

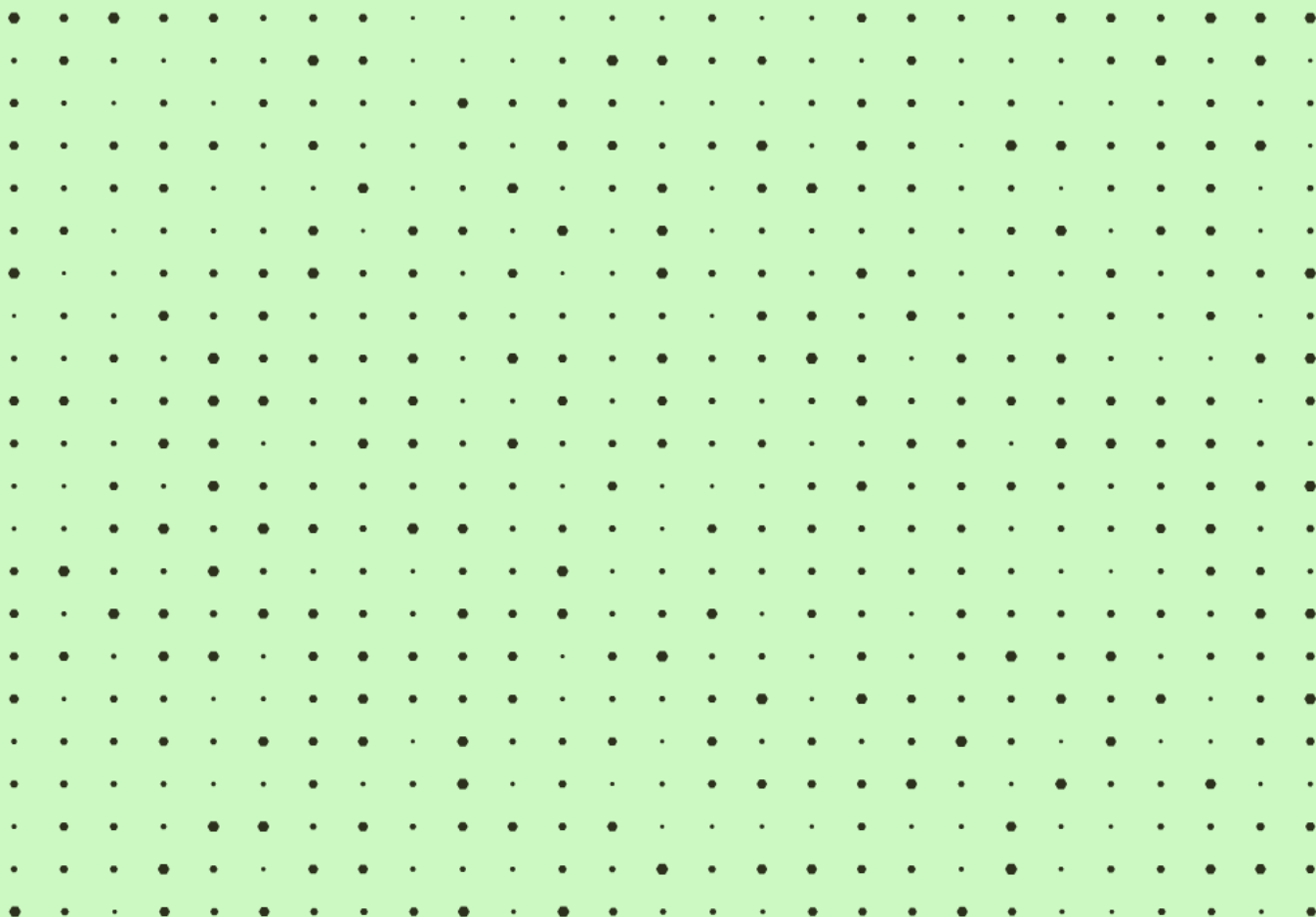
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Bimekizumab (Bimzelx)

Til behandling av aktiv moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa (svettekjertelbetennelse, acne inversa) hos voksne med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk HS-behandling.

ID2023_101

16.06.2025



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risikobalansen). Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag

hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Forenklet oppsummering

Hvorfor gjør vi metodevurderinger?

Metodevurdering av legemidler er et viktig verktøy for å sikre forsvarlig og rettferdig bruk av samfunnets ressurser.

Stortinget har bestemt hvilke kriterier som skal ligge til grunn for prioriteringer i helsevesenet. En metodevurdering belyser prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk ved å ta i bruk en ny behandling blant norske pasienter.

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har fra før vurdert at Bimzelx har en nytte som overstiger risikoen ved bruk. I metodevurderingen er det mernytte og merkostnad av Bimzelx sammenlignet med dagens behandling i Norge, som blir undersøkt. Nyten måles ved hvor mange «gode leveår»¹ den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter sammenlignet med dagens behandling. «Merkostnad» inkluderer legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten knyttet til ny behandling sammenlignet med dagens behandling.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelselskapet UCB Pharma.

Hva er Bimzelx?

Bimzelx er et legemiddel til behandling av voksne pasienter med aktiv moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa (HS) (også kalt svettekjertelbetennelse eller acne inversa) som ikke har god nok effekt av dagens behandling. Bimekizumab, virkestoffet i Bimzelx, tilhører en gruppe legemidler som kalles interleukin (IL)-hemmere. Bimekizumab virker ved å redusere aktiviteten til to proteiner som kalles IL-17A og IL-17F, og som bidrar til betennelser. Det er høyere nivåer av disse proteinene ved betennelsessykdommen hidradenitis suppurativa. Bimzelx gis som injeksjon under huden hver 2. uke i 16 uker, og deretter hver 4. uke. Behandlingen gis så lenge den virker og tåles av pasienten.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Pasienter med hidradenitis suppurativa har en dårligere livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen i Norge. Pasientene lider av sårhet, smerter og illeluktende pussekresjon fra de affiserte områdene. Byller og arr hemmer ofte pasienten i sosiale sammenhenger og kan ødelegge seksuallivet. Studier antyder at sykdommen gir lavere livskvalitet med henblikk på både smerte, selvbylde og daglig funksjon sammenlignet med pasienter med uttalt eksem eller psoriasis.

Hvem kan få behandling med Bimzelx hvis legemidlet innføres i norske sykehus?

Denne metodevurderingen gjelder voksne med aktiv moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa som har utilstrekkelig respons på behandling med legemidlet adalimumab eller som ikke kan bruke adalimumab. Dette utgjør rundt 250 pasienter i året i Norge.

Hvordan er nytten av Bimzelx undersøkt?

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med Bimzelx ved aktiv moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa er undersøkt i kliniske studier. I hovedstudiene ble pasientene tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med Bimzelx eller med placebo («narremedisin»). Etter 16 uker så man på hvor mange av pasientene i hver gruppe som hadde minst en halvering i antall betennelsesknuter (kuler), abscesser

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om DMPs arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et *godt* leveår? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er Hidradenitis suppurativa (HS)? Du kan lese om HS på NHI.no [Svettekjertelbetennelse \(hidradenitis suppurativa\) - NHI.no](#)

¹ På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

(byller) og lesjoner som kan lekke puss. Behandling med Bimzelx resulterte i merkbar bedring i sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo i uke 16. Av de pasientene som ble behandlet med Bimzelx var det omtrent 50 % av pasientene som oppnådde bedring i sykdomsaktivitet. Til sammenligning var det omtrent 30 % av pasientene som fikk placebo som oppnådde bedring i sykdomsaktivitet.

Legemiddelfirmaet UCB har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Bimzelx påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med hidradenitis suppurativa. Modellen prøver å forutsi hva slags nytte, kostnader og ressursbruk behandlingen har så lenge pasientene lever.

DMPs vurdering av dokumentasjonen

I dag behandles aktuelle pasienter i Norge med beste standard støttebehandling. Derfor er dette sammenligningsgrunnlaget når vi skal vurdere nytten av Bimzelx for norske pasienter. Det er en styrke at sammenligningsgrunnlaget i hovedstudiene for Bimzelx også var placebo/beste standard støttebehandling.

DMP mener det er noen utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandling med Bimzelx vil ha for norske pasienter over tid.

Dette er blant annet fordi oppfølgingstiden i studien er kort, spesielt for pasientene som fikk placebo. Det er derfor vanskelig å forutsi hvilken effekt Bimzelx kan ha for HS pasientene over tid. DMP har fått hjelp fra medisinske fageksperter i Norge til å vurdere hva som kan være sannsynlige effekter av Bimzelx på lang sikt.

Det er også en del utfordringer med modellen som gjør det vanskelig for DMP å estimere størrelsen på den nytten behandling med Bimzelx faktisk gir. Det er for eksempel en utfordring at modellen fra UCB beregner samme nytte av Bimzelx for alle pasientene som oppnår en halvering av antall betennelsesknuter med behandlingen, uten å ta hensyn til om pasienten hadde få knuter (for eksempel 6) eller mange knuter (for eksempel 30) før behandlingen. I virkeligheten er livskvaliteten trolig ikke den samme for en pasient som får redusert antall betennelsesknuter fra 6 til 3, som for en annen pasient som får redusert antall betennelsesknuter fra 30 til 15.

Hva koster behandling med Bimzelx?

For en måneds behandling med Bimzelx koster det om lag 48 700 kroner de første 16 ukene, og deretter om lag 24 400 kroner, inkludert merverdiavgift, basert på maksimal utsalgspris for apotek. Behandlingen gis så lenge den virker og tåles av pasienten. Beregningsmodellen inkluderer også kostnader knyttet til annen støttebehandling, slik som behandling med antibiotika og smertestillende legemidler. Trolig vil kostnadene til slik støttebehandling bli litt lavere for pasienter som får Bimzelx.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

For å kunne vurdere relativ nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne effekt og kostnad ved behandling med Bimzelx og effekt og kostnad av dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»² ved behandling med Bimzelx sammenlignet med dagens behandling. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer. Det er alltid færre «gode leveår» enn antall år pasienten faktisk lever siden de som har en sykdom sjelden vil ha perfekt livskvalitet.

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Bimzelx får redusert sykdomsaktivitet (målt ved redusert antall betennelsesknuter (kuler), abscesser (byller) og lesjoner som kan lekke puss) og at

² På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

dette gir pasienten bedre livskvalitet. Effekten er god i oppfølgingsperioden i den kliniske studien, men vi vet lite om langtidseffekten av Bimzelx.

Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Bimzelx vil være rundt 4 millioner kroner. Beregningene viser at Bimzelx kan gi 0,18 «gode leveår» sammenlignet med ingen behandling/beste tilgjengelige støttebehandling, det tilsvarer ca 66 dager ekstra med perfekt livskvalitet.

Hvem avgjør om Bimzelx skal tas i bruk?

DMPs rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Bimzelx (bimekizumab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at bimekizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av UCB Pharma AS (heretter UCB), samt konsultasjon med medisinske fageksperter om alvorlighet av sykdommen, dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023-101 En metodevurdering med en kostnad-nytte-analyse gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for bimekizumab (Bimzelx) til behandling av aktiv moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa (svettekjertelbetennelse, acne inversa) hos voksne med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk HS-behandling. Prisnotat utarbeides ved Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	UCB Pharma AS
Preparat	Bimzelx
Virkestoff	bimekizumab
ATC-kode	L04A C21
Aktuell indikasjon	Bimekizumab er indisert til behandling av aktiv moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa (svettekjertelbetennelse, acne inversa) hos voksne med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk HS-behandling
Virkningsmekanisme	Bimekizumab er et humanisert IgG1/k monoklonalt antistoff som selektivt bindes med høy affinitet til IL-17A-, IL-17F- og IL-17AF-cytokiner og blokkerer deres interaksjon med IL-17RA/IL-17RC reseptorkomplekset. Forhøyede konsentrasjoner av IL-17A og IL-17F har vært involvert i patogenesen for flere immunmedierte inflammatoriske sykdommer, inkludert hidradenitis suppurativa.
Dosering	Den anbefalte dosen for voksne pasienter med hidradenitis suppurativa er 320 mg (gitt som 2 subkutane injeksjoner på 160 mg eller 1 subkutan injeksjon på 320 mg) hver 2. uke frem til uke 16, og deretter hver 4. uke. Seponering bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 16 uker med behandling.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: <i>Kostnad-per-QALY</i> Nei ☐
Kommentar	Denne metodevurderingen gjelder voksne med aktiv moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk HS-behandling. Medisinske fageksperter antar at dersom bimekizumab blir innført til behandling av HS i norsk klinisk praksis, vil legemiddelet bli tatt i bruk etter adalimumab. Det er forventet bruk av bimekizumab etter adalimumab i norsk klinisk praksis som blir lagt til grunn i vår vurdering.

Sykdom

Aktiv moderat til alvorlig Hidradenitis suppurativa	
Om sykdommen	Hidradenitis suppurativa (HS) er en kronisk inflammatorisk hudsykdom som oppstår på grunn av betennelse i hårsekkene i områder med svettekjertler. Sykdommen kjennetegnes av residiverende utbrudd med ømme pussfylte byller, inflammete noduli/knuter, fistler, komedoner og arrvevdannelse. Sykdommen opptrer hyppigst i områder som armhuler, lysker, området rundt anus og kjønnsorganer og under bryster. Pasientene lider av sårhet, smerter og illeluktende pussekresjon fra de affiserte områdene.
Pasientgrunnlag i Norge	De medisinske fagekspertene anslår at det er ca. 250 voksne pasienter i Norge i dag med aktiv moderat til alvorlig HS, som kan være aktuelle for behandling med bimekizumab.
Behandling i norsk klinisk praksis	Tetrasyklin tabletter anbefales ved aktiv moderat HS. Ved uttalte kroniske forandringer med mye arrdannelse, vil det ofte være nødvendig å kombinere legemiddelbehandling med kirurgiske inngrep. Kirurgisk behandling er den eneste mulige kurative behandlingen ved HS og vurderes alltid ved moderat og alvorlig sykdom. Behandling med biologisk legemiddel anbefales som andrelinjebehandling ved aktiv moderat til alvorlig HS ved utilstrekkelig effekt og/eller bivirkninger ved bruk av tetrasyklin. Av biologisk behandling er det foreløpig kun adalimumab som er innført til behandling av moderat til alvorlig HS i norsk klinisk praksis (inngår i TNF-BIO anbudet). Dersom bimekizumab blir innført til behandling av HS, mener de medisinske fagekspertene som DMP har konsultert at bimekizumab vil bli tatt i bruk for de pasientene som ikke responderer på adalimumab, har mistet respons på adalimumab eller hvor adalimumab er kontraindisert eller av andre grunner ikke kan benyttes.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med aktiv moderat til alvorlig HS med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk HS-behandling.
Intervensjon	Bimekizumab 320 mg hver 2. uke frem til uke 16 etterfulgt av 320 mg hver 4. uke
Komparator	BSC (Placebo/ingen behandling)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	BE HEARD I og II: Fase III, randomisert, placebokontrollert og dobbeltblindet
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid (60 år)

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra UCB og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Bimekizumab	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 434 171	685 662	748 509
Totale QALYs Totale leveår	14,71 20,24	14,53 20,24	0,18 0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	4 193 329 NA		

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av bimekizumab ble evaluert i studiene BE HEARD I og BE HEARD II. Begge disse studiene er fase 3 multisenter, randomiserte, dobbeltblinde og placebokontrollerte studier med identisk design. I studiene ble til sammen 1014 voksne pasienter med aktiv moderat til alvorlig HS randomisert (2:2:2:1) til å få behandling med bimekizumab 320 mg hver 4. uke i 48 uker (320 mg Q4W/Q4W) eller bimekizumab 320 mg hver 2. uke i 48 uker (320 mg Q2W/Q2W) eller bimekizumab 320 mg hver 2. uke frem til uke 16, etterfulgt av 320 mg hver 4. uke frem til uke 48 (320 mg Q2W/Q4W) eller placebo frem til uke 16 etterfulgt av bimekizumab hver 2. uke frem til uke 48. Samtidig peroral antibiotikabehandling var tillatt dersom pasienten sto på et stabilt doseringsregime med doksosyklin, minosyklin eller et tilsvarende systemisk tetrasyklin i 28 dager før baseline.

Primært endepunkt i studiene var andel pasienter med HiSCR50³ ved uke 16, definert som minst 50 % reduksjon i totalt antall abscesser og inflammatoriske knuter uten økning i antall abscesser eller drenerende fistler i forhold til baseline. HiSCR75, HiSCR90, og HiSCR100 ble også evaluert i studien. En statistisk signifikant større andel pasienter oppnådde HiSCR50 med bimekizumab enn med placebo; i BE HEARD I, oppnådde 48 % (138/289) som fikk bimekizumab hver andre uke frem til uke 16 HiSCR50, sammenlignet med 29 % (21/72) pasienter i placebogruppen (OR 2,23 [97,5% KI 1,16–4,31]; p=0,0060). Tilsvarende resultater ble observert i BE HEARD II, der 52 % (151/291) av pasientene som fikk bimekizumab Q2W oppnådde HiSCR50 sammenlignet med 32 % (24/72) av pasientene som fikk placebo (2,29 [1,22–4,29]; p=0,0032).

Medisinske fageksperter antar at dersom bimekizumab blir innført til behandling av HS i norsk klinisk praksis, vil legemiddelet bli tatt i bruk for de pasientene som ikke responderer på adalimumab, har mistet respons på adalimumab eller hvor adalimumab er kontraindisert eller av andre grunner ikke kan benyttes. I BE HEARD-studiene var det 18,8 % av pasientene som hadde stått på biologisk behandling før behandling med bimekizumab.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med bimekizumab i gjennomsnitt får 0,18 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med placebo/beste tilgjengelige

³ HiSCR – Hidradenitis Suppurativa klinisk respons

støttebehandling. Bimekizumab gjør at pasienter får en reduksjon i antall inflammatoriske lesjoner og opplever bedre helserelatert livskvalitet.

Samlet sett er sikkerhetsprofilen til bimekizumab konsistent på tvers av alle indikasjoner. De hyppigst rapporterte bivirkningene er infeksjoner i øvre luftveier (8,8 %) og oral candidiasis (5,6 %).

Bivirkninger er ikke inkludert i hovedanalysen.

Sykdomsspesifikk mortalitet er ikke inkludert i hovedanalysen, kun bakgrunnsdødelighet gitt alder som er lik for begge behandlingsarmene.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med bimekizumab er om lag 39 000 NOK de første 16 ukene, og deretter om lag 19 500 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med sårbehandling, polikliniske besøk, sykehusinnleggelser og operasjoner. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med bimekizumab er ca. 1,4 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 0,7 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med beste tilgjengelige støttebehandling.

DMP har estimert at merkostnad for bimekizumab sammenliknet med beste tilgjengelige støttebehandling basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

4 193 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at moderat til alvorlig HS for denne populasjonen behandlet med beste tilgjengelige støttebehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene legemiddelbudsjett ved å ta i bruk bimekizumab ved behandling av aktiv moderat til alvorlig HS vil være om lag 107 millioner NOK i det første budsjettåret. Det er lagt til grunn at 278 pasienter vil behandles med bimekizumab i det første budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og avhenger av antall pasienter som mottar behandling.

DMPs vurdering av usikkerhet:

BE HEARD I- og II-studiene er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Bimekizumab er direkte sammenlignet med relevant komparator i randomiserte kliniske studier. Hovedanalysen til DMP har lagt betydelig vekt på intern validitet, med utgangspunkt i data fra BE HEARD-studiene.

Bruken av HiSCR-responsnivåer som utgangspunkt for helsestadier i den helseøkonomiske modellen introduserer betydelig usikkerhet. Estimering og modellering av effekt basert på *prosentvis* respons i forhold til baseline er utfordrende, da dette medfører at pasienter som klassifiseres i samme helsestadium kan ha svært ulik sykdomsgrad/sykdomsbyrde. Dette betyr at pasienter med potensielt ulik sykdomsgrad tilordnes like nyttevekter, ressursbruk og kostnader.

HS er en tilstand som i sin natur er fluktuerende med stabile, gode og dårlige sykdomsperioder. Modellens struktur har en betydelig begrensning ved at den ikke er fleksibel nok til å fange opp pasienter som opplever forverring til et dårligere helsestadium enn «ingen respons» (HiSCR<25). Dette betyr at modellen ikke reflekterer når pasientenes helsetilstand blir verre enn den var ved baseline. Som resultat kan dette føre til en underestimering av byrden for pasienter i BSC-gruppen.

Effektestimater basert på *intention-to-treat*-populasjonen (ITT) fra BE HEARD I og II er brukt i hovedanalysen. Dette gir det mest robuste datagrunnlaget, sikrer balanserte pasientkarakteristika mellom behandlingsarmene, og er konsistent med andre parametere i modellen. Selv om de medisinske fagekspertene som DMP har konsultert vurderer at pasientene i BE HEARD-studiene generelt er representative for norske pasienter, er ITT-populasjonen fra studiene ikke helt representativ for norsk klinisk praksis når det gjelder tidligere bruk av biologisk behandling. I Norge er det forventet at bimekizumab vil bli brukt til pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på tidligere biologisk behandling med adalimumab. I BE HEARD I og II er det kun 18,8 % av ITT-populasjonen som har fått behandling med et biologisk legemiddel (biologisk erfaring) før de får behandling med bimekizumab. De resterende studiepasientene har ikke fått biologisk behandling tidligere. De medisinske fagekspertene som DMP konsulerte, påpekte at pasienter som tidligere ikke har respondert på biologisk behandling, forventes å ha en lavere responsrate ved videre behandling. Fagekspertene forklarte dette med at slike pasienter ofte har et mer aggressivt sykdomsforløp. Data fra biologiske erfarne pasienter i BE HEARD viser imidlertid en lignende *relativ* behandlingseffekt av bimekizumab som i ITT-populasjonen. Data fra BE HEARD-studiene for biologisk erfarne pasienter er imidlertid usikre på grunn av studiedesignet (ingen stratifisering etter tidligere behandling, få pasienter i undergruppen). Som følge av dette medfører bruk av ITT-populasjonen i hovedanalysen en viss usikkerhet når det gjelder generaliserbarheten av resultatene. DMP ønsket å gjennomføre en scenarionalyse med undergruppen av pasienter med biologisk erfaring, men på grunn av svært begrenset datagrunnlag var det ikke mulig å beregne en troverdig IKER.

Et sentralt usikkerhetsmoment i metodevurderingen er knyttet til modellering av langtidseffekt, spesielt for BSC-armen, hvor det finnes studiedata for kun 16 uker. Små endringer i overgangsmatrisene til BSC etter uke 16 har stor påvirkning på IKER. Det mangler data som kan forutsi sykdomsforløpet for BSC-armen, og de medisinske fagekspertene som DMP konsulerte fremhevet at dette er svært vanskelig å vurdere. Fagekspertene påpeker at disse pasientene ofte viser et fluktuerende mønster med betydelige variasjoner over tid, der noen kan oppleve et stabilt sykdomsforløp, andre kan oppleve forverring, og enkelte kan oppleve forbedringer spontant og over tid med ulike tiltak. DMP vurderte derfor UCBs modellering av BSC med antagelsen om rask forverring som altfor pessimistisk og ikke sannsynlig, da dette vil låse BSC-gruppen i helsestadiet «ingen respons» innen kort tid.

DMP har derfor brukt en kalibreringsmetode for å tilpasse data fra BE HEARD I og II til HS-studien PIONEER II, som har lengre oppfølgingstid for placebogruppen (36 uker). PIONEER II er en RCT som undersøkte effekt og sikkerhet til adalimumab mot placebo hos pasienter med moderat til alvorlig HS. Estimaterne fra denne kalibreringen ble brukt fra uke 16 til 40 i hovedanalysen. Etter uke 40 benyttet DMP en vektet tilnærming til resultatene som kombinerte to overgangsmatriser: en basert på kalibreringsestimater (75% vekt) og en med antagelse om rask forverring (25% vekt), i tråd med UCBs opprinnelige modell. Selv om DMP vurderer at denne vektete tilnærmingen reflekterer det naturlige sykdomsforløpet bedre enn UCB sine antagelser, er det fortsatt betydelig usikkerhet knyttet til modelleringen av BSC.

Nyttevektene i den helseøkonomiske modellen er basert på EQ-5D-3L spørreskjemaer som er samlet inn direkte fra BE HEARD-studiene, og dette er en styrke. DMP benytter nytteverdier som er uavhengig av behandling i hovedanalysen, da de behandlingsspesifikke nyttevektene benyttet av UCB ble vurdert som ikke tilstrekkelig dokumentert.

I hvilken grad pasientene avslutter behandling med bimekizumab over tid (seponeringsrate) har betydelig påvirkning på IKER. Hovedanalysen baserer seg på seponeringsraten [REDACTED] rapportert fra BE HEARD I

og II-studiene (uke 16-48) for hele tidshorisonten. En alternativ scenarioanalyse med lavere seponeringsrate [REDACTED] reduserte IKER med ca. 188 000 NOK per QALY. Det er betydelig usikkerhet knyttet til overførbarheten av disse ratene, ettersom seponeringsrater i praksis kan være høyere eller lavere, avhengig av behandlingsplassering, forventet pasientpopulasjon og tilgjengelige behandlingsalternativer.

Basert på tilgjengelig evidensgrunnlag og konsultasjon med medisinske fageksperter, vurderer DMP at den økte mortaliteten som er lagt til grunn i UCB sin innsendte modell hos pasienter med HS i stor grad er et resultat av komorbiditeter. DMP legger ikke til grunn økt mortalitet knyttet til HS-sykdommen i sin hovedanalyse. DMP har imidlertid utført en scenarioanalyse med økt sykdomsspesifikk mortalitetsrate, basert på evidensgrunnlag som justerer for komorbiditeter. Dette endrer ikke IKER, men gir en moderat økning i beregnet alvorlighet.

Usikkerheten i den helseøkonomiske modellen er derfor særlig knyttet til modellstruktur, hvordan sykdomsforløpet er modellert for BSC over tid og seponeringsrater. I tillegg er det en viss usikkerhet knyttet til generaliserbarheten av pasientpopulasjonen fra BE HEARD I og II til norsk klinisk praksis. DMP vurderer at det ikke er mulig å fjerne vesentlig mer usikkerhet enn det som er gjort i DMPs hovedanalyse, gitt innlevert dokumentasjonsgrunnlag og modell.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Forenklet oppsummering	4
Sammendrag	7
Metode	7
Sykdom	8
Helseøkonomisk analyse	8
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	9
Innholdsfortegnelse	13
Liste over tabeller	15
Liste over figurer	17
Logg	18
Forkortelser	20
1. Bakgrunn	22
1.1 Oversikt over oppdraget	22
1.1.1 Intervensjon	22
1.1.2 Oppdragsramme	22
1.2 Aktiv moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa (HS)	23
1.3 Behandling av aktiv moderat til alvorlig HS i norsk klinisk praksis	24
1.4 Forventet plassering av bimekizumab i behandlingsalgoritmen	25
2. Klinisk evidensgrunnlag	27
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	27
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	27
3. Analysemetode og PICO	30
3.1 Problemstilling	30
3.2 Helseøkonomisk modell	30
3.3 Pasientpopulasjon	33
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	33
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell	37
3.3.3 Norsk klinisk praksis	37
3.3.4 DMPs vurdering	38
3.4 Intervensjon	41
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	41
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	41
3.4.3 DMPs vurdering	42
3.5 Komparator	46

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis.....	46
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen.....	46
3.5.3 DMPs vurdering	47
3.6 Kliniske utfallsmål.....	48
3.6.1 Relativ effekt	48
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser.....	64
Innsendt klinisk dokumentasjon	64
3.6.3 Livskvalitet	65
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	71
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon.....	71
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader	72
3.7.3 Administrasjonskostnader.....	72
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser	73
3.7.5 Ressursbruk og kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomisk modell	73
4. Analyseresultater	77
4.1 Kostnad-per-QALY analyse.....	77
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	77
4.1.2 DMPs hovedanalyse	77
4.1.3 Analyser av usikkerhet.....	81
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap	83
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	84
5. Budsjettberegninger	86
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med bimekizumab ved moderat til alvorlig HS i Norge.....	86
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	88
5.3 Budsjettkonsekvenser	88
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	88
Referanser.....	90
Appendiks A: Relevante pågående studier for bimekizumab	0
Appendiks B. Effektdata	1
Appendiks C. Seponering.....	2
Appendiks D. Overgangsmatriser basert på pasienter med biologisk erfaring	3
Appendiks E. TP-matrise BE HEARD I og II uke 8-16	5
Appendiks F: Markov-trace UCBs grunnanalyse	6
Appendiks G: Dokumentasjon av livskvalitet.....	7
Vedlegg A: Kommentarer fra produsent	13

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	22
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen	22
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen (kilde: innsendt dokumentasjon og EPAR [3]).....	27
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	31
Tabell 5 Pasientkarakteristika ved studiestart i BE HEARD I og II.....	33
Tabell 6: Bruk av tidligere biologisk behandling i BE HEARD I. Kilde: UCB innsendt dokumentasjon.....	34
Tabell 7: Bruk av tidligere biologisk behandling i BE HEARD II. Kilde: UCB innsendt dokumentasjon.....	34
Tabell 8: Pasientkarakteristika ved studiestart for biologisk erfarne pasienter (Samlede data fra BE HEARD I og II). Kilde: UCB innsendt dokumentasjon.	35
Tabell 9. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	37
Tabell 10. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: UCB innsendt dokumentasjon, SPC [8]).....	41
Tabell 11: Behandlingsseponeringssannsynligheter for bimekizumab i UCB sin grunnanalyse.....	42
Tabell 12. Karakteristikk ved komparator (Kilde: innsendt dokumentasjon fra UCB, EPAR [3] , SmPC [8])	46
Tabell 13: Overgangssannsynlighetsmatrise - BKZ Q2W/Q4W < 16 uker. UCB grunnanalyse.	52
Tabell 14: Overgangssannsynlighetsmatrise - BKZ Q2W/Q4W 16+ uker. UCB grunnanalyse.	52
Tabell 15: Overgangssannsynlighetsmatrise – 4 ukers sannsynlighet BSC < 16 uker. UCB grunnanalyse.	52
Tabell 16: Overgangssannsynlighetsmatrise - BSC + 16 uker. UCB grunnanalyse.....	52
Tabell 17: Sykdomsspesifikk mortalitet - Standardized Mortality Ratio (SMR)	53
Tabell 18: BSC TP basert på en kalibreringsmetode – uke 16-40.	56
Tabell 19 Endring fra baseline i DLQI totalskår fra BE HEARD I og II ved uke 16 (kilde: SmPC [8]).....	65
Tabell 20 Fullførings- og etterlevelsesrater per besøk for BE HEARD II (HS0004) (Kilde; innsendt dokumentasjon).....	66
Tabell 21 Fullførings- og etterlevelsesrater per besøk for BE HEARD I (HS0003) (Kilde; innsendt dokumentasjon).....	67
Tabell 22: Nyttevekter. Kilde: Innsendt dokumentasjon fra UCB	68
Tabell 23. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	71
Tabell 24: Kostnad (NOK) per syklus for Bimekizumab	71
Tabell 25: Årlig ressursbruk per pasient fordelt på helsestadiene (HiSCR-nivå)	73
Tabell 26: Enhetskostnad per ressurs	74
Tabell 27: Årlige kostnader per helsestadie (HiSCR-nivå).....	74
Tabell 28: Ressurs-beregning basert på å endre til ca. 5 operasjoner	75
Tabell 29. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	77
Tabell 30. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i UCB sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	78
Tabell 31. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår med modell basert på kalibrerte overgangssannsynligheter for BSC etter uke 40. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	80
Tabell 32. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i med modell basert på kalibrerte overgangssannsynligheter med antagelse om rask forverring for BSC etter uke 40. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	80

Tabell 33. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. Vektet beregning av Tabell 31 (75 %) og Tabell 32 (25 %).	
	Feil! Bokmerke er ikke definert.
Tabell 34: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.	81
Tabell 35. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	83
Tabell 36: Antall HS pasienter som får biologisk behandling i Norge, gitt år (Kilde: UCB)	86
Tabell 37. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.	87
Tabell 38. Legemiddelutgifter per pasient for bimekizumab og BSC. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	88
Tabell 39. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av bimekizumab til behandling av moderat til alvorlig HS (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	88
Tabell 40: Effektdata for pasienter med tre utfall (HiSCR50, HiSCR75 og HiSCR90), ved to ulike tidspunkt, som hadde HiSCR<25 ved uke 26. (Kilde: UCB)	1
Tabell 41: Seponeringsrater i BE HEARD I og II over tid (uke 0-16) basert på seponeringsårsak, doseregime og behandlingsarm. BKZ = bimekizumab, Q2W = hver andre uke, Q4W = hver fjerde uke, Q2W/Q4W = hver andre uke opp til uke 16, deretter hver fjerde uke. (Kilde: UCB).	2
Tabell 42: Seponeringsrater i BE HEARD I og II uke 16-48 basert på seponeringsårsak, doseregime og behandlingsarm. BKZ = bimekizumab, Q2W = hver andre uke, Q4W = hver fjerde uke, Q2W/Q4W = hver andre uke opp til uke 16, deretter hver fjerde uke (Kilde: UCB)	2
Tabell 43: Overgangssanssynlighetsmatrise for biologisk erfarne pasienter – BKZ <16 uker – Hurley stage II & III (Kilde: UCB)	3
Tabell 44: Overgangssanssynlighetsmatrise for biologisk erfarne pasienter – BKZ + uke 16 – Hurley stage II & III - (Kilde: UCB).	3
Tabell 45: Overgangssanssynlighetsmatrise for biologisk erfarne pasienter – BSC <16 uker – Hurley stage II & III - (Kilde: UCB).	4
Tabell 46: Overgangssanssynlighetsmatrise for biologisk erfarne pasienter – BSC + uke 16 – Hurley stage II & III - (Kilde: UCB).	4
Tabell 47: BSC TP basert på data fra uke 8 til 16 BE HEARD I og II.	5
Tabell 48. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av UCB, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet	7
Tabell 49. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av UCB, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.	7
Tabell 50: Gjentatte målinger med ANCOVA-modeller (separate BKZ-grupper). BKZ = bimekizumab, Q2W = hver 2. uke, Q4W = hver 4. uke, SE = standardfeil, UK = Storbritannia. Kilde: BE HEARD I og II.	8
Tabell 51: Gjentatte målinger med ANCOVA-modellkoeffisienter (sammenslåtte BKZ-grupper). BKZ = bimekizumab, SE = standardfeil, UK = Storbritannia. Kilde: BE HEARD I og II.	9
Tabell 52: Fullførings- og etterlevelsesserater per respons kategori, per arm (BKZ = bimekizumab og BSC = best supportive care/placebo). Kilde: UCB	10
Tabell 53: Fullførings- og etterlevelsesserater per besøk for BE HEARD I (HS0003) og BE HEARD II (HS0004). BKZ = bimekizumab, BSC = best supportive care/placebo, Q2W = hver andre uke, Q4W = hver fjerde uke, Q2W/Q4W = hver andre uke opp til uke 16, deretter hver fjerde uke. Kilde: UCB	12

