)	61,88	30,88	31,00
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	22,89	9,93	12,96
			809 387 kr

Tabell 12. Resultat i TLV:s scenarioanalys 2: startålder 21 år, diskonterat där inte annat uppges, SEK

	Casgevy	Standardbehand- ling	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	21 867 544 kr	0 kr	21 867 544 kr
Kostnad för blodtransfusioner	376 249 kr	4 617 871 kr	-4 241 622 kr
Kostnad för järnbindande läkemedel	229 987 kr	6 617 466 kr	-6 387 479 kr
Övriga sjukvårdskostnader	985 681 kr	2 746 886 kr	-1 761 205 kr
Kostnader, totalt	23 459 460 kr	13 982 223 kr	9 477 237 kr
Levnadsår (odiskonterade)	52,80	28,49	24,31
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	18,95	8,91	10,04
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			944 088 kr

Den totala livslängden (startålder i modellen och skattade levnadsår i tabellerna ovan) blir lägre i scenario 1 än i scenario 2, där patienterna i jämförelsearmen uppnår 42,88 respektive 49,79 år. Patienterna som behandlas med Casgevy antas ha samma livslängd i båda scenarierna, trots de justeringar som gjorts i scenario 2. Detta återspeglar inte den kliniska verkligheten och medför därmed en viss osäkerhet i resultatet. Detta förklaras av att när modellen startar vid 12 års inkluderas individer som avlider mellan 12 och 21 års ålder, medan dessa dödsfall exkluderas när modellen i stället startar vid 21 års ålder.

7.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser har utfört deterministiska känslighetsanalyser en parameter i taget justeras för att illustrera vilka parametrar som har störst påverkan på resultatet. Dessa redovisas i tabell 13 och 14.

Med hänsyn till osäkerheten kring avtagande behandlingseffekt, antal blodtransfusioner, järnbindande behandling och mortalitet har TLV genomfört flera känslighetsanalyser. I scenario 1, där startåldern är 12 år, uppgår kostnaden till mellan 75 000 och 2,2 miljoner kronor per vunnet QALY. I scenario 2 med startålder 21 år varierar motsvarande kostnad mellan 68 000 och 2,5 miljoner kronor. Resultatet är främst drivet av antaganden om diskontering samt avtagande behandlingseffekt.

Tabell 13. TLV:s känslighetsanalyser i scenario 1: startålder 12 år

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Scenario 1: startålder 12 år		10 486 382 kr	12,96	809 387 kr
Fördelning av järmbindande läkemedel	Fördelning enligt företaget	11 484 788 kr	12,74	901 742 kr
	Fördelning enligt ärendet Zynteglo dnr. 687/2019 (50% oral, 50% subkutan)	11 360 352 kr	12,64	898 431 kr
Livskvalitet	10% avdrag i TD- och TR-tillstånden	10 486 382 kr	14,20	738 505 kr
	Inget avdrag för subkutan järmbindande läkemedel	10 486 382 kr	11,73	894 048 kr
Mortalitet	Mortalitetsrisken i TD-tillståndet justeras ned med 20%	10 415 591 kr	12,92	805 861 kr
Antal blodtransfusioner	Antal blodtransfusioner enligt företaget (20 ggr/år, 2st/gång)	8 932 888 kr	12,96	689 481 kr
Vikt	Samma vikt som normalbefolkningen	10 095 226 kr	12,96	779 196 kr
Diskontering (kostnader, effekter)	Kostnader: 5%, effekter: 5%	13 226 250 kr	7,89	1 675 404 kr
	Kostnader: 0%, effekter: 0%	2 665 374 kr	35,74	74 556 kr
Avtagande effekt, patienter hamnar i TR-tillståndet efter 15 år	90% uppnår transfusionsberoende	10 911 333 kr	12,07	904 324 kr
	70% uppnår transfusionsberoende	11 828 385 kr	10,24	1 155 410 kr
	50% uppnår transfusionsberoende	12 622 095 kr	8,75	1 442 095 kr
Avtagande effekt, patienter hamnar i TD-tillståndet efter 15 år	90% uppnår transfusionsberoende	11 127 045 kr	11,96	930 469 kr
	70% uppnår transfusionsberoende	12 248 530 kr	9,96	1 229 187 kr
Avtagande effekt, samtliga hamnar i TD-tillståndet	Samtliga i TD efter 30 år	13 093 651 kr	8,85	1 479 214 kr
	Samtliga i TD efter 20 år	14 448 180 kr	6,67	2 166 749 kr

