

Medicinrådets anbefaling  
vedrørende secukinumab  
til behandling af aktiv  
moderat til svær  
hidrosadenitis suppurativa

Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 20. marts 2024

**Ikrafttrædelsesdato** 20. marts 2024

**Dokumentnummer** 191427

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Secukinumab (Cosentyx®)

**Indikation** aktiv moderat til svær hidrosadenitis suppurativa (acne inversa) hos voksne med utilstrækkelig respons på konventionel systemisk behandling

**Lægemiddelfirma** Novartis Europharm Limited

**ATC-kode** L04AC10

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 13. oktober 2022

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 1. september 2023

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 9. februar 2024

**Rådets anbefaling** 20. marts 2024

**Sagsbehandlingstid** 201 dage (28 uger og 5 dage)

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende atopisk eksem



## Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** secukinumab til moderat til svær hidrosadenitis suppurativa (HS) hos voksne med utilstrækkelig respons på konventionel systemisk behandling. HS er en kronisk inflammatorisk hudsygdom med smertefulde og kløende hudlæsioner (dybtliggende knuder, bylder og tunneller under huden), som opstår i hårsækkene ved hudfolder.

Behandling med secukinumab kan reducere patienternes hudlæsioner og smerter samt forbedre patienternes livskvalitet efter 12-16-ugers behandling sammenlignet med ingen behandling.

Effekten af secukinumab er på niveau med effekten af adalimumab, som er den behandling, patienterne får i dag. Der er risiko for bivirkninger ved behandling med både secukinumab og adalimumab. Det er oftest infektioner, som kan være alvorlige.

Medicinerådet vurderer, at omkostningerne til secukinumab er for høje sammenlignet med adalimumab.

Medicinerådet opfordrer ansøger til at vende tilbage med en ansøgning, som belyser omkostningseffektiviteten af secukinumab som behandling efter et andet biologisk lægemiddel.



# Opsummering

## **Om Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet har vurderet secukinumab til behandling af patienter med aktiv moderat til svær hidrosadenitis suppurativa (HS).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Novartis Europharm Limited.

## **Hidrosadenitis suppurativa (HS)**

Hidrosadenitis suppurativa (HS) er en kronisk inflammatorisk hudsygdom, som er defineret klinisk ved tilbagevendende smertefulde og kløende dybtliggende noduli (knuder) og abscesser (bylder), som opstår i hårsækkene ved hudfolder [1]. I de senere sygdomsstadier bliver flere områder typisk afficeret, og der ses udtalt arvævsdannelse, abscesser eller fistler (sinusgange/tunneller) med afsondring af pus, som kan give lugtgener [2].

HS debuterer typisk efter puberteten og er ca. tre gange hyppigere blandt kvinder end blandt mænd [3]. Tiden fra symptomdebut til diagnose var i et internationalt studie gennemsnitligt syv år [4]. Typisk bliver HS først diagnosticeret, når sygdommen har nået moderat sværhedsgrad.

HS er forbundet med betydeligt nedsat livskvalitet, angst og depression [1,5,6], seksuel dysfunktion, stigmatisering og øget forekomst af arbejdsløshed [3]. Overvægt er en uafhængig risikofaktor for HS, og patienterne har øget risiko for metabolisk syndrom, kardiovaskulær sygdom og mortalitet. Inflammatorisk tarmsygdom og rygøjlegigt er associeret til HS [3].

Forekomsten af HS er estimeret til 1 % af befolkningen i Europa [7], svarende til ca. 59.000 patienter i Danmark. I et amerikansk registerstudie estimeres incidensen til 6 nye tilfælde pr. 100.000 personår [8]. Baseret på Hurley-stadier er fordelingen blandt patienter i Danmark, at ca. 68 % har mild HS, 28 % har moderat HS, og 4 % har svær HS [9]. Dermed anslår Medicinrådet, at der er ca. 19.000 patienter med moderat til svær HS i Danmark, og at der årligt er ca. 350 nye patienter med moderat til svær HS.

Under antagelse om at alle patienter med svær HS og knap halvdelen af patienter med moderat HS vil opfylde kriterierne for biologisk behandling, vil der være knap 200 nye patienter årligt. Medicinrådet er dog opmærksomt på, at der er mange patienter med HS, som er ubehandlede. Et dansk registerstudie viser, at der i perioden 2005-2018 var 241 patienter med HS i Danmark, som fik behandling med biologiske lægemidler [10]. I en opdatering med data frem til 2021 er der i alt 452 patienter i behandling med biologiske lægemidler [11]. Medicinrådet anslår, at andelen vil stige yderligere.



### **Secukinumab**

Secukinumab (Cosentyx) er et fuldt humant monoklonalt immunoglobulin G1 (IgG1)/ $\kappa$ -antistof. Det binder sig til det proinflammatoriske cytokin, interleukin (IL) 17A, og neutraliserer aktiviteten af dette ved at hæmme cytokinets interaktion med IL-17-receptorer, som findes på forskellige celletyper, herunder keratinocytter. Herved hæmmer secukinumab frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og mediatorer af vævsskader og reducerer dermed IL-17-medierede bidrag til autoimmune og inflammatoriske sygdomme [12].

Secukinumab har indikation til aktiv moderat til svær HS hos voksne med utilstrækkelig respons på konventionel systemisk behandling.

Den anbefalede dosis for HS er 300 mg secukinumab ved subkutan injektion med indledende dosering ved uger 0, 1, 2, 3 og 4, efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver 4. uge. Afhængig af den kliniske respons kan en vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver 2. uge give yderligere fordele for patienterne.

### **Nuværende behandling i Danmark**

Dansk Dermatologisk Selskab (DDS) har udarbejdet retningslinjer for behandling af HS [3]. Der er ikke en fast behandlingsalgoritme, men behandlingsvalget foretages i samarbejde mellem patient og behandler under hensyn til patientens sygdomsstadie og omstændigheder. Behandlingen er oftest en kombination af kirurgisk (herunder excision, drænage) og medicinsk (topikal eller systemisk). Dog igangsættes systemisk behandling først, hvis topikal eller fysisk/kirurgisk behandling ikke har tilstrækkelig effekt, og behandling med biologiske lægemidler først ved utilstrækkelig effekt af anden systemisk behandling. Behandlingen bør suppleres med rådgivning og støtte i forhold til smertehåndtering, psykosocial trivsel samt kost, rygning og motion.