Liste over figurer

Figur 1. Oversikt over den helseøkonomiske modellen, Markov-Modellstruktur (Kilde: UCB)	30
Figur 2: HiSCR-respons fra randomisering til uke 16 basert på samlede effektdata fra BE HEARD I og II (Kilde BE HEARD I og II [7]). mNRI [all-antibiotics]- Modified nonresponder Imputation, enhver systemisk bruk av antibiotika blir klassifisert som ikke-respons.	49
Figur 3: HS0003 (BE HEARD I) HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 responsrate over tid fra randomisering til uke 48 (mNRI (all-ABX)), basert på behandling og doseregime [3].....	50
Figur 4: HS0004 (BE HEARD II) HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 responsrate over tid fra randomisering til uke 48 (mNRI (all-ABX)), basert på behandling og doseregime [3].....	50
Figur 5: Figur H kopiert fra PIONEER II, placebodata som viser prosentvis andel som hadde HiSCR>50 (Kilde: PIONEER II [12])	56
Figur : BSC pasientfordeling for HiSCR50+ responsnivå etter uke 16, til uke 40. DMP sin basecase med kalibrerte TP-matriser etter uke 16 (rød) og UCB sin basecase med antagelse om rask forverring (blå)....	57
Figur 7: Markov-trace for BKZ med kalibrerte overgangssannsynligheter (TP) for BSC etter uke 16. Andre inputs er basert på DMP sin hovedanalyse.....	59
Figur 8: Markov-trace for BSC med kalibrerte overgangssannsynligheter (TP) for BSC etter uke 16. Andre inputs er basert på DMP sin hovedanalyse.....	59
Figur 9: Markov-trace for BKZ med kalibrerte overgangssannsynligheter (TP) uke 16-40, og deretter med en antagelse om rask forverring. Andre inputs er basert på DMP sin hovedanalyse.	60
Figur 10: Markov-trace for BSC med kalibrerte overgangssannsynligheter (TP) uke 16-40, og deretter med en antagelse om rask forverring. Andre inputs er basert på DMP sin hovedanalyse.	60
Figur 11: Pasientfordeling (Markov trace) for BSC fra uke 0 til 40, per HiSCR-nivå... Feil! Bokmerke er ikke definert.	
Figur 12: Pasientfordeling (Markov trace) for BSC fra uke 0 til 40, per HiSCR-nivå .. Feil! Bokmerke er ikke definert.	
Figur 13: Justeringsfaktorer som ble brukt i kalibreringsmetoden	Feil! Bokmerke er ikke definert.
Figur 14: Markov-trace (uke 0-100) for BKZ basert på UCBs innsendte modell (grunnanalyse)	6
Figur 15: Markov-trace (uke 0-100) for BSC, med antagelse om rask forverring, basert på UCBs innsendte modell (grunnanalyse).....	6

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	19-04-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-01-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	19-09-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	20-10-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	08-10-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	11-11-2024
Rapport ferdigstilt	16.06.2025
Total tid hos DMP⁴	270
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	89 dager
Saksbehandlingstid hos DMP⁵	181
Herunder ⁶ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	31 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	19 dager

⁴ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁵ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁶ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Sonali Rathour Hansen	Stavanger universitetssykehus
Øystein Sandanger	Oslo universitetssykehus
Lene Frøyen Sandvik	Haukeland universitetssykehus
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Celine Gilberg	Utredningsleder	Rådgiver
Heidi Werner Holter	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ania Urbaniak	Saksveileder	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AE	Adverse event/uønskede hendelser
AN	Abscesser og inflammatoriske noduli
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BKZ	Bimekizumab
BSC	Best Supportive Care/Beste tilgjengelige støttebehandling
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
HiSCR	Hidradenitis Suppurativa klinisk respons. HiSCR50/75/90 betyr minst 50/75/90% reduksjon fra baseline i totalt antall abscesser og inflammatoriske knuter uten økning fra baseline i antall abscesser eller fistler.
HS	Hidradenitis Suppurativa
HSSDD	HS Symptom Daily Diary
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IHS4	International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention to treat
MVA	Merverdiavgift
NICE	National Institute for health and Care Excellence
NOK	Norske kroner
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
Q2W	Hver 2. uke
Q4W	Hver 4. uke
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie

TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event (Dekker alle bivirkninger som oppstår etter behandlingsstart uavhengig av alvorlighetsgrad)
TP	Transition probability/Overgangs sannsynligheter

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at bimekizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av UCB.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Bimekizumab (Bimzelx)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Bimzelx er indisert til behandling av aktiv moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa (svettekjertelbetennelse, acne inversa) hos voksne med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk HS-behandling.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for bimekizumab	Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling, ID2021_013, besluttet innført. Behandling av voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller funn på MR, som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, NSAIDs, og til behandling av voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, konvensjonell behandling, ID2022_145, besluttet innført. Alene eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), ID2022_146, besluttet innført.
Virkningsmekanisme	Bimekizumab er et humanisert IgG1/κ monoklonalt antistoff som selektivt bindes med høy affinitet til IL-17A-, IL-17F- og IL-17AF-cytokiner og blokkerer deres interaksjon med IL-17RA/IL-17RC reseptorkomplekset. Forhøyede konsentrasjoner av IL-17A og IL-17F er vist å være involvert i patogenesen for flere immunmedierte inflammatoriske sykdommer, inkludert hidradenitis suppurativa.
Dosering ved relevant indikasjon	Den anbefalte dosen for voksne pasienter med hidradenitis suppurativa er 320 mg (gitt som 2 subkutane injeksjoner på 160 mg eller 1 subkutan injeksjon på 320 mg) hver 2. uke frem til uke 16, og deretter hver 4. uke. Seponering bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 16 uker med behandling.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 19.04.2024. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
Bestilling	ID2023-101 En metodevurdering med en kostnad-nytte-analyse gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for bimekizumab (Bimzelx) til behandling av aktiv moderat til alvorlig

	hidradenitis suppurativa (svettekjertelbetennelse, acne inversa) hos voksne med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk HS-behandling. Prisnotat utarbeides ved Sykehusinnkjøp HF.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO definert av bestillingen		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Voksne pasienter med aktiv moderat til alvorlig HS med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk HS-behandling.	3.3
Intervensjon	bimekizumab 320 mg hver 2. uke frem til uke 16 etterfulgt av 320 mg hver 4. uke	3.4
Komparator	BSC (Placebo/Beste tilgjengelige støttebehandling)	3.5
Utfallsmål	Andel pasienter som oppnår forbedring knyttet til inflammatoriske lesjoner (HiSCR 50/75/90% ved uke 16), EQ-5D (QALYs), ressursbruk	3.6

Metodevurderingen baserer seg på de pivotale studiene BE HEARD I og II. Se kapittel 2.2 for beskrivelse av studiene.

1.2 Aktiv moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa (HS)

Hidradenitis suppurativa (HS) er en kronisk inflammatorisk hudsykdom som oppstår på grunn av betennelse i hårsekkene i områder med svettekjertler. Sykdommen kjennetegnes av residiverende utbrudd med ømme pussfylte byller, inflammete noduli/knuter, fistler, komedoner og arrvevdannelse. Sykdommen opptre hyppigst i områder som armhuler, lysker, området rundt anus og kjønnsorganer og under bryster. Pasientene lider av sårhet, smerter og illeluktende pussekresjon fra de affiserte områdene. Byller og arr hemmer ofte pasienten i sosiale sammenhenger og kan ødelegge seksuallivet. Studier antyder høyere reduksjon av livskvalitet med henblikk på både smerte, selvbylde og daglig funksjon sammenlignet med pasienter med uttalt eksem eller psoriasis. Det er rapportert assosiasjon med en rekke komorbiditeter som depresjon, metabolsk syndrom, inflammatorisk tarmsykdom (Crohns) og spondylartropati [1].

Alvorlighetsgrad av hidradenitis suppurativa stilles ved hjelp av to ulike graderingsverktøy. Ifølge veileder for behandling av HS i Norge er det ønskelig å bruke begge:

1) Hurley score

Dette er et tradisjonelt verktøy som er mye brukt for å inndeles HS i stadium I-III (mild til alvorlig) avhengig av utbredelse og type lesjoner per lokalisasjon. Ulemper med dette verktøyet er at det ikke er validert og at angitt skår kun baserer seg på alvorlighetsgraden innenfor en anatomisk region. Verktøyet evaluerer ikke inflammatorisk aktivitet av sykdommen.

Hurley stadium 1	Ømme og dype 0,5–2 cm store noduli/knuter som ofte utvikler seg til abscesser. Ingen fistler eller arrdannning
Hurley stadium 2	Residiverende noduli/knuter og abscesser, fistler som drenerer serøs væske eller puss, arrdannelse
Hurley stadium 3	Omfattende inflammasjon i subcutis (underhuden), konglomerat av dype abscesser og fistler med markert hypertrofisk arrdannning

2) IHS4

IHS4 (International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System) er et nyere graderingsverktøy som er validert. Ved beregning av IHS4 blir antall noduli/knuter (multiplisert med 1) pluss antall abscesser (multiplisert med 2) pluss antall drenerende fistler (multiplisert med 4) summert.

Mild	≤ 3 poeng
Moderat	4-10 poeng
Alvorlig	≥11 poeng

De eksakte bakenforliggende årsakene til sykdommen er enda ikke klarlagt, men både arvelige og miljømessige faktorer virker å spille en rolle. Genetisk predisposisjon er trolig en viktig risikofaktor, ettersom 40 % kjenner til et familiemedlem med tilsvarende plager, noe som trolig er et underestimat på grunn av sykdommens sjenerende karakter. Risikofaktorer er røyking, overvekt og inflammatorisk tarmsykdom.

Prevalensen er lite undersøkt, men anslås å være ca. 1% i Europa. Debuten kommer ofte allerede i tenårene. Kvinner rapporterer sykdommen oftere enn menn [1].

1.3 Behandling av aktiv moderat til alvorlig HS i norsk klinisk praksis

Det foreligger ingen nasjonale faglige behandlingsretningslinjer for behandling av HS i regi av Helsedirektoratet. Det foreligger imidlertid en nasjonal faglig behandlingsretningslinje for antibiotika i primærhelsetjenesten som omtaler behandling av HS [2]. Norsk forening for dermatovenerologi publiserte en «Veileder for behandling av hidradenitis suppurativa i Norge» i 2019. Behandlingsanbefalingene av aktiv moderat til alvorlig HS i norsk klinisk praksis som beskrives i dette avsnittet er hentet fra denne veilederen [1, 2].

Tetrasyklin tabletter anbefales ved aktiv moderat HS (utbredt Hurley stadium I eller mild Hurley stadium II). Ved uttalte kroniske forandringer med mye arrdannelse, vil det ofte være nødvendig å kombinere medisinsk behandling med kirurgiske inngrep slik som CO₂-laser, minor- eller majorkirurgi, for å få adekvat kontroll på sykdommen. Kirurgisk behandling er den eneste potensielt kurative behandlingen ved HS og vurderes alltid ved middels og alvorlig sykdom.

Biologisk behandling anbefales som andrelinjebehandling ved:

- 1) Hurley stadium II/III med moderat til alvorlig inflammatorisk aktivitet vurdert etter verste område, og/ eller moderat til alvorlig HS ifølge IHS4
- 2) Eller utilstrekkelig effekt og/ eller bivirkninger ved bruk av Tetrasyklin, evt. kombinert med lokalbehandling, og sykdomsaktivitet svarende til moderat til alvorlig HS.
- 3) Samt vesentlig påvirkning av livskvalitet svarende til DLQI⁷ ≥ 11
- 4) Ingen kontraindikasjoner mot aktuell biologisk behandling (e.g. adalimumab).

Det er foreløpig kun adalimumab som er innført til behandling av moderat til alvorlig HS i norsk klinisk praksis (inngår i TNF-BIO anbudet). Adalimumab gis subkutan og kan administreres av pasienten selv etter grundig opplæring og under oppfølging fra helsepersonell. Voksne: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2. Etter ytterligere 2 uker, fortsettes det med 40 mg hver uke eller 80 mg hver 2. uke etter ønske. Ungdom: ≥12 år og ≥30 kg: 80 mg ved uke 0, etterfulgt av 40 mg hver 2. uke fra uke 1. Ved utilstrekkelig respons kan en økning i dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg hver 2. uke vurderes.

⁷ Dermatology Life Quality Index

Vurdering av behandlingseffekt:

Behandlingseffekt monitoreres med verktøy som beskrevet i kapittel 1.2. Adekvat behandlingsrespons som forsvarer fortsatt bruk av biologisk behandling etter 12 uker er et fall i DLQI score ≥ 4 og oppnåelse av HiSCR50. HiSCR50 er et mål på HS sykdomsaktivitet og betyr minst 50 % reduksjon i inflammatoriske lesjoner (noduli/ abscesser) samt at det ikke tilkommer nye abscesser eller væskende fistler i perioden. Dersom effekten (antall abscesser og antall noduli) etter 12 ukers behandling er redusert med 25- 49 % (delvis respondere), bør man fortsette med behandlingen i ytterligere 12 uker, da evidens tilsier at disse pasientene fortsatt kan oppnå fullgod effekt. Hvis effekten av adalimumab etter 12 uker viser mindre enn 25 % reduksjon i abscesser og antall noduli, bør adalimumab behandling avsluttes og man bør vurdere 3. linje behandling (se kapittel 1.4).

Langvarig behandling med adalimumab:

Hvis pasienter responderer på adalimumab, bør de kunne fortsette med behandlingen over år. Langtidsdata tilsier fortsatt god effekt og god sikkerhetsprofil opptil 3 år etter oppstart. Ved tilfredsstillende virkning er det anbefalt at pasienter fortsetter med adalimumab behandling i minst ett år før eventuell seponering av behandling vurderes. Til pasienter som er antatt kurativt behandlet med kirurgi seponeres adalimumab 3-6 måneder postoperativt dersom det ikke er tegn til residiv. Dersom behandlingen avsluttes, kan adalimumab behandling gjenopptas på et senere tidspunkt.

Kirurgisk og fysisk behandling:

Kirurgisk behandling med kniv eller CO₂-laser vil kunne være aktuelt i alle stadier av HS. Kirurgisk metode som velges vil være avhengig av sykdomsaktivitet, lokalisasjon, størrelse på det affiserte området, pasientens ønske og operatørens erfaring. Kirurgisk behandling bør vurderes og benyttes til de fleste pasienter med Hurley 2 og 3. Kirurgiske prosedyrer kan gi en rekke komplikasjoner som blødning, infeksjon, nerveskade og strikturdannelse.

1.4 Forventet plassering av bimekizumab i behandlingsalgoritmen

Det er tre biologiske immundempende legemidler som har fått godkjent markedsføringstillatelse (MT) i EU til behandling av HS; bimekizumab (som denne metodevurderingen omhandler), adalimumab og sekukinumab:

- Adalimumab (ID2015_009) er en TNF- α hemmer indisert for behandling av aktiv moderat til alvorlig hidrosadenitt (svettekjertelbetennelse) hos voksne og ungdom ≥ 12 år, som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell systemisk behandling. Adalimumab administreres som subkutan injeksjon.
- Sekukinumab (ID2022_122) er en interleukinhemmer (IL-17A) indisert for behandling av aktiv moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa (acne inversa) hos voksne med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk behandling. Sekukinumab administreres som subkutan injeksjon.
- Bimekizumab (ID2023_101) er en interleukinhemmer (IL-17A, -17F og -17AF) indisert til behandling av aktiv moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa (svettekjertelbetennelse, acne inversa) hos voksne med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk HS-behandling. Bimekizumab administreres som subkutan injeksjon.

Det er foreløpig kun adalimumab/TNF- α hemmer som er metodevurdert og innført til behandling av aktiv moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa i norsk klinisk praksis. Adalimumab inngår i TNF BIO anbudet. Bestillerforum bestilte metodevurdering av sekukinumab 18.10.2022, DMP har mottatt dokumentasjonspakke fra Novartis og analysen er i oppstartsfasen (16.06.25).

Det er ikke etablert noen standardbehandling av aktiv moderat til alvorlig HS etter behandling med adalimumab. Ifølge veileder og medisinske fageksperter som DMP har konsultert, kan man forsøke behandling med rifampicin/klindamycin, acitretin eller ciklosporin i tillegg til vektreduksjon og røykeslutt.

Dersom bimekizumab blir innført til behandling av HS, mener de medisinske fagekspertene som DMP har konsultert at bimekizumab vil bli tatt i bruk for de pasientene som ikke responderer på adalimumab, har mistet respons på adalimumab eller hvor adalimumab er kontraindisert eller av andre grunner ikke kan benyttes. Prisen for bimekizumab er per i dag betydelig høyere enn for adalimumab.

DMPs konklusjon om komparator

DMP konkluderer med at Best Supportive Care (BSC= placebo/beste tilgjengelige støttebehandling) er relevant komparator for metodevurderingen, da det ikke er etablert noen standardbehandling av aktiv moderat til alvorlig HS etter behandling med adalimumab.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

UCB har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen (kilde: innsendt dokumentasjon og EPAR [3])

BE HEARD I og BE HEARD II har identisk studiedesign	
Studie ID	BE HEARD I: NCT04242446 BE HEARD II: NCT04242498
Design	Randomisert, kontrollert, dobbelblindet fase III-studie
Studielokasjon	BE HEARD I: USA, Australia, Belgia, Canada, Danmark, Frankrike, Tyskland, Hellas, Israel, Italia, Nederland, Norge, Spania, Sveits and Tyrkia BE HEARD II: USA, Australia, Bulgaria, Canada, Tsjekkia, Frankrike, Tyskland, Ungarn, Irland, Israel, Japan, Polen, Spania og Storbritannia
Populasjon	Viktige inklusjonskriterier: Voksne pasienter ≥ 18 år diagnostisert med moderat til alvorlig HS med utilstrekkelig respons på systemisk antibiotikabehandling av HS. Pasientene skal ha hatt diagnosen ≥ 6 måneder før baseline. Moderat til alvorlig HS er definert som • HS lesjoner i ≥ 2 forskjellige anatomiske områder hvor en lesjon minst skal klassifiseres med Hurley-stadium II/III. • ≥ 5 inflammatoriske lesjoner (dvs. antall abscesser pluss antall inflammatoriske knuter) ved screening og baseline Viktige eksklusjonskriterier: • Antall drenerende fistler ≥ 20 • Andre aktive hudtilstander eller sykdommer som kan påvirke vurderingen av HS • Sarkoidose, systemisk lupus erythematosus eller aktiv inflammatorisk tarmsykdom • Immunsuppresjon • Kvinner som ammer, er gravide eller planlegger å bli gravide i løpet av studien eller innen 20 uker etter inntak av siste dose med studielegemiddel
Intervensjon	ITT-populasjonen, n = 505 i BE HEARD I og n = 509 i BE HEARD II, ble randomisert 2:2:2:1 til 4 ulike behandlingsgrupper (3 intervensjonsgrupper og 1 kontrollgruppe) bimekizumab 320 mg hver 2. uke (Q2W) i 48 uker bimekizumab 320 mg hver 4. uke (Q4W) i 48 uker bimekizumab 320 mg hver 2. uke frem til uke 16 etterfulgt av 320 mg hver 4. uke frem til uke 48 (Q2W/Q4W) Stratifisert på Hurley stadium og antibiotikabruk

	Screening Period Double-blind Initial Treatment Period Double-blind Maintenance Treatment Period* Study Week: -5 0 1 2 4 6 8 10 12 14 16* 48h Visits every 2 weeks
Komparator	Placebo frem til uke 16 etterfulgt av bimekizumab 320 mg hver 2. uke frem til uke 48
Primært endepunkt	Hidradenitis Suppurativa klinisk respons 50 (HiSCR50) ved uke 16. HiSCR50 er definert som minst 50% reduksjon fra baseline i totalt antall abscesser og inflammatoriske knuter uten økning fra baseline i antall abscesser eller fistler.
Viktige sekundære endepunkter	Sekundære endepunkter ved uke 16; • HiSCR75 • Oppbluss/forverring ($\geq 25\%$ økning fra baseline i totalt antall abscesser og inflammatoriske knuter og en absolutt økning på ≥ 2) • Absolutt endring i DLQI (mål på helserelatert livskvalitet) fra baseline • Absolutt og klinisk meningsfull endring i HSSDD verste hudsmerte skår
Observasjonstid	48 uker
Datakutt	Studiene er avsluttet Noen pasienter ble fulgt opp videre i BE HEARD EXT (se Appendiks A)
Ligger studiene til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

HiSCR50

HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) er en klinisk måling som brukes til å evaluere effektiviteten av behandling for HS. HiSCR50 er definert som en reduksjon i totalt antall abscesser og inflammatoriske knuter på minst 50% fra baseline, uten økning fra baseline i antall abscesser eller fistler.

DLQI

DLQI (Dermatology Life Quality Index) er et spørreskjema som brukes til å måle hvordan hudsykdommer påvirker livskvaliteten. Skjemaet består av 10 spørsmål som dekker ulike aspekter av livet, inkludert; symptomer og ubehag, daglige aktiviteter, valg av klær, sosialt liv, arbeid og skole, seksuelt liv samt behandling og dens påvirkning. Hvert spørsmål har en poengskala fra 0-3 hvor 0 tilsvarer «ikke påvirket» og 3 tilsvarer «veldig mye påvirket». Totalskår varierer fra 0 (ingen påvirkning av livskvalitet) til 30 (ekstrem påvirkning).

HSSDD

HSSDD (Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary) er et verktøy som er utviklet for å måle symptomer og daglig påvirkning av HS fra pasientenes perspektiv. Pasientene skal rapportere en egenvurdering av en rekke HS hovedsymptomer som er opplevd i løpet av de siste 24 timene; smerte relatert til HS-lesjonene,

lukt fra lesjoner, kløe og ubehag. Symptomene skal vurderes ved hjelp av en 11-punkts numerisk skala. I BE HEARD studiene ble HSSDD verste hudsmerte respons vurdert som en forbedring i ukentlig skår på minst 3 enheter i forhold til baseline for pasienter med en baselineskår på 3 eller høyere.

Relevante pågående studier

Det pågår nå en oppfølgingsstudie, BE HEARD EXTENSION (BE HEARD EXT), som undersøker langtidseffekt av bimekizumab for samme pasientpopulasjon som deltok i BE HEARD I og II. Primært datakutt er planlagt Q2 2025. Se Appendiks A.

DMPs vurdering

BE HEARD I og BE HEARD II ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av bimekizumab, og er randomiserte fase 3 studier vurdert av EMA. Komparator i studiene er relevant. DMP vurderer at data fra BE HEARD I og BE HEARD II kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studienes overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

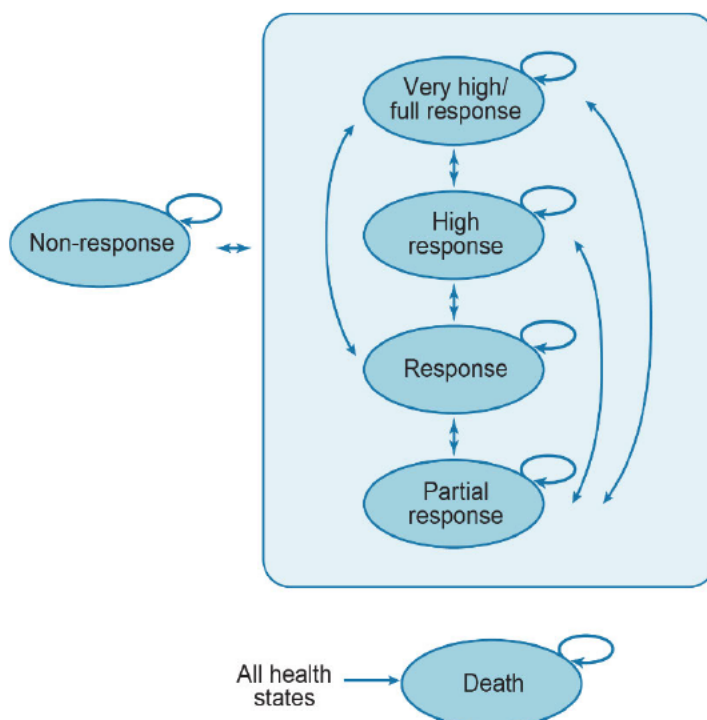
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av bimekizumab (BKZ), har UCB levert en kostnad-per-QALY analyse hvor bimekizumab sammenlignes med best supportive care (BSC) for voksne pasienter med aktiv moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa (svettekjertelbetennelse, acne inversa) med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk HS-behandling. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av HS.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen Markov-modell. Modellen (Figur 1) består av fem forskjellige helsetilstander som representerer ulike grader av klinisk respons ved HS. I tillegg kan pasientene bevege seg til den absorberende helsetilstanden «Død», som kan oppstå fra enhver annen helsetilstand i modellen. «Død» kan skyldes enten naturlig dødelighet eller sykdomsspesifikk dødelighet i den innsende modellen. Modellstrukturen er fleksibel og reflekterer fri bevegelse mellom alle helsetilstandene. Modellen har følgende helsetilstander for klinisk respons:

- <Svært høy respons>: HiSCR90, 90–100 % reduksjon fra baseline i totalt antall abscesser og inflammatoriske noduli (AN), uten økning i antall abscesser eller drenerende fistler fra baseline.
- <Høy respons>: HiSCR75, 75–<90 % reduksjon fra baseline i totalt AN-antall, uten økning i antall abscesser eller drenerende fistler fra baseline.
- <Respons>: HiSCR50, 50–<75 % reduksjon fra baseline i totalt AN-antall, uten økning i antall abscesser eller drenerende fistler fra baseline.
- <Delvis respons>: HiSCR25, 25–<50 % reduksjon i totalt AN-antall, uten økning i antall abscesser eller drenerende fistler fra baseline; eller minst 25 % reduksjon i AN-antall med en økning i antall abscesser og/eller drenerende fistler.
- <Ingen respons>: HiSCR<25, <25 % reduksjon i totalt AN-antall.



Figur 1. Oversikt over den helseøkonomiske modellen, Markov-Modellstruktur (Kilde: UCB)

Det er mulighet til å velge fire HiSCR-stadier i den innsende modellen («Very high/full response» og «High response» slås sammen). I modellen starter pasientene i helsestadiet «ingen-respons» (HiSCR<25) som representerer baseline i grunnanalysen.

Nyttevekter, ressursbruk, dødelighetsrate, uønskede heldelser og relaterte kostnader er inkludert i modellen og avhenger av andelen pasienter som oppholder seg i de ulike helsestadiene til enhver tid.

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Markov-modell
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	4 uker
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader gjennom hele modellens tidshorisont
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livslangt (60 år)

For å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsetilstandene basert på HiSCR-skår gjennom modellens tidshorisont, er observerte effektdata fra BE HEARD-studiene framskrevet slik det er beskrevet i kapittel 3.6. Det er samtidig lagt til grunn at en andel av pasientene avslutter behandling med bimekizumab i løpet av tidshorisonten, noe som utdypes videre i kapittel 3.4.

DMPs vurdering

DMP startet utredning av innsendt dokumentasjon/dossier og helseøkonomisk modell fra UCB 08.10.2024. DMP erfarte at beskrivelsen i dossier ikke stemte overens med innholdet i den helseøkonomiske modellen på flere punkter, noe som svekket troverdigheten til den innsendte dokumentasjonen.

Uoverensstemmelsene gjaldt blant annet overgangssannsynlighetene for BSC, antagelser om varighet av seponeringsrater, modellering av mortalitet, modellering etter seponering av bimekizumab og ressursbruk knyttet til BSC. DMP har måttet be UCB om oppdaterte og utfyllende opplysninger i flere runder. I tillegg ble det avdekket betydelig usikkerhet og metodologiske problemer knyttet til modellstruktur og usannsynlige antagelser og forutsetninger.

Den helseøkonomiske modellen fra UCB er basert på helsestadier definert av prosentvis respons i forhold til baseline. Dette innebærer at pasienter som ender opp i samme helsetilstander i modellen kan ha ulik sykdomsgrad. En konsekvens av dette er at pasienter med betydelig ulik sykdomsgrad kan tilordnes like nyttevekter, ressursbruk og kostnader. Andre mulige modellerings-alternativer ville være å estimere absolutt endring i antall abscesser og drenerende fistler for å fange opp mer presise variasjoner i sykdomsgrad.

I den innsendte modellen starter alle pasienter i «ingen-respons» helsestadiet, hvilket innebærer et felles utgangspunkt uavhengig av sykdomsstadium eller symptomer ved baseline. Det finnes imidlertid ingen dårligere tilstand enn «ingen-respons» i modellen, noe som kan være en forenkling sammenlignet med et naturlig sykdomsforløp ved HS. HS er en fluktuerende sykdom og pasienter kan i praksis ha en forverring fra dette helsestadiet.

Modellstrukturen og helsestadiene samsvarer imidlertid med helseøkonomiske modeller som er brukt i tidligere metodevurderinger av legemidler indisert for moderat til alvorlig HS pasienter [4] [5] [6]. De medisinske fagekspertene som DMP har konsultert påpeker at HiSCR er et klinisk relevant endepunkt for HS pasienter. DMP vurderer dermed modellering med helsestadier basert på HiSCR-respons som usikkert, men legger til grunn grunnstrukturen i den innsendte Markov-modellen.

DMP legger til grunn fem helsestadier (inkludert «svært høy respons»), i stedet for fire, da denne endringen har begrenset innvirkning på resultatet.

I grunnanalysen til firma er diskonteringsraten satt til 4 % gjennom hele modellens tidshorisont. Ifølge DMPs retningslinjer skal kostnader og helsegevinster diskonteres med 3 % fra 40 år. DMP har endret diskonteringsraten i henhold til gjeldende retningslinjer.

DMP vurderer en livslang tidshorisont som plausibel og legger til grunn dette i hovedanalysen. HS er en kronisk sykdom som vil følge pasienter hele livet i ulik grad. DMP gjør en scenarioanalyse med et 10-års perspektiv for å sammenligne resultatene, da dette perspektivet ble brukt i hovedanalysen for metodevurderingen av adalimumab [4].

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP har oppdaget flere uoverensstemmelser mellom dossier og innsendt modell, og DMP har måttet be UCB om oppdaterte og utfyllende opplysninger i flere runder. DMP vurderer at innsendt dokumentasjon har manglet transparens, noe som har svekket tilliten til den innsende modellen.

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen, med de tilpasningene DMP har gjort, er egnet til å belyse kostnadseffektiviteten av bimekizumab for voksne pasienter med aktiv moderat til alvorlig HS med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk HS-behandling. DMP aksepterer i utgangspunktet bruken av en Markov-modell for å modellere de helseøkonomiske konsekvensene av HS, men stiller seg kritisk til inndelingen av pasienter basert på HiSCR-respons i modellen. Videre vurderer DMP at det foreligger betydelig usikkerhet knyttet til beregningen og anvendelsen av overgangssannsynligheter i modellen, se kapittel 3.6.1. I tillegg er DMP bekymret for at bruken av «konstruert baseline» kan føre til en overestimering av behandlingseffekten, som nærmere diskuteres i kapittel 3.6.

Diskonteringsraten er ikke i tråd med DMPs retningslinjer og er derfor justert i samsvar med retningslinjene. Sykluslengde er vurdert som akseptabel. Valgt tidshorisont anses også som passende, men DMP presenterer i tillegg en scenarioanalyse som benytter et 10-årsperspektiv.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

I Tabell 5 presenteres pasientkarakteristika ved studiestart i BE HEARD I og II [7].

Tabell 5 Pasientkarakteristika ved studiestart i BE HEARD I og II

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Bimekizumab 320 mg every 2 weeks* (n=289)	Bimekizumab 320 mg every 4 weeks (n=144)	Placebo (n=72)	Bimekizumab 320 mg every 2 weeks* (n=291)	Bimekizumab 320 mg every 4 weeks (n=144)	Placebo (n=74)
Demographics						
Age, years	36.0 (26.0–46.0)	35.0 (27.0–45.0)	33.5 (26.0–46.0)	35.0 (27.0–45.0)	33.0 (26.0–42.5)	37.0 (28.0–47.0)
Age group, years						
<40 years	174 (60%)	93 (65%)	45 (63%)	180 (62%)	97 (67%)	46 (62%)
40 years to <65 years	109 (38%)	50 (35%)	26 (36%)	107 (37%)	45 (31%)	24 (32%)
≥65 years	6 (2%)	1 (<1%)	1 (1%)	4 (1%)	2 (1%)	4 (5%)
Sex						
Female	176 (61%)	98 (68%)	44 (61%)	150 (52%)	77 (54%)	31 (42%)
Male	113 (39%)	46 (32%)	28 (39%)	141 (48%)	67 (46%)	43 (58%)
Body weight, kg	97.2 (25.4)	102.7 (24.7)	94.6 (24.8)	95.4 (24.2)	95.3 (22.0)	100.3 (23.7)
BMI, kg/m ²	33.4 (8.3)	35.4 (8.1)	32.4 (7.8)	32.0 (8.0)	32.2 (7.5)	33.8 (8.7)
Smoking status						
Current	127 (44%)	53 (37%)	37 (51%)	134 (46%)	73 (51%)	38 (51%)
Former†	43 (15%)	28 (19%)	7 (10%)	49 (17%)	14 (10%)	10 (14%)
Race						
White	233 (81%)	105 (73%)	55 (76%)	232 (80%)	119 (83%)	64 (86%)
Black	41 (14%)	21 (15%)	8 (11%)	22 (8%)	13 (9%)	5 (7%)
Asian	2 (<1%)	3 (2%)	3 (4%)	22 (8%)	7 (5%)	5 (7%)
Previous use of biological therapy‡	76 (26%)	31 (22%)	19 (26%)	41 (14%)	16 (11%)	10 (14%)
Baseline disease characteristics						
Disease duration, years	5.7 (3.1–12.0)	5.6 (2.6–11.9)	8.7 (4.5–15.4)	4.9 (2.1–10.4)	4.2 (1.9–7.8)	4.8 (1.3–12.3)
Abscess and inflammatory nodule count	15.3 (13.5)	17.8 (25.3)	15.0 (11.9)	16.7 (15.5)	17.6 (15.4)	13.9 (7.8)
Abscess count	3.7 (6.1)	4.5 (8.4)	2.9 (6.6)	3.3 (5.9)	3.5 (5.0)	2.4 (2.8)
Inflammatory nodule count	11.6 (11.4)	13.3 (22.4)	12.2 (10.0)	13.4 (12.2)	14.1 (13.3)	11.4 (6.7)
Draining tunnel count	4.0 (4.9)	3.8 (4.9)	3.2 (4.0)	3.6 (4.0)	2.8 (3.1)	3.5 (3.7)
Hurley stage						
II	149 (52%)	71 (49%)	34 (47%)	177 (61%)	89 (62%)	45 (61%)
III	140 (48%)	73 (51%)	38 (53%)	114 (39%)	55 (38%)	29 (39%)
DLQI total score	11.5 (6.6)	12.8 (7.6)	12.4 (8.0)	10.6 (6.5)	10.5 (7.0)	11.9 (6.1)
Concomitant antibiotic use	27 (9%)	8 (6%)	5 (7%)	30 (10%)	10 (7%)	6 (8%)
HSSDD worst skin pain score	5.5 (2.5)	5.9 (2.6)	6.0 (2.5)	5.3 (2.4)	5.3 (2.5)	5.0 (2.4)

Data are median (IQR), mean (SD), or n (%). Percentages might not add up to 100% due to rounding. DLQI=Dermatology Life Quality Index. HSSDD=hidradenitis suppurativa symptom daily diary. *Data were pooled for all patients randomly assigned to bimekizumab 320 mg every 2 weeks for the first 16 weeks. †Patients were included in the former smoker category if they had been a smoker at any previous point. ‡A full list of excluded prior biological agents is shown in appendix 2 (pp 43–45, 167–169).