Tabell 14. TLV:s känslighetsanalyser i scenario 2: startålder 21 år

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Scenario 2: startålder 21 år		9 477 237 kr	10,04	944 088 kr
Fördelning av järmbindande läkemedel	Fördelning enligt företaget	10 425 088 kr	9,83	1 060 702 kr
	Fördelning enligt ärende Zynteglo dnr. 687/2019 (50% oral, 50% subkutan)	10 323 678 kr	9,74	1 059 821 kr
Livskvalitet i TI-tillståndet	Livskvalitet enligt företaget (0,9)	9 477 237 kr	12,23	775 045 kr
	Livskvalitet sänkt med 5% från företagets scenario	9 477 237 kr	11,13	851 256 kr
Livskvalitetsavdrag	Inget avdrag för subkutan järmbindande läkemedel	9 477 237 kr	8,87	1 068 958 kr
Mortalitetskvot	Mortalitetskvoten i TD-tillståndet justeras ned med 20%	9 357 728 kr	10,00	935 952 kr

Antal blodtransfusioner	I enlighet med företaget (20 ggr/år, 2st/gång)	9 481 048 kr	10,04	944 468 kr
	Lägre spannet enligt expertutlåtande	11 174 592 kr	10,04	1 113 173 kr
Diskontering (kostnader, effekter)	Kostnader: 5%, effekter: 50%	12 330 205 kr	6,24	1 974 659 kr
	Kostnader: 0%, effekter: 0%	1 721 502 kr	25,18	68 734 kr
Avtagande effekt, patienter hamnar i TR-tillståndet efter 15 år	90% uppnår transfusionsberoende	9 961 828 kr	9,42	1 057 111 kr
	70% uppnår transfusionsberoende	11 022 440 kr	8,14	1 385 487 kr
	50% uppnår transfusionsberoende	11 952 741 kr	7,08	1 689 261 kr
Avtagande effekt, patienter hamnar i TD-tillståndet efter 15 år	90% uppnår transfusionsberoende	10 177 110 kr	9,33	1 090 988 kr
	70% uppnår transfusionsberoende	11 416 180 kr	7,85	1 453 573 kr
Avtagande effekt, samtliga hamnar i TD-tillståndet	Samtliga i TD efter 30 år	12 061 744 kr	7,22	1 671 297 kr
	Samtliga i TD efter 20 år	13 758 853 kr	5,45	2 522 475 kr

7.2.3 Osäkerhet i resultaten

TLV har identifierat ett antal osäkerheter kopplade till antaganden i den hälsoekonomiska analysen. Dessa rör främst företagets antaganden om behandlingseffektens varaktighet samt osäkerheter kopplade till blodtransfusioner och järnbindande läkemedel. TLV:s känslighetsanalyser visar att justeringar i antaganden om effektens varaktighet har stor påverkan på resultatet. Antaganden om blodtransfusioner och järnbindande läkemedel har en mindre, men ändå märkbar, påverkan på resultatet.

Vidare har TLV identifierat en ytterligare osäkerhet i modellen avser modelltekniska begränsningar, då modellen inte på ett tillförlitligt sätt hanterar två populationer med olika startålder. Modellen är baserad på en studiepopulation med medelålder 21 år, vilket sannolikt är högre än den ålder vid vilken patienter i klinisk praxis kommer att behandlas med Casgevy.

7.3 Samlad bedömning av resultaten

Casgevy är den första behandling baserad på CRISPR/Cas9-tekniken som är en slags molekylär sax för att klippa och redigera DNA på ett exakt ställe. Det föreligger viss osäkerhet i långsiktigt, relativ effekt och förväntad överlevnad efter studietidens slut eftersom den maximala uppföljningstiden som för närvarande finns tillgänglig i CLIMB-studierna är kort i förhållande till modellens tidshorisont.

I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 800 000 kronor till 1 miljon kronor. Detta under förutsättningen att effekten av Casgevy, avseende transfusionsberoende, kvarstår under hela modellens tidshorisont. De parametrar som främst driver resultaten är antagande om avtagande effekt samt diskonteringsnivån. I känslighetsanalyserna varierar kostnaden per vunnet QALY mellan 75 000 kronor och 2,1 miljon kronor för scenario 1 och mellan 86 000 kronor om 2,5 miljoner kronor för scenario 2.