En anden biologisk behandling, adalimumab, har EMA-indikation til moderat til svær HS. I internationale retningslinjer [6] anbefales også andre biologiske lægemidler i rækkefølgen: infliximab, anakinra, ustekinumab. Etanercept anbefales ikke. I dansk klinisk praksis er der også off-label anvendelse af biologiske lægemidler i et mindre omfang.

Biologisk behandling kan opstartes, hvis begge kriterier opfyldes:

- Inflammatorisk Hurley-stadie II/III, vurderet efter værste område og moderat/svær HS ifølge *International Hidrosadenitis Suppurativa Severity Score System* (IHSS4). Ved moderat HS er følgende forhold indikation på sværere sygdomsforløb og kan derfor vægte for biologisk behandling: tilstedeværelsen af dermale tunneller, sygdom i progression, sygdom hos yngre patienter samt sygdomsdebut i flere regioner.
- Utilstrækkelig effekt og/eller bivirkninger ved lokalbehandling samt systemisk behandling. Som systemisk terapi skal der i mindst 3 måneder være forsøgt med enten en kombination af rifampicin og clindamycin eller doxycyklin eller tetracyclin.



Hos patienter, der oplever klinisk effekt, bør behandlingen fortsættes i tre måneder, hvorefter effekten reevalueres. Hvis der ikke er effekt på hverken kliniker- eller patientrapporterede redskaber, skal behandlingen seponeres. Behandlingen fortsættes, så længe der er effekt.

### **Effekt og sikkerhed**

Datagrundlaget er fire randomiserede studier, hvor henholdsvis secukinumab 300 mg hver 4. uge (SUNNY-studierne) og adalimumab 40 mg s.c. ugentligt (PIONEER-studierne) sammenlignes med placebo hos patienter med moderat til alvorlig HS.

Der var en effekt af secukinumab, hvor 40-50 % af de i alt 360 patienter i de to studier fik reduceret deres hudlæsioner med mindst 50 % efter 12-16 uger. I placebogrupperne var der 25-35 % af de i alt 364 patienter, som opnåede tilsvarende respons, og i det ene studie var der ikke statistisk signifikant forskel mellem secukinumab og placebo på dette effektmål ved uge 16.

Effekten af secukinumab blev også afspejlet i de patientrapporterede effektmål. Smerter blev efter 12-ugers behandling med secukinumab reduceret med mindst 30 % hos ca. 35 % af patienterne. Tilsvarende forbedring blev observeret hos ca. 25 % i placebogruppen. Livskvaliteten blev efter 16-ugers behandling med secukinumab betydeligt forbedret hos knap halvdelen af patienterne, mens ca. 30 % af patienterne i placebogrupperne oplevede tilsvarende forbedring af livskvaliteten.

På tværs af effektmål ligger effekten af adalimumab på nogenlunde samme niveau som secukinumab. Der er et højt placeborespons på tværs af effektmål, både i studierne vedr. secukinumab og adalimumab, hvilket delvist kan skyldes effekten af at deltage i et klinisk studie, hvor patienterne får ekstra opmærksomhed og bevidst eller ubevidst optimerer behandlingen af deres sygdom, herunder reduktion af risikofaktorer for forværring. Det kan især have betydning ved en sygdom som HS, der påvirkes af livsstilsfaktorer.

Både secukinumab og adalimumab indebærer en risiko for uønskede hændelser, som kan være alvorlige.

Der er usikkerheder ved sammenligningen mellem secukinumab og adalimumab. Der er tale om en indirekte sammenligning baseret på studier, som er udført med 8-års mellemrum i en periode, hvor den øvrige behandling for HS har ændret sig. Studiepopulationerne adskiller sig i forhold til HS-sværhedsgrad, andel rygere samt kropsvægt, hvilket kan have betydning for behandlingsresponsen.

På baggrund af effekt og sikkerhed, og i betragtning af usikkerhederne ved sammenligningen, vurderer Medicinrådet, at secukinumab og adalimumab kan betragtes som ligeværdige behandlingsmuligheder.



### Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en omkostningsanalyse grundet konklusionen om sammenlignelig effekt og sikkerhed af secukinumab og adalimumab. Der anvendes en tidshorisont på 1 år baseret på observeret behandlingslængde i et dansk registerstudie [13,14]. Da en gennemsnitlig behandlingslængde ikke fremgår af det danske studie, er denne usikker, dog har det lille betydning for den samlede vurdering af lægemidlet, da der er tale om en simpel omkostningsanalyse, hvor de inkrementelle omkostninger ændres lineært over tid.

Omkostningsanalysen inkluderer udelukkende lægemiddelomkostninger, da alle andre behandlingsrelaterede omkostninger for secukinumab og adalimumab vurderes at være ensartede. Ved brug af SAIP ses inkrementelle omkostninger pr. patient for et behandlingsforløb på 1 år på ca. [REDACTED] DKK. Regnes resultatet med AIP, ses inkrementelle omkostninger på ca. -2.500 DKK.

**Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse ved 1-års behandling**

	Secukinumab	Adalimumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Budgetkonsekvenser

Medicinrådet undlader at præsentere budgetkonsekvenser, da secukinumab og adalimumab er omfattet af et eksisterende halvårligt udbud fra Amgros.