Table 1: Baseline demographics and disease characteristics in BE HEARD I and II

Pasientkarakteristika ved studiestart i BE HEARD I og II var konsistente mellom studiene og gjenspeiler en populasjon med moderat til alvorlig HS. Pasientene hadde en median sykdomsvarighet på 5,3 år (gjennomsnitt 8 år). Andelen pasienter i Hurley-stadium II og III var henholdsvis 57 % (50,3 % i BE HEARD I og 61,1 % i BE HEARD II) og 44,3 % (49,7 % i BE HEARD I og 38,9 % i BE HEARD II), og 8,5 % fikk samtidig antibiotikabehandling for HS. Gjennomsnittlig total skår for Dermatology Life Quality Index (DLQI)

ved baseline var 11,4. 56,8 % av pasienten var kvinner, og gjennomsnittsalderen for alle pasientene var 36,6 år. 45,6 % av pasientene var nåværende røykere [8].

I Tabell 3 vises inklusjons- og eksklusjonskriteriene i BE HEARD I og II studiene. De som ble inkludert i studien skulle ha hatt diagnosen aktiv moderat til alvorlig HS ≥ 6 måneder før baseline.

I BE HEARD studiene var det 18,8 % av pasientene som hadde stått på tidligere biologisk behandling før behandling med bimekizumab. Hvilke ulike biologiske behandlinger disse pasientene hadde fått tidligere er presentert i Tabell 6 for BE HEARD I og Tabell 7 for BE HEARD II.

Tabell 6: Bruk av tidligere biologisk behandling i BE HEARD I. Kilde: UCB innsendt dokumentasjon

	PBO N=72 (%)	BKZ Q2W N=286 (%)	BKZ Q4W N=143 (%)	Total BKZ N=429 (%)	All N=501 (%)
Adalimumab	17 (23.6)	65 (22.7)	30 (21.0)	95 (22.1)	112 (22.4)
Infliximab	5 (6.9)	13 (4.5)	8 (5.6)	21 (4.9)	26 (5.2)
Guselkumab	1 (1.4)	6 (2.1)	3 (2.1)	9 (2.1)	10 (2.0)
Ustekinumab	0	4 (1.4)	0	4 (0.9)	4 (0.8)
Iscalelimab	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Canakinumab	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Certolizumab	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Secukinumab	1 (1.4)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (0.4)
Etanercept	1 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.8)

BKZ = bimekizumab, PBO = placebo.

Tabell 7: Bruk av tidligere biologisk behandling i BE HEARD II. Kilde: UCB innsendt dokumentasjon

	PBO N=74 (%)	BKZ Q2W N=290 (%)	BKZ Q4W N=142 (%)	Total BKZ N=432 (%)	All N=506 (%)
Adalimumab	9 (12.2)	37 (12.8)	16 (11.3)	53 (12.3)	62 (12.3)
Infliximab	0	8 (2.8)	1 (0.7)	9 (2.1)	9 (1.8)
Guselkumab	0	3 (1.0)	0	3 (0.7)	3 (0.6)
Ustekinumab	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Secukinumab	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Risankizumab	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.2)
Anakinra	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Tabell 8. viser pasientfordelingen og pasientkarakteristika for de tre doseregimene i subgruppen av biologisk erfarne pasienter, basert på samlede data fra BE HEARD I og II-studiene.

Tabell 8: Pasientkarakteristika ved studiestart for biologisk erfarne pasienter (Samlede data fra BE HEARD I og II).
Kilde: UCB innsendt dokumentasjon.

	PBO N=29	BKZ Q4W N=47	BKZ Q2W N=115
Age (years), mean (SD)	39.5 (12.1)	36.6 (10.3)	38.6 (13.3)
Age group, n (%)			
<40 years	13 (44.8)	29 (61.7)	61 (53.0)
40 <65 years	16 (55.2)	18 (38.3)	52 (45.2)
≥65 years	0	0	2 (1.7)
Sex, n (%)			
Male	8 (27.6)	19 (40.4)	58 (50.4)
Female	21 (72.4)	28 (59.6)	57 (49.6)
Weight (kg), mean (SD)	94.0 (27.0)	103.2 (23.8)	96.7 (26.5)
BMI (kg/m²), mean (SD)	32.69 (8.67)	35.38 (7.73)	32.11 (7.95)
Racial group, n (%)			
American Indian/Alaskan native	0	0	0
Asian	1 (3.4)	2 (4.3)	2 (1.7)
Black or African American	4 (13.8)	3 (6.4)	6 (5.2)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (2.1)	0
White	23 (79.3)	36 (76.6)	99 (86.1)
Other/mixed	1 (3.4)	4 (8.5)	8 (7.0)
Missing	0	1 (2.1)	0
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	2 (6.9)	4 (8.5)	10 (8.7)
Not Hispanic or Latino	27 (93.1)	43 (91.5)	105 (91.3)
Missing	0	0	0
Geographic region, n (%)			
North America	11 (37.9)	17 (36.2)	31 (27.0)
Central/Eastern Europe	6 (20.7)	8 (17.0)	27 (23.5)
Western Europe	11 (37.9)	20 (42.6)	50 (43.5)
Asia/Australia	1 (3.4)	2 (4.3)	7 (6.1)
Smoking status, n (%)			
Never	11 (37.9)	16 (34.0)	32 (27.8)
Current	18 (62.1)	16 (34.0)	57 (49.6)
Former	0	15 (31.9)	26 (22.6)
Missing	0	0	0
Duration of disease (years), mean (SD)	10.96 (8.58)	9.57 (7.99)	8.79 (7.79)

High sensitivity C-reactive protein (mg/L), mean (SD)	33.34 (42.80)	29.53 (41.91)	28.61 (35.12)
IHS4 score, mean (SD)	39.9 (25.6)	44.6 (48.0)	44.6 (34.7)
DLQI Total Score, mean (SD)	13.6 (8.1)	13.6 (7.6)	13.0 (6.8)
HS Physician's Global Assessment, mean (SD)			
Clear	0	0	0
Minimal	0	0	0
Mild	0	0	1 (0.9)
Moderate	9 (31.0)	18 (38.3)	33 (28.7)
Severy	3 (10.3)	2 (4.3)	8 (7.0)
Very severe	17 (58.6)	27 (57.4)	73 (63.5)
Hurley stage, n (%)			
I	0	0	0
II	11 (37.9)	18 (38.3)	42 (36.5)
III	18 (62.1)	29 (61.7)	73 (63.5)
Antibiotic use at baseline (derived), n (%)			
Yes	3 (10.3)	3 (6.4)	8 (7.5)
No	26 (89.7)	44 (93.6)	107 (92.5)
HSSDD worst skin pain score, mean (SD)	5.82 (2.59)	5.88 (2.44)	6.15 (2.32)
HiSQOL total score, mean SD	28.46 (15.17)	30.06 (13.54)	27.83 (12.56)
Abscesses and inflammatory nodules count, mean (SD)	15.66 (8.71)	20.47 (38.97)	16.62 (13.51)
Draining tunnels count, mean (SD)	5.21 (5.62)	4.79 (5.31)	5.84 (5.64)
Incidence of depression, %	N/A	N/A	N/A
Prior biological use for HS, n (%)	29 (100)	47 (100)	115 (100)
Prior antibiotic medications, n (%)	N/A	N/A	N/A

BKZ = bimekizumab, BMI = kroppsmasseindeks, DLQI = Dermatology Life Quality Index, HiSQLL = Hidradenitis Suppurativa Quality of Life; HS = Hidradenitis Suppurativa, HSSDD = Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary, IHS4 = International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System, N/A = ikke aktuelt, PBO = placebo, Q2W = hver andre uke, Q4W = hver 4 uke, SD = standardavvik

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på ITT-populasjonen i BE HEARD I og BE HEARD II. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 9.

Tabell 9. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	36,6 år	Gjennomsnitt i de kliniske studiene BE HEARD I og BE HEARD II
Andel kvinner (%)	57%	Gjennomsnitt i de kliniske studiene BE HEARD I og BE HEARD II
Kroppsvekt (kg)	97,3 kg	Gjennomsnitt i de kliniske studiene BE HEARD I og BE HEARD II

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Medisinske fageksperter som DMP har konferert estimerer at gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet for voksne pasienter med aktiv moderat til alvorlig HS er i området 25-40 år. De medisinske fagekspertene antar at gjennomsnittsalder for norske pasienter som starter behandling med bimekizumab etter behandling med adalimumab vil være noe høyere og i området 35-50 år.

De medisinske fagekspertene mener at pasientkarakteristikkene vist i

Tabell 5 i all hovedsak synes å være representative for den norske pasientpopulasjonen som vil kunne være aktuell for behandling med bimekizumab, men peker på noen mulige forskjeller; Det er trolig færre røykere i norsk populasjon enn i BE HEARD I og II studiene, men forskjellen vil være aldersavhengig. I yngre aldersgruppe (under 40 år) har vi færre røykere enn i studiene, mens i eldre aldersgrupper kan antall røykere være sammenlignbare. Pasienter i norsk klinisk praksis kan ha noe lavere vekt enn pasientene i studiene og vil ofte ha hatt diagnosen i lengre tid enn pasientene inkludert i studiene. De medisinske fagekspertene forteller om mange udiagnostiserte pasienter (ca.30-50 % hvor de fleste har mild HS), og at mange pasienter går til lege med betente byller i mange år før de får diagnosen HS.

De medisinske fagekspertene estimerer at det er om lag 50 000 voksne pasienter i Norge i dag med aktiv moderat til alvorlig HS (estimatet inkluderer både diagnostiserte og udiagnostiserte). De medisinske fagekspertene estimerer at 40-45 % av pasientene har mild HS, 35-50 % har moderat HS og 10-20 % har alvorlig HS. Ved behandlingsstart med biologisk behandling har pasientene moderat til alvorlig HS.

Ifølge de medisinske fagekspertene DMP har konsultert, er det omtrent 70-90 % av pasientene som har utilstrekkelig respons på konvensjonell behandling.

I studiene var det 18,8 % av pasientene som hadde stått på tidligere biologisk behandling før behandling med bimekizumab. Ifølge de medisinske fagekspertene som DMP har konsultert, vil tilnærmet 100 % av pasientene i norsk klinisk praksis ha brukt biologisk behandling med adalimumab før behandling med bimekizumab.

3.3.4 DMPs vurdering

Medisinske fageksperter som DMP har konferert bekrefter at studiepopulasjonen i BE HEARD I og II i all hovedsak er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis.

Kjønn og gjennomsnittsalder blir brukt til å estimere generell bakgrunns mortalitet i modellen. Gjennomsnittlig alder i grunnanalysen fra UCB er 36,6 år (gjennomsnitt fra BE HEARD studiene). De medisinske fagekspertene som DMP har konsultert antar imidlertid at gjennomsnittsalder for biologisk erfarne pasienter vil være noe høyere. Gjennomsnittlig alder ved studiestart for biologisk erfarne pasienter (samlede data fra BE HEARD I og II i tabell 8) var 38 år. På grunn av hensynet til intern validitet av effektdatane fra BE HEARD-studiene, benytter DMP en startalder på 36,6 år i den helseøkonomiske analysen.

Gjennomsnittlig vekt og andel kvinner i modellen blir ikke endret. Andelen kvinner i modellen (57 %) reflekterer BE HEARD I og II, men i klinisk praksis er det trolig noe høyere kvinneandel (3:1 kvinne-mann ratio), ifølge de medisinske fagekspertene som DMP konsulerte og epidemiologisk data [9]. Dette kan påvirke bakgrunns mortaliteten siden kvinner lever lenger enn menn. Likevel velger DMP å ikke endre andelen kvinner, grunnet usikkert datagrunnlag, og av hensynet til intern validitet.

I henhold til godkjent indikasjon skal bimekizumab brukes til behandling av aktiv moderat til alvorlig HS hos voksne med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk HS-behandling. I studiepopulasjonen i BE HEARD I og II var andelen pasienter i Hurley-stadium II og III henholdsvis 57 % og 44,3 %. I norsk klinisk praksis er bimekizumab tiltenkt pasientene som ikke responderer på adalimumab, har mistet respons på adalimumab eller hvor adalimumab er kontraindisert eller av andre grunner ikke kan benyttes. To av tre medisinske fageksperter som DMP har konsultert antar en høyere andel pasienter med alvorlig HS for denne pasientgruppen sammenlignet med pasientgruppen som startet behandling med adalimumab. Av hensynet til intern validitet, legger DMP til grunn alvorlighetsfordelingen i modellen som er basert på BE HEARD I og II.

I studiepopulasjonen i BE HEARD studiene var gjennomsnittlig totalskår for DLQI ved baseline 11,4. I henhold til kriteriene for oppstart av biologisk behandling i norsk klinisk praksis skal pasientene ha en vesentlig påvirkning av livskvalitet svarende til $DLQI \geq 11$. Ifølge de medisinske fagekspertene som DMP har konsultert vil gjennomsnittlig DLQI skår for norske pasienter, som ikke har respondert på behandling med adalimumab være høy og i området 17-28.

Ifølge de medisinske fagekspertene som DMP har konsultert, vil tilnærmet 100 % av pasientene i norsk klinisk praksis ha brukt biologisk behandling med adalimumab før behandling med bimekizumab. Dette er ikke i samsvar med pasientene i BE HEARD hvor bare 18,8 % av pasientene hadde stått på tidligere biologisk behandling før behandling med bimekizumab (Tabell 6 og Tabell 7).

Bruken av tidligere biologisk behandling er relativt lik i BE HEARD I og BE HEARD II når det gjelder hvilke biologiske legemidler som ble administrert (Tabell 6 og Tabell 7). Det mest brukte biologiske legemiddelet i studiene var adalimumab som er i samsvar med norsk klinisk praksis. Det er imidlertid en vesentlig høyere andel pasienter med biologisk erfaring med adalimumab i BE HEARD I (22,4 %), sammenlignet med BE HEARD II (12,3 %).

For å vurdere troverdigheten til resultatene for subgruppen med biologiske erfarne pasienter, har DMP vurdert i hvilken grad pasientkarakteristikker er balansert mellom armene i subgruppen; BSC (N=29), BKZ Q4W (N=47) og BKZ Q2W (N=115), som er presentert i Tabell 8. Selv om det er likheter i Hurley-skår, drenerende fistler og HSSDD-skår, er det også betydelige forskjeller:

- Kjønnssfordeling: Høyere andel kvinner i BSC (72,4 %) sammenlignet med BKZ Q4W (59,6 %) og BKZ Q2W (49,6 %).
- Alder: BSC har en eldre populasjon, med 44,8 % under 40 år, mot 61,7 % (BKZ Q4W) og 53,0 % (BKZ Q2W).
- Røykevaner: Høyere andel nåværende røykere i BSC (62,1 %), sammenlignet med BKZ Q4W (34 %) og BKZ Q2W (49,6 %), samt det var ingen tidligere røykere for BSC sammenlignet med BKZ Q4W (31,9 %) og BKZ Q2W (49,6 %).
- Sykdomsalvorlighet: Gjennomsnittlig antall abscesser og inflammatoriske noduli er lavere i BSC (15,66) enn i BKZ Q4W (20,47) og BKZ Q2W (16,62). IHS4-skår er også lavere i BSC (39,9) sammenlignet med BKZ Q4W (44,6) og BKZ Q2W (44,6).

DMP vurderer at det er noen viktige forskjeller, og at disse forskjellene kan påvirke resultatene. Selv om noen av forskjellene kan balansere hverandre ut, kan de også føre til skjevheter i analysen ved bruk av data fra subgruppen med biologisk erfarne. Pasientpopulasjonsgrunnlaget brukt i hovedanalysen er diskutert videre i kapittel 3.6.

Videre er det svært få pasienter i BSC gruppen (N=29) med biologisk erfaring, noe som fører til svært usikre estimater. Selv om det er noen flere pasienter i BKZ Q4W-gruppen (N=47) og BKZ Q2W-gruppen (N=115), er også disse gruppene relativt små, noe som ytterligere bidrar til usikkerhet ved bruk av denne subpopulasjonen i modellen. Samtidig er andre input verdier i modellen, beregnet fra BE HEARD I og II, basert på hele studiepopulasjonen (ITT), og er ikke tilgjengelig kun for andelen med biologisk erfaring.

På grunnlag av balanserte pasientkarakteristika, mer robust datagrunnlag og studiedesign, som vi kommer tilbake til i kapittel 3.6.1, legger DMP til grunn hele ITT-populasjonen som kilde i hovedanalysen. Konsekvensene av dette er også videre diskutert i kapittel 3.6.1.

I henhold til SmPC og EPAR for bimekizumab er effekten av bimekizumab vist å være uavhengig tidligere behandling med biologiske legemidler. Men pasienter som ikke har respondert på biologisk behandling kan være vanskeligere å behandle da de ifølge de medisinske fagekspertene oftere har mer alvorlig HS enn de pasientene som responderer på biologisk behandling. I studien BE HEARD I hadde de inkluderte pasientene noe mer alvorlig/aktiv sykdom enn i BE HEARD II og resultatene antyder at pasienter med mer alvorlig sykdom responderer dårligere på bimekizumab. Pasienter med mer alvorlig sykdom anses å være vanskeligere å behandle enn pasienter med mindre alvorlig sykdom. Pasientene som vil få behandling med bimekizumab i norsk klinisk praksis antas i stor grad å være pasienter som ikke har respondert på adalimumab [3]. DMP vurderer derfor at effekten av bimekizumab, som er vist i ITT-populasjonen i BE HEARD-studiene og som inngår i modellen, kan være overestimert sammenlignet med det som er forventet for aktuelle norske pasienter.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

Dersom bimekizumab blir innført til behandling av HS, mener de medisinske fagekspertene som DMP har konsultert at bimekizumab vil bli tatt i bruk for de pasientene som ikke responderer på adalimumab, har mistet respons på adalimumab eller hvor adalimumab er kontraindisert eller av andre grunner ikke kan benyttes.

ITT-populasjonen i BE HEARD I og II-studiene inkluderte både biologisk naive og biologisk erfarne pasienter. Det var kun 18,8 % av studiepasientene som fikk behandling med bimekizumab etter tidligere biologisk behandling, som tilsvarer forventet bruk i norsk klinisk praksis.

DMP legger til grunn ITT-populasjonen som kilde til effektdata for å ivareta balanserte pasientkarakteristika, høyere statistisk styrke og konsistens med andre parametere i modellen. Det er imidlertid ikke optimalt å

bruke effektdata fra en populasjon som ikke fullstendig samsvarer med populasjonen i norsk klinisk praksis. Dette, sammen med konsekvensene, diskuteres nærmere under kapittel 3.6.1.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

ITT populasjonen i studiene BE HEARD I og II ble randomisert 2:2:2:1 til 4 ulike behandlingsgrupper (3 intervensjonsgrupper og 1 kontrollgruppe). Anbefalt dose bimekizumab er hver 2. uke frem til uke 16, og deretter hver 4. uke, og det er effektdata fra behandlingsarmen med denne doseringen som brukes i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 10 viser karakteristikker ved intervensjonene i de kliniske studiene, den helseøkonomiske modellen og i norsk klinisk praksis.

Tabell 10. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: UCB innsendt dokumentasjon, SPC [8])

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	bimekizumab 320 mg hver 2. uke i 48 uker (Q2W) bimekizumab 320 mg hver 4. uke i 48 uker (Q4W) bimekizumab 320 mg hver 2. uke frem til uke 16 etterfulgt av 320 mg hver 4. uke frem til uke 48 (Q2W/Q4W)	bimekizumab 320 mg hver 2. uke frem til uke 16 etterfulgt av 320 mg hver 4. uke (Q2W/Q4W)	Det antas at bimekizumab vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 320 mg (gitt som 2 s.c. injeksjoner à 160 mg) hver 2. uke frem til uke 16, og deretter hver 4. uke (Q2W/Q4W)
Administrasjonsform	Subkutan injeksjon	Subkutan injeksjon	Subkutan injeksjon
Behandlingsvarighet	48 uker i BE HEARD I og II	I grunnanalysen er det antatt livslang behandlingstid Den innsende modellen inkluderer en stoppregel ved uke 16. I UCBs grunnanalyse ble «mindre enn delvis respons» (HiSCR<25) brukt som kriterium for stoppregelen.	Langvarig behandling I henhold til preparatomtalen skal man vurdere å seponere behandling hos pasienter som ikke har vist respons etter 16 uker med behandling

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Stoppregel

Den innsendte modellen inkluderer en stoppregel ved uke 16 for bimekizumab-armen, der 100 % av pasienter som ikke responderer på behandlingen, avslutter denne og overføres til BSC. I grunnanalysen ble pasienter med «mindre enn delvis respons» (dvs. HiSCR<25) brukt som kriterium for stoppregelen, med mulighet for å fjerne den i modellen eller endre den til et høyere HiSCR-nivå.

Behandlingsseponering

I grunnanalysen til UCB er det antatt livslang behandling, med en andel pasienter som seponerer behandlingen underveis. For pasienter som fortsetter på behandling, er det lagt til grunn at doseringsfrekvens, som er lik for alle helsestadiene, og behandlingseffekt forblir uendret over tid.

Behandlingsseponeringsrater i den innsendte modellen er basert på data for doseregime Q2W/Q4W fra de kliniske studiene BE HEARD I og II, og en ekstern studie fra Corbett et al. [10]. Studien fra Corbett et al. undersøkte effekten og kostnadseffektiviteten av TNF- α -hemmere til behandling av alvorlig aktiv ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondyloartritt. Studien var basert på en systematisk gjennomgang av 28 randomiserte kontrollerte studier (RCT-er). Ratene fra BE HEARD I og II er basert på data som ble rapportert i vedlikeholdsperioden (fra uke 16 til uke 48), blant pasienter som ikke var omfattet av stoppregelen.

Når det gjelder antagelsen om varigheten til behandlingsseponeringsratene, identifiserte DMP en uoverensstemmelse mellom dossier og modell i den innsendte dokumentasjonen fra UCB. I dossier skriver UCB at seponeringsratene fra BE HEARD I og II blir brukt opp til uke 48, og at rater fra Corbett et al. [10] blir brukt fra uke 48 og ut tidshorisonten. I modellen derimot, blir seponeringsratene fra BE HEARD I og II benyttet frem til år to etter behandlingsstart, som angitt i Tabell 11. Etter to år er de langsiktige sannsynlighetene basert på data fra Corbett et al. [10].

Tabell 11: Behandlingsseponeringssannsynligheter for bimekizumab i UCB sin grunnanalyse

Helsetilstand	sannsynligheter per syklus fra 16 uker til 2 år	sannsynligheter per syklus fra 2 år +
<i>Svært høy respons</i>		0,47 %
<i>Høy respons</i>		0,47 %
<i>Respons</i>		0,47 %
<i>Delvis respons</i>		0,47 %
<i>Ingen respons</i>		0,47 %
Kilde	BE HEARD I and II [7]	Corbett et al. [10]

Et alternativ i den innsendte modellen fra UCB er å fjerne stoppregelen. Ved å implementere dette alternativet blir seponeringsratene justert og estimert basert på alle pasientene som deltok i vedlikeholdsperioden i BE HEARD-studiene, uavhengig av om pasientene hadde respons eller ikke. Denne tilnærmingen økte sannsynligheten for seponering per syklus til [REDACTED] for hvert HiSCR-nivå fra 16 uker til 2 år.

Når stoppregen er fjernet, justeres også overgangssannsynlighetene fra uke 16 til å baseres på pasienter med HiSCR50+ i stedet for å inkludere hele populasjonen (ingen respons- svært høy respons). Denne problemstillingen diskuteres nærmere i kapittel 3.6.1

3.4.3 DMPs vurdering

Dosering og doseregime i den helseøkonomiske modellen er i tråd med preparatomtalen og de kliniske studiene av bimekizumab og vurderes å være representativ for bruk i klinisk praksis i Norge.

De medisinske fagekspertene DMP har konsultert antar at behandlingseffekt av bimekizumab vil bli vurdert på samme måte som for adalimumab slik det er beskrevet i «Veileder for behandling av hidradenitis suppurativa i Norge» [1].

Behandlingsvarighet for pasienter som responderer på bimekizumab tilsvarende HiSCR50

DMP spurte de medisinske fagekspertene hvor lenge de antar at pasienter som responderer på bimekizumab kommer til å fortsette med behandlingen. Fagekspertene sa at pasienter som oppnår adekvat behandlingsrespons på bimekizumab (tilsvarende fall i DLQI ≥ 4 og oppnåelse av HiSCR50) trolig vil

fortsette med behandlingen over år og på ubestemt tid dersom pasientene ikke har plagsomme bivirkninger. Om det senere skulle komme langtidsstudier som viser at pasienter kan seponere bimekizumab uten at HS forverres, og medikamentet kan reintroduseres senere uten tap av effekt, mener de medisinske fagekspertene at det kan være aktuelt å vurdere seponering av behandling.

Behandlingsvarighet for pasienter som ikke oppnår respons på bimekizumab tilsvarende HiSCR50

I henhold til preparatomtalen skal man vurdere å seponere behandling av bimekizumab hos pasienter som ikke har vist respons etter 16 uker med behandling. De medisinske fagekspertene som DMP har konsultert, forteller at det er vanlig å gjøre en effektevaluering etter 16 uker, men at det også kan være formålstjenlig å vente i opptil 24-52 uker før man vurderer full effekt og eventuelt avslutter behandling med bimekizumab. Dette for å kunne vurdere om manglende effekt kan skyldes en naturlig svingning i HS sykdommen som kan ha et svært svingende forløp. De medisinske fagekspertene viser også til resultatene fra BE HEARD studiene som viser at noen pasienter oppnår ytterligere effekt etter uke 16.

Medisinske fageksperter antar at pasienter som opplever delvis effekt av bimekizumab (HiSCR25, 25–<50 % reduksjon i antall abscesser og noduli), vil fortsette behandling i 6 måneder før det gjøres en ny evaluering av effekt. De medisinske fagekspertene forteller at 40-50 % av pasientene som i dag opplever delvis respons på adalimumab likevel fortsetter på behandling på grunn av høy sykdomsbyrde og at det ikke finnes andre behandlingsalternativer.

De medisinske fagekspertene forteller at bimekizumab vil bli seponert dersom både lege og pasient opplever at legemiddelet ikke har hatt effekt. Imidlertid, siden denne hudsykdommen er svært krevende for pasientene, vil trolig en del pasienter som opplever mindre enn 25 % reduksjon i antall abscesser og noduli ønske å fortsette behandlingen med bimekizumab dersom hudsykdommen er noe fredeligere enn før oppstart med behandling og i håp om at effekt vil komme etter hvert. I mangel på annen og bedre behandling å tilby pasienten, mener de medisinske fagekspertene som DMP har konsultert at mange leger trolig vil samtykke til å fortsette behandlingen også for enkelte pasienter som opplever HiSCR <25.

Stoppregel i den helseøkonomiske modellen

I UCB sin grunnanalyse ble pasienter med «mindre enn delvis respons» (dvs. HiSCR<25) brukt som kriterium for stoppregelen. De medisinske fagekspertene som DMP konsulerte påpeker at <HiSCR50 generelt blir brukt som kriterium for «ingen respons» i klinisk praksis. Fagekspertene legger fram at vi kan se tendenser i behandlingen av adalimumab der pasienter fortsetter med behandling selv uten respons (<HiSCR50). Samtidig påpeker fagekspertene at mange pasienter med delvis respons (HiSCR25) sannsynligvis vil fortsette behandlingen, mens noen få uten respons (HiSCR<25) også kan fortsette, avhengig av individuelle forhold (livskvalitet, ønske, bivirkninger, andre behandlingsalternativer). Likevel anses det som sannsynlig at de fleste med HiSCR<25 over tid vil avslutte behandling på grunn av manglende effekt. DMP vurderer derfor at det er rimelig å legge til grunn en stoppregel for pasienter som kun oppnår HiSCR<25 i den helseøkonomiske modellen, som samsvarer med UCB sin grunnanalyse.

Den innsendte modellen fra UCB inkluderer stoppregelen ved uke 16, som stemmer overens med anbefalt evalueringstidspunkt i preparatomtalen. Det er imidlertid ulike oppfatninger blant de medisinske fagekspertene som DMP konsulerte om når effekten til behandling bør vurderes i norsk klinisk praksis. Ekspertene legger fram med et spenn som varierer fra 16 til 52 uker etter behandlingsstart, for å sikre at dårlig respons ikke skyldes naturlige svingninger i HS-sykdomsforløpet. I sammenheng med dette ønsket DMP å undersøke om pasienter kunne oppleve en forbedring over tid til tross for manglende respons (HiSCR<25) på behandling i BE HEARD-studiene ved uke 16. I den innsendte tabellen fra UCB (Appendiks B), viser resultatene en økning i behandlingseffekt ved uke 32 og 48 for pasienter som ikke responderte de første 16 ukene i BE HEARD I og II. Det er imidlertid utfordrende å tolke slikt data, siden HS er en fluktuerende sykdom. Resultater i Appendiks B viser ikke pasienter som potensielt kan ha blitt verre enn

«ingen respons» (HiSCR<25). Dataen i appendiks B og innspill fra de medisinske fagekspertene konsulert av DMP kan derfor tyde på at det å avslutte behandling allerede ved uke 16, grunnet ingen respons, kan være for tidlig. Det kan være viktig å bruke mer tid (mer enn 16 uker) for å avgjøre om manglende respons skyldes midlertidige svingninger i sykdommen, eller om det faktisk er en mangel på effekt av behandlingen.

Generelt legger DMP til grunn stoppregelen for ikke-responderer (HiSCR<25) ved uke 16, i tråd med UCBs grunnanalyse. Det må imidlertid understrekes at tidspunktet for stoppregelen neppe vil reflektere norsk klinisk praksis, der pasienter med lavere enn HiSCR25 kan velge å fortsette behandlingen gitt fluktuasjonene i sykdommen og erfaringen med adalimumab. Ved å akseptere stoppregelen ved uke 16, og ikke senere, begrenser imidlertid overestimeringen av bimekizumab-effekten som er basert på mer optimistiske overgangssannsynligheter som kun var basert på responderer (HiSCR25+), dette diskuteres nærmere i kapittel 3.6.1. Ideelt sett vil DMP foretrekke å innføre stoppregelen senere i behandlingsperioden, men det er ikke mulig i den innsendte modellen, noe som legger til flere strukturelle begrensninger og usikkerheter.

Potensielle utfordringer med stoppregelen er at den kun er basert på et HiSCR-responsnivå, noe som innebærer at andre potensielle behandlingsforbedringer, eksempelvis bedring i DLQI eller reduksjon i smerte, ikke tas i betraktning. Det er usikkerhet knyttet til om det å oppnå HiSCR25 i seg selv er tilstrekkelig til å avgjøre om en pasient bør fortsette behandling med bimekizumab. Videre, i samsvar med diskusjonen i kapittel 3.2 vil prosentvis responsendring fra baseline være basert på relative forskjeller, ikke absolutte, noe som kan medføre misvisende estimater ved bruk av HiSCR<25 som grunnlag. Det er også mulig at pasienter kan være fornøyde med en viss grad av bedring (for eksempel 20 %) og dermed ønsker å fortsette behandling. Dersom noen pasienter fortsetter behandling med bimekizumab ved en respons lavere enn 25 %, eller over lengre tid enn 16 uker i klinisk praksis, vil ikke stoppregelen i den innsendte modellen gjenspeile norsk klinisk praksis.

Modellbegrensning med stoppregelen

En strukturell modellbegrensning knyttet til den implementerte stoppregelen er at den ikke reflekteres etter uke 16 i modellen. De medisinske fagekspertene som DMP konsulerte, indikerer at de fleste pasienter som oppnår HiSCR<25 etter uke 16 og over lengre tid, også bør seponere behandlingen. De påpeker imidlertid at dette avhenger av flere faktorer som i likhet til stoppregelen ved uke 16, slik som livskvalitet, lidelsestrykk, naturlige svingninger i sykdomsforløpet, pasientens ønske og mulighet for å starte annet medikament. I den innsendte modellen innebærer dette at pasienter som potensielt oppnår ingen respons (HiSCR<25) etter uke 16, fortsetter med bimekizumab-behandling, selv om flere i praksis ville vurdert å ha avsluttet behandlingen etter en viss tid. I modellen kan pasienter forbli i et «ingen respons»-stadium og fortsette på bimekizumab etter uke 16 uavhengig av tid, kun avslutte behandlingen som følge av seponeringsrater eller død.

Behandlingsseponering i den helseøkonomiske modellen

UCB bruker sannsynlighet for seponering per syklus på [REDACTED] (fra uke 16 til 2 år) basert på BE HEARD I/II data frem til år 2 og deretter 0,47 % basert på studien til Corbett. UCB begrunner med at Corbett et al. [10] viser til real-world evidence. DMP mener imidlertid at det er en svakhet at den eksterne studien (Corbett et al. [10]) ikke ser på seponeringsrater for pasienter med moderat til alvorlig HS, da disse ratene kan variere betydelig avhengig av pasientpopulasjon, behandling og andre faktorer.

