

Nye metoder: Innspill tilmetoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis førbehandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspillfør behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): X

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): X

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2023_101
Metodens tittel:	Bimekizumab (Bimzelx) - Indikasjon IV Behandling av moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Thrasyvoulos Tzellos
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Hudavdeling NLSH Bodø
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Thrasyvoulos.Tzellos@nordlandssykehuset.no / 94174114

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
<p>Hidradenitis suppurativa (HS) er en kronisk, svekkende inflammatorisk hudsykdom med mange komorbiditeter som forårsaker betydelig redusert livskvalitet, depresjon og arbeidsuførhet. HS-pasienter har flere dager med fravær fra arbeid, høyere årlige indirekte kostnader, lavere årlig inntekt og økt risiko for å forlate arbeidslivet sammenlignet med kontrollgrupper. Sykdommen har fortsatt mange udekkede behov, og ett av dem er en effektiv medisinsk behandling mot hud drenerende tunneler/fistler.</p> <p>Hudtunneler er unike for HS og er ikke identifisert i andre inflammatoriske hudsykdommer. Drenerende tunneler (også kalt drenerende fistler eller sinustrakter) er assosiert med en mer alvorlig sykdom, gir betydelig smerte og morbiditet på grunn av</p>

kronisk, illeluktende utflod, har en negativ påvirkning på livskvaliteten og anses som indikatorer for dårlig respons på eksisterende medisinsk behandling, inkludert det biologiske medikamentet adalimumab (1-5). Drenerende tunneler er også et vanlig fysisk tegn på HS, og de fleste pasienter med moderat og alvorlig sykdom har slike tunneler. Adalimumab klarte ikke å redusere drenerende tunneler betydelig (signifikant) i PIONEER 1 og 2 sammenlignet med placebo (2). Det er også foreslått at tilstedeværelsen av tunneler er assosiert med en mer aggressiv utvikling av Hurley Stadium 3-sykdom (3).

Tilstedeværelsen av drenerende tunneler identifiseres også som en viktig indikator som antyder en distinkt fenotype med et annet sykdomsforløp og dårligere respons på anti-TNF-middelet adalimumab. Martorell et al. studerte HS-fenotyper i en observasjonell, deskriptiv, ikke-randomisert og prospektiv studie med 197 pasienter (100 kvinner og 97 menn, i alderen 25 til 47 år) og identifiserte to fenotyper: follikulær fenotype og inflammatorisk fenotype (6).

Den inflammatoriske fenotypen var preget av abscesser og sinustrakter, dype fistler og var assosiert med høyere kardiovaskulær risiko og økte nivåer av C-reaktivt protein (CRP). Gjennomsnittlig IHS4-score var høyere i den inflammatoriske subtypen sammenlignet med den follikulære fenotypen, og den inflammatoriske subtypen ble funnet å være en uavhengig risikofaktor for aggressiv sykdomsutvikling i multivariat analyse (6).

Videre ble individuell pasientdataanalyse fra PIONEERs fase 3-studier av adalimumab, som brukte tid-til-hendelse-analyser, utført for å estimere tid til oppnåelse og tap av HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response), og tilstedeværelsen av hudtunneler påvirket sannsynligheten for å oppnå HiSCR og tiden til å oppnå HiSCR med adalimumab negativt (7). Det ble også bevist at integrering av status for drenerende tunneler (ved bruk av IHS4) reduserte placeboresponsraten i begge PIONEER-studier, uavhengig av om binære eller kontinuerlige variabler ble brukt (8). Effektive behandlinger mot drenerende tunneler er fortsatt et udekket behov i HS-behandlingen (9).