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>10</b>
1.1	Om vurderingen .....	10
1.2	Hidrosadenitis suppurativa .....	10
1.3	Secukinumab .....	12
1.4	Nuværende behandling .....	12
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>16</b>
2.1	Litteratursøgning .....	16
2.2	Kliniske studier .....	17
2.2.1	SUNSHINE og SUNRISE (SUNNY-studierne) .....	18
2.2.2	PIONEER I and II .....	19
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål .....	20
2.3.1	Population .....	21
2.3.2	Intervention .....	22
2.3.3	Komparator .....	22
2.3.4	Effektmål .....	22
2.4	Sammenligning af effekt .....	24
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt .....	24
2.4.2	Oversigt over effektestimater fra de kliniske studier .....	25
2.4.3	HS-respons .....	26
2.4.4	Livskvalitet (DLQI) .....	27
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	28
2.5.1	Sammenligning mellem secukinumab og adalimumab .....	29
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	30
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>30</b>
3.1	Analyseperspektiv .....	31
3.2	Model .....	31
3.3	Omkostninger .....	32
3.3.1	Lægemiddelomkostninger .....	32
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	33
3.5	Resultater .....	33
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse .....	33
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	33
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser</b> .....	<b>34</b>
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>34</b>
<b>6.</b>	<b>Referencer</b> .....	<b>36</b>





7.	<b>Sammensætning af fagudvalg</b> .....	39
8.	<b>Versionslog</b> .....	40
9.	<b>Bilag</b> .....	41

### **Om Medicinrådets anbefalinger**

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk).

Se fagudvalgets sammensætning på side 39.



# Begreber og forkortelser

<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>QALY:</b>	Kvalitetsjusteret leveår
<b>ICER:</b>	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris
<b>PSA:</b>	Probabilistisk følsomhedsanalyse



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet secukinumab til behandling af voksne patienter med aktiv moderat til svær hidrosadenitis suppurativa.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Novartis, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 1. juni 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

## 1.2 Hidrosadenitis suppurativa

Hidrosadenitis suppurativa (HS) er en kronisk inflammatorisk hudsygdom, som er defineret klinisk ved tilbagevendende smertefulde og kløende dybtliggende noduli (knuder) og abscesser (bylder), som opstår i hårsækkene ved hudfolder [1]. I de senere sygdomsstadier bliver flere områder typisk afficeret, og der ses udtalt arvævsdannelse, abscesser eller fistler (sinusgange/tunneller) med afsondring af pus, som kan give lugtgener [2].

I henhold til Dessau-definitionen skal følgende kriterier opfyldes for at stille diagnosen HS [7]:

- Klinisk præsentation: inflammereede/ikkeinflammereede noduli og sinusgange samt abscesser, eller excessiv ardannelse (atrofisk eller hypertrofisk)
- Typisk lokalisation: armhule, inframammalt, lyske og/eller nates (sædet)
- Tidsforløb, kronisk og recidiverende: generelt er kronicitet og recidiv essentielle elementer i sygdomshistorien. Patienterne skal have haft mindst to abscesser inden for seks måneder for at opfylde kronicitetskriteriet.

Klassificering af HS-sværhedsgrad omfatter tre stadier. I dansk klinisk praksis anvendes to klassificeringsmetoder:

1. **Hurleys stadienddeling:** et hyppigt anvendt redskab til klassificering og et vejledende redskab ved behandlingsvalg. Redskabet er dog ikke dynamisk nok til, at det kan anvendes til vurdering af behandlingseffekt [7].
  - Hurley-stadie I (mild): solitære eller få subkutane noduli, som forsvinder spontant eller udvikles til abscesser. Der ses ingen fistel- eller arvævsdannelse.
  - Hurley-stadie II (moderat): recidiverende abscesser, fistel- og arvævsdannelse.



- Hurley-stadie III (svær): større konfluerende områder af kommunikerende læsioner, fistler og udtalt arvævsdannelse.
2. **International Hidrosadenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4) [15]:** anvendes både vejledende ved behandlingsvalg og som monitoreringsredskab. Ved IHS4 gives vægtede point baseret på antal noduli (x1), antal abscesser (x2) og antal sinusgange (x4). Stadieinddelingen er:
- Mild HS:  $\leq 3$  point
  - Moderat HS: 4-10 point
  - Svær HS:  $\geq 11$  point.

HS debuterer typisk efter puberteten og er ca. tre gange hyppigere blandt kvinder end blandt mænd [3]. Tiden fra symptomdebut til diagnose var i et internationalt studie gennemsnitligt syv år [4]. Typisk bliver HS først diagnosticeret, når sygdommen har nået moderat sværhedsgrad.

HS er forbundet med betydeligt nedsat livskvalitet, angst og depression [1,5,6], seksuel dysfunktion, stigmatisering og øget forekomst af arbejdsløshed [3]. Overvægt er en uafhængig risikofaktor for HS, og patienterne har øget risiko for metabolisk syndrom, kardiovaskulær sygdom og mortalitet. Inflammatorisk tarmsygdom og rygsøjleliget er associeret til HS [3].

Forekomsten af HS er estimeret til 1 % af befolkningen i Europa [7], svarende til ca. 59.000 patienter i Danmark. I et amerikansk registerstudie estimeres incidensen til 6 nye tilfælde pr. 100.000 personår [8]. Baseret på Hurley-stadier er fordelingen blandt patienter i Danmark, at ca. 68 % har mild HS, 28 % har moderat HS, og 4 % har svær HS [9]. Dermed anslår Medicinrådet, at der er ca. 19.000 patienter med moderat til svær HS i Danmark, og at der årligt er ca. 350 nye patienter med moderat til svær HS.

Under antagelse om at alle patienter med svær HS og knap halvdelen af patienter med moderat HS vil opfylde kriterierne for biologisk behandling, vil der være 44 nye patienter pr. år med svær HS og maksimalt 153 med moderat HS. Da det fortsat ikke er alle patienter med HS, som opsøger læge, og ikke alle, som henvises til hudlæge, er der en del patienter, som ikke får effektiv behandling. Desuden er der betydelig komorbiditet ved HS, hvor patienterne i forvejen kan være i behandling med biologiske lægemidler, eller hvor visse lægemidler er kontraindicerede. HS forværres ved rygning og overvægt, og der er en del af patienterne, som er socialt belastede. Nogle patienter ønsker ikke biologisk behandling og/eller er ikke adhærente til behandling.