8 Referenser

- [1] Socialstyrelsen, "Thalassemi," <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/thalassemi/>, åtkomst maj 2026.
- [2] "VPH Vårdplaneringsgruppen för pediatrik hematologi: Thalassemi hos barn och ungdomar - Riktlinjer för utredning, diagnostik och handläggning," 2024.
- [3] "Nationella rekommendationer för handläggning av patienter med talassemier," 2019.
- [4] "Produktresumé Casgevy."
- [5] F. Locatelli *et al.*, "Exagamlogene Autotemcel for Transfusion-Dependent beta-Thalassemia," *N Engl J Med*, vol. 390, no. 18, pp. 1663-1676, May 9 2024, doi: 10.1056/NEJMoa2309673.
- [6] "Vertex Pharmaceuticals Inc.: EXA-CEL CTX001-111/131 TDT KRM data review for 2025 ASH ABSTR/Q3 DMC (April 10th, 2025 datacut)." *Data on file.*, 2025.
- [7] F. Locatelli *et al.*, "Correction of ineffective erythropoiesis and durable clinical benefit with exagamlogene autotemcel for transfusion-dependent β -thalassemia," *Poster Abstract 6089 - The 67th ASH Annual Meeting*, 2025.
- [8] H. Frangoul *et al.*, "Exa-cel in Children with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia or Sickle Cell Disease," *N Engl J Med*, Jun 11 2026, doi: 10.1056/NEJMoa2603387.
- [9] M. D. Cappellini *et al.*, "A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia," *N Engl J Med*, vol. 382, no. 13, pp. 1219-1231, Mar 26 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1910182.
- [10] "EPAR Casgevy," 2023.
- [11] F. Shah *et al.*, "Routine management, healthcare resource use and patient and carer-reported outcomes of patients with transfusion-dependent beta-thalassaemia in the United Kingdom: A mixed methods observational study," *EJHaem*, vol. 2, no. 4, pp. 738-749, Nov 2021, doi: 10.1002/jha2.282.
- [12] NICE, "Betibeglogene autotemcel for treating transfusion-dependent beta-thalassaemia [ID968].," <https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta10334>, vol. åtkomst 19 november 2024, 2021
- [13] "Statistikmyndigheten (SCB). Medellivslängden i Sverige," [https://www.scb.se/hitta-statistik/sverige-i-siffror/manniskorna-i-sverige/medellivslangd-i-sverige/#Medellivslangd over tid](https://www.scb.se/hitta-statistik/sverige-i-siffror/manniskorna-i-sverige/medellivslangd-i-sverige/#Medellivslangd%20over%20tid) 2024.
- [14] T. E. Delea, O. Sofrygin, S. K. Thomas, J. F. Baladi, P. D. Phatak, and T. D. Coates, "Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients: US healthcare system perspective," *Pharmacoeconomics*, vol. 25, no. 4, pp. 329-42, 2007, doi: 10.2165/00019053-200725040-00005.
- [15] A. Heald *et al.*, "Mortality Rate Associated with Diabetes: Outcomes From a General Practice Level Analysis in England Using the Royal College of General Practitioners (RCGP) Database Indicate Stability Over a 15 Year Period," *Diabetes Ther*, vol. 13, no. 3, pp. 505-516, Mar 2022, doi: 10.1007/s13300-022-01215-1.
- [16] L. S. Matza, L. C. Paramore, K. D. Stewart, H. Karn, M. Jobanputra, and A. C. Dietz, "Health state utilities associated with treatment for transfusion-dependent beta-thalassemia," *Eur J Health Econ*, vol. 21, no. 3, pp. 397-407, Apr 2020, doi: 10.1007/s10198-019-01136-0.
- [17] "Södra sjukvårdsregionen. Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2025 " 2025 (åtkomst 14 februari 2026). [Online]. Available: <https://sodrasjukvardsregionen.se/download/regionala-priser-och-ersattningar-for-sodra-sjukvardsregionen-2025/>.
- [18] Socialstyrelsen, "DRG viktlistor," 2025 (åtkomst 14 februari 2025). [Online]. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/klassifikationer-och-koder/drg/viktlistor/>
- [19] "Region Skåne, Pris 2024 - Region Skåne samt Region Blekinge, Södra Halland och Kronoberg. Klinisk kemi och farmakologi - Laboratoriemedicin Bas (Baskemi)." 2024.

- [20] "Karolinska universitetssjukhuset. Nationell prislista för laboratoriemedicinsk service " 2025 (åtkomst 14 februari 2025). [Online]. Available: <https://www.karolinska.se/48ebd2/globalassets/global/2-funktioner/funktion-kul/kul-gemensamma/kul-utfallbara-block/avtal-och-prislista/nationell-prislista-for-laboratoriemedicinsk-service.pdf>