HS-prøver med tunneler har en distinkt molekylær profil sammenlignet med HS-prøver uten tunneler. Tunneler var assosiert med økt infiltrasjon av T-celler, dendritiske celler og nøytrofiler, dannelse av nøytrofile ekstracellulære feller (NETs), og økt uttrykk av psoriasiforme proinflammatoriske cytokiner. Uavhengig hierarkisk klynging demonstrerte en inndeling av HS-prøver basert på tilstedeværelse eller fravær av tunneler. Tunneler isolert ved mikrodiseksjon hadde høyere nivåer av epitel-avlede inflammatoriske cytokiner sammenlignet med overliggende epidermis og friske kontroller. Ved å isolere tunneler fra epidermis med mikrodiseksjon ble det påvist signifikant høyere nivåer av epitel-avlede og proinflammatoriske cytokin-mRNA i HS-tunneler sammenlignet med overliggende epidermis og friske kontroller. Videre var HS-tunneler i det minste delvis avhengig av IL-17-signalering. Dette antyder at den cellulære migrasjonen til og gjennom tunnel-epitelet er mer avhengig av IL-17-signalering enn TNF- α -signalering.

Bevisene som er presentert for bimekizumabs effekt på reduksjon av drenerende tunneler sammenlignet med placebo, den positive effekten på reduksjon av IHS4-score og den positive effekten på redusert alvorlighetsgrad av IHS4 hos pasienter som behandles med

bimekizumab, viser tydelig at bimekizumab dekker dette udekkede behovet med en sterkere betennelses-dempende effekt og en positiv effekt mot drenerende tunneler.

HiSCR og IHS4/IHS4-55

Bruken av HiSCR har spesifikke svakheter, inkludert manglende kvantifisering av drenerende tunneler og en høy placeboresponrate, noe som begrenser evalueringen av nye behandlinger. IHS4 er et validert verktøy for dynamisk vurdering av HS-alvorlighet og kan brukes både i kliniske forsøk og i klinisk praksis. IHS4-score beregnes ved antall noduler (multiplisert med 1) pluss antall abscesser (multiplisert med 2) pluss antall drenerende tunneler (multiplisert med 4). En totalscore på 3 eller lavere tilsier mild, 4-10 tilsier moderat, og 11 eller høyere tilsier alvorlig sykdom. Den korrelerer godt med Hurley-klassifisering, ekspertuttalelser, legens helhetsvurdering, modifisert Sartorius-score og DLQI (12).

Den har blitt brukt som et inntakskriterium for inkludering i kliniske studier og er også foreslått som et inntakskriterium for pediatriske kliniske studier (13). Interrater- og intrarater-overensstemmelse ble funnet å være god, og intrarater-påliteligheten svært god (14). Den kontinuerlige IHS4-poengsummen er tatt i bruk som et sekundært utfallsmål i tillegg til HiSCR i mange nylig fullførte, pågående og kommende kliniske studier. Preferansen for et dikotomt utfall har imidlertid skapt behov for en validert dikotom IHS4 etter at ulempene ved HiSCR ble tydelige.

Derfor er en dikotom versjon av IHS4 (IHS4-55) blitt utviklet og validert både i fase 3-studier med biologiske midler og i datasett med pasienter behandlet med antibiotika. Den optimale terskelverdien ble identifisert som en 55 % reduksjon i total IHS4-score. Prestasjonen til denne IHS4-55 viste seg å være tilsvarende HiSCR i PIONEER-datasettene, samtidig som den adresserte de viktigste ulempene ved HiSCR. Den dikotome IHS4 tar hensyn til drenerende tunneler på en dynamisk og validert måte, og ekskluderer ikke pasienter med AN-tall <3, men med mange drenerende tunneler (15).

Videre viste ekstern validering av den dikotome IHS4 i en stor, Europa-omfattende, prospektiv antibiotikastudie at scoren ikke bare var responsiv hos pasienter behandlet med biologiske midler, men også hos pasienter behandlet med antibiotika (16).