Et dansk registerstudie viser, at der i perioden 2005-2018 var 241 patienter med HS i Danmark, som fik behandling med biologiske lægemidler [9]. I en opdatering med data frem til 2021, er der 452 patienter i behandling med biologiske lægemidler [16]. Medicinrådet anslår, at andelen vil stige yderligere.



### 1.3 Secukinumab

Secukinumab (Cosentyx) er et fuldt humant monoklonalt immunoglobulin G1 (IgG1)/ $\kappa$ -antistof. Det binder sig til det proinflammatoriske cytokin, interleukin (IL) 17A og neutraliserer aktiviteten af dette ved at hæmme cytokinets interaktion med IL-17-receptorer, som findes på forskellige celletyper, herunder keratinocytter. Herved hæmmer secukinumab frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og mediatorer af vævsskader og reducerer dermed IL-17-medierede bidrag til autoimmune og inflammatoriske sygdomme [17].

Secukinumab har indikation til aktiv moderat til svær HS hos voksne med utilstrækkelig respons på konventionel systemisk behandling. Secukinumab har også indikation til:

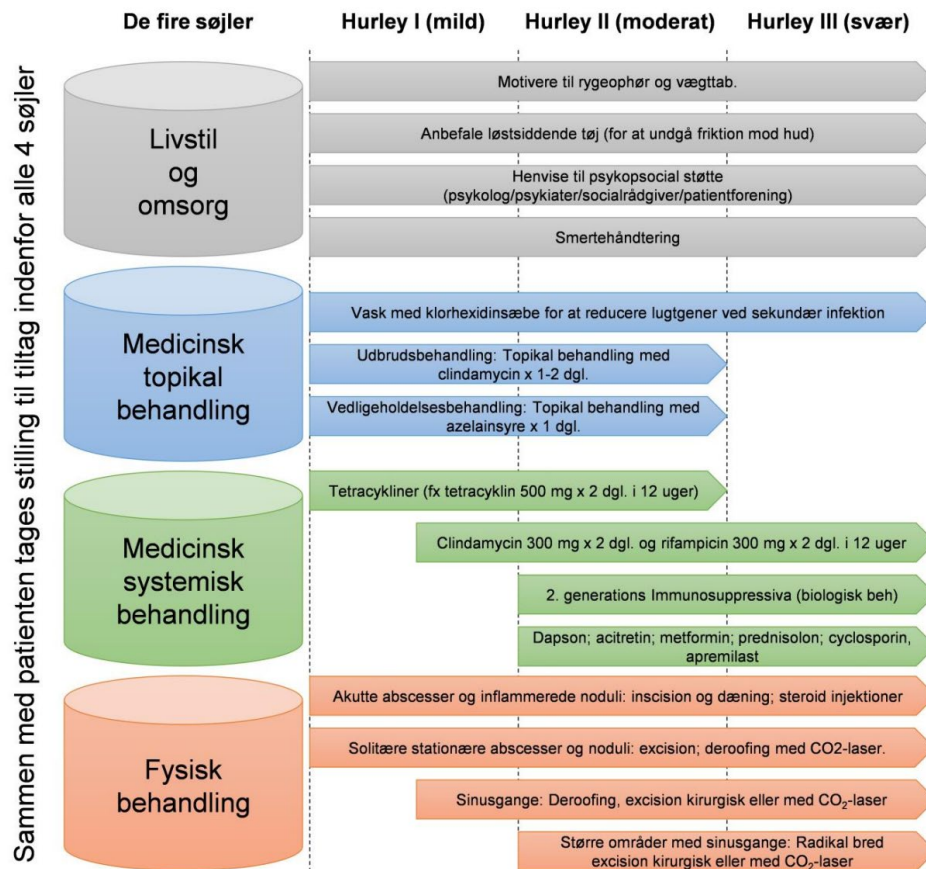
- Moderat til svær plaque psoriasis, hos voksne og børn fra 6 år, og indgår i Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis [18]
- Ankyloserende spondylitis (rygsøjlegigt), ikke vurderet af Medicinrådet.
- Non-radiografisk aksial spondylartrit (nr-axSpA), anbefalet af Medicinrådet i 2022.
- Psoriasisartrit og indgår i Medicinrådets lægemiddelrekommandation for anvendelse af biologisk behandling til psoriasisartrit [19]
- Leddegigt hos børn, herunder psoriasisgigt og enthesitis-relateret artrit, ikke vurderet af Medicinrådet.

Den anbefalede dosis for HS er 300 mg secukinumab ved subkutan injektion med indledende dosering ved uge 0, 1, 2, 3 og 4, efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver 4. uge. Afhængig af den kliniske respons kan en vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver 2. uge give yderligere fordele for patienterne.

Secukinumab er ikke et *orphan drug* og har ikke været igennem *accelerated assessment* i EMA.

### 1.4 Nuværende behandling

Dansk Dermatologisk Selskab har udarbejdet retningslinjer for behandling af HS [3]. Der er ikke en fast behandlingsalgoritme, men behandlingsvalget foretages i samarbejde mellem patient og behandler, under hensyn til patientens sygdomsstadie og omstændigheder, jævnfør Figur 1. Behandlingen er oftest en kombination af kirurgisk og medicinsk (topikal eller systemisk). Dog igangsættes systemisk behandling først, hvis topikal eller fysisk/kirurgisk behandling ikke har tilstrækkelig effekt, og behandling med biologiske lægemidler først ved utilstrækkelig effekt af anden systemisk behandling. Behandlingen bør suppleres med rådgivning og støtte i forhold til smertehåndtering, psykosocial trivsel samt kost, rygning og motion.



Figur 1. Dansk Dermatologisk Selskabs retningslinjer for behandling af hidrosadenitis suppurativa [20]

Ved mild til moderat lokaliseret HS anvendes antibiotika i form af clindamycin creme ved udbrud. Clindamycin er den eneste lokalbehandling, hvor effekten er dokumenteret i et randomiseret studie, men da der er risiko for resistens, bør topikal antibiotisk behandling ikke anvendes i længere tid. Azelainsyre, resorcinol og topikale retinoider kan anvendes som vedligeholdelsesbehandling. Ved inflammærede noduli, abscesser og sinusgange kan intralæsionel kortikosteroid (triamcinolonacetonid) overvejes.