DMP vurderer at BE HEARD I og II er en mer representativ kilde for langtidsseponeringsratene for bimekizumab. Seponeringsrater og årsaker til seponering i uke 0-16 og uke 16-48 i BE HEARD I og II er vist i Appendiks C. Det er rimelig å anta at seponeringsratene mellom uke 16 til 48 er mer representative over tid enn de fra uke 0-16, ettersom bivirkninger og andre årsaker til seponering i større grad har

stabilisert seg. Basert på dette bruker DMP seponeringsdata fra uke 16 til 48 gjennom tidshorisonten i hovedanalysen, avhengig av stoppregelen og uavhengig av responsnivå [REDACTED]

Seponeringsestimatene inkluderte imidlertid alle rapporterte årsaker til seponering, deriblant protokollavvik (*eng. protocol deviation*) og at pasienten trakk samtykke (*eng. consent withdrawn*). DMP gjennomførte en scenarioanalyse med en seponeringssannsynlighet på [REDACTED] som ekskluderer disse to årsakene fra beregningsgrunnlaget.

Sannsynlighet for å seponere kun på grunn av uønskede hendelser (AE) observert i BE HEARD I og II mellom uke 16-48 var [REDACTED]. En seponeringsrate på [REDACTED] vil derfor bli testet i en scenarioanalyse for alle responsnivåene etter uke 48, som kun baserer seg på seponering grunnet uønskede hendelser.

En modellbegrensning er at seponeringsratene ikke avhenger av responsnivåer. Det er rimelig å anta at dårligere responsnivåer kan føre til høyere seponeringsrater. Dette bør også ses i sammenheng med stoppregelen, der DMP refererer til den tidligere nevnte modellbegrensningen knyttet til pasienter som oppnår ingen respons ($\text{HiSCR} < 25$) etter uke 16. En mulig høyere seponeringsrate for pasienter med ingen respons kan bedre representere årsakene til seponering i norsk klinisk praksis. På grunn av modellbegrensninger og mangel på data var ikke dette mulig, og en svakhet i analysen.

DMPs konklusjon om intervensjon

Doseringen og doseregime for bimekizumab i den helseøkonomiske modellen vurderes som representativ for bruk i norsk klinisk praksis.

DMP inkluderer samme stoppregel som UCB ved uke 16 for pasienter med $\text{HiSCR} < 25$ i sin hovedanalyse, av hensyn til effektestimater brukt i den innsendte modellen og innspill fra de medisinske fagekspertene som DMP konsulerte. Ideelt sett ville DMP foretrekke at stoppregelen innføres på et senere tidspunkt i behandlingsforløpet. Dette er imidlertid ikke mulig med den innsendte modellen. Dette introduserer usikkerhet rundt generaliserbarheten til resultatene.

Når det gjelder behandlingsseponering, bruker DMP seponeringsraten estimert for alle pasientene i BE HEARD I og II fra uke 16 til 48, avhengig av stoppregelen og uavhengig av HiSCR -responsstadier, dvs. [REDACTED] per syklus for alle helsestadiene. DMP justerer også varigheten av sannsynligheten slik at den strekker seg over hele tidshorisonten. En scenarioanalyse gjennomføres med bruk av [REDACTED] per syklus for hele tidshorisonten, der seponeringsårsaker som protokollavvik og pasienter som trakk samtykke i BE HEARD I og II-studiene er ekskludert. I tillegg gjennomføres en scenarioanalyse med bruk av en seponeringsrate på [REDACTED] kun basert på uønskede hendelser som grunn til seponering.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 12. Karakteristikk ved komparator (Kilde: innsendt dokumentasjon fra UCB, EPAR [3], SmPC [8])

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Best Supportive Care	Placebo i tillegg til samtidig behandling tilsvarende som i BE HEARD I og II studiene: antiseptisk behandling, sårbehandling, antibiotikabehandling* og smertestillende behandling *Peroral antibiotikabehandling var tillatt dersom pasienten sto på et stabilt doseringsregime med doksisyklin, minosyklin eller et tilsvarende systemisk tetrasyklin i 28 dager før baseline. Incisjon og drenasje av abscesser og intralesjonale injeksjoner med triamcinolon var tillatt som akuttbehandling i løpet av studien: maksimalt 2 intervensjoner i løpet av de første 16 ukene og maksimalt 2 intervensjoner hver 4. uke fra uke 16-48.	Placebo i tillegg til samtidig behandling tilsvarende som i BE HEARD I og II studiene.	Se kapittel 1.3 Ikke etablert noen standardbehandling for de pasientene som ikke responderer på adalimumab utover beste tilgjengelige støttebehandling.
Behandlingsvarighet	Placebo (+ BSC) frem til uke 16 etterfulgt av bimekizumab 320 mg hver 2. uke frem til uke 48	Livslang behandling med BSC	Langvarig behandling

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Komparator i den innsendte modellen er BSC, som inneholder antiseptisk behandling, sårbehandling, antibiotikabehandling og smertelindrende behandling (Tabell 12), med tilhørende kostnader og effekt. Modellen gir også mulighet til å velge adalimumab og sekukinumab som komparatorer.

3.5.3 DMPs vurdering

Komparator i den helseøkonomiske modellen er placebo i kombinasjon med beste tilgjengelige støttebehandling i samsvar med BE HEARD-studiene og norsk klinisk praksis.

DMPs konklusjon om komparator

Komparator i den helseøkonomiske modellen er i samsvar med BE HEARD studiene og vurderes som representativ for norsk klinisk praksis.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for bimekizumab sammenlignet med BSC er basert på resultater for hele populasjonen (ITT) fra BE HEARD I og II som beskrevet i kapittel 2. Oppfølgingstiden i BE HEARD I og II var opptil 48 uker for bimekizumab-armen og opptil 16 uker for BSC-armen. Det pågår nå en oppfølgingsstudie, BE HEARD EXTENSION (BE HEARD EXT), som undersøker langtidseffekt av bimekizumab for samme pasientpopulasjon som deltok i BE HEARD I og II.

Det primære endepunktet i BE HEARD I og II studiene var andelen pasienter som oppnådde HiSCR50-respons ved uke 16. HiSCR50 er definert som en reduksjon i totalt antall abscesser og inflammatoriske knuter på minst 50 % fra baseline, uten økning fra baseline i antall abscesser eller fistler. Utfallsmålet i BE HEARD I og BE HEARD II studiene som UCB har brukt i modelleringen av HS er HiSCR.

Det har blitt gjennomført en pre-spesifisert statistisk analyse av studiedataene hvor pasienter som fikk systemisk antibiotika (uavhengig av årsak) etter randomisering i studien ble klassifisert som ikke-respondere i perioden fra oppstart av antibiotika til uke 48 (*eng. modified non-responder imputation, mNRI*). Rasjonale for dette var at enhver systemisk antibiotikabehandling teoretisk sett kan påvirke behandlingsresponsen. Det har også blitt gjennomført en post-hoc analyse hvor det kun var pasienter som fikk antibiotika som akutt HS-behandling som ble klassifisert som ikke-respondere. Post-hoc-analysen viser numerisk bedre effekt av bimekizumab for alle HiSCR-responsendepunkter. Det er den forhåndsspesifiserte analysen som brukes i den økonomiske modellen, så det er resultatene fra denne som presenteres nedenfor.

3.6.1 Relativ effekt

Relativ effekt i grunnanalysen er representert av andelen pasienter som oppnår et HiSCR-responsnivå. I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: HiSCR<25, HiSCR25, HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90, HiSCR100 og uønskede hendelser. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert under.

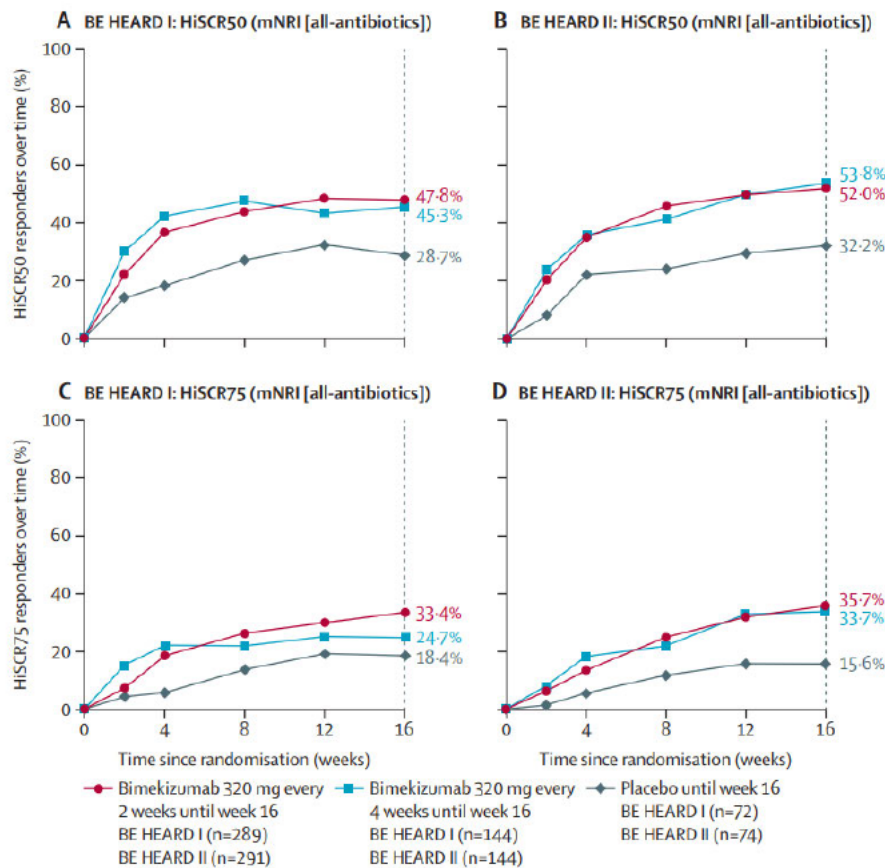
Innsendt klinisk dokumentasjon

Primært endepunkt

Det primære endepunktet i BE HEARD I og II studiene var andelen pasienter som oppnådde HiSCR50-respons ved uke 16. I BE HEARD I, oppnådde 138 (48 %) av 289 som fikk bimekizumab hver andre uke frem til uke 16 HiSCR50, sammenlignet med 21 (29 %) av 72 pasienter i placebogruppen (OR 2,23 [97,5 % KI 1,16–4,31]; $p=0,0060$). Tilsvarende resultater ble observert i BE HEARD II, der 151 (52 %) av 291 i Q2W bimekizumab-gruppen møtte HiSCR50 sammenlignet med 24 (32 %) av 74 pasienter i placebogruppen (OR 2,29 [1,22–4,29]; $p=0,0032$). Respons ble identifisert allerede etter 2 uker i begge studiene. I BE HEARD I ble det primære endepunktet ikke møtt for pasientene som ble behandlet med bimekizumab hver 4. uke. 65 (45 %) av 144 pasienter oppnådde HiSCR50 sammenlignet med 21 (29 %) av de 72 pasientene som fikk placebo. I BE HEARD II ble det primære endepunktet HiSCR50 også oppnådd for pasientene som fikk bimekizumab hver 4. uke. 77 (54 %) av 144 pasienter oppnådde HiSCR50 sammenlignet med 24 (32 %) av 74 pasienter i placebogruppen (OR 2,42 [97,5 % KI 1,22–4,80]; $p=0,0038$) [7]. (Figur 2).

Sekundære endepunkter

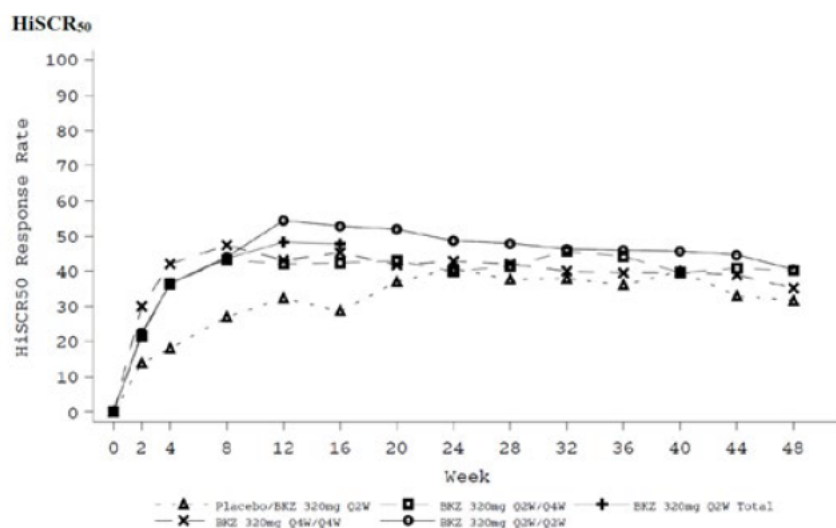
Det sekundære endepunktet i BE HEARD I og II var andelen pasienter som oppnådde HiSCR75 ved uke 16, og resultatene er vist i Figur 2 (C og D).



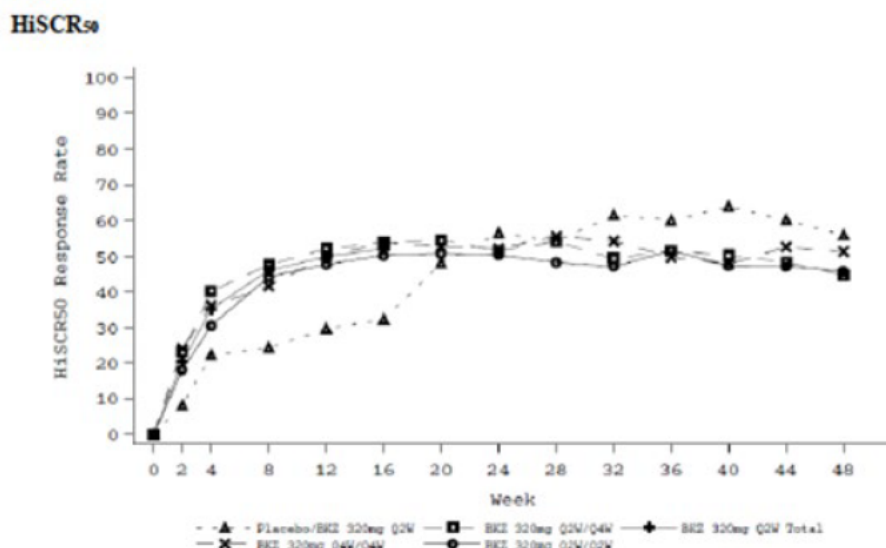
Figur 2: HiSCR-respons fra randomisering til uke 16 basert på samlede effektdata fra BE HEARD I og II (Kilde BE HEARD I og II [7]). mNRI [all-antibiotics]- Modified nonresponder Imputation, enhver systemisk bruk av antibiotika blir klassifisert som ikke-respons.

Eksplorative endepunkter

I BE HEARD I og II økte andelen respondere for HiSCR50, HiSCR75 og HiSCR90 fra uke 4 til uke 16 for pasientene som fikk bimekizumab. Andelen respondere ble generelt opprettholdt fra uke 16 til uke 48 (Figur 3 og Figur 4) [3].



Figur 3: HS0003 (BE HEARD I) HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 responsrate over tid fra randomisering til uke 48 (mNRI (all-ABX)), basert på behandling og doseregime [3].



Figur 4: HS0004 (BE HEARD II) HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 responsrate over tid fra randomisering til uke 48 (mNRI (all-ABX)), basert på behandling og doseregime [3].

Biologisk erfarne pasienter

Responsresultatene er numerisk noe dårligere for biologisk erfarne pasienter sammenlignet med den samlede ITT-populasjonen, for alle doseringer, måletidspunkter og HiSCR-responsnivå. Men siden placebo-responsen også er lavere i subgruppen resulterer dette i en lignende relativ forskjell i HiSCR50-respons mellom intervensjon og komparator i subgruppen som i ITT-populasjonen ved uke 16 (data ikke vist).

Langtidseffekt for bimekizumab

BE HEARD EXTENSION følger opp pasientene fra BE HEARD I og II over lengere tid. UCB sendte oppdaterte data som indikerer at bimekizumab har en vedvarende effekt opp til uke 96 i ITT-populasjonen, hos pasienter som fortsatt står på behandling (data ikke vist).

Implementering av relativ effekt i helseøkonomisk modell

Overgangssannsynligheter

Som beskrevet i kapittel 3.2 korresponderer HiSCR-respons kategoriene med helsestadiene i modellen, basert på klinisk respons på behandling relativt til baseline. Samlede effektdata fra BE HEARD I og II er brukt i Markov-modellen representert av overgangssannsynligheter (*eng. transition probabilities*, TP). TP i grunnanalysen var omgjort til fire-ukers sannsynligheter avhengig av behandlingsarm, stoppregelen og behandlingsregime Q2W/Q4W, basert på hele ITT populasjonen. Sannsynlighetene etablert i den innsendte modellen er fordelt mellom den innledende behandlingsperioden (første 16 uker) og vedlikeholdsperioden (fra uke 16 og gjennom tidshorisonten) avhengig av behandling. Disse sannsynlighetene endrer seg ikke over tid, og ble estimert ved bruk av en generalisert logit-modell (GLM). TP brukt i grunnanalysen til UCB for BSC og BKZ er basert på:

- TP for BKZ frem til uke 16 (innledende behandlingsperiode) er vist i Tabell 15, og var informert av alle pasientene inkludert i doseregimene Q2W og Q2W/Q4W i BE HEARD I og II observert for BKZ armen frem til uke 16.
- TP for BKZ fra uke 16 og gjennom tidshorisonten (vedlikeholdsperioden) er vist i Tabell 14, og var kun informert av pasientene inkludert i doseregime Q2W/Q4W, avhengig av stoppregelen (delvis respons eller høyere), i BE HEARD I og II observert for BKZ armen fra uke 16 til uke 48.
- TP for BSC frem til uke 16 (innledende behandlingsperiode) er vist i Tabell 15, og var informert av pasientene inkludert i BSC armen frem til uke 16.
- TP for BSC fra uke 16 og gjennom tidshorisonten (vedlikeholdsperioden) er vist i Tabell 16, og er basert på antagelser. To alternativer er tilgjengelig i modellen, forklart i neste avsnitt.

Overgangssannsynligheter for BSC

UCBs valg av BSC TP etter uke 16 var ubegrunnet i dossier. Videre forklaringer fra UCB, som ble gitt etter forespørsel fra DMP, manglet tydelighet og samsvar mellom den innsendte modellen og de tilhørende forklaringene (Tabell 16). Etter tre forespørsler fra DMP forklarte UCB at BSC TP-matrisene etter uke 16 var basert på data fra BE HEARD-studiene for uke 0-16, med en antagelse om rask forverring (Tabell 16). Dette innebærer at UCB har brukt overgangsmatrisene fra uke 0-16 fra BE HEARD I og II, som viser det naturlige fluktuerende sykdomsforløpet til HS-pasienter (spesielt uke 8-16), men har fjernet muligheten for at pasienter kan bevege seg til bedre helsestadier. Med andre ord så forblir pasientene enten i sitt nåværende HiSCR-responsnivå eller forflyttes raskt til ingen respons. Markov-trace for BSC de første 100 ukene i den innsendte modellen basert på UCBs antagelse om rask forverring er vist i Appendiks F. UCB beskriver dette som en forventet klinisk utvikling i fravær av behandling.

Videre beskriver UCB at den innsendte modellen inkluderer to andre alternativer som kan velges for BSC-matrisen etter uke 16. Det første alternativet var basert på det UCB omtaler som en «Network Meta-Analysis Relative Risks (NMA RRs) BSC matrise». Denne tilnærmingen var imidlertid ikke inkludert i modellen, ettersom den tillot forbedringer i BSC-gruppen etter uke 16 noe UCB vurderte som klinisk usannsynlig. Det andre alternativet er basert på en «tap av respons»-tilnærming. Her antas det at pasientene enten forblir i sin nåværende helsetilstand eller har en sannsynlighet på [REDACTED] per syklus for å flytte seg til helsestadiet «ingen-respons». Denne tilnærmingen er basert på data fra placebo-armen i PIONEER II-studien, en RCT som undersøkte effekten og sikkerheten til adalimumab mot placebo hos pasienter med moderat til alvorlig HS [11]. UCB valgte ikke dette alternativet i sin grunnanalyse, og begrunner dette med at pasientene i PIONEER-studien hadde mer alvorlige baseline-karakteristika, noe som kan påvirke overgangssannsynlighetene.

Tabell 13: Overgangssannsynlighetsmatrise - BKZ Q2W/Q4W < 16 uker. UCB grunnanalyse.

Fra/til	Ingen respons (HiSCR<25)	Delvis respons (HiSCR25)	Respons (HiSCR75)	Høy Respons (HiSCR75)	Svært høy respons (HiSCR90)
Ingen respons (HiSCR<25)	■	■	■	■	■
Delvis respons (HiSCR25)	■	■	■	■	■
Respons (HiSCR50)	■	■	■	■	■
Høy Respons (HiSCR75)	■	■	■	■	■
Svært høy respons (HiSCR90)	■	■	■	■	■

Tabell 14: Overgangssannsynlighetsmatrise - BKZ Q2W/Q4W 16+ uker. UCB grunnanalyse.

Fra/til	Ingen respons (HiSCR<25)	Delvis respons (HiSCR25)	Respons (HiSCR75)	Høy Respons (HiSCR75)	Svært høy respons (HiSCR90)
Ingen respons (HiSCR<25)	■	■	■	■	■
Delvis respons (HiSCR25)	■	■	■	■	■
Respons (HiSCR50)	■	■	■	■	■
Høy Respons (HiSCR75)	■	■	■	■	■
Svært høy respons (HiSCR90)	■	■	■	■	■

Tabell 15: Overgangssannsynlighetsmatrise – 4 ukers sannsynlighet BSC < 16 uker. UCB grunnanalyse.

Fra/til	Ingen respons (HiSCR<25)	Delvis respons (HiSCR25)	Respons (HiSCR75)	Høy Respons (HiSCR75)	Svært høy respons (HiSCR90)
Ingen respons (HiSCR<25)	■	■	■	■	■
Delvis respons (HiSCR25)	■	■	■	■	■
Respons (HiSCR50)	■	■	■	■	■
Høy Respons (HiSCR75)	■	■	■	■	■
Svært høy respons (HiSCR90)	■	■	■	■	■

Tabell 16: Overgangssannsynlighetsmatrise - BSC + 16 uker. UCB grunnanalyse.

Fra/til	Ingen respons (HiSCR<25)	Delvis respons (HiSCR25)	Respons (HiSCR75)	Høy Respons (HiSCR75)	Svært høy respons (HiSCR90)
---------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------	--------------------------	-----------------------------------

Ingen respons (HiSCR<25)	■	■	■	■	■
Delvis respons (HiSCR25)	■	■	■	■	■
Respons (HiSCR50)	■	■	■	■	■
Høy Respons (HiSCR75)	■	■	■	■	■
Svært høy respons (HiSCR90)	■	■	■	■	■

Biologisk erfarne pasienter

En scenarioanalyse ved bruk av effektdata for biologisk erfarne pasienter fra BE HEARD I og II er inkludert i den innsendte dokumentasjonen fra UCB. TP matrisene brukt i grunnanalysen for biologisk erfarne pasienter er basert på samme antagelser og beregninger som tidligere beskrevet for ITT populasjonen. TP matrisene for biologisk erfarne per behandlingsarm er presenter i Appendiks D. Pasientantallet som disse estimatene er basert på er lavt, BKZ Q4W (N=47), BKZ Q2W (N=115) og BSC (N=29).

Mortalitet

Generelle mortalitetsrater for den norske befolkningen er hentet fra Statistisk sentralbyrå (SSB) og er implementert i den innsendte modellen, differensiert etter kjønn og alder. I tillegg til generelle mortalitetsrater, beskriver UCB at HS er forbundet med økt mortalitet, basert på data fra Egeberg et al. [11]. Studien viser til mortalitetsrate uansett årsak (eng. *all-cause mortality*) på 1,96 (95 % CI: 1,68-2,29) for alle HS-pasienter, basert på ujustert insidensrateratio (eng. *Incidence Rate Ratio*, IRRs).

I dossier beskriver UCB at de har inkludert en dobling av mortalitetsrisikoen (eng. *standardised mortality ratio*, SMR = 2,0), for alle pasienter med HS, uavhengig av behandlingsrespons og behandlingsarm, gjennom hele tidshorisonten (Tabell 17). Dette stemmer imidlertid ikke overens med den innsendte modellen, hvor den økte mortaliteten kun er implementert for helsestadiet «ingen-respons» (HiSCR <25). UCB bekrefter sistnevnte. Modellen gir en valgmulighet for å spesifisere hvilke HiSCR-nivåer som skal tilordnes den økte mortaliteten.

Tabell 17: Sykdomsspesifikk mortalitet - Standardized Mortality Ratio (SMR)

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Sykdomsspesifikk mortalitet (SMR)	2,0	Egeberg (2016) [11]

DMPs vurdering

Effektdata

Effektdataene i den innsendte modellen som er direkte basert på BE HEARD I og II-data vurderes som troverdige. Dette er pivotale, godt designede studier som har dokumentert at bimekizumab har en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt sammenlignet med placebo på å redusere antall abscesser og inflammatoriske knuter hos pasienter med HS. Det er imidlertid kort oppfølgingstid i studiene, noe som fører til høy usikkerhet rundt resultatene på lengere sikt, spesielt for BSC-gruppen. I studiene gis placebo kun opp til uke 16, mens gruppen som fikk bimekizumab har randomiserte data frem til uke 48.

De primære (pre-spesifiserte) analyseresultatene brukes i den helseøkonomiske modellen. I de pre-spesifiserte analysene ble initiering av systemisk antibiotika (uavhengig av årsak) behandlet som en ikke-respons. På den ene siden kan initiering av antibiotika betraktes som en behandlingssvikt, slik at en ikke-

responsimputasjon er fornuftig. På den annen side er bruk av antibiotika en del av klinisk praksis (dvs. BSC), så man kan argumentere for at alle data etter antibiotikastart bør inkluderes i analysen. Andelen av pasientene som fikk systemisk antibiotika uansett årsak var svært høy, men balansert på tvers av gruppene ved uke 48 (36 % i PBO/BKZ-armen, ~38 % i Q2W BKZ-armene, samlet BE HEARD-analyse) (EPAR tabell 25 [3]). En alternativ post-hoc-analyse der kun antibiotika gitt som en redning for HS blir imputert som ikke-responder er diskutert i innsendt dokumentasjon fra UCB, men dette alternativet er ikke tilgjengelig i den økonomiske modellen. Andelen pasienter som fikk et redningsantibiotikum var mye lavere ved uke 48 (14 % i PBO/BKZ-armen, 10-11 % i Q2W BKZ-armene, samlet BE HEARD-analyse). DMP legger til grunn primæranalysen hovedsakelig på grunn av pre-spesifikasjon, men bemerker at post hoc-analysen kunne vært relevant for en scenarionalyse.

Samlede effektdata (BE HEARD I og II)

Effektdataene i grunnanalysen fra UCB er basert på samlede effektdata fra de kliniske studiene BE HEARD I og II. DMP vurderer bruk av samlede effektdata fra disse to studiene som fornuftig, da begge studiene har tilsvarende studiedesign.

Effektdata basert på ITT populasjonen versus subgruppe med biologisk erfaring

Studiepopulasjonen i BE HEARD I og II samsvarer ikke med norsk klinisk praksis. Biologisk erfarne pasienter viser dårligere respons på tvers av doseregimer og behandlingsarmer sammenlignet med ITT-populasjonen, men den relative forskjellen mellom bimekizumab- og BSC-gruppene er omtrent lik. Bruk av ITT-populasjonen som grunnlag for metodevurderingen anses derfor som overførbar til norsk klinisk praksis, selv om medisinske fageksperter forventer svakere respons hos biologisk erfarne pasienter.

Effektdata for biologisk erfarne pasienter er relevante, men usikre grunnet skjevheter i pasientkarakteristika, lavt antall deltakere og studienes design. BE HEARD I og II er ikke stratifisert for biologisk erfaring, og har ikke statistisk styrke for å måle effekten i denne subgruppen, noe som øker usikkerheten. DMP vurderer det som utfordrende og mindre troverdig å evaluere forskjellen i effekt mellom BKZ og BSC for denne subgruppen basert på BE HEARD-data. ITT-data brukes derfor som en tilnærming, da disse gir mer robuste resultater.

DMP forsøkte å gjennomføre en scenarionalyse basert på effektdata for biologisk erfarne pasienter. Denne analysen ble imidlertid vurdert som svært usikkert, spesielt på grunn av datagrunnlaget for BSC (N=29), som var basert på svært få observasjoner. DMP konkluderte derfor med at en slik scenarionalyse ikke var troverdig, gitt det svake datagrunnlaget som fører til svært usikre effektestimater.

Effektekstrapolering – langtidseffekt

BKZ

DMP vurderer at antagelsene for BKZ langtidseffekt i modellen som usikker, da det er basert på kort observasjonstid fra effektstudiene. Oppdatert informasjon fra UCB for BKZ-gruppen opp til uke 96 (data ikke vist), antyder vedvarende effekt for BKZ-armen. Det er likevel utfordrende og usikkert å tolke disse dataene. Oppfølgingsstudien inkluderer ikke de pasientene som har falt fra underveis, eller de som falt ut av primærstudiene av ulike grunner, noe som kan gi et skjevt bilde av effekten til BKZ. I tillegg mangler en kontrollgruppe, som ikke gjør det mulig å sammenligne med BSC. Til tross for begrensningene og usikkerheten legger DMP til grunn TP-matrisen for BKZ ut livstid grunnet best tilgjengelig data.

BSC

Det er betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av BSC etter uke 16, hovedsakelig på grunn av manglende studiedata og et ukjent sykdomsforløp. I den innsendte dokumentasjonen begrunner UCB antagelsen om rask forverring som en forventet sykdomsprogresjon, basert på observasjoner fra placebo-armen i BE HEARD I og II. DMP vurderer imidlertid at dette ikke er tilfelle i BE HEARD-studiene, da relativt

små endringer i HiSCR50 og HiSCR70 for placebogruppen kan observeres etter uke 12, med både økninger og reduksjoner (Figur 2). Disse resultatene antyder et variabelt sykdomsforløp som reflekterer den naturlige, fluktuerende utviklingen av HS.

Videre peker UCB på at HS-sykdommen tradisjonelt oppfattes som en kronisk og alvorlig tilstand der symptomene forverres over tid uten aktiv behandling. DMP, med støtte fra medisinske fageksperter, argumenterer derimot at HS ofte viser et fluktuerende mønster med betydelige variasjoner over tid. Fagekspertene forteller at sykdomsforløpet uten aktiv behandling kan være svært varierende, der enkelte pasienter kan oppleve forbedringer spontant, over tid og gjennom tiltak som vektreduksjon, røykeslutt, kirurgi og bedre sårstell. Samtidig påpeker fagekspertene at slike tiltak ikke nødvendigvis direkte påvirker sykdomsaktiviteten, og det kan skje en forverring før eller senere. Det er derfor utfordrende å forutsi sykdomsutviklingen, ettersom noen pasienter forverres, noen forblir stabile, og andre opplever en bedring i sykdomsaktiviteten med alderen.

Sammenligne BE HEARD-studiene og PIONEER II

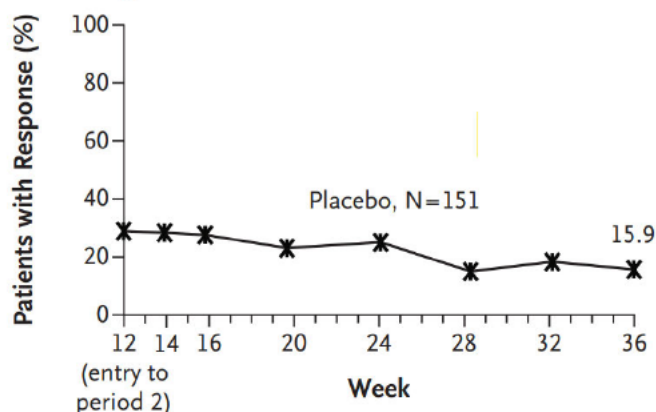
For å undersøke sykdomsforløpet til BSC nærmere med klinisk dokumentasjon, vurderte DMP placebodata fra adalimumab-studien PIONEER II, som inkluderte en tilsvarende populasjon med data frem til uke 36 [11]. Pasientkarakteristika for placebogruppen i PIONEER II har flere likheter og noen forskjeller sammenlignet med BE HEARD I og II. Alder, kjønn, kroppsvekt (BMI), rase, Hurley-skår, antall drenerende tuneller/fistler og antall abscesser ved baseline var relativt likt mellom studiene. Når de gjelder forskjeller hadde PIONEER II-pasientene lengre sykdomsvarighet (9,9 år) sammenlignet med BE HEARD I (8,7 år) og II (4,8 år), og høyere DLQI-skår, som indikerer større påvirkning på livskvalitet. Videre hadde PIONEER II færre inflammatoriske noder (9,4) enn BE HEARD I (12,2) og II (11,4), men noe høyere antall abscesser.

Disse forskjellene indikerer at PIONEER II omfatter pasienter med noe mer kronisk og livskvalitetsbegrensende sykdomsbilde, men ikke nødvendigvis en mer akutt inflammatorisk tilstand, som kan påvirke sykdomsforløpet.

Resultatmessig oppnådde 28,7 % av pasienter i placebogruppen i BE HEARD I og 32,2 % i BE HEARD II HiSCR50-responsnivå ved uke 16, mens PIONEER II-studien viste 27,6 % ved uke 12. Disse forskjellene kan være på grunn av noen ulikheter i pasientkarakteristika og studiedesign, eller tilfeldig variasjon. Oppsummert vurderer DMP at den relative endringen som kan observeres i PIONEER II fra uke 12 og frem til uke 36 som pålitelig å bruke som grunnlag for modellering av BSC etter uke 16 i hovedanalysen, grunnet manglende data fra BE HEARD-studiene.

Placebodata fra PIONEER II viser både økninger og reduksjoner i HiSCR50 mellom valideringsuker, med tendens til en gradvis forverring fra uke 12 til uke 36 (Figur 5). HiSCR50-responsrate ser ut til å flate ut mellom uke 28 og uke 36 i PIONEER II. Det er imidlertid usikkerhet knyttet til data ved uke 36, da det kun var 40 pasienter som fullførte studien av 163 pasienter som startet. Det er rimelig å tenke seg at pasienter med dårlig respons eller bivirkninger kan ha forlatt studien, mens pasienter med bedre respons forble i studien til uke 36. Dette kan føre til en overestimert effekt i placebogruppen. DMP har ikke identifisert nyere forskning som belyser sykdomsprogresjonen hos HS-pasienter uten aktiv behandling.