Data fra en tidligere publisert, prospektiv europeisk studie om antibiotikabehandling av HS-pasienter ble brukt for å vurdere sammenhengen mellom oppnåelse av IHS4-55 og individuell reduksjon i inflammatoriske knuter, abscesser og drenerende tunneler. Dessuten ble sammenhenger mellom IHS4-55 positivitet og oppnåelse av den minste klinisk viktige forskjellen (MCID) for Dermatology Life Quality Index (DLQI), numerisk vurderingsskala (NRS) for smerte og NRS for kløe analysert. De som oppnådde IHS4-55 viste en signifikant reduksjon i antall inflammatoriske knuter, abscesser og drenerende tunneler (alle $p < 0,001$). I tillegg hadde de som oppnådde IHS4-55 en oddsratio (OR) for å oppnå MCID for DLQI, NRS smerte og NRS kløe på henholdsvis 2,16 (95 % CI 1,28–3,65, $p < 0,01$), 1,79 (95 % CI 1,10–2,91, $p < 0,05$) og 1,95 (95 % CI 1,18–3,22, $p < 0,01$).

Disse funnene antyder at IHS4 er et godt validert utfallsmål som adresserer noen av HiSCRs begrensninger ved dynamisk å inkludere drenerende tunneler på en validert måte. Ved å tillate analyse av pasienter med et antall abscesser og noduler under 3, men med mange drenerende tunneler, vil dette utfallsmålet forbedre inkluderingen i kliniske

studier. Videre, siden den nye skåren inkluderer drenerende fistler som en målt komponent med fire poeng for hver av dem, vil den gi mulighet til å observere forskjeller i nye legemiddelbehandlinger når det gjelder å redusere inflammasjon på et dypere nivå.

Betydningen av IHS4 som endepunkt henger sammen med drenerende tunneler, som er unike lesjoner ved HS og ikke er identifisert ved andre inflammatoriske hudsykdommer. Drenerende tunneler (også kalt drenerende fistler eller sinustraktater) er de viktigste lesjonene ved HS; de er assosiert med mer alvorlig sykdom, forårsaker betydelig smerte og morbiditet på grunn av kronisk, vond luktende utflod, har en negativ innvirkning på livskvalitet og anses som prediktorer for dårlig respons på eksisterende medisinsk behandling. IHS4-skåren fanger opp alvorlighetsgraden av sykdomsaktiviteten ved å vise utviklingen av hver sykdomslesjon. Da det nå er rapportert at inflammatoriske noduler og abscesser kan fluktuere spontant over tid, er drenerende tunneler de mest objektive lesjonene for å rapportere sykdomsaktivitet og utvikling, samt for å vurdere objektiv behandling over tid. Dette kan også forklare de høye placeboresponsratene i andre skåringssystemer som HiSCR, siden de ikke avbilder utviklingen av disse lesjonene. Bare IHS4-skåren fanger opp utviklingen av alle lesjonene og viser utviklingen av drenerende tunneler over tid. Dette er viktig for leger når de skal overvåke og tilpasse optimal behandlingsstrategi for sine pasienter.

Derfor er det viktig å inkludere IHS4 sammen med HiSCR, samt oppnåelse av høyere nivåer av reduksjon (HiSCR 75 og 90, IHS4-75 og 90) både på kort og lang sikt. Langvarig oppnåelse av HiSCR indikerer tydelig ingen økning i drenerende fistler, men kan ikke vise en betydelig reduksjon av drenerende fistler. Dette kan oppnås ved bruk av IHS4. IHS4 gir 4 poeng til drenerende fistler, ett poeng for noduler og to poeng for abscesser etter validering og analyse.