Mild til moderat HS kan behandles systemisk med antibiotika (tetracyklin), som både har antibakteriel og antiinflammatorisk effekt. Alternativt en kombination af rifampicin og clindamycin ved sværere sygdom, som dog højst kan anvendes i 12 uger, da der er risiko for udvikling af resistens.

Systemiske behandlinger med acitretin, isotretinoin, dapson, ciclosporin, metformin, prednisolon, colchicin, zink, apremilast og hormonel terapi kan afprøves. Men da evidensen for effekten af disse behandlinger er af lav kvalitet, bør de forbeholdes tilfælde, hvor der enten ikke har været tilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger af anden behandling, eller hvor forhold (fx komorbiditeter) kontraindicerer de øvrige behandlinger.



### Biologiske lægemidler

Biologisk behandling kan opstartes, hvis begge kriterier opfyldes:

- At der er tale om inflammatorisk Hurley-stadie II/III, vurderet efter værste område og moderat/svær HS ifølge IHS4. Ved moderat HS er følgende forhold indikation på sværere sygdomsforløb og kan derfor vægte for biologisk behandling: tilstedeværelsen af dermale tunneller, sygdom i progression, sygdom hos yngre patienter samt sygdomsdebut i flere regioner.
- Utilstrækkelig effekt og/eller bivirkninger ved lokalbehandling samt systemisk behandling. Som systemisk terapi skal der i mindst 3 måneder være forsøgt med enten en kombination af rifampicin og clindamycin eller doxycyklin eller tetracyclin.

Behandling med biologiske lægemidler skal foregå på en specialafdeling og bør monitoreres løbende. DDS anbefaler kontrol efter 3 måneder, hvor følgende kvalificerer til fortsat behandling:

- Klinisk effekt: forbedring af livskvalitet (mindst 5 point på *Dermatology Life Quality Index*, DLQI eller det sygdomsspecifikke spørgeskema *HS Quality of Life*, HiSQOL) og fald i antallet af inflammerede noduli/abscesser uden fremkomst af nye inflammerede sinusgange, målt ved IHS4. Det er særligt vigtigt at lægge mærke til tunneller, da det indikerer sygdomsprogression.
- Patientrapporteret effekt, men uændret klinisk status (kræver en individuel vurdering).

Dosisøgning kan forsøges hos patienter, som ikke opnår mål for objektiv eller patientrapporteret forbedring efter 3 måneder.

Behandlingen fortsættes så længe, der er effekt. Hvis der ikke er effekt på hverken kliniker- eller patientrapporterede redskaber, skal behandlingen seponeres.

Udover secukinumab er adalimumab det eneste biologiske lægemiddel, som har EMA-indikation til HS. I internationale retningslinjer [6] anbefales også andre biologiske lægemidler i rækkefølgen: infliximab, anakinra, ustekinumab. Etanercept anbefales ikke. I dansk klinisk praksis anvendes også andre biologiske lægemidler off-label (se Figur 2).

### Anvendelse af biologiske lægemidler til HS i dansk klinisk praksis

Et dansk registerstudie med samtlige 241 patienter, som i perioden 2005-2018 blev behandlet med biologiske lægemidler for HS, har opgjort behandlingsvarighed for lægemidlerne (*drug survival*) [10]. I en opdatering med data frem til 2021, er der i alt 452 patienter i behandling med biologiske lægemidler [11]. Adalimumab er langt det hyppigst anvendte lægemiddel, mens der er begrænset anvendelse af de øvrige lægemidler, især secukinumab.



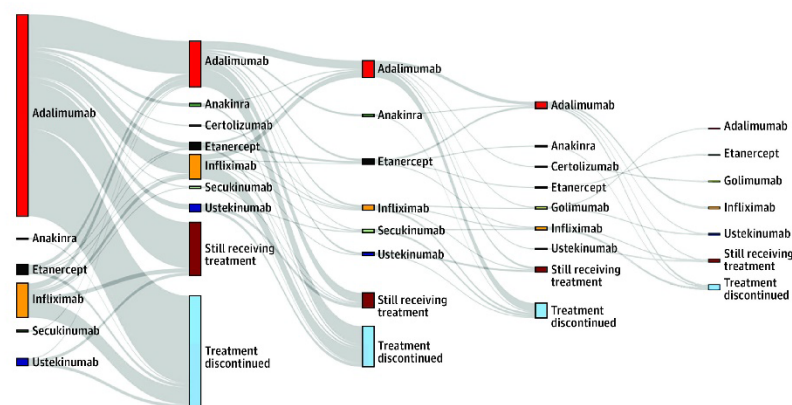
Tabel 1 viser den mediane behandlingstid for nogle af lægemidlerne. For adalimumab ses en statistisk signifikant forskel på behandlingsvarighed afhængigt af, om patienten tidligere har fået biologisk behandling (bio-erfarne) eller ej (bio-naive). Forfatterne bemærker, at behandlingstiden generelt er kortere end for andre kroniske inflammatoriske sygdomme, og konkluderer, at der mangler effektive behandlingsmuligheder for HS [11].

**Tabel 1. Median behandlingstid med fire biologiske lægemidler til HS i dansk klinisk praksis. Samlet opgørelse samt opdelt på, om patienter tidligere har fået biologisk behandling (bio-erfarne) eller ej (bio-naive).**

Biologisk lægemiddel	Samlet median behandlingstid, uger (IQR)	Bio-naive: median behandlingstid, uger (IQR)	Bio-erfarne: median behandlingstid, uger (IQR)	p-værdi, bio-naive vs. bio-erfarne
Adalimumab	33 (16-63)	39 (19-75)	26,2 (12-52)	p = 0,04
Infliximab	34 (14-79)	39,3 (14-120)	25 (11-60)	p = 0,13
Ustekinumab	28,6 (16-77)	67,6 (24-142)	28 (16-55)	p = 0 08
Secukinumab*	13 (12-49)			

\*Ikke muligt at differentiere mellem bio-naive og bio-erfarne pga. begrænset data.