H PIONEER II: Patients Assigned to Placebo in Period 1 and Reassigned to Placebo in Period 2



Figur 5: Figur H kopiert fra PIONEER II, placebodata som viser prosentvis andel som hadde HiSCR>50 (Kilde: PIONEER II [12])

Kalibrering av overgangssannsynligheter i BSC-armen

Basert på sykdomsforløpet observert i placeboarmene i studiene PIONEER II og BE HEARD I og II, samt innspill fra medisinske fageksperter, vurderer DMP at UCBs modellering av BSC-armen etter uke 16 var usannsynlig og fremsto som altfor pessimistisk.

For å forbedre modelleringen har DMP brukt BE HEARD-data fra uke 8 til 16, presentert i Appendiks E, som utgangspunkt for å beregne TP, i stedet for uke 0-16 data. Dette for å bidra til at modellert sykdomsforløp i større grad er representativt for langtidsutviklingen.

Videre tilpasset DMP denne TP-matrisen, slik at den matcher den relative nedgangen i HiSCR50 observert fra uke 12 til 36 i PIONEER II-studien, ved å benytte en kalibreringsmetode. Ved uke 12 av PIONEER II var andelen pasienter i BSC med HiSCR50 estimert til 27,6 % mens denne ble redusert til 15,9 % ved uke 36 (Figur 1). Dette tilsvarer en relativ reduksjon i HiSCR50-responsrate på 0,576 (15,9/27,6) over en 24-ukersperiode. Denne nedgangen (0,576) ble brukt til å validere kalibreringsfaktoren. Forskjellige kalibreringsfaktorer ble testet og den som resulterte i nedgangen på 0,576 over 24 ukers periode ble valgt i DMPs hovedanalyse. Kalibreringen resulterte i TP-matrisen som presenteres i Tabell 18.

Kalibrerings-matrisen brukes i hovedanalysen for å modellere sykdomsforløpet for BSC fra og med uke 16 til uke 40. På denne måten modelleres det naturlige sykdomsforløpet i større grad basert på klinisk dokumentasjon, og ikke kun basert på antagelser.

Tabell 18: BSC TP basert på en kalibreringsmetode – uke 16-40.

Fra/til	Ingen respons (HiSCR<25)	Delvis respons (HiSCR25)	Respons (HiSCR75)	Høy Respons (HiSCR75)	Svært høy respons (HiSCR90)
Ingen respons (HiSCR<25)	0,86	0,10	0,02	0,01	0,01
Delvis respons (HiSCR25)	0,28	0,56	0,10	0,04	0,02
Respons (HiSCR75)	0,15	0,29	0,40	0,12	0,05
Høy Respons	0,10	0,10	0,41	0,21	0,18

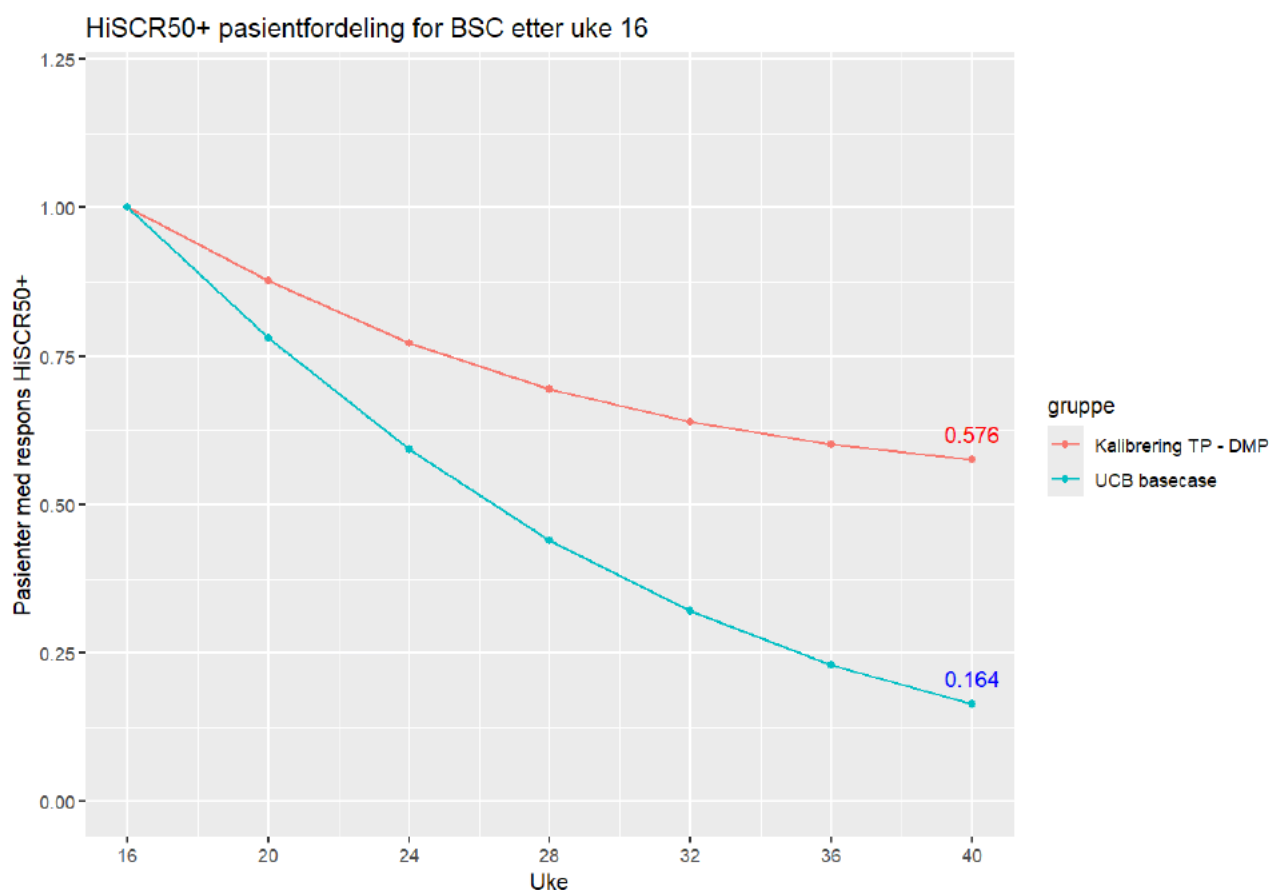
(HiSCR75)					
Svært høy respons (HiSCR90)	0,00	0,04	0,22	0,52	0,21

Validering av kalibrerings-metode

Figur illustrerer BSC pasientfordelingen for HiSCR50 i modellen etter uke 16 basert på ulike TP-matriser som blir brukt etter uke 16. Det er to ulike matriser med korresponderende graf:

- Rød = DMPs kalibrerte TP-matrise
- Blå = UCBs basecase

For å validere sykdomsforløpet med de kalibrerte TP-matrisene, sammenlignes HiSCR50 pasientfordelingen fra uke 16 til 48 (24 uker), med den relative nedgangen observert i PIONEER II fra uke 12 til 36. I PIONEER II ble det observert en relativ reduksjon mellom uke 12 til 36 i andelen med HiSCR50 med 0,576 (15,9/27,6). Grafen i Figur , som bruker de kalibrerte matrisene viser en tilsvarende nedgang i pasientfordelingen på 0,576, basert på en 24 ukers periode. Dette indikerer at de kalibrerte matrisene gjenspeiler den relative endringen observert i PIONEER II-studien.



Figur 6: BSC pasientfordeling for HiSCR50+ responsnivå etter uke 16, til uke 40. DMP sin basecase med kalibrerte TP-matriser etter uke 16 (rød) og UCB sin basecase med antagelse om rask forverring (blå).

Langtidseffekt for BSC (etter 40 uker)

UCBs modellering av det langsiktige sykdomsforløpet for BSC mangler klinisk støtte. PIONEER II viste en gradvis forverring mellom uke 12-36, men denne flatet ut mot slutten av observasjonsperioden, noe som

nevnt kan skyldes seleksjonsbias. Spørsmålet videre er hvor rask en eventuell forverring kan skje, og om denne vil vedvare til et nivå av «ingen respons», eller om den gradvis flater ut før dette tidspunktet.

Appendiks F viser Markov trace til BSC-armen for de første 100 ukene i UCBs grunnanalyse med antagelsen om rask forverring. Dette anses ikke som en sannsynlig antagelse, da den driver pasientgruppen i BSC-armen raskt til «ingen respons»-helsestadiet og ikke tillater noen forbedring til tross for det naturlige fluktuerende sykdomsforløpet til HS.

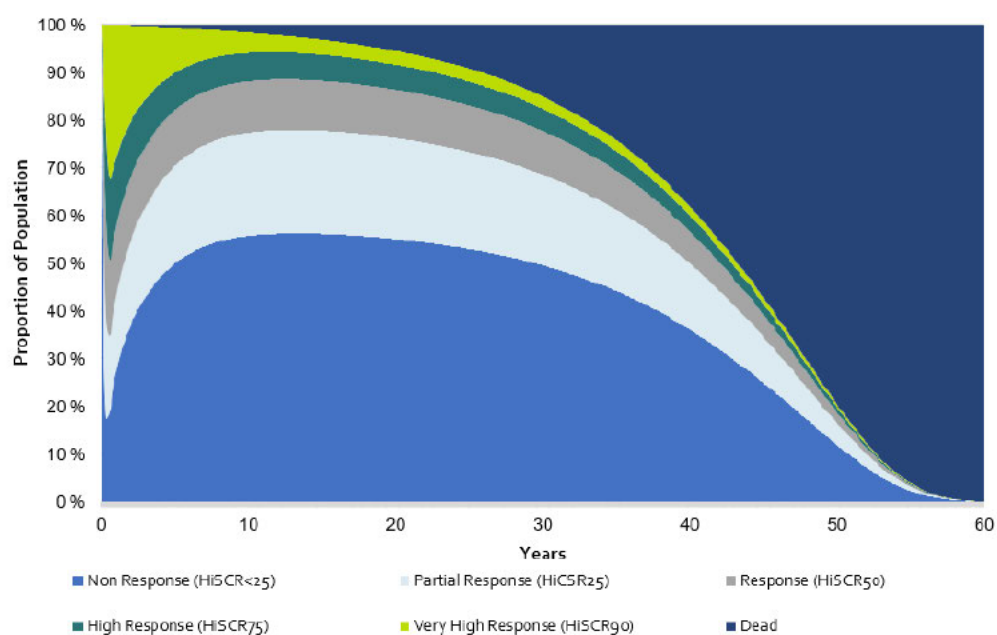
For å vurdere alternative tilnærminger evaluerte DMP først påliteligheten til studiedata basert på BE HEARD I og II TP-BSC matrisen estimert fra uke 8-16. Denne matrisen viser til et relativt høyt gjennomsnittlig responsnivå for BSC-gruppen, hvor effekten observert i BE HEARD I og II i gjennomsnitt opprettholdes over tid. Denne tilnærmingen ble imidlertid vurdert som svært optimistisk, særlig fordi data fra PIONEER II viser en relativ nedgang i responsnivå (HiSCR50) etter uke 16.

Deretter ble den kalibrerte TP-BSC matrisen fra uke 16-40 (Tabell 18) vurdert. Bruk av denne matrisen over hele tidsperioden i modellen gir et gjennomsnittlig sykdomsforløp som vist i Figur 8. Dette gir et høyere responsnivå for BSC sammenlignet med UCBs antagelse om rask forverring (Figur 10), og et lavere responsnivå enn ved bruk av uke 8-16 data direkte fra BE HEARD I og II-studiene.

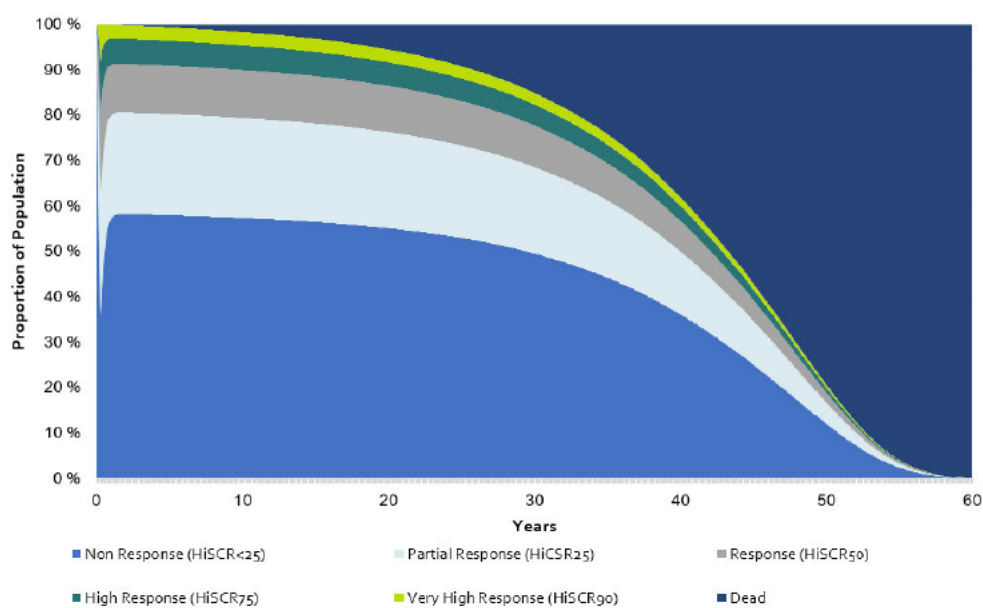
BSC-resultatene fra kalibreringstilnærmingen ble deretter sammenlignet med modelleringen av BSC som ble brukt i metodevurderingen for adalimumab i Norge og England (TA392) [4] [5]. DMPs kalibreringsmatrise ser ut til å gi en noe mer optimistisk modellering av BSC over tid, dvs. færre pasienter i non-respons, enn i de tidligere adalimumab-vurderingene.

NICE påpeker imidlertid at PIONEER II sannsynligvis underestimerer BSC-responsen i klinisk praksis, da det finnes flere behandlingstilbud tilgjengelig i klinisk praksis enn det som var tilfelle i PIONEER II-studien [12]. Basert på dette fremstår det rimelig å legge seg på et responsnivå som er noe høyere enn det som ble brukt i TA932.

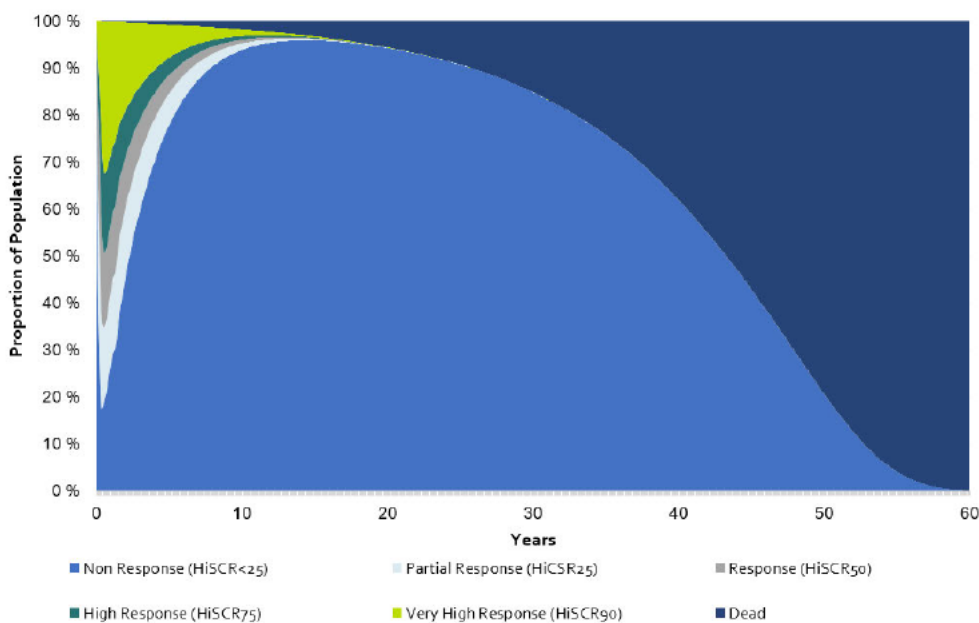
På grunn av mangel på placebodata etter 16 uker i BE HEARD I og II, samt vurderingen av troverdigheten og generaliserbarheten til PIONEER II data og modellering av BSC i TA936 sammenlignet med kalibreringsmetoden utført av DMP, har DMP besluttet å beregne en vektet ICER i hovedanalysen. Denne tilnærmingen innebærer bruk av to ulike BSC-matriser i modellen etter uke 40. Resultatene vil bli vektet med 75 % basert på kalibreringsmatrisene for BSC (Figur 7 og Figur 8) og 25 % basert på antagelsen om rask forverring (Figur 9 og Figur 10).



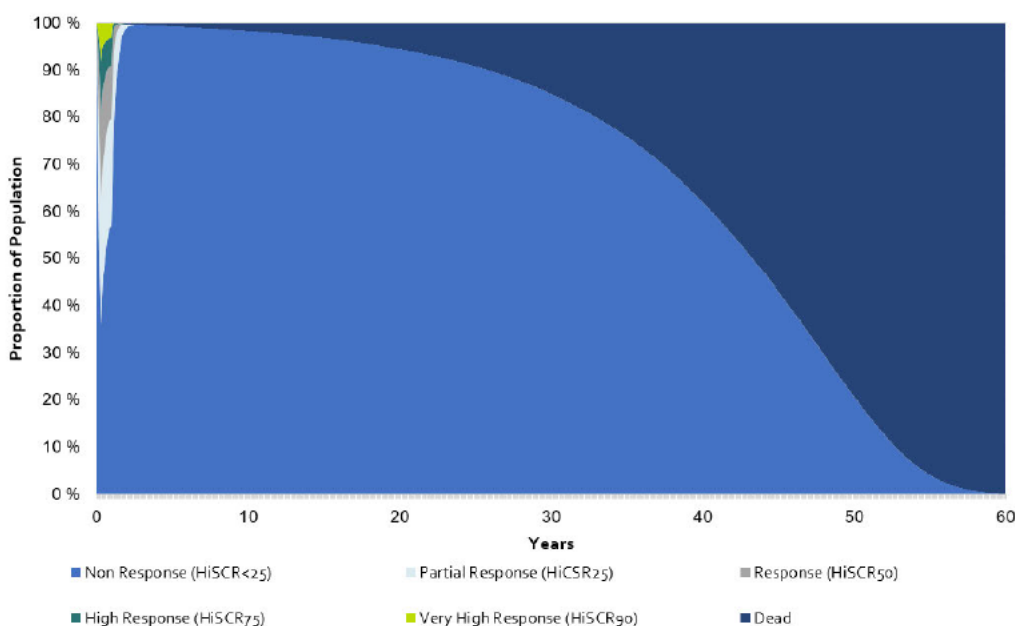
Figur 7: Markov-trace for BKZ med kalibrerte overgangssannsynligheter (TP) for BSC etter uke 16. Andre inputs er basert på DMP sin hovedanalyse.



Figur 8: Markov-trace for BSC med kalibrerte overgangssannsynligheter (TP) for BSC etter uke 16. Andre inputs er basert på DMP sin hovedanalyse.



Figur 9: Markov-trace for BKZ med kalibrerte overgangssannsynligheter (TP) uke 16-40, og deretter med en antagelse om rask forverring. Andre inputs er basert på DMP sin hovedanalyse.



Figur 10: Markov-trace for BSC med kalibrerte overgangssannsynligheter (TP) uke 16-40, og deretter med en antagelse om rask forverring. Andre inputs er basert på DMP sin hovedanalyse.

Modellering av effekten hos pasienter som seponerer i BKZ-armen

Pasienter som seponerer bimekizumab er i modellen fra UCB tildelt TP estimert for BSC fra uke 0-16 (BE HEARD I og II) i 24 uker, i stedet for 16 uker. Ved å bruke disse matrisene i 8 ekstra uker for pasienter som seponerer, tilføres det ekstra effekt i bimekizumab-armen. Årsaken er at BSC TP-matrisene for uke 0-16 medfører en høyere effekt sammenlignet med BSC TP-matrisene som brukes etter uke 16.

Videre er det usikkert hvilke sykdomsforløp som kan forventes etter seponering. DMP vurderte at BSC matrisene basert på uke 0-16 studiedata ikke burde brukes for de første 16 ukene etter seponering fra

BKZ, for å sikre konsistens i modelleringen og datagrunnlag med BSC-armen. DMP antar at pasienter som avslutter behandling med BKZ, opprettholder en viss grad av effekt i noen uker etter seponering, særlig blant de som avslutter i de høyere responsstadiene. På bakgrunn av dette besluttet DMP å legge til grunn TP-matrisene fra uke 8-16 for placeboarmen, i stedet for uke 0-16, fra BE HEARD I og II de første 16 ukene etter seponering. Overgangsmatriser etter uke 16 er de samme som i BSC-armen, basert på en antagelse om at det langsiktige sykdomsforløpet ikke avhenger av tidligere behandling.

UCB legger frem at det er en mulighet til å fjerne stopperegelen i modellen. Prinsippet om å inkludere alle pasienter i beregningene uavhengig av behandlingsrespons, hvis stoppregelen fjernes, reflekteres ikke konsekvent i modellen når de gjelder effektestimaterne. I UCBs grunnanalyse er effektestimaterne for bimekizumab etter uke 16 basert på pasienter med HiSCR25+, som gjenspeiler en stoppregel ved uke 16 for pasienter uten respons (HiSCR<25). Ved å fjerne stoppregelen i den innsendte modellen, justeres effektestimaterne til å baseres på pasienter med HiSCR50+ i stedet for å inkludere hele populasjonen (HiSCR<25+). En tilnærming som inkluderer hele populasjonen, ville være mer hensiktsmessig hvis stoppregel ble fjernet. Modellen overvurderer med andre ord effekten av bimekizumab dersom stoppregel ikke brukes.

Operasjoner

I klinisk praksis er kirurgiske inngrep et tilgjengelig alternativ som kan forbedre tilstanden hos enkelte pasienter. Operasjoner ble ikke gjort i BE HEARD I og II, og inngår dermed ikke i effekt-estimatet. I modellen har UCB inkludert ressursbruk for operasjoner, men ingen effekt. Operasjoner modelleres til å avhenge av HiSCR-nivå, noe som indirekte medfører at bimekizumab reduserer antall operasjoner, uten at det foreligger datagrunnlag for dette. De medisinske fagekspertene, som DMP har konsulert, forteller at lokal bedring kan oppnås ved at enkeltlesjoner opereres, og at pasientene dermed opplever forbedring en periode. Slike inngrep endrer imidlertid ikke den underliggende sykdomsaktiviteten. Samtidig understøtter fagekspertene at dersom alt affisert vev i et område fjernes, kan området bli residivfritt, og kirurgi kan dermed ha kurativ effekt i det området som opereres. Slik kirurgi kan imidlertid være omfattende og forbundet med langvarig tilhelingstid på mange uker. DMP legger ikke til grunn ekstra effekt av operasjoner i hovedanalysen, på lik linje med UCB, da dette er usikkert og mangler datagrunnlag. Ressursbruk og tilhørende kostnad knyttet til operasjoner er utredet i kapittel 3.7.

Mortalitet

Når det gjelder mortalitet blant pasienter med HS forekommer det ulik evidens, og det var ikke klar enighet blant de medisinske fagekspertene som DMP har konsulert. Evidensgrunnlaget til UCB, fra Egeberg et al. [11], rapporterte en høyere mortalitetsrate (*eng. all-cause mortality*) blant alle HS-pasienter, basert på ujusterte IRR-er. Den justerte mortalitetsraten fra Egeberg et al. [11] viser en rate på 1,35, som tar hensyn til alder, kjønn, sosioøkonomisk status, røyking, komorbiditeter og medisiner. Dette representerer en betydelig reduksjon sammenlignet med den ujusterte raten på 1,96. Studien redegjorde ikke for hvorvidt pasientene hadde moderat til alvorlig HS, eller om de hadde dårlig respons på behandling. I publikasjonen er det også påpekt at grunnet den observasjonelle utformingen av studien kan ikke kausalitet fastslås, noe som bidrar til usikkerhet rundt resultatene til denne studien. Studien er også fra 2016, og dermed basert på noe eldre evidens.

De medisinske fagekspertene påpeker at pasienter som ikke responderer på behandling ofte har et mer aggressivt sykdomsforløp og opplever en betydelig reduksjon i livskvalitet, både i form av smerte, selvbilde og daglig funksjon. Dette kan føre til høyere dødelighet grunnet økt risiko for komplikasjoner og sekundære helseproblemer, men at HS-sykdommen i seg selv ikke er primærårsak til økt mortalitet. En medisinsk fagekspert legger frem en studie fra USA [13] som viser at HS, i all hovedsak, ikke er primærårsaken til høyere mortalitet sammenlignet med den generelle befolkningen. Dette antyder at det primært er røyking

og komorbiditeter som kardiovaskulære sykdommer, nyresykdom og psykiske lidelser som er drivere av den økte mortaliteten som er mer utbredt blant pasienter med moderat til alvorlig HS [14].

DMP vurderer derfor at økt mortalitet blant HS-pasienter i stor grad er drevet av komorbiditeter som følge av HS-sykdommen. Mangelen på konsistente og robuste data fører imidlertid til høy usikkerhet rundt disse estimatene. BE HEARD I og II inneholder ikke data som kan belyse mortalitet hos HS pasienter. DMP godtar ikke sykdomsspesifikk mortalitet som en del av hovedanalysen.

DMP gjennomfører imidlertid en scenarioanalyse med økt mortalitet basert på estimatet fra Egeberg et al [11]. I stedet for å bruke de ujusterte estimatene slik UCB har gjort ($IRR = 1,96$), benyttet DMP det justerte estimatet på 1,35. Videre er det ikke kjent om BKZ kan påvirke ulike komorbiditeter ved HS, og om dette i neste omgang kan ha en innvirkning på mortalitet. DMP godtar derfor ikke økt mortalitet kun for «ingen respons» stadiet i scenarioanalysen, da dette indirekte ville medføre at BKZ gir en overlevelsesgevinst. Dermed vil scenarioanalysen implementere økt mortalitet uavhengig av respons.

På den andre siden påpekte enkelte medisinske fageksperter som DMP konsulerte at økt mortalitet særlig rammer pasienter som ikke responderer på behandling. Bruken av lik sykdomsspesifikk mortalitet for alle helsestadier kan derfor undervurdere mortaliteten for lavere responsstadier og overvurdere den for høyere responsstadier. Studiene som er nevnt gjorde imidlertid ikke rede for alvorlighetsgrad til HS-pasientene, noe som skaper usikkerhet rundt generaliserbarheten til funnene både til «ingen respons»-helsetilstanden og generelt til populasjonen som vurderes i denne metodevurderingen. Det finnes imidlertid ingen studier som dokumenterer en sammenheng mellom HiSCR-responsnivåer og ulike dødelighetsrater, som DMP har funnet.

DMPs konklusjon om framskrivning av effekt

DMP legger til grunn effektdata basert på ITT populasjonen fra BE HEARD I og II i sin hovedanalyse siden dette gir det mest robuste datagrunnlaget. Data fra BE HEARD I og II indikerer at relativ effekt i ITT-populasjonen er overførbar til subgruppen som har fått biologisk behandling tidligere, det vil si aktuell populasjon i norsk klinisk praksis.

Videre legger DMP til grunn samme framskrivning av effekt for BKZ-gruppen etter uke 48 som UCB. For BSC-gruppen har DMP brukt placebodata fra uke 8-16 fra BE HEARD-studiene som utgangspunkt. Denne TP-matrisen ble kalibrert for å matche langtidsdata fra placebo-armen i HS-studien PIONEER II. Den kalibrerte matrisen ble brukt fra uke 16 til 40 i hovedanalysen. Det er imidlertid høy usikkerhet rundt overgangssannsynlighetene til BSC-gruppen etter uke 40, grunnet manglende data. Basert på tilgjengelige data, tidligere relevante metodevurderinger og innspill fra de medisinske fagekspertene som DMP konsulerte, har DMP beregnet en vektet IKER, med scenario 1 hvor de kalibrerte TP-ene er brukt etter uke 40 (75 % vekt) og scenario 2 hvor UCBs antagelse om rask forverring er brukt etter uke 40 i stedet (25 %).

DMP endrer modelleringen av pasienter som seponerer BKZ, slik at den samsvarer med modelleringen av BSC-gruppen.

DMP ekskluderer økt mortalitet for pasienter med moderat til alvorlig HS i hovedanalysen, da dette mangler tilstrekkelig evidens. Økt mortalitet hos HS-pasienter er primært drevet av komorbiditeter, og ikke av HS-sykdommen i seg selv. En scenarioanalyse gjennomføres, hvor økt mortalitet ($IRR = 1,35$) anvendes på alle helsetilstandene.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Samlet sett er sikkerhetsprofilen til bimekizumab konsistent på tvers av alle indikasjoner. De hyppigst rapporterte bivirkningene er infeksjoner i øvre luftveier (8,8 %) og oral candidiasis (5,6 %) [8].

I den placebokontrollerte perioden i BE HEARD I og II var hyppigheten av oral og orofaryngeal candidiasis hos pasienter som ble behandlet med bimekizumab henholdsvis 7,1 % og 0 % sammenlignet med 0 % for placebo [8].

I sikkerhetsdataene opp til uke 16 (N= 861) var andelen pasienter med alvorlige bivirkninger 2,6 % i gruppen som fikk bimekizumab og 0 % i gruppen som fikk placebo. Andelen pasienter med bivirkninger som førte til seponering var 3,6 % i gruppen som fikk bimekizumab og 0,7 % i placebogruppen. Det har blitt rapportert to dødsfall i det kliniske studieprogrammet for behandling av HS, men utprøvere vurderte at disse dødsfallene ikke var relatert til behandlingen med bimekizumab [3].

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra BE HEARD I og II. UCB presenterte fire-ukers sannsynligheter for milde til moderate uønskede hendelser som ikke stemmer overens med det som var rapportert i EPAR [3].

DMP oppdaget også at ikke alle bivirkninger som var inkludert i modellen fra UCB var tilknyttet nyttetap eller kostnader, med unntak av et fåtall bivirkninger som var tilknyttet kostnader, men uten begrunnelse i dossier. I tillegg inkluderte firmaet en alvorlig uønsket medisinsk hendelse relatert til HS-forverring i modellen (frekvens 8,64 % i BKZ-armen vs. 0 % i placebo), basert på data fra BE HEARD I og II opp til uke 16. Alvorlige uønskede medisinske hendelser er imidlertid ikke tildelt verken kostnad eller nyttetap.

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til bimekizumab er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant.

Forekomsten av uønskede hendelser er lav og nokså lik mellom behandlingsarmene, og kostnader og nyttetap knyttet til uønskede hendelser har liten betydning for IKER [3]. Derfor inkluderer ikke DMP uønskede hendelser i hovedanalysen.

Biologisk erfarne pasienter

Det er observert en høyere andel alvorlige behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelser hos pasienter med tidligere biologisk erfaring (EPAR [3] s. 148). Dette er imidlertid ikke reflektert i modellen, da uønskede medisinske hendelser er vurdert på hele ITT-populasjonen og ikke spesifikt for subgruppen med biologisk erfaring. Dette kan dermed føre til en underestimering og et feil bilde av forekomsten og byrden av uønskede medisinske hendelser for pasienter med biologisk erfaring.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

Bivirkninger har liten betydning i den helseøkonomiske analysen, og er ekskludert fra DMPs hovedanalyse.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

I BE HEARD I og BE HEARD II er endring i helserelatert livskvalitet definert som et sekundært endepunkt og livskvalitetsdata har blitt samlet inn ved hjelp av det sykdomsspesifikke instrumentet DLQI. DLQI (Dermatology Life Quality Index) er et spørreskjema som brukes til å måle hvordan hudsykdommer påvirker livskvaliteten. Skjemaet består av 10 spørsmål som dekker ulike aspekter av livet, inkludert; symptomer og ubehag, daglige aktiviteter, valg av klær, sosialt liv, arbeid og skole, seksuelt liv samt behandling og dens påvirkning. Hvert spørsmål har en poengskala fra 0-3 hvor 0 tilsvarer «ikke påvirket» og 3 tilsvarer «veldig mye påvirket». Totalskår varierer fra 0 (ingen påvirkning av livskvalitet) til 30 (ekstrem påvirkning).