Referanser:

1. Ofenloch RF. Br J Dermatol. 2017; 176(4): 861-862
2. Kimball AB, et al. N Engl J Med. 2016; 375(5): 422-434
3. Vanlaerhoven A, et al. Dermatology. 2018; 234(5-6): 232-233
4. Navrazhina K, et al. J Allergy Clin Immunol. 2021; 147(6): 2213-2224
5. Scholl L, et al. J Cutan Med Surg. 2018 Mar/Apr; 22(2): 239-241
6. Martorell A, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34(6): 1309-1318
7. Frew JW et al. Clin Exp Dermatol 2021
8. Frew JW, et al. J Am Acad Dermatol. 2019
9. Ingram JR et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022; 36(9): 1597-1605
10. Krajewski PK et al. Dermatology 2023; 239(3): 323-327
11. Kristina Navrazhina, BA et al. J Allergy Clin Immunol. 2021; 147(6): 2213-2224.
12. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A et al. Br J Dermatol. 2017; 177:1401-9.
13. Bui H, Sayed C. Pediatr Dermatol. 2022 Sep;39(5):689-694
14. Zouboulis CC, et al. Br J Dermatol 2019; 181: 852-854
15. Tzellos T, et al. Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Oct 2.
16. van Straalen KR, et al. Dermatology 2022. In Press

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltaket er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

4. Kjenner du tilommetoden er i bruk i Norge i dag?

Bimekizumab er i bruk for behandling av aksial spondyloartritt, psoriasis artritt og psoriasis.

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Pasienter med moderat og alvorlig HS Hurley II og III eller/og IHS4 moderat og alvorlig pasienter som ikke responderte til antibiotikabehandling eller adalimumab. Særlig pasienter med drenerende fistler/tunneler er kandidater som skal få fordeler og mye nytte, sammenlignet med andre metoder/behandlinger.

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Før godkjenningen av bimekizumab og secukinumab for behandling av moderat til alvorlig aktiv inflammatorisk HS, var bare adalimumab (anti-TNF) godkjent for behandling av sykdommen. Andre betennelsesdempende behandlinger, som tetrasykliner, brukes også off-label. Den viktigste svakheten ved adalimumab, ifølge tilgjengelig dokumentasjon, er at den ikke klarte å redusere drenerende tunneler signifikant i PIONEER 1 og 2 (fase 3-studiene som førte til godkjenningen) sammenlignet med placebo.

Tilstedeværelsen av drenerende tunneler er også identifisert som en viktig parameter som indikerer en distinkt fenotype med et annet klinisk forløp og dårlig respons på anti-TNF-middelet adalimumab. Analyse av individuelle pasientdata fra PIONEER fase 3-studier av adalimumab, som brukte tids-til-hendelse-analyser, ble utført for å estimere tid til oppnåelse av HiSCR og tid til tap av HiSCR, og tilstedeværelsen av hudtunneler påvirket sannsynligheten for å oppnå HiSCR og tiden for å oppnå HiSCR med adalimumab negativt.

Videre viser langtidsdata at behandling overlevelse (hvor lenge HS pasienter står i adalimumab behandling) ikke er optimal; kun rundt halvparten av pasientene er fortsatt på adalimumab etter ett år, og omtrent en tredjedel av pasientene etter to år.

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICQ)

Som tidligere nevnt har bimekizumab, en IL-17A- og IL-17F-hemmer, en sterkere betennelsesdempende effekt og bedre dokumentert effekt mot drenerende tunneler sammenlignet med dagens standardbehandling, som er adalimumab. Dette vises tydelig ved reduksjonen av drenerende tunneler i fase 3-programmet, samt den positive effekten på IHS4-skåren og på alvorlighetsskalaen for IHS4. Hos pasienter med alvorlig sykdom har bimekizumab-behandling ført til en reduksjon i sykdomsalvorligheten til moderat eller mild.

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

N/A

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

22/03/2024

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet: Jeg har deltatt i Advisory Board for hidradenitis suppurativa organisert fra UCB som produserer bimekizumab. Jeg deltar sammen med andre norske og danske kollegaer i en analyse/studie med tittelen "CHARACTERISTICS OF HIDRADENITIS SUPPURATIVA (HS) PATIENTS IN NORWAY AND DENMARK" som har UCB som sponsor.