Figur 2 viser behandlingsopstart og -skift hos patienter med HS behandlet med biologiske lægemidler i perioden 2005-2018. Adalimumab, som fik EMA-indikation til HS i 2015, er langt det hyppigst anvendte biologiske lægemiddel, og 74 % af patienterne var bio-naive, da de startede i behandling med adalimumab. De fleste patienter ophørte derefter med biologisk behandling, en del var fortsat i behandling med adalimumab ved udgangen af 2018, og en del opstartede med adalimumab igen efter en periode uden behandling.



**Figur 2. Visualisering af behandlingsopstart og -skift hos patienter med HS, behandlet med biologiske lægemidler i perioden 2005-2018.**

For secukinumab, adalimumab, infliximab og ustekinumab gælder, at ca. 40 % af patienterne fortsat er i samme behandling efter et år og ca. 20 % efter to år [13].





## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning, jævnfør Medicinrådets anvisninger. De kliniske studier, som danner datagrundlag for Medicinrådets vurdering af secukinumab, fremgår af Tabel 2.



## 2.2 Kliniske studier

Tabel 2. Studier, som indgår i Medicinrådets vurdering af effekt og sikkerhed for intervention og komparator

Studienavn [NCT-nummer]	Behandlingsperiode	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål
<b>SUNSHINE</b> [NCT03713619]	16 uger, blindet	Voksne med moderat til svær HS ( $\geq 5$ inflammerede læsioner i $\geq 2$ adskilte områder i mindst et år).	Secukinumab 300 mg s.c. hver 4. uge	Placebo	Andel, der opnår HiSCR50* efter 16 uger.
<b>SUNRISE</b> [NCT03713632]	Forsat behandling i yderligere 36 uger: patienter i placebogruppen skiftede til secukinumab (enten hver 2. uge eller hver 4. uge). Patienter i interventionsgruppen fortsatte behandlingen.	Patienterne kunne tidligere være behandlet med anti-TNF- $\alpha$ .  Patienter måtte fortsætte med visse antibiotika (tetracyclin op til 500 mg x 2 dagligt, minocyclin op til 100 mg x 2 dagligt, doxycyclin op til 100 mg x 2 dagligt).	Secukinumab 300 mg s.c. hver 2. uge  + antiseptisk lokalbehandling		Andel, der har forværring efter 16 uger (defineret ved mindst 25 % stigning i antallet af abscesser og inflammatoriske noduli med en minimumsstigning på 2 noduli sammenlignet med baseline).  Andel, der opnår NRS30^ efter 16 uger.  Procentuel ændring i antallet af abscesser og inflammatoriske noduli efter 16 uger.
<b>PIONEER I</b> [NNCT01468207]	12 uger, blindet	Voksne med moderat til svær HS med utilstrækkelig respons på antibiotika og ikke tidligere har været behandlet med anti-TNF- $\alpha$	Adalimumab 40 mg s.c. ugentligt	Placebo	Andel, der opnår HiSCR50* efter 12 uger.
<b>PIONEER II</b> [NCT01468233]	Re-randomisering af interventionsgruppen til yderligere 24-ugers behandling med adalimumab 40 mg hver uge, hver anden uge eller placebo.	PIONEER I: oral antibiotika ikke tilladt (stop mindst 28 dage før baseline).  PIONEER II: tilladt at fortsætte med antibiotika (tetracyclin) sideløbende med biologisk behandling			Andel, der fik reduceret abscesser og inflammatoriske noduli til 0-2 efter 12 uger (kun for Hurley II ved baseline).  Andel, der opnår NRS30^ efter 12 uger (kun patienter med baselinescore $\geq 3$ ).  Ændring fra baseline til uge 12 på Modified Sartorius Score (HS-sværhedsgrad).

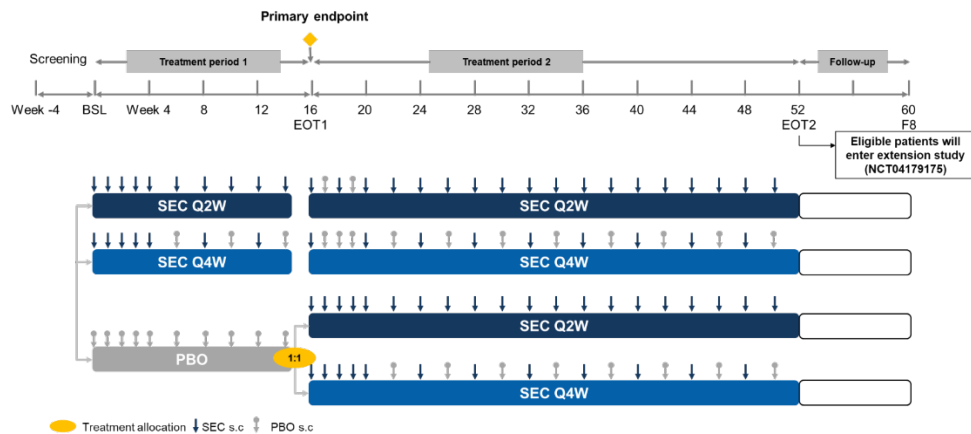
\* Klinisk respons efter 16 uger (defineret ved mindst 50 % reduktion i antallet af abscesser og inflammatoriske noduli uden stigning i antallet af abscesser og/eller antallet af fistler).

^ Mindst 30 % reduktion og mindst ét points reduktion fra baseline på en numerisk rangskala fra 0 (ingen hudsmerte) til 10 (værst tænkelige hudsmerte), vurderet af patienten selv baseret på de seneste 24 timer.



### 2.2.1 SUNSHINE og SUNRISE (SUNNY-studierne)

SUNNY-studierne er to identiske fase-3, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier, hvor effekt og sikkerhed af to forskellige doser af secukinumab hos patienter med moderat til alvorlig aktiv HS undersøges [21]. Studiedesign fremgår af Figur 3.