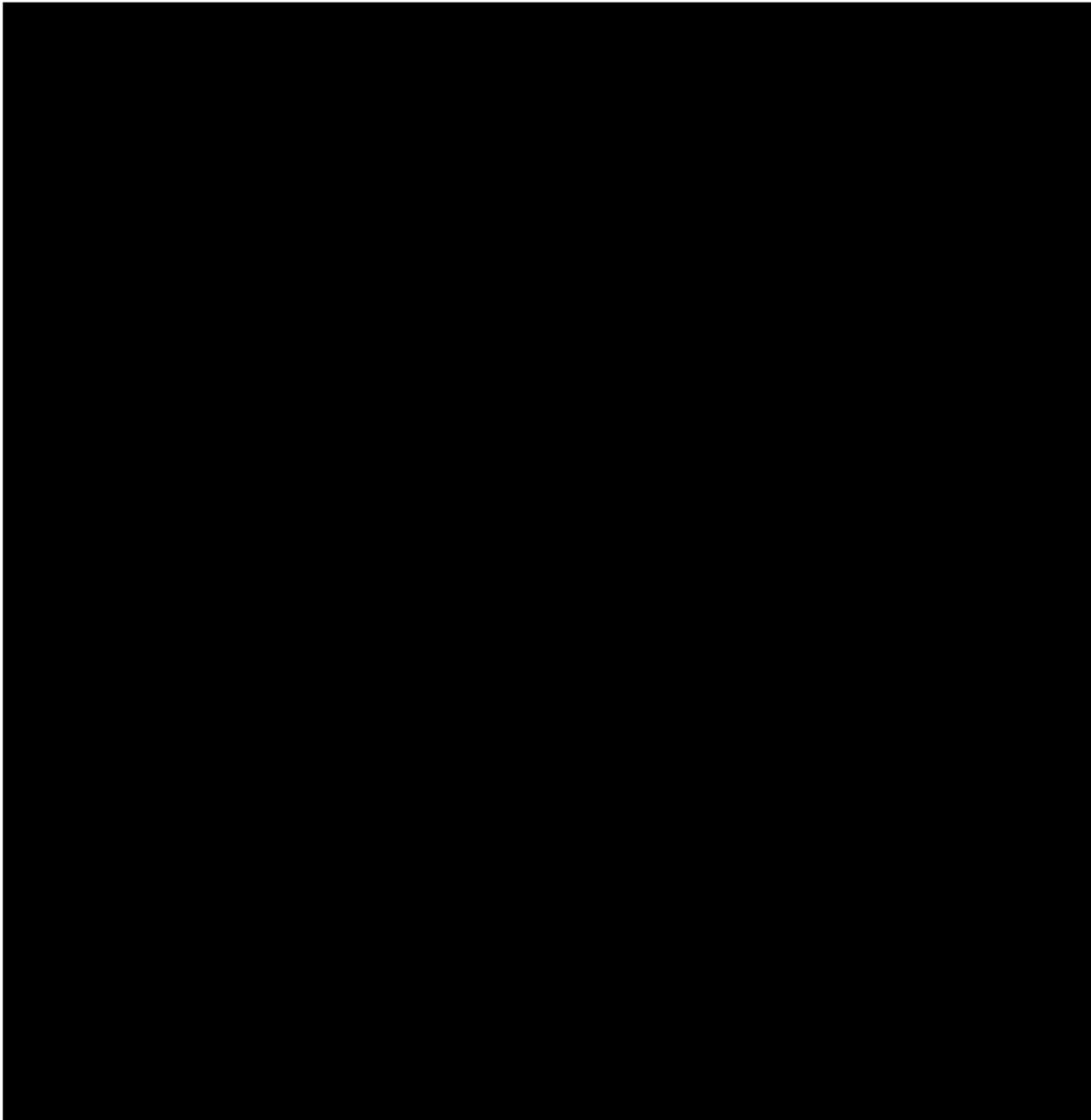
Tabell 19 Endring fra baseline i DLQI totalskår fra BE HEARD I og II ved uke 16 (kilde: SmPC [8])

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Placebo (N=72)	BKZ 320 mg Q4W (N=144)	BKZ 320 mg Q2W (N=289)	Placebo (N=74)	BKZ 320 mg Q4W (N=144)	BKZ 320 mg Q2W (N=291)
DLQI totalskår Gjennomsnittlig cfb ^a (SE)	-2,9 (0,8)	-5,4 (0,6)	-5,0 (0,4)	-3,2 (0,6)	-4,5 (0,5)	-4,6 (0,3)

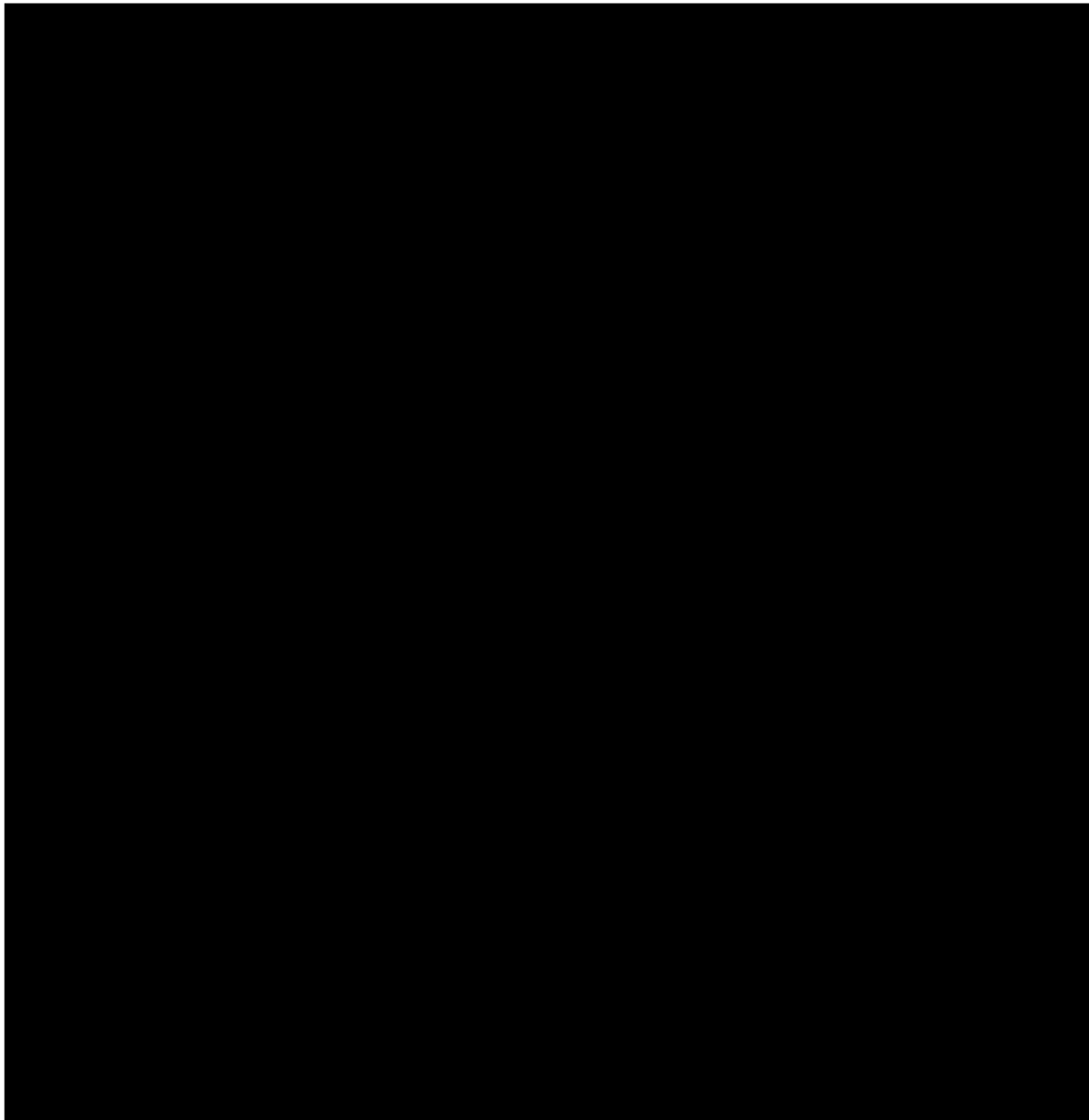
Gjennomsnittlig totalskår for DLQI ved baseline var 11,4. Forbedringen som ble oppnådd ved uke 16 i helserelatert livskvalitetsmålinger med bimekizumab vedvarte til og med uke 48 [8].

I BE HEARD I og II studiene ble det også samlet inn EQ-5D-3L data som UCB har brukt til å generere nyttevektene i grunnanalysen for de modellerte helsestadiene, presentert i Tabell 26. EQ-5D-3L spørreskjemaer ble fullført av studiedeltakerne ved uke 0 (baseline), 4, 12 og 16 i den innledende behandlingsperioden (første 16 ukene), samt ved uke 32, 36 og 48 i vedlikeholdsperioden (uke 16 til uke 48).

Tabell 20 Fullførings- og etterlevelsesrater per besøk for BE HEARD II (HS0004) (Kilde; innsendt dokumentasjon)



Tabell 21 Fullførings- og etterlevelsesrater per besøk for BE HEARD I (HS0003) (Kilde; innsendt dokumentasjon)



Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av UCB, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i den helseøkonomiske modellen, er vist i Appendiks G.

Markov-modellen har fem stadier hvor det er benyttet nyttevekter. Den helseøkonomiske modellen gir flere muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet:

1. Behandlingsspesifikke nyttevekter (UCBs grunnanalyse)
2. Samlede nyttevekter avhengig av behandlingsperiode der nyttevektene er forskjellig fra uke 0 til 16 og uke 16+.
3. Samlede nyttevekter uavhengig av behandlingsperiode der nyttevektene ikke er forskjellig over tid.

Nyttevektene er aldersjustert i modellen.

Nyttevektene er estimert basert på hele ITT populasjonen ved bruk av minste kvadraters metode (*eng. least square mean*) beregnet med gjentatte målinger med analyse av kovarians (*eng. repeated measure analysis of covariance*, ANCOVA) modeller for hele observasjonsperioden (som varierte avhengig av behandling) fra BE HEARD I og II. Alle modellene inkluderte EQ-5D nyttevekter basert på UK-tariff med HiSCR-responsnivå og kjønn som faktorer, samt alder og EQ-5D nytteverdi ved baseline som kovariater. Videre varierer tilnærmingen til de tre alternativene, videre beskrevet i Appendiks G.

I UCBs grunnanalyse ble det brukt behandlingsspesifikke nyttevekter (Tabell 23). UCB vurderte disse verdiene som hensiktsmessige basert på betydelige forskjeller mellom nytteverdiene for bimekizumab og BSC for de respektive helsetilstandene i BE HEARD I og II. Videre forklarer UCB at det er sannsynlig at bimekizumab kan påvirke faktorer som virker inn på HRQoL, men som ikke fanges opp av helsetilstandene basert på HiSCR i modellen. Samlede nyttevekter avhengig av behandlingsperiode ble kjørt som scenarioanalyse av UCB (Tabell 23).

For ytterligere å kunne vurdere hensiktsmessigheten av behandlingsspesifikke nyttevekter mellom HiSCR-responsnivåene, brukte UCB andre ANCOVA-modeller for gjentatte målinger. Disse analysene var kun basert på observerte data og tok ikke hensyn til manglende data. Datagrunnlaget baserte seg på behandlingsperioden fra uke 0 til 16. Videre forutsetninger og resultatene basert på disse analysene er presentert i Appendiks G. UCB har ikke levert ANCOVA resultater for den primære analysen, men resultater for den «støttende» analysen viser statistisk signifikant effekt av BKZ Q2W i helsetilstanden «ingen respons» og «høy respons». For de resterende helsetilstandene og BKZ-doseringene, ble det observert positive koeffisienter, men ikke signifikante forskjeller i nytteverdiene mellom behandlingene per helsetilstand med et signifikansnivå på 5 %. På grunn av manglene placebodata etter uke 16 ble det ikke inkludert en interaksjon mellom behandling og HiSCR-nivåene i metodene for å estimere nyttevektene etter uke 16.

Tabell 22: Nyttevekter. Kilde: Innsendt dokumentasjon fra UCB

Nyttevekter	Behandlingsspesifikke nyttevekter UCB Base case		Samlede nyttevekter avhengig av behandlingsperiode UCB Scenario
Helsestadier	BKZ	BSC	BKZ og BSC
Initial Treatment Period			
Non Response (HiSCR<25)			
Partial Response (HiCSR25)			
Response (HiSCR50)			
High Response (HiSCR75)			
Very High Response (HiSCR90)			
Maintenance Period			
Non Response (HiSCR<25)			
Partial Response (HiCSR25)			
Response (HiSCR50)			
High Response (HiSCR75)			
Very High Response (HiSCR90)			

Nyttetap

I den innsendte modellen fra UCB er nyttetap ved uønskede hendelser eller operasjoner ikke inkludert. I henhold til nyttetap ved operasjoner beskriver UCB at det ikke ble identifisert relevante kilder for dette estimatet. I den innsendte modellen er det imidlertid lagt ved et alternativt estimat for nyttetap ved operasjon som kan benyttes, basert på et søk i Tufts Medical CEA Registry [15] som fant kostnadseffektivitetsanalyser med en helsetilstand i forbindelse med kirurgi ved Crohns sykdom. Søket som UCB hadde utført identifiserte fire studier som hadde rapportert relativt like estimater for nyttetap relatert til operasjon, som førte til en antagelse om et nyttetap på 0,1 per operasjon. I den innsendte modellen ble det utført en scenarioanalyse ved bruk av nyttetap (0,1) over en periode på 8 uker per operasjon.

DMPs vurdering

DMP vurderer at de pasientrapporterte utfallene som er benyttet i beregningen av nyttevekter i den innsendte modellen er troverdige. Dette begrunnes med at de er basert på EQ-5D-3L spørreskjemaer, som er samlet inn direkte fra de randomiserte, dobbeltblindede kliniske studiene som også ligger til grunn for relativ effekt (BE HEARD I og II).

Repeated-measures ANCOVA ble brukt for analyse av nyttevekter fra BE HEARD. Ulempen med metoden er at den ekskluderer pasienter som ikke har fylt ut alle EQ-5D spørreskjemaer. Hvis andelen manglende data er høy, f.eks. >5 %, og hvis manglende data avhenger av observerte/uobserverte faktorer, vil estimatet være partisk. I BE HEARD I og II forble henholdsvis 87 % og 92 % av de randomiserte pasientene i studiene til uke 16, og henholdsvis 64 % og 75 % av deltakerne forble i studiene til uke 48. DMP etterspurte eksplisitt mer passende metoder for *repeated measures* som teoretisk kunne redusere skjevheten, men dette ble ikke levert av UCB.

Base case ANCOVA-modellen for uke 0-16 inkluderte følgende variabler: HiSCR-responskategori, kjønn, alder, baseline EQ-5D nyttevekter, behandling (placebo, BKZ Q2W, BKZ Q4W) som en faktor sammen med interaksjon mellom behandling og HiSCR-responskategori. Nyttevekter utover uke 16 ble samlet fra uke 16–48 data og inkluderte ikke behandling eller behandling *HiSCR-interaksjonen. ANCOVA modellkoeffisienter ble ikke presentert for base case analysen brukt i den helseøkonomiske modellen. Dette er et avvik fra DMPs retningslinjer. I stedet presenterte UCB modellkoeffisienter for «støttende» ANCOVA-modeller uten behandling som en faktor. Det er uklart hvorfor kun koeffisienter for «støttemodeller» ble presentert av UCB. Disse viser at BKZ Q2W hadde en betydelig interaksjon med kategorien «non-respons» og «høy respons»-kategorien, men ikke med de tre resterende HiSCR-kategoriene. En samlet interaksjonstest for den "støttende" modellen viste signifikans som indikerer at bimekizumab kan ha en positiv effekt på nyttevekter uavhengig av HiSCR-kategorier sammenlignet med placebo. Den generelle interaksjonstesten var imidlertid ikke signifikant for base case ANCOVA-modellen, noe som indikerer at behandlingseffekten på nyttevekter ikke varierer med HiSCR-kategorier. Til slutt leverte UCB diagnostiske plott for de viktigste ANCOVA-antakelsene (se Appendiks G). Forutsetningene om homoskedasitet og linearitet ble totalt sett oppfylt, men det var noen avvik fra normaliteten. En «*variance components*»-struktur ble brukt i ANCOVA som forutsetter at målingene ved forskjellige tider antas å være uavhengige. DMP mener det er lite sannsynlig at nyttevekter samlet inn hos samme pasient over tid vil være ukorrelerte. Å ignorere denne korrelasjonen ved å anta uavhengighet kan føre til partiske estimater.

UCB bruker behandlingsspesifikke nyttevekter i sin grunnanalyse. Data fra uke 0-16 for Q2W BKZ-armen ble brukt til å modellere responsspesifikke nyttevekter for bimekizumab. Etter uke 16 ble responsspesifikke nyttevekter for bimekizumab satt lik de fra vedlikeholdsperioden for de sammenslåtte bimekizumab-

armene. Nyttevekter per responskategori øker i bimekizumab-armen fra induksjonsbehandlingsperioden til vedlikeholdsperioden, og det er ingen begrunnelse for dette. I motsetning til dette, bruker UCB nyttevekter i placeboarmen målt i de første 16 ukene for BSC over hele tidshorisonten på grunn av mangel på data utover denne perioden. Dette avviket i datakildene kan potensielt ha introdusert skjevhet som favoriserer bimekizumab.

UCB rettfærdiggjør bruken av behandlingsspesifikke nyttevekter ved å hevde at bimekizumab kan påvirke parametere som bedrer en pasients helse relaterte livskvalitet (HRQoL), men som ikke er fullstendig fanget opp av de HiSCR-baserte helsetilstandene. DMP erkjenner det, men vurderer at analysene levert av UCB ikke var robuste nok til å gi et overbevisende statistisk bevis for behandlingseffekt av bimekizumab per HiSCR-responskategori. UCBs mangel på åpenhet om metodikken og gitte resultater taler også imot bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter i DMPs hovedanalyse.

Nytteverdien for HiSCR90-helsestadiet [REDACTED] er høyere enn nytteverdien for normalbefolkningen på 36 år (0,870). DMP justerte nyttevektene i samsvar med normalbefolkningen ved hjelp av multiplikativ metode og brukte disse i hovedanalysen.

Fullførings- og etterlevelsesserater

For å kunne validere datagrunnlaget for nyttevektene, vurderte DMP data i henhold til fullførings- og etterlevelsesserater per respons relatert til EQ-5D-3L-spørreskjemaer fordelt på HiSCR-nivå og behandlingsarm. Dette er presentert i Appendiks G. I henhold til videre validering av nyttevektene vurderte DMP data om fullføringsrater, etterlevelsesserater og årsaker til avbrudd for EQ-5D-3L spørreskjemaer for hver behandlingsarm på tvers av ulike besøk og studier (Appendiks G). Årsak til avbrudd kan være bivirkninger, manglende effekt og tilbaketrekking.

Nyttetap

DMP er enig med UCB og ekskluderer nyttetap knyttet til både operasjoner og uønskede hendelser i hovedanalysen. Selv om de medisinske fagekspertene påpeker at operasjoner kan føre til et midlertidig nyttetap i ukene etter inngrepet, er dette etterfulgt av en potensiell nyttegevinst i en periode i etterkant. DMP vurderer derfor at disse effektene til en viss grad vil balansere hverandre, og på grunn av usikre data og mangel på vurdering av dette i BE HEARD I og II, har DMP valgt å ikke inkludere dette i analysen.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP godtar ikke UCBs bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter og benytter samlede nyttevekter i hovedanalysen. Grunnen til dette er at datagrunnlaget er usikkert, og at det er metodiske utfordringer knyttet til metoden UCB har brukt for å estimere behandlingsspesifikke nyttevekter. Som følge av dette blir behandlingsspesifikke nyttevekter heller ikke testet i en scenarioanalyse.

DMP justerte nyttevektene ved hjelp av multiplikativ metode for å samsvare med nivået for normalbefolkningen.

Når det gjelder uønskede hendelser og operasjoner, forutsetter DMP det samme som UCB og legger ikke til nyttetap.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

Kostnader som er inkludert i den innsendte helseøkonomiske modellen er:

- Legemiddelkostnader for intervensjon
- Andre legemiddelkostnader (eks. antibiotika, smertestillende)
- Administrasjonskostnader for bimekizumab
- Kostnader forbundet med helsestadier i den helseøkonomiske modellen
- Kostnader ved uønskede hendelser

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i UCB sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabell 23 oppsummerer forutsetningene og kostnader UCB har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av bimekizumab.

Tabell 23. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Fordeling i behandlings-arm	Kostnad pr. dose (NOK)
Bimekizumab	2x160mg	320	19 488	100 %	100 %	19 488

Legemiddelprisene er justert til en kostnad per syklus (hver fjerde uke), beregnet ut fra doseregime Q2W/Q4W. Tabell 24 viser legemiddelkostnadene per syklus, basert på administrering hver andre uke i den innledende behandlingsperioden (de første 16 ukene) og hver fjerde uke fra uke 16 og utover.

Tabell 24: Kostnad (NOK) per syklus for Bimekizumab

	Første syklus (NOK)	Første 16 ukene (NOK)	Uke 16 + (NOK)
BKZ 320 mg Q2W/Q4W	38 976,00	38 976,00	19 488,00

DMPs vurdering

Bimekizumab kostnader er lagt inn til riktig prisnivå, maksimal AUP uten mva. Bimekizumab gis i fast dose uavhengig av alder, kroppsoverflate eller kg, og kostnaden for legemiddelet er direkte knyttet til hver administrering av injeksjonen, som passer til hvordan dette er modellert. Bimekizumab legemiddelkostnader i modellen er antatt å vare livet ut til alle pasientene i bimekizumab-armen, utenom de som er inkludert i stopp-regelen eller de som avslutter behandling, som da overføres til BSC. DMP legger til grunn det samme som UCB relatert til legemiddelkostnader for bimekizumab.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon

DMP legger til grunn det samme som UCB.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

UCB baserer sin modell på at 100 % av pasientene i intervensjonsarmen og komparatorarmen mottar samtidig behandling, inkludert smertestillende og orale antibiotika, og kostnadene for dette er satt likt mellom armene.

DMP identifiserte en uoverensstemmelse mellom innsendt dossier og den tilhørende modellen. I dossier beskrev UCB at legemidlene og den prosentvise andelen av pasienter som mottok disse, var basert på data fra BE HEARD I og II. Modellen reflekterte imidlertid ikke dette, men inkluderte en høyere andel som fikk de ulike legemidlene sammenlignet med BE HEARD, samt et utvidet antall legemidler sammenlignet med tabellen som ble presentert i dossier.

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke ressursbruken og kostnadene relatert til samtidig behandling videre, da dette blir gitt for begge behandlingsarmene og ikke vil påvirke IKER.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP legger til grunn det samme som UCB grunnet ingen påvirkning på IKER.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

I kostnaden for bimekizumab er det inkludert en administrasjonskostnad estimert til 250 NOK [16], som tilsvarer kostnadene for administrasjon av en subkutan injeksjon. Dette er modellert basert på Q2W/Q4W doseregimet for bimekizumab og gjelder for hele tidshorisonten, under forutsetning av at pasientene mottar bimekizumab-behandling.

DMPs vurdering

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene vil nesten alle pasienter administrere den subkutane injeksjonen selv, vanligvis allerede etter 2-3 doser. Kun rundt 1 % av pasientene vil trolig ha behov for hjelp til å administrere bimekizumab. På den måten kan det føre til en overestimering av administrasjonskostnader ved å anta en kostnad per injeksjon for alle pasientene og hele tidshorisonten i modellen. Derfor vil DMP ikke inkludere administrasjonskostnader for bimekizumab i sin hovedanalyse.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP ekskluderer administrasjonskostnader for bimekizumab i hovedanalysen, da nesten alle pasienter forventes å administrere legemiddelet selv etter de første dosene.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Kostnader knyttet til noen milde til moderate uønskede hendelser ble inkludert i grunnanalysen.

DMPs vurdering

Som nevnt i kapittel 3.6.2 inkluderer ikke DMP kostnader for uønskede hendelser, da de ikke anses å være betydelige og har svært lite å si for IKER.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser.

DMP inkluderer ikke kostnader for uønskede hendelser, og dermed er uønskede hendelser ikke representert i hovedanalysen.

3.7.5 Ressursbruk og kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomisk modell

Innsendt dokumentasjon

Tabell 25 viser ressursbruken knyttet til HiSCR-helsestadiene i den innsendte modellen per person årlig. Disse estimatene er basert på data som er brukt i metodevurdering for adalimumab i England [5], som inneholder data til følgende kategorier: «ingen respons» (HiSCR<25), «delvis respons» (HiSCR25), «respons» (HiSCR50) og «høy respons» (HiSCR 75). Ressursbruken var kvantifisert basert på en nettbasert undersøkelse der leger i Storbritannia ble bedt om å estimere ressursbruk per HiSCR-nivå for mild, moderat og alvorlig HS. Ressursbruken som er implementert i modellen, er basert på operasjonsrelatert ressursbruk og ikke-operasjonsrelatert ressursbruk for HS-pasienter.

Dette ble videre justert i henhold til alvorlighetsgraden i BE HEARD I og II (55,7 % moderat HS og 44,3 % alvorlig HS). På grunn av manglende data for helsestadiet «veldig høy respons», ble en parametrisk tilnærming benyttet for å anslå ressursbruken for HiSCR90. I tillegg ble det gjort en sensitivitetsanalyse med antagelsen om at pasienter med HiSCR90 har samme ressursbruk som HiSCR75, noe som utgjorde en relativ liten forskjell i IKER.

Tabell 25: Årlig ressursbruk per pasient fordelt på helsestadiene (HiSCR-nivå)

Ressurs	Ingen respons	Delvis respons	Respons	Høy respons	Veldig høy respons
Sykehusinnleggelser for HS-operasjon	0,8	0,49	0,21	0,14	0,11
Polikliniske besøk grunnet HS-operasjon	0,92	0,63	0,35	0,23	0,17
Besøk til sårbehandling grunnet HS-operasjon	0,76	0,37	0,18	0,11	0,13
Sykehusinnleggelser, ikke operasjonsrelaterte	0,46	0,27	0,21	0,13	0,11
Rutinemessige polikliniske besøk	4,67	4,38	3,51	3,17	2,83
Besøk til sårbehandling ikke relatert til HS-operasjon	0,45	0,66	0,52	0,68	0,70

Besøk til akuttmottak	0,58	0,45	0,21	0,14	0,07
-----------------------	------	------	------	------	------

Enhetskostnadene for ressursbruk er presentert i Tabell 26. Disse kostnadene er hentet fra DMP’s enhetskostnadsdatabase [16] og helsedirektoratet (Innsatsstyrt finansiering [17]). Enhetskostnadene fra Helsedirektoratet per ressurs er basert på en DRG-kostnad og en enhetspris per DRG-poeng, som er satt til 52 248 NOK per 2024 for somatiske helsetjenester. Enhetskostnaden fra DMP’s database er basert på et kostnadsnivå fra 2022.

Tabell 26: Enhetskostnad per ressurs

Kostnader:	Enhetskostnad (NOK)	Kilde	Kommentar
Sykehusinnleggelser for HS-operasjon	10 710,84	Helsedirektoratet [17] – ISF 2024	DRG 2700 - Op på hud og underhud ITAD, dagkirurgisk behandling
Polikliniske besøk grunnet HS-operasjon	1 567,44	Helsedirektoratet [17] – ISF 2024	DRG 9090 - Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i hud og underhud
Besøk til sårbehandling grunnet HS-operasjon	1 567,44	Helsedirektoratet [17] – ISF 2024	DRG 9090 - Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i hud og underhud
Sykehusinnleggelser, ikke operasjonsrelaterte	19 941,2	DMP’s enhetskostnadsdatabase [16]	Per dag, Sykehus liggedøgn – Generelt
Rutinemessige polikliniske besøk	1 567,44	Helsedirektoratet [17] – ISF 2024	DRG 9090 - Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i hud og underhud
Besøk til sårbehandling ikke relatert til HS-operasjon	1 567,44	Helsedirektoratet [17] – ISF 2024	DRG 9090 - Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i hud og underhud
Besøk til akuttmottak	1 567,44	Helsedirektoratet [17] – ISF 2024	DRG 9090 - Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i hud og underhud

Årlig kostnader for ressursbruk per helsestadium er vist i Tabell 27. Kostnadene er beregnet ved å kombinere ressursbruk fra Tabell 25 med tilsvarende kostnader oppgitt i Tabell 26.

Tabell 27: Årlige kostnader per helsestadie (HiSCR-nivå)

Helsestadie	Årlig kostnad (NOK)
Ingen respons	29 309
Delvis respons	20 805
Respons	13 914
Høy respons	10 914
Veldig høy respons	9 459

DMPs vurdering

Ressursbruk

DMP vurderer ressursbruken som svært usikker. Modellen legger til grunn at ressursbruk kun avhenger av HiSCR-responsnivå og er uavhengig av mottatt behandling eller andre kliniske verktøy. Videre er ressursdata basert på helsetjenesten i UK, som kan skille seg fra Norge. I tillegg var ressursbruken estimert av 40 kliniske eksperter fra UK basert på en nettbasert spørreundersøkelse, og ikke validert mot *real world evidence*, som også kan føre til skjevhet. Det er usikkert og lite sannsynlig at legene som utførte

disse spørreundersøkelsene hadde et fullstendig bilde av ressursbruken som er nødvendig, og det er risiko for mindre generaliserbare data. På bakgrunn av mangel på mer relevante anvender ressursestimatene fra UCB som utgangspunkt.

Operasjonsrelatert ressursbruk

Det kan være problematisk å estimere operasjoner basert på HiSCR nivå, da det kan inkludere pasienter med ulike alvorlighetsgrader, sykdomsforløp og ulikt behov for kirurgiske inngrep, størrelse og oppfølging. Først og fremst vurderer DMP at UCBs modellering av at BKZ reduserer antall operasjoner sammenlignet med BSC er usikker, og mangler data fra studiene eller eksterne kilder som kan støtte denne antagelsen. De medisinske fagekspertene påpeker at et høyere HiSCR-nivå ikke nødvendigvis reduserer behovet for operasjoner sammenlignet med et lavere nivå, da dette i stor grad avhenger av sykdommens morfologi.

Videre er det et urealistisk estimat å modellere at en gjennomsnittlig person gjennomgår 24 (BKZ-armen) og 27 (BSC-armen) HS-relaterte operasjoner i løpet av livet. De medisinske fagekspertene DMP rådførte seg med, har påpekt at dette er svært usikkert, men anslår et spenn på rundt 0-15 operasjoner per pasient i løpet av livet, der de fleste vurderes som mindre inngrep. I en metodevurdering for adalimumab av NICE er det anslått at disse pasientene gjennomgår 3-4 større kirurgiske inngrep i løpet av livet (TA935). I tillegg er det ikke alle sykehus i Norge som tilbyr større HS-relaterte operasjoner, noe som kan begrense tilgjengeligheten for enkelte pasienter. Samlet velger DMP, i samsvar med innspill fra de medisinske fagekspertene som DMP konsulerte, å bruke et gjennomsnitt på rundt fem kirurgiske inngrep per person i løpet av livet, tilsvarende dagkirurgisk inngrep i omfang. Dette gjennomsnittet kan imidlertid variere noe, avhengig av de øvrige inputverdiene som ble valgt i hovedanalysen.

Antagelsen om fem operasjoner gjennom livet for en gjennomsnittlig pasient vil også få utslag på ressursbruken til poliklinisk og sårbehandlings besøk grunnet HS-operasjon. For å estimere de riktige sannsynlighetene for ressursbruken, vektet DMP de opprinnelige sannsynlighetene i grunnanalysen fra UCB med en reduksjonsfaktor, vist i Tabell 28. Gjennomsnittlig antall operasjoner mellom behandlingsarmene var 25,5 $((24+27)/2)$, som videre ble brukt til å beregne reduksjonsfaktoren til 5,1 $(25,5/5)$, basert på å gå fra 25,5 til ca. fem operasjoner.

Tabell 28: Ressurs-beregning basert på å endre til ca. 5 operasjoner

Ressurs	Helsestadie	Opprinnelig sannsynlighet	Reduseringsfaktor	Ny verdi
Sykehusinnleggelser for HS-operasjon	Ingen respons	0,8	5,1	0,16
	Delvis respons	0,49	5,1	0,10
	Respons	0,21	5,1	0,04
	Høy respons	0,14	5,1	0,03
	Veldig høy respons	0,11	5,1	0,02
Polikliniske besøk grunnet HS-operasjon	Ingen respons	0,92	5,1	0,18
	Delvis respons	0,63	5,1	0,12
	Respons	0,35	5,1	0,07
	Høy respons	0,23	5,1	0,05
	Veldig høy respons	0,17	5,1	0,03
Besøk til sårbehandling grunnet HS-operasjon	Ingen respons	0,76	5,1	0,15
	Delvis respons	0,37	5,1	0,07
	Respons	0,18	5,1	0,04
	Høy respons	0,11	5,1	0,02
	Veldig høy respons	0,13	5,1	0,03

Ikke-operasjonsrelatert ressursbruk

For den resterende ressursbruken som ikke relateres til operasjoner er det mangel på mer passende data, og DMP legger til grunn ressursbruken i Tabell 25. DMP vurderer ikke den parametriske tilnærming benyttet for helsestadiet «veldig høy respons» da dette påvirker IKER i liten grad, og UCB sitt utgangspunkt aksepteres.

Kostnader

DMP legger til grunn enhetskostnadene relatert til ressursbruk per helsestadium. Kostnad per operasjon er rimelig, og DRG-koden for dagkirurgisk behandling samsvarer med størrelsen på operasjonen som er antatt, i samsvar med innspill fra de medisinske fagekspertene. Kostnad for sykehusinnleggelser (19 941 NOK) oppdateres imidlertid til 2023 verdi (=20 883 NOK).

Reisekostnad:

Ressurskostnadene avhenger av reise. Da det er forskjeller mellom HiSCR-nivåene og antall ganger en person besøker sykehus eller lege, legger DMP til pasientreise på 838 NOK til kostnadene for alle ressursverdiene i Tabell 26.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP har redusert antall operasjoner til fem operasjoner per gjennomsnittlig pasient gjennom livet, for å samsvare med innspill fra de medisinske fagekspertene som DMP konsulerte. Annen ressursbruk utenom operasjonen er ikke endret, men vurderes som svært usikker grunnet begrenset og svakt datagrunnlag.

DMP legger til grunn enhetskostnadene som UCB har forutsatt for ressursbruken. DRG-koden for dagkirurgisk behandling ble imidlertid justert til å reflektere 2023-verdien (=20 883 NOK).

Videre har DMP inkludert reisekostnader på 838 NOK som en tilleggsfaktor til alle ressurskostnadene.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 29. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Bimekizumab	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	██████████	██████████	██████████
Totale QALYs Totale leveår	██████	██████	██████
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		1 351 238 7 386 293	

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i UCB sin analyse bortsett fra følgende:

- Diskonteringsrate
- Behandlingsseponeringsrater og seponering over tid
- Modellering av seponering
- Overgangssannsynligheter for BSC-armen – vektet tilnærming
- Overgangssannsynligheter for de som seponerer fra BKZ til BSC
- Mortalitet
- Nyttevekter
- Administrasjonskostnader
- Kostnader ved uønskede hendelser
- Ressursbruk og relaterte enhetskostnader

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i UCB sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 30. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i UCB sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	UCB sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i UCB sin grunnanalyse				1 351 238
Diskonteringsrate	Diskonteringsrate på 4 % hele tidshorisonten	Diskonteringsrate på 4 % de første 40 årene, og deretter 3 %	3.2	1 343 374 (- 7 864)
Seponeringsrater	███ fra uke 16 og opp til år 2 0,47 % etter år 2	███ fra uke 16 og resten av tidshorisonten	3.4.6.2	███
Overgangssannsynligheter (TP) for BSC uke 16-40	TP-matrisen for BSC med antagelsen om gradvis forverring	Kalibrerings TP	3.6.1	1 353 365 (+ 2 127)
Overgangssannsynligheter (TP) for BSC etter uke 40 (Vektes 75 %):	TP-matrisen fra uke 0-16 BE HEARD I og II data, med antagelse om rask forverring	Kalibreringsmetode TP fra uke 40 og ut tidshorisonten	3.6.1	1 851 331 (+ 500 093)
Overgangssannsynligheter (TP) for BSC etter uke 40 (vektes 25 %):	TP-matrisen fra uke 0-16 BE HEARD I og II data med antagelse om rask forverring	Kalibrerings TP fra uke 40 med antagelse om rask forverring	3.6.1	1 361 356 (+ 10 118)
Overgangssannsynligheter (TP) for BSC, gitt seponering BKZ (introduksjonsperioden)	TP-matrisene fra uke 0-16 BE HEARD I og II data i 24 uker	TP-matrisene fra uke 8-16 BE HEARD I og II data i 24 uker	3.6.1	1 367 637 (+ 16 399)
Modellering av seponering	TP-matrisene fra uke 0-16 BE HEARD I og II data i 24 uker	TP-matrisene fra uke 0-16 BE HEARD I og II data i 16 uker	3.6.1	1 371 472 (+ 20 234)
Mortalitet	Sykdomsspesifikk mortalitet	Ingen sykdomsspesifikk mortalitet	3.6.1	1 514 100 (+ 162 862)
Uønskede hendelser	Noen kostnader Ingen effekt	Ingen kostnader Ingen effekt	3.6.2	1 352 181 (+ 943)
Nyttevekter	Behandlingsspesifikke nyttevekter	Like nyttevekter i samme helsetilstand for intervensjon og komparator	3.6.3	2 234 74 (+ 883 504)
Nedjustering av nyttevekter til normalbefolkningen	Ikke inkludert	Inkludert		+
				2 309 23 (+ 957 996)

Administrasjonskostnader	Administrasjonskostnad per injeksjon	Ingen administrasjonskostnad per injeksjon	3.7.3	1 333 324 (- 17 915)
Ressursbruk:	Antatt ca. 24-27 operasjoner per person gjennom livet og annen ressursbruk relatert til operasjoner stemmer overens med det estimatet	Antatt ca. 5-6 operasjoner per person gjennom livet og annen ressursbruk relatert til operasjoner stemmer overens med det estimatet	3.7.5	1 377 869 (+ 26 631)
Transportkostnader for ressursbruk	Ikke inkludert	Inkludert	3.7.5	1 339 522 (- 11 716)
Kostnad for ressursbruk «Hospitalisations non-surgery related»	2022 verdi	2023 verdi	3.7.5	1 350 125 (- 1 113)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Resultater fra DMPs hovedanalyse er vist i Tabell 31, der resultatene i Tabell 32 (75 %) og Tabell 33 (25 %) er vektet:

Tabell 31. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. **Vektet beregning av Tabell 32 (75 %) og Tabell 33 (25 %)**

	Bimekizumab	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 434 171	685 662	748 509
Totale QALYs Totale leveår	14,71 20,24	14,53 20,24	0,18 0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	4 193 329		

Analyseresultater som er vektet 75 %:

Tabell 32. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår med modell basert på kalibrerte overgangssannsynligheter for BSC etter uke 40. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Bimekizumab	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 419 066	668 113	750 954
Totale QALYs Totale leveår	14,83 20,24	14,67 20,24	0,158 0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	4 741 043		

Analyseresultater som er vektet 25 %:

Tabell 33. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i med modell basert på kalibrerte overgangssannsynligheter med antagelse om rask forverring for BSC etter uke 40. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Bimekizumab	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 479 483	738 308	741 175
Totale QALYs Totale leveår	14,35 20,24	14,11 20,24	0,24 0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	3 103 524		

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om bimekizumab skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse (Tabell 34). Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 34: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT
Resultat i DMPs hovedanalyse				4 193 329	10
1	Tidshorisont	60 år (livstid)	10 år	4 221 347 (+ 28 018)	10
2	Seponeringsrater	██████████	██████████	4 004 897 (- 188 432)	10
3	Seponeringsrater	██████████	██████████	3 923 631 (- 269 698)	10
4	Mortalitet	Ikke sykdomsspesifikt	Sykdomsspesifikt for alle helsestadiene (IRR = 1,35)	4 193 614 (+ 285)	11,8

Beskrivelse av scenarioanalyser:

- Tidshorisont:** I dette scenarioet vurderes samme tidshorisont som ble brukt i metodevurderingen av adalimumab for moderat til alvorlig HS. Denne tilnærmingen tar hensyn til kortvarige studiedata og den betydelige usikkerheten knyttet til fremtidig sykdomsforløp. Dette førte til kun en liten økning i IKER (+ 16 168) sammenlignet med hovedanalysen, hovedsakelig grunnet seponeringsrater, som gjør at omtrent 96 % av pasientene i bimekizumab-gruppen har seponert behandlingen innen år 10.
- Seponeringsrate fra BE HEARD I og II:** I hovedanalysen er seponeringsratene som er antatt gjennom tidshorisonten, basert på data fra BE HEARD I og II-studiene. Disse inkluderer alle rapporterte årsaker til seponering i perioden uke 16-48. DMP har imidlertid gjennomført en scenarioanalyse der enkelte årsaker til seponering som protokollavvik (eng. protocol deviation) og at pasienten trakk samtykke (eng. consent withdrawn) ekskluderes fra beregningsgrunnlaget. Dette resulterte i en sannsynlighet på ██████████ som blir antatt ut tidshorisonten for alle helsestadiene i scenarioanalysen. Dette førte til reduksjon i IKER på 188 423 NOK per QALY.
- Seponering fra BE HEARD I og II:** Denne scenarioanalysen inkluderer kun årsaker til seponering som er relatert til uønskede hendelser (eng. adverse events) i BE HEARD I og II-studiene. Dette resulterte i en seponeringsrate på ██████████ hver syklus uavhengig av helsestadie. I denne scenarioanalysen ble denne sannsynligheten anvendt for alle helsestadier per syklus og ut tidshorisonten, og resulterte i en reduksjon i IKER på 269 698 NOK per QALY. Det er imidlertid viktig å merke seg at denne scenarioanalysen kun tar hensyn til seponering grunnet uønskede hendelser, uten tilhørende kostnader eller tap i nytteverdi er inkludert. Den tar dermed ikke hensyn til pasienter som seponerer uten respons på behandling eller andre grunner.

4. **Mortalitet:** Det eksisterer varierende evidens når det gjelder økt mortalitet blant pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen. Samlet sett viser tilgjengelig litteratur og innspill fra de medisinske fagekspertene som DMP konsulerte at den økte mortaliteten drives av komorbiditeter som er assosiert med sykdommen og ikke sykdommen i seg selv. Det er uklart hvilke spesifikke komorbiditeter, samt graden av alvorlighet knyttet til disse, som fungerer som de primære driverne av økt mortalitet. Dette forsterker usikkerheten rundt estimatene og den potensielle effekten av behandling. For å undersøke implikasjonene av dette, gjennomførte DMP en scenarioanalyse der økt mortalitet ble inkludert i modellen basert på samme studiegrunnlag som UCB, men da bruk av et justert IRR på 1,35, og lagt til grunn for alle helsestadiene. Resultatet av scenarioanalysen endrer ikke IKER, noe som stemmer overens med forventningene, da den økte mortaliteten i modellen er sykdomsspesifikk og ikke behandlingsspesifikk, og dermed påvirker både bimekizumab- og BSC-gruppen i lik grad. Derimot vil dette føre til en økt alvorlighet.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden.

Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med BSC i hovedanalysen.

Tabell 35. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	36,6
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	36 = 38,85 37 = 38,01 36,6 =: 38,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	28,4
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	10,1

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 10 QALY.

Scenarioanalysen som inkluderer høyere sykdomsspesifikk mortalitet for HS tilsier et absolutt prognosetap på ca. 11,8 QALY. Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen er 26,7 (udiskontert).

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for bimekizumab sammenlignet med BSC, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

4,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Modellering av sykdomsforløpet for BSC har størst innvirkning på IKER og representerer det mest betydelige usikkerhetsmomentet i analysen. Andre usikkerhetsmomenter som tidshorisont, seponeringsrater og økt sykdomsspesifikk mortalitet ble testet gjennom scenarioanalyser. Disse analysene viste relativt små endringer i IKER, med unntak av seponeringsrater, som hadde en mer merkbar effekt. Sykdomsspesifikk mortalitet påvirket alvorlighetsgraden. Videre er det knyttet usikkerhet til hvorvidt resultatene basert på ITT-populasjonen kan generaliseres til den bruken av bimekizumab som vil være aktuell i norsk klinisk praksis, hovedsakelig fordi det i norsk klinisk praksis vil være en mye større andel pasienter som har mottatt annen biologisk behandling før bimekizumab enn det er i ITT-populasjonen. BE HEARD I og II-studiene viser imidlertid ikke til noe betydelig forskjell i relativ effekt mellom behandlingsarmene for biologiske erfarne og ITT-populasjonen.

DMP sin hovedanalyse har lagt stor vekt på intern validitet basert på data fra BE HEARD I og II, spesielt når det gjelder populasjon for effektestimater, alder, stoppregel og seponeringsrater over tid. Dette gir en viss robusthet i analysen, men det er viktig å merke seg at disse resultatene kan avvike fra norsk klinisk praksis.

I tillegg introduseres det betydelig usikkerhet ved bruk av HiSCR-responsnivåer som utgangspunkt for helsestadier i den helseøkonomiske modellen. Effekt basert på prosentvis respons i forhold til baseline kan være utfordrende, da pasienter som havner i samme helsestadium potensielt kan ha svært ulik sykdomsgrad. Dette kan igjen medføre at pasienter med ulik sykdomsgrad tilordnes like nyttevekter, ressursbruk og kostnader.

Videre er modellens struktur begrensende i den forstand at den ikke tillater pasienter å få en forverring og forflytning til et dårligere helsestadium enn «ingen respons». Dette innebærer at pasienter som opplever en forverring av sykdommen sammenlignet med baseline, ikke blir tilstrekkelig reflektert i modellen. Dette er en vesentlig svakhet i den helseøkonomiske modellen, og kan dermed undervurdere graden av sykdomsforverring i denne gruppen.

Seponeringsrater og stoppregel bør også vurderes i sammenheng, da disse estimatene avhenger av hverandre. En begrensning i den helseøkonomiske modellen relatert til antatte seponeringsrater er at de er uavhengige av pasientenes helsestadium. Det kan imidlertid være rimelig å anta at pasienter med dårlig respons vil ha høyere sannsynlighet for å avslutte behandling. Dette er i tråd med norske retningslinjer og innspill fra de medisinske fagekspertene, om å avslutte behandling etter en viss tid ved manglende respons på behandling. Derfor kan det være mer realistisk å modellere høyere seponeringsrater for pasienter uten respons, slik det var gjort i metodevurderingen for blant annet adalimumab [4]. En slik tilnærming har imidlertid både strukturelle utfordringer og databegrensninger basert på den innsendte dokumentasjonen fra UCB.

Videre ville det vært mer optimalt å etablere en stoppregel på et senere tidspunkt i modellen enn uke 16, da det i norsk klinisk praksis er sannsynlig at pasienter uten respons fortsetter behandlingen over lengre tid enn 16 uker. Dette støttes av innspill fra de medisinske fagekspertene konsulert av DMP, basert på erfaringer med adalimumab og det naturlige svingende sykdomsforløpet til HS. Implementering av en senere stoppregel var imidlertid ikke mulig grunnet strukturelle begrensninger og mangel på data.

Konklusjon

Grunnet usikkerheten rundt blant annet generaliserbarhet av studieresultatene til norsk klinisk praksis, forutsetninger brukt i modellen og begrensninger i selve modellstrukturen, er resultatet fra DMPs analyse heftet med stor usikkerhet. DMP vurderer likevel at det ikke er mulig å fjerne vesentlig mer usikkerhet fra analysen enn det som er gjort i resultatet av metodevurderingen per nå, gitt innlevert dokumentasjonsgrunnlag og modell.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med bimekizumab ved moderat til alvorlig HS i Norge

Det er begrenset kunnskap om insidens og prevalens av moderat til alvorlig HS i Norge. Ifølge medisinske fageksperter er prevalensen for HS anslått til omtrent 1 %, et tall som også har vært anvendt mye i Europa [9]. Dette tilsvarer om lag 55 200 mennesker i Norge per januar 2025.

Det har vist seg å være vanskelig å anslå nøyaktig forekomst av HS fordi pasientene ofte skjuler sin tilstand og fordi sykdommen ofte feildiagnostiseres. De medisinske fagekspertene anslår at rundt 30 % av pasientene med HS er udiagnostiserte.

I henhold til Norsk Pasientregister (NPR) ble det i 2023 registrert 1893 pasienter med diagnosekoden L73.2 (Purulent hidradenitis, HS) som fikk behandling i somatisk spesialisthelsetjeneste.

Pasientene som starter behandling med adalimumab har aktiv moderat til alvorlig HS som ikke responderer på konvensjonell HS behandling. Ifølge innsendt dokumentasjon fra UCB (Tabell 36), var det 352 pasienter som fikk utlevert adalimumab med diagnosekode L73.2 i 2023 ifølge Legemiddelregisteret. Trenden fra 2019 viser en økende prevalens hvert år, med en avtagende relativ endring for pasienter som får adalimumab (Tabell 36).

Tabell 36: Antall HS pasienter som får biologisk behandling i Norge, gitt år (Kilde: UCB)

ATC-code	Drug name	year	Number of patients registered with at least one dispensing of medication	Number of new users of medications
L04AB04	Adalimumab	2019	131	93
L04AB04	Adalimumab	2020	225	94
L04AB04	Adalimumab	2021	297	104
L04AB04	Adalimumab	2022	338	92
L04AB04	Adalimumab	2023	352	75
L04AB04	Adalimumab	01.01-30.06.2024	336	52
L04AC05	ustekinumab	2019	2*	-
L04AC05	ustekinumab	2020	2*	-
L04AC10	secukinumab	2022	2*	-
L04AC10	secukinumab	2023	2*	-
L04AC10	secukinumab	01.01-30.06.2024	2*	-
L04AC12	brodalumab	2021	6	-
L04AC12	brodalumab	2022	9	-
L04AC12	brodalumab	2023	12	2*
L04AC12	brodalumab	01.01-30.06.2024	12	-
L04AC13	iksekizumab	2021	2*	-
L04AC13	iksekizumab	2022	2*	-
L04AC13	iksekizumab	2023	2*	-
L04AC13	iksekizumab	01.01-30.06.2024	2*	-

Source: LMR. Restricted to patients receiving these drugs together with reimbursement code ICD-10 L73.2. New users are defined as those who did not have any prescriptions for any of these treatments during 2010-2018. * When the number of individuals was below 5, we have assumed this to be 2, as the true figure was not disclosed by LMR.

Det er usikkert hvor mange pasienter årlig som vil være aktuelle for behandling med bimekizumab. De medisinske fagekspertene som DMP har konsultert, anslår at 30-50 % av pasientene som starter behandling med adalimumab, vil oppleve manglende respons og dermed være aktuelle for behandling med bimekizumab. DMP legger derfor til grunn at 40 % som behandles med adalimumab, har liten til ingen respons av behandlingen, og dermed vil være aktuelle kandidater for bimekizumab. Basert på tall fra Tabell 36, der 352 pasienter ble behandlet med adalimumab, estimeres det at omtrent 140 pasienter ($352 \times 0,4$) kan være aktuelle for behandling med bimekizumab i 2023.

Videre, for å beregne antall nye pasienter årlig, viser data fra Tabell 36 at det gjennomsnittlige frafallet fra behandling med adalimumab er omtrent 30 pasienter årlig. Årsaken til frafallet er ikke spesifisert, men det antas at hovedårsakene er manglende eller utilstrekkelig behandlingsrespons, bivirkninger eller død. Ettersom dødsfall ikke er en relevant årsak for overgang til behandling med bimekizumab, kan dette føre til en viss overestimering av pasientgrunnlaget. Samtidig mangler det data for pasienter som ikke lenger bruker adalimumab eller som falt fra behandlingen før 2019, men som fortsatt kan være aktuelle for behandling med bimekizumab. Denne potensielle underestimeringen kan i noe grad veie opp for effekten av overestimering grunnet dødsfall. Basert på dette anslår DMP at det vil være rundt 30 nye pasienter hvert år etter 2023 som starter behandling med bimekizumab.

Ved å ta hensyn til pasientfravall siden 2019, samt estimere hvor mange som kan være aktuelle for behandling med bimekizumab, anslås et totalantall på 218 pasienter i 2023 ($140+22+41+15+30+30$). Videre estimeres det at totalt 278 pasienter vil være aktuelle for behandling i 2025, basert på det samme 2023-grunnlaget, samt tilvekst av nye pasienter i 2024 og 2025 ($218 + 30 + 30$).

UCB sitt grunnlag var basert på en antagelse om at 52 % av pasientene som er aktuelle for biologisk behandling vil ha behov for et annet påfølgende biologisk legemiddel. UCB viser til tall fra Legemiddelregisteret og gjør beregninger basert på disse. UCB estimerer at 217 pasienter i 2023 vil være aktuelle for behandling med bimekizumab, med en antagelse om 14,5 % økning hvert år, som resulterer i et antall på 284 i 2025.

Markedsandelen for bimekizumab er satt til 100 % i budsjettanalysen, ettersom det per i dag ikke finnes andre legemidler i samme behandlingsplassering. Markedsfordelingen kan endres dersom sekukinumab eller andre legemidler blir innført for denne populasjonen.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at 278 pasienter vil få behandling med bimekizumab i 2025 dersom bimekizumab innføres, se Tabell 37. Dette er relativt likt med UCB sitt anslag på 284 pasienter i 2025.

Tabell 37. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med bimekizumab, dersom bimekizumab blir innført	278	30	30	30	30

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Kostnader per pasient er hentet fra den innsendte helseøkonomiske analysen, basert på DMP sin hovedanalyse, som avhenger av antall pasienter som avslutter behandling av ulike årsaker. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 38. Legemiddelutgifter per pasient for bimekizumab og BSC. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bimekizumab	394 311	189 668	140 747	105 105	79 130
BSC	10 333	9 583	9 570	9 556	9 541

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet utover legemiddelkostnader
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet

DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 37, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 38.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 39.

Tabell 39. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av bimekizumab til behandling av moderat til alvorlig HS (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bimekizumab blir innført	109 618 557	64 557 014	56 647 016	50 961 035	46 893 183
Bimekizumab blir ikke innført	2 872 507	2 974 014	3 257 830	3 541 177	3 823 779
Budsjettvirkning av anbefaling	106 746 049	61 583 000	53 389 186	47 419 859	43 069 404

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 107 millioner NOK i det første budsjettåret basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Norsk forening for dermatologi og venerologi. *Veileder for behandling av hidradenitis suppurativa i Norge*. 2019; Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/352dec04d9e24d948aab5d4154c957b2/veilederhs.pdf>.
2. Helsedirektoratet. *Hidradenitis suppurativa (HS)- Indikasjon for antibiotikabehandling*. 2021; Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-primaerhelsetjenesten/hud-og-blotdelsinfeksjoner/hidradenitis-suppurativa-hs#behandling-andre-0-09b94c34-963e-481e-9c1d-9cb1ae2c9b2f-0>.
3. European Medicines Agency, E.E.m. *EPAR Bimzelx Assessment report*. 2024; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bimzelx-h-c-005316-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
4. Statens legemiddelverk, S. *Hurtig metodevurdering Adalimumab til behandling av moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa (HS) hos pasienter som ikke responderer på standard behandling*. 2016; Available from: <https://www.nyemetoder.no/4a3a84/siteassets/documents/rapporter/adalimumab---hurtig-metodevurdering.pdf>.
5. National institute of health and care excellence. *Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa Technology appraisal guidance TA392*. 2016; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta392>.
6. National institute of health and care excellence. *Secukinumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa Technology appraisal guidance TA935*. 2023.
7. Kimball, A.B., et al., *Efficacy and safety of bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): two 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trials*. The Lancet, 2024. **403**(10443): p. 2504-2519.
8. European Medicines Agency. *SmPC Bimzelx*. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_no.pdf.
9. Ingram, J.R., *The epidemiology of hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol, 2020. **183**(6): p. 990-998.
10. Corbett, M., et al., *Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess, 2016. **20**(9): p. 1-334, v-vi.
11. Egeberg, A., G.H. Gislason, and P.R. Hansen, *Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients With Hidradenitis Suppurativa*. JAMA Dermatol, 2016. **152**(4): p. 429-34.
12. Kimball, A.B., et al., *Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa*. N Engl J Med, 2016. **375**(5): p. 422-34.
13. Reddy, S., A. Strunk, and A. Garg, *All-cause mortality among patients with hidradenitis suppurativa: A population-based cohort study in the United States*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2019. **81**(4): p. 937-942.
14. Mohsen, S.T., et al., *Population-based mortality in hidradenitis suppurativa: A systematic review*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2024. **90**(4): p. 866-867.
15. Tufts medicine, T. *Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry*. [Hentet 09.04.2025]; Available from: <https://cevr.tuftsmedicalcenter.org/databases/cea-registry>.
16. Direktoratet for medisinske produkter. *Enhetskostnadsdatabase*. 2024; Available from: <https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-medisinske-produkter/metodevurdering-av-legemidler/innsending-av-dokumentasjon/enhetskostnadsdatabase>.
17. Helsedirektoratet. *Innsatsstyrt finansiering (ISF) og DRG-systemet*. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tilskudd-og-finansiering/finansiering>.

Appendiks A: Relevante pågående studier for bimekizumab

BE HEARD EXT (NCT04901195)	
Design	Ikke randomisert, åpen, parallell gruppe langtidsstudie for studiedeltakere som gjennomførte BE HEARD I eller II med 20 ukers safety follow up (SFU) (N = 658)
Studielokasjon	USA, Australia, Belgia, Bulgaria, Canada, Tsjekkia, Frankrike, Tyskland, Hellas, Irland, Italia, Japan, Nederland, Polen, Spania, Sveits, Storbritannia, Ungarn og Tyrkia
Populasjon	Inklusjonskriterier: Pasienter som fullførte uke 48 i BE HEARD I eller BE HEARD II, var kvalifisert til å motta bimekizumab ved fullføring av det tidligere studiet, og som ikke oppfylte noen av eksklusjonskriteriene i det tidligere studiet. Kvinner som ikke er gravide og ikke ammer + ikke er i fertil alder / godtar å følge retningslinjer for prevensjon i behandlingsperioden.
Intervensjon	bimekizumab 320 mg hver 2. uke eller bimekizumab 320 mg hver 4. uke
Komparator	NA
Primært endepunkt	Treatment-Emergent Adverse Events ⁸ (TEAEs) registrert i løpet av studien fra baseline og til avsluttet SFU (uke 120)
Viktige sekundære endepunkter	Sekundære endepunkter ved uke 120; • Serious Adverse Events⁹ (SAEs) • Withdrawals due to TEAEs Sekundære endepunkter ved uke 0, 16, 32, 48, 76, 92, 100: • HiSCR50 • HiSCR75 • Oppbluss • HSSQ • DLQI
Observasjonstid	120 uker
Datakutt	Studien er pågående Primært datakutt er planlagt Q2 2025
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Nei

⁸ Omfatter alle bivirkninger som oppstår etter behandlingsstart uavhengig av alvorlighetsgrad

⁹ Omfatter de mest alvorlige bivirkningene som har betydelige medisinske konsekvenser (f.eks. resulterer i død, er livstruende, krever sykehusinnleggelse, resulterer i vedvarende eller betydelig funksjonsnedsettelse, forårsaker medfødte misdannelser eller fosterskader, behov for akutt behandling for å hindre alvorlige konsekvenser)

Appendiks B. Effektdata

Tabell 40: Effektdata for pasienter med tre utfall (HiSCR50, HiSCR75 og HiSCR90), ved to ulike tidspunkt, som hadde HiSCR<25 ved uke 26. (Kilde: UCB)

Response level	Week	Statistic	Placebo/BKZ 320mg Q2W (N=49)	BKZ 320mg Q4W/Q4W (N=55)	BKZ 320mg Q2W/Q4W (N=57)	BKZ 320mg Q2W/Q2W (N=51)
HiSCR50	32	mNRI (HS-ABX): Response Rate (95% CI)	48.8 (34.4, 63.2)	21.3 (9.8, 32.7)	30.1 (18.0, 42.2)	32.2 (19.2, 45.2)
HiSCR50	32	OC: n/Nsub (%)	25/43 (58.1%)	12/38 (31.6%)	20/47 (42.6%)	18/43 (41.9%)
HiSCR50	48	mNRI (HS-ABX): Response Rate (95% CI)	47.4 (32.9, 61.8)	34.7 (21.4, 47.9)	43.8 (30.6, 57.1)	36.6 (22.8, 50.4)
HiSCR50	48	OC: n/Nsub (%)	22/37 (59.5%)	20/37 (54.1%)	26/42 (61.9%)	20/40 (50.0%)
HiSCR75	32	mNRI (HS-ABX): Response Rate (95% CI)	30.6 (17.2, 43.9)	12.8 (3.6, 22.1)	10.1 (1.9, 18.2)	14.1 (4.4, 23.7)
HiSCR75	32	OC: n/Nsub (%)	15/43 (34.9%)	7/38 (18.4%)	7/47 (14.9%)	9/43 (20.9%)
HiSCR75	48	mNRI (HS-ABX): Response Rate (95% CI)	39.2 (24.9, 53.5)	16.9 (6.5, 27.3)	18.3 (7.8, 28.8)	17.7 (6.6, 28.8)
HiSCR75	48	OC: n/Nsub (%)	18/37 (48.6%)	11/37 (29.7%)	11/42 (26.2%)	11/40 (27.5%)
HiSCR90	32	mNRI (HS-ABX): Response Rate (95% CI)	19.5 (8.2, 30.9)	7.1 (0.0, 14.3)	5.9 (0.0, 12.2)	4.1 (0.0, 9.7)
HiSCR90	32	OC: n/Nsub (%)	10/43 (23.3%)	4/38 (10.5%)	4/47 (8.5%)	2/43 (4.7%)
HiSCR90	48	mNRI (HS-ABX): Response Rate (95% CI)	31.1 (17.6, 44.6)	11.1 (2.4, 19.8)	8.5 (0.8, 16.2)	11.3 (2.1, 20.6)
HiSCR90	48	OC: n/Nsub (%)	14/37 (37.8%)	6/37 (16.2%)	4/42 (9.5%)	8/40 (20.0%)

HS = Hidradenitis suppurativa, ABX = antibiotikabehandling, OC = observed case, mNRI = modified non-responder imputation

Appendiks C. Seponering

Tabell 41: Seponeringsrater i BE HEARD I og II over tid (uke 0-16) basert på seponeringsårsak, doseregime og behandlingsarm. BKZ = bimekizumab, Q2W = hver andre uke, Q4W = hver fjerde uke, Q2W/Q4W = hver andre uke opp til uke 16, deretter hver fjerde uke. (Kilde: UCB).

Time period	Study arm	Discontinued (n)	Adverse event (n)	Lack of efficacy (n)	Lost to follow-up (n)	Other (n)	Protocol deviation (n)	Withdrawal by subject (n)
Weeks 0-4	Placebo/BKZ Q2W (N=146)	2	1	0	0	0	0	1
	BKZ Q2W/Q2W (N=288)	8	2	0	0	3	0	3
	BKZ Q2W/Q4W (N=292)	5	0	0	1	0	0	4
	BKZ Q4W/Q4W (N=288)	7	1	0	0	0	3	3
Weeks 4-12	Placebo/BKZ Q2W (N=146)	6	1	0	2	1	0	2
	BKZ Q2W/Q2W (N=288)	11	4	0	0	0	0	7
	BKZ Q2W/Q4W (N=292)	14	6	0	3	1	2	2
	BKZ Q4W/Q4W (N=288)	11	2	0	3	0	1	5
Weeks 12-16	Placebo/BKZ Q2W (N=146)	3	0	0	0	0	0	3
	BKZ Q2W/Q2W (N=288)	6	0	0	0	2	0	4
	BKZ Q2W/Q4W (N=292)	8	3	0	1	0	0	4
	BKZ Q4W/Q4W (N=288)	8	2	0	0	0	0	6

Tabell 42: Seponeringsrater i BE HEARD I og II uke 16-48 basert på seponeringsårsak, doseregime og behandlingsarm. BKZ = bimekizumab, Q2W = hver andre uke, Q4W = hver fjerde uke, Q2W/Q4W = hver andre uke opp til uke 16, deretter hver fjerde uke (Kilde: UCB)

Disposition	Placebo/BKZ 320mg Q2W N=146 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=288 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=292 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=288 n (%)	All participants N=1014 n (%)
Started maintenance treatment period	134 (91.8)	258 (89.6)	259 (88.7)	260 (90.3)	911 (89.8)
Completed maintenance treatment period	105 (71.9)	196 (68.1)	211 (72.3)	208 (72.2)	720 (71.0)
Discontinued study during maintenance treatment period	29 (19.9)	62 (21.5)	48 (16.4)	52 (18.1)	191 (18.8)
Primary reason for study discontinuation					
Adverse event	9 (6.2)	14 (4.9)	11 (3.8)	10 (3.5)	44 (4.3)
Lack of efficacy	1 (0.7)	11 (3.8)	5 (1.7)	5 (1.7)	22 (2.2)
Protocol violation	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.0)	9 (0.9)
Lost to follow-up	4 (2.7)	8 (2.8)	4 (1.4)	5 (1.7)	21 (2.1)
Consent withdrawn	13 (8.9)	21 (7.3)	21 (7.2)	25 (8.7)	80 (7.9)
Other	1 (0.7)	6 (2.1)	4 (1.4)	4 (1.4)	15 (1.5)

Appendiks D. Overgangsmatriser basert på pasienter med biologisk erfaring fra BE HEARD I og II

TP matrisene for biologisk erfarne i BE HERD I og II per behandlingsarm er presenter i:

- BSC opp til uke 16, Tabell 45
- BSC etter uke 16 og ut tidshorisonten, Tabell 46
- BKZ opp til uke 16, Tabell 43
- BKZ etter uke 16 og ut tidshorisonten, Tabell 44.

Pasientantallet basert på disse estimatene er lav for BKZ Q4W (N=47), BKZ Q2W (N=115) BSC (N=29), og derfor svært usikkert, spesielt BSC-matrisene.

Tabell 43: Overgangssanssynlighetsmatrise for biologisk erfarne pasienter – BKZ <16 uker – Hurley stage II & III (Kilde: UCB)

Fra/til	Ingen respons (HiSCR<25)	Delvis respons (HiSCR25)	Respons (HiSCR75)	Høy Respons (HiSCR75)	Svært høy respons (HiSCR90)
Ingen respons (HiSCR<25)					
Delvis respons (HiSCR25)					
Respons (HiSCR75)					
Høy Respons (HiSCR75)					
Svært høy respons (HiSCR90)					

Tabell 44: Overgangssanssynlighetsmatrise for biologisk erfarne pasienter – BKZ + uke 16 – Hurley stage II & III - (Kilde: UCB)

Fra/til	Ingen respons (HiSCR<25)	Delvis respons (HiSCR25)	Respons (HiSCR75)	Høy Respons (HiSCR75)	Svært høy respons (HiSCR90)
Ingen respons (HiSCR<25)					
Delvis respons (HiSCR25)					
Respons (HiSCR75)					
Høy Respons (HiSCR75)					
Svært høy respons (HiSCR90)					

Tabell 45: Overgangssanssynlighetsmatrise for biologisk erfarne pasienter – BSC <16 uker – Hurley stage II & III - (Kilde: UCB)

Fra/til	Ingen respons (HiSCR<25)	Delvis respons (HiSCR25)	Respons (HiSCR75)	Høy Respons (HiSCR75)	Svært høy respons (HiSCR90)
Ingen respons (HiSCR<25)	■	■	■	■	■
Delvis respons (HiSCR25)	■	■	■	■	■
Respons (HiSCR75)	■	■	■	■	■
Høy Respons (HiSCR75)	■	■	■	■	■
Svært høy respons (HiSCR90)	■	■	■	■	■

Tabell 46: Overgangssanssynlighetsmatrise for biologisk erfarne pasienter – BSC + uke 16 – Hurley stage II & III - (Kilde: UCB)

Fra/til	Ingen respons (HiSCR<25)	Delvis respons (HiSCR25)	Respons (HiSCR75)	Høy Respons (HiSCR75)	Svært høy respons (HiSCR90)
Ingen respons (HiSCR<25)	■	■	■	■	■
Delvis respons (HiSCR25)	■	■	■	■	■
Respons (HiSCR75)	■	■	■	■	■
Høy Respons (HiSCR75)	■	■	■	■	■
Svært høy respons (HiSCR90)	■	■	■	■	■

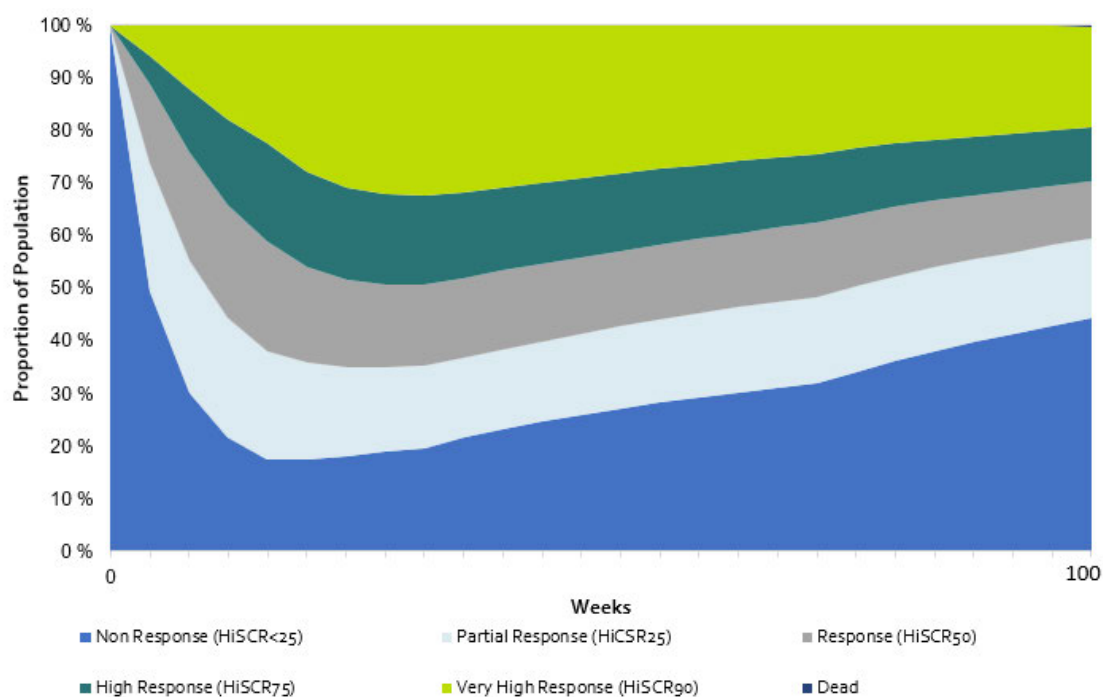
Appendiks E. TP-matrise BE HEARD I og II uke 8-16

TP-matrisen fra BE HEARD I og II basert på uke 8-16 (Tabell 47).