**Figur 3. Studiedesign for SUNSHINE og SUNRISE.** BSL: Baseline; EOT1/EOT2: End of treatment period 1/2; F8: End of 8-week follow-up period; PBO: Placebo; Q2W: Hver anden uge; Q4W: Hver fjerde uge; s.c.: Subkutan; SEC: Secukinumab 300 mg. **Treatment period 1:** Patienter blev randomiseret til secukinumab Q2W, secukinumab Q4W, placebo Q2W eller placebo Q4W i 1:1:0,5:0,5 ratio. **Treatment period 2:** Ved opfølgning efter uge 16 skiftede patienter som initialt var randomiseret til placebo til en af de to aktive dosisregimer (secukinumab Q2W eller Q4W), mens patienter, som var randomiseret til secukinumab i treatment period 1, fortsatte på samme dose. **Extension study:** Ved studieslutning kunne patienter, som fuldførte det første studie, og som man forventede ville have gavn af behandlingen, fortsætte ind i forlængelsesstudiet. **Post-treatment follow-up:** Post-behandling opfølgingsperiode (8 uger) var påkrævet for patienter, som ophørte studiebehandling tidligere end planlagt, eller som fuldførte studierne og ikke kunne/ønskede at fortsætte i det valgfrie forlængelsesstudiet.

Studierne blev gennemført i tre faser bestående af en screening, en 16-ugers placebokontrolleret behandlingsperiode og en ukontrolleret behandlingsperiode på op til 52 uger. Desuden var der en post-behandling opfølgingsperiode, hvor patienter, som udgik af studierne før tid, eller som gennemførte studierne men ikke fortsatte i en valgfri forlængelse, blev fulgt.

Ved randomisering blev patienter stratificeret efter geografisk region, samtidig systemisk behandling med antibiotika og kropsvægt (< 90 vs. ≥ 90 kg).

Sammenlagt blev henholdsvis 541 patienter randomiseret i SUNSHINE (181 til 300 mg secukinumab s.c. hver anden uge (Q2W), 180 til 300 mg secukinumab s.c. hver fjerde uge (Q4W) og 180 til placebo) og 543 patienter i SUNRISE (180 til secukinumab Q2W, 180 til secukinumab Q4W og 183 til placebo). To danske lokationer, Bispebjerg Hospital og Aarhus Universitetshospital, deltog i SUNRISE-studiet. Baselinekarakteristika fremgår af bilag 1.



For den endelige analyse af det primære endepunkt var signifikansniveauet  $\alpha = 0,02$  for secukinumab Q2W vs. placebo, og  $\alpha = 0,05$  for Q4W vs. placebo [21].

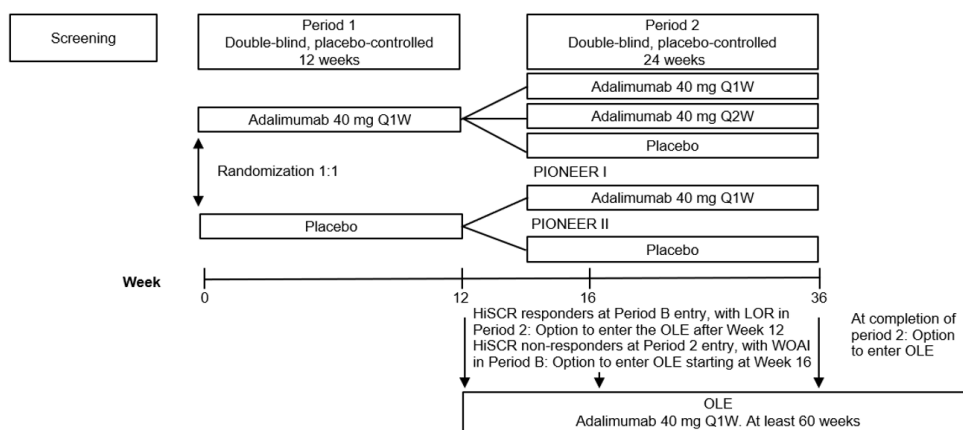
Der var prædefinerede subgruppeanalyser for dosering (hver 2. uge og hver 4. uge), vægt, alder, køn, samtidig brug af antibiotika og tidligere biologisk behandling ved baseline. Studiet havde dog ikke tilstrækkeligt med deltagere, og dermed ikke statistisk styrke til at konkludere ud fra disse subgruppeanalyser.

### 2.2.2 PIONEER I and II

PIONEER-studierne var to fase-3, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier, hvor effekt og sikkerhed af adalimumab hos patienter med aktiv moderat til svær HS blev undersøgt [22]. Studiedesign fremgår af Figur 4.

Studierne var identiske bortset fra følgende forskelle i inklusionskriterier:

- Samtidig systemisk behandling med antibiotika var ikke tilladt i PIONEER I, men tilladt i PIONEER II, hvor der ved randomiseringen blev stratificeret efter samtidig systemisk behandling med antibiotika. Derudover blev patienter stratificeret efter Hurley-stadie 2 og 3 i begge studier.
- Ved re-randomisering efter 12 uger fortsatte patienter, der oprindeligt var blevet randomiseret til placebo, med at få adalimumab 40 mg ugentligt i PIONEER I og fik fortsat placebo i PIONEER II.



Q1W: weekly; Q2W: every other week; HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; LOR: loss of response; OLE, open-label extension; WOAI, worsening or absence of improvement

**Figur 4. Studiedesign for PIONEER I and PIONEER II**

Studierne blev gennemført i tre faser bestående af en screening, en 12-ugers behandlingsperiode (1) og en 24-ugers behandlingsperiode (2). Begge perioder var placebokontrollerede og dobbeltblindede. Alle patienter, som modtog adalimumab i periode 1 og fortsatte i periode 2, blev randomiseret igen ved uge 12. Patienter, der modtog placebo i behandlingsperiode 1, fik enten adalimumab ugentligt (i PIONEER I) eller placebo (i PIONEER II) i behandlingsperiode 2. Derudover var der en post-behandlings opfølgingsperiode.