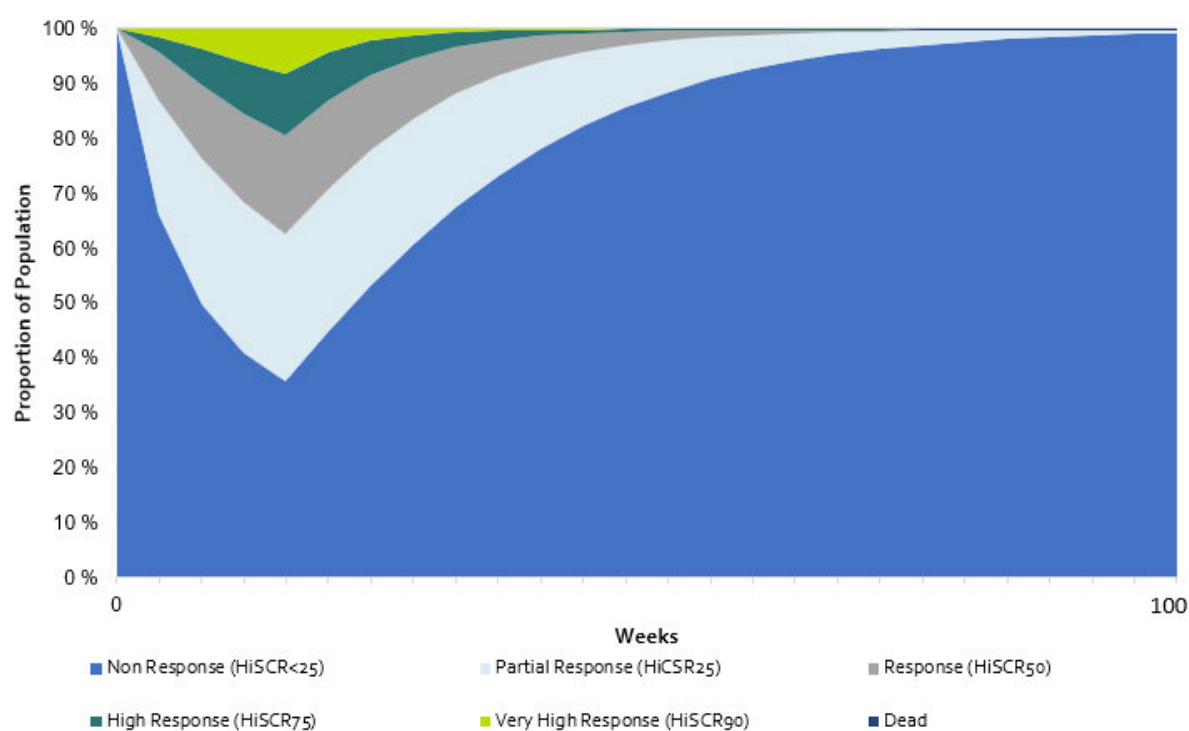
Tabell 47: BSC TP basert på data fra uke 8 til 16 BE HEARD I og II

Fra/til	Ingen respons (HiSCR<25)	Delvis respons (HiSCR25)	Respons (HiSCR75)	Høy Respons (HiSCR75)	Svært høy respons (HiSCR90)
Ingen respons (HiSCR<25)	■	■	■	■	■
Delvis respons (HiSCR25)	■	■	■	■	■
Respons (HiSCR75)	■	■	■	■	■
Høy Respons (HiSCR75)	■	■	■	■	■
Svært høy respons (HiSCR90)	■	■	■	■	■

Appendiks F: Markov-trace UCBs grunnanalyse



Figur 11: Markov-trace (uke 0-100) for BKZ basert på UCBs innsendte **modell** (grunnanalyse)



Figur 12: Markov-trace (uke 0-100) for BSC, med antagelse om rask forverring, basert på UCBs innsendte modell (grunnanalyse)

Appendiks G: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 48. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av UCB, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av UCB
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesrater ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Ja
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Ja

Tabell 49. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av UCB, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

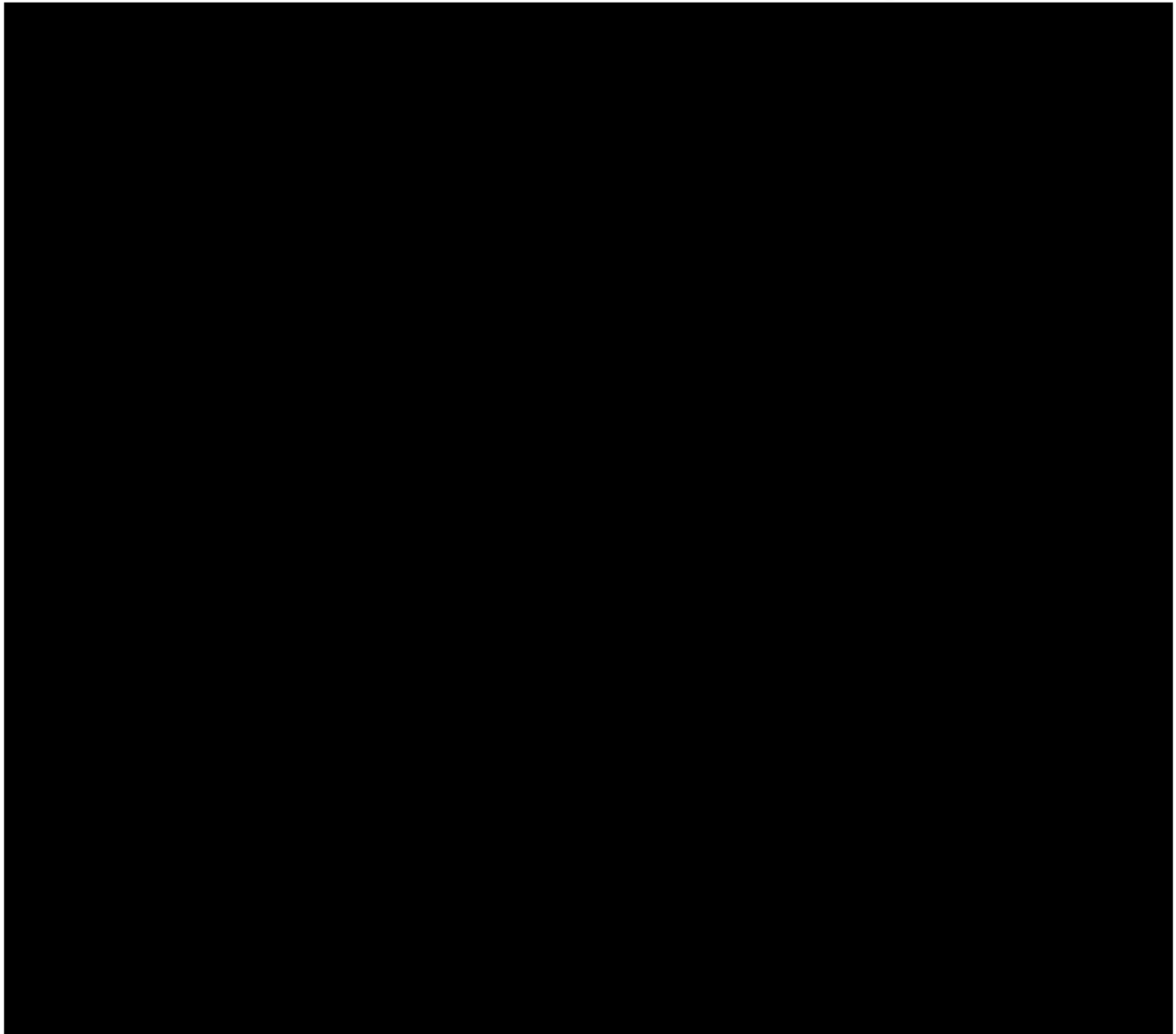
Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av UCB?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Ja

Den helseøkonomiske modellen gir flere muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet, som i all hovedsak bygger på det som er beskrevet i 3.6.3, men varierer noe i forutsetninger:

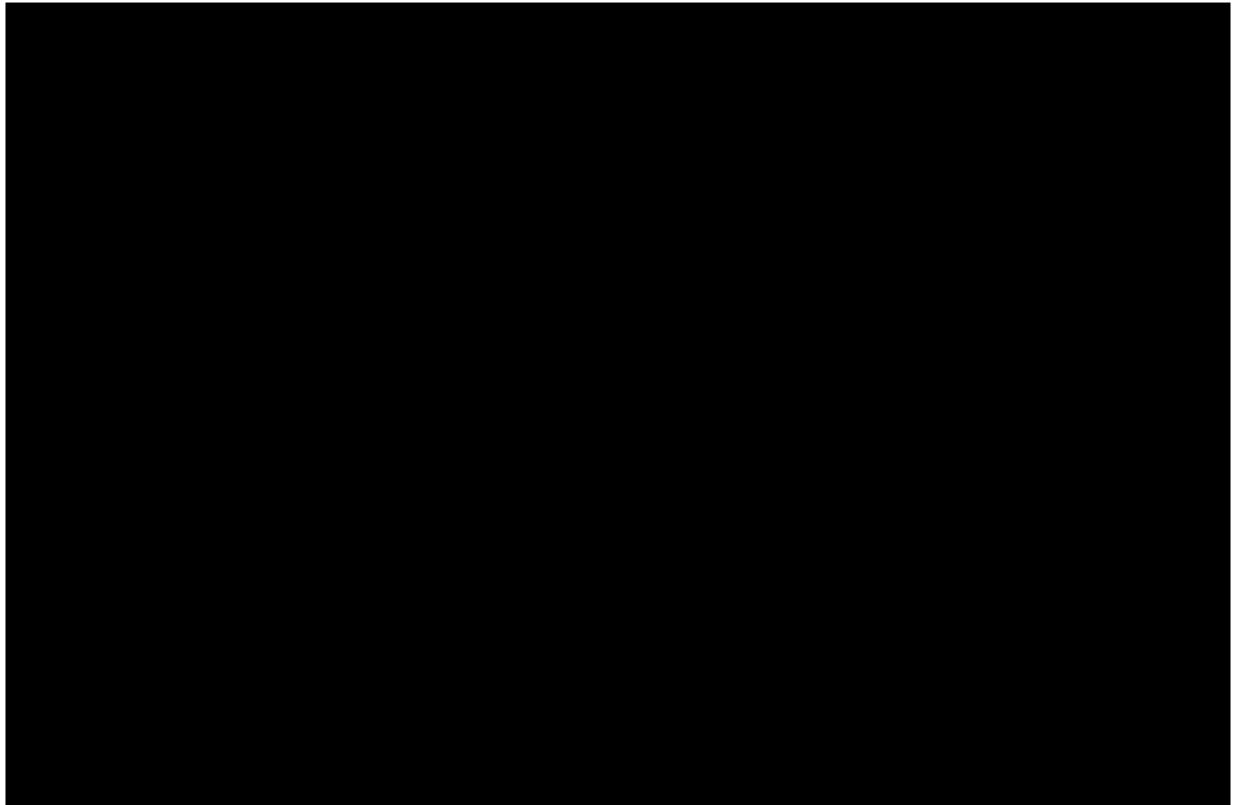
- Behandlingsspesifikke nyttevekter er brukt i den innsende modellen. ANCOVA-modellene inkluderte behandlingsregimene (BSC, BKZ Q2W, BKZ Q4W) som en faktor, samt en interaksjon mellom behandling og HiSCR-respons. Nytteverdiene for BKZ Q2W ble anvendt som grunnlag for uke 0 til 16 for både BKZ Q2W og BKZ Q2W/Q4W i modellen. Etter uke 16, ble nytteverdiene for BKZ satt lik de som ble observert fra uke 16 til 48 for BKZ Q4W-regimet. På grunn av fravær av BSC data etter uke 16 ble nytteverdiene for BSC antatt å være de samme som verdiene som ble brukt for BSC uke 0 til 16 for.
- Samlet nyttevekter basert på fase ble analysert som en scenarioanalyse i den innsende modellen. For den innledende perioden var nyttevektene basert på all observasjonsdata frem til uke 16. For vedlikeholdsperioden er nytteverdiene basert på data fra uke 16 til 48, og disse brukes som utgangspunkt ut hele modellens tidshorisont. Metodikken til ANCOVA-modellene er identisk for både samlede og behandlingsspesifikke nyttevekter, men for samlede nyttevekter ekskluderes behandling og interaksjonen mellom behandling og HiSCR-responsnivå.
- Samlet nyttevekter uavhengig av fase er inkludert som et alternativ i modellen. Denne tilnærming bruker all data fra uke 0 til 48, uavhengig av behandling, og antatt likt ut tidshorisonten.

Resultatene til de ytterligere ANCOVA-modellene er vist i Tabell 50 og Tabell 51, med BSC som referansenivå. Denne analysen bruker samme prediktere som er nevnt tidligere, med en interaksjonseffekt mellom behandling (enten samlet BKZ og BSC, eller BKZ Q2W, BKZ Q4W og BSC) og HiSCR respons level.

Tabell 50: Gjentatte målinger med ANCOVA-modeller (separate BKZ-grupper). BKZ = bimekizumab, Q2W = hver 2. uke, Q4W = hver 4. uke, SE = standardfeil, UK = Storbritannia. Kilde: BE HEARD I og II.



Tabell 51: Gjentatte målinger med ANCOVA-modellkoeffisienter (sammenslåtte BKZ-grupper). BKZ = bimekizumab, SE = standardfeil, UK = Storbritannia. Kilde: BE HEARD I og II.



Fullførings- og etterlevelsesserater per respons kategori

Tabell 52: Fullførings- og etterlevelsesserater per respons kategori, per arm (BKZ = bimekizumab og BSC = best supportive care/placeb). Kilde: UCB

Response Category (week 16)	Arm	N	Visit	Completion Rate (%)	Compliance Rate (%)
HiSCR25: Yes	BKZ Q2W/Q2W	208	Baseline	99.5 (n=207)	99.5 (207/208)
HiSCR25: Yes	BKZ Q2W/Q2W	208	Week 16	98.6 (n=205)	98.6 (205/208)
HiSCR25: Yes	BKZ Q2W/Q4W	206	Baseline	97.6 (n=201)	97.6 (201/206)
HiSCR25: Yes	BKZ Q2W/Q4W	206	Week 16	99.0 (n=204)	99.0 (204/206)
HiSCR25: Yes	BKZ Q4W/Q4W	202	Baseline	99.5 (n=201)	99.5 (201/202)
HiSCR25: Yes	BKZ Q4W/Q4W	202	Week 16	98.5 (n=199)	98.5 (199/202)
HiSCR25: Yes	Placebo/BKZ Q2W	86	Baseline	97.7 (n=84)	97.7 (84/86)
HiSCR25: Yes	Placebo/BKZ Q2W	86	Week 16	100 (n=86)	100 (86/86)
HiSCR25: No	BKZ Q2W/Q2W	51	Baseline	98.0 (n=50)	98.0 (50/51)
HiSCR25: No	BKZ Q2W/Q2W	51	Week 16	100 (n=51)	100 (51/51)
HiSCR25: No	BKZ Q2W/Q4W	57	Baseline	100 (n=57)	100 (57/57)
HiSCR25: No	BKZ Q2W/Q4W	57	Week 16	98.2 (n=56)	98.2 (56/57)
HiSCR25: No	BKZ Q4W/Q4W	55	Baseline	98.2 (n=54)	98.2 (54/55)
HiSCR25: No	BKZ Q4W/Q4W	55	Week 16	100 (n=55)	100 (55/55)
HiSCR25: No	Placebo/BKZ Q2W	49	Baseline	98.0 (n=48)	98.0 (48/49)
HiSCR25: No	Placebo/BKZ Q2W	49	Week 16	100 (n=49)	100 (49/49)
HiSCR50: Yes	BKZ Q2W/Q2W	160	Baseline	99.4 (n=159)	99.4 (159/160)
HiSCR50: Yes	BKZ Q2W/Q2W	160	Week 16	98.8 (n=158)	98.8 (158/160)
HiSCR50: Yes	BKZ Q2W/Q4W	155	Baseline	97.4 (n=151)	97.4 (151/155)
HiSCR50: Yes	BKZ Q2W/Q4W	155	Week 16	98.7 (n=153)	98.7 (153/155)
HiSCR50: Yes	BKZ Q4W/Q4W	152	Baseline	99.3 (n=151)	99.3 (151/152)
HiSCR50: Yes	BKZ Q4W/Q4W	152	Week 16	98.0 (n=149)	98.0 (149/152)
HiSCR50: Yes	Placebo/BKZ Q2W	48	Baseline	95.8 (n=46)	95.8 (46/48)
HiSCR50: Yes	Placebo/BKZ Q2W	48	Week 16	100 (n=48)	100 (48/48)
HiSCR50: No	BKZ Q2W/Q2W	99	Baseline	99.0 (n=98)	99.0 (98/99)
HiSCR50: No	BKZ Q2W/Q2W	99	Week 16	99.0 (n=98)	99.0 (98/99)
HiSCR50: No	BKZ Q2W/Q4W	108	Baseline	99.1 (n=107)	99.1 (107/108)
HiSCR50: No	BKZ Q2W/Q4W	108	Week 16	99.1 (n=107)	99.1 (107/108)
HiSCR50: No	BKZ Q4W/Q4W	105	Baseline	99.0 (n=104)	99.0 (104/105)
HiSCR50: No	BKZ Q4W/Q4W	105	Week 16	100 (n=105)	100 (105/105)
HiSCR50: No	Placebo/BKZ Q2W	87	Baseline	98.9 (n=86)	98.9 (86/87)
HiSCR50: No	Placebo/BKZ Q2W	87	Week 16	100 (n=87)	100 (87/87)
HiSCR75: Yes	BKZ Q2W/Q2W	110	Baseline	99.1 (n=109)	99.1 (109/110)
HiSCR75: Yes	BKZ Q2W/Q2W	110	Week 16	100 (n=110)	100 (110/110)
HiSCR75: Yes	BKZ Q2W/Q4W	109	Baseline	96.3 (n=105)	96.3 (105/109)
HiSCR75: Yes	BKZ Q2W/Q4W	109	Week 16	99.1 (n=108)	99.1 (108/109)

HiSCR75: Yes	BKZ Q4W/Q4W	93	Baseline	100 (n=93)	100 (93/93)
HiSCR75: Yes	BKZ Q4W/Q4W	93	Week 16	97.8 (n=91)	97.8 (91/93)
HiSCR75: Yes	Placebo/BKZ Q2W	25	Baseline	96.0 (n=24)	96.0 (24/25)
HiSCR75: Yes	Placebo/BKZ Q2W	25	Week 16	100 (n=25)	100 (25/25)
HiSCR75: No	BKZ Q2W/Q2W	149	Baseline	99.3 (n=148)	99.3 (148/149)
HiSCR75: No	BKZ Q2W/Q2W	149	Week 16	98.0 (n=146)	98.0 (146/149)
HiSCR75: No	BKZ Q2W/Q4W	154	Baseline	99.4 (n=153)	99.4 (153/154)
HiSCR75: No	BKZ Q2W/Q4W	154	Week 16	98.7 (n=152)	98.7 (152/154)
HiSCR75: No	BKZ Q4W/Q4W	164	Baseline	98.8 (n=162)	98.8 (162/164)
HiSCR75: No	BKZ Q4W/Q4W	164	Week 16	99.4 (n=163)	99.4 (163/164)
HiSCR75: No	Placebo/BKZ Q2W	110	Baseline	98.2 (n=108)	98.2 (108/110)
HiSCR75: No	Placebo/BKZ Q2W	110	Week 16	100 (n=110)	100 (110/110)
HiSCR90: Yes	BKZ Q2W/Q2W	56	Baseline	100 (n=56)	100 (56/56)
HiSCR90: Yes	BKZ Q2W/Q2W	56	Week 16	100 (n=56)	100 (56/56)
HiSCR90: Yes	BKZ Q2W/Q4W	60	Baseline	96.7 (n=58)	96.7 (58/60)
HiSCR90: Yes	BKZ Q2W/Q4W	60	Week 16	100 (n=60)	100 (60/60)
HiSCR90: Yes	BKZ Q4W/Q4W	55	Baseline	100 (n=55)	100 (55/55)
HiSCR90: Yes	BKZ Q4W/Q4W	55	Week 16	98.2 (n=54)	98.2 (54/55)
HiSCR90: Yes	Placebo/BKZ Q2W	13	Baseline	100 (n=13)	100 (13/13)
HiSCR90: Yes	Placebo/BKZ Q2W	13	Week 16	100 (n=13)	100 (13/13)
HiSCR90: No	BKZ Q2W/Q2W	203	Baseline	99.0 (n=201)	99.0 (201/203)
HiSCR90: No	BKZ Q2W/Q2W	203	Week 16	98.5 (n=200)	98.5 (200/203)
HiSCR90: No	BKZ Q2W/Q4W	203	Baseline	98.5 (n=200)	98.5 (200/203)
HiSCR90: No	BKZ Q2W/Q4W	203	Week 16	98.5 (n=200)	98.5 (200/203)
HiSCR90: No	BKZ Q4W/Q4W	202	Baseline	99.0 (n=200)	99.0 (200/202)
HiSCR90: No	BKZ Q4W/Q4W	202	Week 16	99.0 (n=200)	99.0 (200/202)
HiSCR90: No	Placebo/BKZ Q2W	122	Baseline	97.5 (n=119)	97.5 (119/122)
HiSCR90: No	Placebo/BKZ Q2W	122	Week 16	100 (n=122)	100 (122/122)

Fullførings- og etterlevelsesserater per besøk

Tabell 53: Fullførings- og etterlevelsesserater per besøk for BE HEARD I (HS0003) og BE HEARD II (HS0004). BKZ = bimekizumab, BSC = best supportive care/placebo, Q2W = hver andre uke, Q4W = hver fjerde uke, Q2W/Q4W = hver andre uke opp til uke 16, deretter hver fjerde uke. Kilde: UCB

Study	Arm	Visit	N	Completion Rate (%)	Compliance Rate (%)	Discontinued (n)	Adverse Event (n)	Lack of Efficacy (n)	Lost to Follow up (n)	Other (n)	Protocol Deviation (n)	Withdrawal by Subject (n)
HS0003	BKZ Q2W/Q2W	Baseline	143	97.2 (n=139)	97.2 (139/143)	0	0	0	0	0	0	0
HS0003	BKZ Q2W/Q2W	Week 16	143	86.0 (n=123)	97.6 (123/126)	14	2	0	0	4	0	8
HS0003	BKZ Q2W/Q4W	Baseline	146	97.3 (n=142)	97.3 (142/146)	0	0	0	0	0	0	0
HS0003	BKZ Q2W/Q4W	Week 16	146	87.7 (n=128)	97.7 (128/131)	15	5	0	2	0	2	6
HS0003	BKZ Q4W/Q4W	Baseline	144	100 (n=144)	100 (144/144)	0	0	0	0	0	0	0
HS0003	BKZ Q4W/Q4W	Week 16	144	84.7 (n=122)	96.8 (122/126)	17	5	0	3	0	2	7
HS0003	Placebo/BKZ Q2W	Baseline	72	98.6 (n=71)	98.6 (71/72)	0	0	0	0	0	0	0
HS0003	Placebo/BKZ Q2W	Week 16	72	90.3 (n=65)	100 (65/65)	7	1	0	1	1	0	4
HS0004	BKZ Q2W/Q2W	Baseline	145	99.3 (n=144)	99.3 (144/145)	0	0	0	0	0	0	0
HS0004	BKZ Q2W/Q2W	Week 16	145	91.7 (n=133)	100 (133/133)	11	4	0	0	1	0	6
HS0004	BKZ Q2W/Q4W	Baseline	146	97.9 (n=143)	97.9 (143/146)	0	0	0	0	0	0	0
HS0004	BKZ Q2W/Q4W	Week 16	146	91.8 (n=134)	100 (134/134)	12	4	0	3	1	0	4
HS0004	BKZ Q4W/Q4W	Baseline	144	97.9 (n=141)	97.9 (141/144)	0	0	0	0	0	0	0
HS0004	BKZ Q4W/Q4W	Week 16	144	92.4 (n=133)	100 (133/133)	9	0	0	0	0	2	7
HS0004	Placebo/BKZ Q2W	Baseline	74	97.3 (n=72)	97.3 (72/74)	0	0	0	0	0	0	0
HS0004	Placebo/BKZ Q2W	Week 16	74	94.6 (n=70)	100 (70/70)	4	1	0	1	0	0	2

Vedlegg A: Kommentarer fra produsent

Medisinsk behov: Vi er glade for at DMP og UCB er enige om at bimekizumab (BKZ) er et effektivt legemiddel som imøtekommer et viktig medisinsk behov hos norske pasienter med hidradenitis suppurativa (HS) som ikke har hatt tilstrekkelig effekt av adalimumab (ADA). To av tre fageksperter rekruttert av DMP mener pasienter som vil behandles med BKZ i Norge vil ha en mer alvorlig sykdom sammenlignet med pasienter som starter på ADA. Et sentralt tegn på alvorlig HS er tilstedeværelse av fistler, som kan representere kronisk, permanent skade og er ofte mer plagsomme enn noduli og abscesser.

BKZ effekt på bio-erfarne pasienter: En post-hoc-analyse av ADA¹ viser at pasienter med fistler har betydelig lavere sannsynlighet for å oppnå HiSCR-respons. BKZ er per i dag det eneste legemidlet med dokumentert effekt på å redusere fistler, målt ved reduksjon i antall drennerende tunneller (DT) og ved IHS4. Derfor kan pasienter med vedvarende fistler, som ikke har hatt respons på ADA, oppnå bedre effekt med BKZ. Det gjelder både pasienter med moderat sykdom (f.eks. Hurley II eller IHS4 moderat) og pasienter med alvorlig sykdom (Hurley III eller IHS4 alvorlig). For begge grupper gir BKZ bedre mulighet for behandlingsrespons enn ADA, særlig hos dem med drenerende tunneller. Dette kan forklare hvorfor bio-naive og bio-erfarne pasienter hadde tilnærmet lik effekt i Be HEARD I og II, ettersom mange bio-erfarne trolig ikke responderte på ADA grunnet manglende effekt på fistelbyrden.

DMPs helseøkonomiske analyse: DMP justerer forutsetninger på en måte som reduserer sykdomsalvorligheten til den relevante pasientgruppen i Norge og kostnadseffektiviteten til BKZ, uten at disse justeringene reduserer usikkerheten i parameterene. Dette har resultert i at kostnadseffektiviteten (IKER) er tre ganger høyere enn UCBs grunnanalyse, samtidig som vi opplever at usikkerheten i estimatet er det samme. Nedenfor beskriver vi tre tilfeller der DMP avviker fra de mest evidensbaserte fremgangsmåtene, og slik overestimerer den mest sannsynlige IKER for BKZ til HS i Norge.

Nyttevekter (kap.3.6.3): DMP avviser bruken av behandlingsarm-spesifikke nytteverdier, med henvisning til usikkerhet i dataene samt metodologiske bekymringer. Denne innvendingen ser bort fra det støttende evidensgrunnlaget som UCB har lagt frem (DMP spørsmålsrunde 2 og 3), som viser at helsetilstandsbaserte nytteverdier ikke fanger opp meningsfulle forbedringer hos pasienter behandlet med BKZ sammenlignet med pasienter uten behandling (best supportive care, BSC). Tilsvarende metode har blitt vurdert og akseptert av andre HTA-organer: senest i Danmark og Skottland for BKZ, og i England for sekukinumab (for ingen-respons-helsestadiumet). Som et minimum mener vi at behandlingsspesifikke nyttevekter burde vært brukt på helstilstandene ingen respons og høy respons. Vi mener at DMPs foreslåtte tilnærming kunne vært benyttet som et alternativt scenario – ikke som basis for hovedanalysen. Denne justeringen til DMP øker IKER med 1 million kroner.

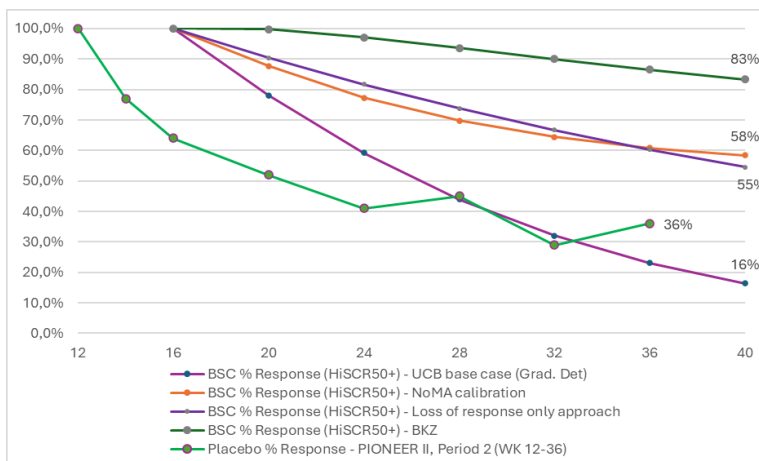
Overgangssannsynligheter (TP) for BSC (kap.3.6.1): UCB valgte å estimere effekt etter uke 16 basert på en modell for gradvis forverring. For å redusere usikkerhet knyttet til estimeringen benyttet UCB de beste tilgjengelige data fra de randomiserte, placebo-kontrollerte studiene på BKZ (BE HEARD I og II). DMP valgte imidlertid å ekstrapolere basert på en kalibreringsmetode informert av data fra en annen, eldre, klinisk studie (PIONNER II for adalimumab). DMP lagde to scenarioer og av disse ble det mest optimistiske estimatet for sykdomsforløpet hos HS-pasienter uten behandling (BSC) tilordnet en vekt på 75%, mens scenariet som forutsatte sykdomsforverring over tid ble tilordnet en vekt på 25%. Disse vektene er ikke basert på sannsynlighetsestimater, men på vurderinger foretatt av DMP.

I figur 6 i DMPs rapport (replikert av UCB og avbildet neste side) fremstår andelen pasienter som opprettholder respons etter uke 16 under DMPs kalibrerte modell som urealistisk høy (se oransje linje i figuren, som viser at nær 60 % av BSC-pasientene har HiSCR50+ respons etter uke 40). Dette ligger langt over resultatene rapportert i PIONEER II-studien (se grønn linje i figuren under, som tilsvarer figur 3, graf D i den originale publikasjonen²), hvor 36 % av pasientene hadde

¹ Dermal tunnels influence time to clinical response and family history influences time to loss of clinical response in patients with hidradenitis suppurativa treated with adalimumab - PubMed

² Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa | New England Journal of Medicine

respons ved uke 36. UCBs basisanalyse foreslo den gradvise forverringsmodellen (blå linje i figuren under) informert av data fra BE HEARD 1 og 2. DMPs metode ser ut til å undervurdere bortfall av behandlingseffekt over tid under BSC etter uke 16, noe som svekker kostnadseffektiviteten til behandling med BKZ betydelig (+ 500 000/QALY).



Mortalitet (kap. 3.6.1): DMP vurderte at økningen i mortalitet blant HS-pasienter ikke burde inkluderes i hovedanalysen, da dette i stor grad skyldtes komorbiditeter. Registerdata

fra Danmark viser HS-pasienter har høyere risiko for selvmord og hjerteinfarkt sammenlignet med befolkningen uten HS. Selv om HS ikke er en dødelig sykdom i seg selv kan de nevnte komorbiditetene forbedres med effektiv biologisk behandling. Å ignorere den dokumenterte overdødelighetsrisikoen som HS-pasienter opplever undervurderer sykdommens reelle alvorlighetsgrad.

Samfunnsperspektivet: I dag har bio-erfarne HS-pasienter få behandlingsalternativer, og må ofte gå tilbake til bruk av antibiotika, immundempende behandlinger (med lav evidens på effekt i HS) og/eller kirurgi (ventetider kan være over 12 måneder). Et nytt behandlingsalternativ slik som BKZ rettet spesifikt mot denne subgruppen vil derfor ikke bare møte et betydelig medisinsk behov, men også kunne bidra til bedre ressursbruk i helsetjenesten (mindre behov for kirurgi), redusert antibiotikabelastning og skape positive samfunnsvirkninger. HS rammer særlig kvinner i deres produktive og reproduktive alder, og flere registerstudier viser at HS-pasienter har lavere sysselsettingsgrad, får færre barn, og har økt risiko for selvmord³. Smerter, sykdomsbyrde og psykiske helseutfordringer trekkes frem som sentrale forklaringsfaktorer.

Oppsummert: En viktig faktor som bør vektlegges i beslutningen om innføring av BKZ for HS, er at dokumentasjonen som ligger til grunn stammer fra kliniske studier som inkluderer en bredere og mindre alvorlig pasientpopulasjon enn den som er relevant for klinisk praksis i Norge. I Norge vil BKZ benyttes for behandling av HS-pasienter som ikke oppnår optimal effekt med ADA. Vi vet at et viktig aspekt ved suboptimal behandling er fistelbyrde. BKZ er det eneste legemidlet med dokumentert effekt på å redusere fistler, uavhengig av om pasientene tidligere har brukt biologisk behandling. På bakgrunn av dette er det sannsynlig at både behandlingseffekten og nytteverdien av BKZ i den norske pasientpopulasjonen kan være undervurdert i DMPs endelige IKER-estimat som ligger til grunn for videre beslutningsprosess. Estimat på absolutt prognosetap er trolig tilsvarende underestimert, også fordi overdødelighetsrisikoen til HS pasienter ikke reflekteres i denne. Sammenlignet med UCBs innsendte analyse innebærer DMPs endringer en nedjustering av alvorlighet med ett trinn i alvorlighetsstigen. DMPs valg av kalibrering av langtidseffekt ved BSC må sees i denne sammenheng og her forstås som optimistisk for en pasientgruppe som idag er sub-optimalt behandlet.

Sammenlignet med den nylige vurderingen av BKZ for HS i Danmark (godkjent refusjon 22.05.25), hvor UCBs grunnanalyse i hovedsak ble lagt til grunn, fremstår DMPs justeringer som konservative. UCB ser frem til videre prosess og samarbeid for å bidra til at også norske pasienter med betydelig behandlingsbehov får tilgang til BKZ.

³ I) Killasli H. et al. (2020). Hidradenitis Suppurativa in Sweden: A Registry-Based Cross-Sectional Study of 13,538 Patients. *Dermatology*, 236(4), 281–288. II) Egeberg A. et al. (2017). Risk of disability pension in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(2), e128–e129. III) Prens LM, Bouwman K, Troelstra LD, Prens EP, Alizadeh BZ, Horváth B. New insights in hidradenitis suppurativa from a population-based Dutch cohort: prevalence, smoking behaviour, socioeconomic status and comorbidities. *Br J Dermatol*. 2022 May;186(5):814–822. IV) Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2016 Apr;152(4):429–34. V) Thorlacius, Linnea et al. Increased Suicide Risk in Patients with Hidradenitis Suppurativa *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 138, Issue 1, 52 - 57