Sammenlagt blev henholdsvis 307 patienter randomiseret i PIONEER I (153 til behandling med adalimumab og 154 til behandling med placebo) og 326 i PIONEER II (163 til behandling med adalimumab og 163 til placebo). Baselinekarakteristika fremgår af bilag 1. I protokollen for studierne fremgår planlagte subgruppeanalyser, men ingen resultater fra disse fremgår af publikationerne.

## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Population</b>	Voksne med aktiv moderat til svær HS	Populationen tilsvare patienter, som i dansk klinisk praksis vil være kandidater til secukinumab. Jf. DDS' retningslinjer.	Der indgår ikke patientkarakteristika i den sundhedsøkonomiske analyse.
<b>Intervention</b>	Secukinumab, 300 mg s.c. hver 4. uge Secukinumab, 300 mg s.c. hver 2. uge	De fleste patienter med HS vil have effekt ved dosering hver 4. uge. Ved utilstrækkeligt respons kan forsøges dosisøgning til hver 2. uge.	Secukinumab, 300 mg hver 4. uge til 90 % af patienter, 300 mg hver 2. uge til 10 % af patienter
<b>Komparator</b>	Adalimumab, 40 mg s.c. ugentligt	Adalimumab har indikation til HS og er standard biologisk behandling i dansk klinisk praksis. Dosis kan dog også være 80 mg hver anden uge, men effekten vurderes at være den samme.	Adalimumab, 40 mg s.c. ugentligt.
<b>Effektmål</b>	HS-respons (HiSCR50) Livskvalitet (DLQI) Alvorlige uønskede hændelser Behandlingsophør	Patientens smerter er et relevant effektmål og er ofte relateret til den dybtliggende inflammation. Desuden giver antal tunneller samt antal abscesser/noduli mere detaljeret information om det kliniske respons. Derfor medtages data fra studierne for dette.	Der udføres en omkostningsanalyse, effektmål indgår derfor ikke i den sundhedsøkonomiske analyse.



### 2.3.1 Population

I det danske registerstudie over patienter med moderat til svær HS i biologisk behandling er visse baselinekarakteristika opgjort. Disse er anvendt til sammenligning med studiepopulationerne i SUNNY (secukinumab) og PIONEER (adalimumab). Der er parametre, hvor populationerne i de kliniske studier ikke ligner hinanden og adskiller sig fra patienter i registerstudiet:

- **Livsstilsfaktorer:** Patienter i dansk klinisk praksis, som behandles med biologiske lægemidler, vejer i gennemsnit ca. 103 kg, hvor gennemsnittet i studierne ligger mellem 91 kg og 99 kg, højest i PIONEER-studierne. I SUNNY-studierne var der lidt færre rygere end i PIONEER-studierne (ca. 50-58 % vs. 53-67 %). I en dansk tværsnitsundersøgelse fra 2014 var andelen af rygere blandt patienter med HS 41 % [23].
- **Tidligere behandlinger:** Patienter med HS har som regel symptomer længe før diagnosticering og gennemgår typisk mange behandlinger (en median på 4 forskellige systemiske behandlinger og gennemsnitligt 17 forskellige behandlingsserier) inden biologisk behandling [24]. For patienter med moderat til svær HS vil disse behandlinger som regel ikke have tilstrækkelig effekt. Næsten alle vil få antibiotika, og patienter med svær HS kan også modtage behandling med bredspektret antibiotika (fx doxycylin) sideløbende med den biologiske behandling i dansk klinisk praksis. I PIONEER-studierne har patienterne fået færre tidligere behandlinger, både kirurgi, antibiotika og biologiske lægemidler, sammenlignet med SUNNY-studierne, som ligner dansk klinisk praksis mere. Det skyldes delvist udviklingen på området, hvor der er kommet flere og andre behandlingsmuligheder i perioden mellem gennemførelse af studierne (PIONEER i 2011 til 2014 og SUNNY i 2019 til 2021). I PIONEER var det et inklusionskriterie, at man ikke tidligere havde fået biologisk behandling, mens 22-26 % i SUNNY-studierne tidligere havde fået biologisk behandling.
- **HS-respons:** Antal tunneller, som er en vigtig prognostisk markør, var i SUNNY-studierne omkring 2,5 og i PIONEER-studierne mellem 3 og 4,6 ved baseline. Patienterne i PIONEER havde også en længere gennemsnitlig sygdomsvarighed (ca. 9-10 år vs. 6,5 til 8 år), og der var en større andel med Hurley-stadie III (45-47 % vs. 28-38 %).

#### Medicinrådets vurdering af population

Generelt har populationen i PIONEER-studierne sværere sygdom, der er flere rygere, og gennemsnitsvægten er højere. Disse faktorer kan betyde, at populationen i PIONEER har været sværere at behandle end i SUNNY-studierne. Omvendt er PIONEER-studierne gennemført på et tidspunkt, hvor der var færre behandlingsmuligheder, herunder at adalimumab var den første biologiske behandling, og dermed kunne der være et større potentiale for effekt af adalimumab. Medicinrådet kan ikke vurdere, om disse forskelle mellem studiepopulationerne har væsentlig betydning for sammenligningen, men tager usikkerheden i betragtning i den samlede vurdering.



Der er ikke data til at sammenligne alle parametre mellem studierne og dansk klinisk praksis, hvilket betyder, at der er usikkerhed forbundet med antagelsen om, at den observerede effekt og sikkerhed også gælder for patienter i dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer dog, at de væsentligste parametre er belyst, og at resultaterne dermed er tilstrækkeligt overførbare til dansk klinisk praksis.

### 2.3.2 Intervention

Interventionen er secukinumab, 300 mg s.c. hver 4. uge eller secukinumab, 300 mg s.c. hver 2. uge.

Den anbefalede dosis for secukinumab til andre indikationer er 300 mg hver 4. uge, men for patienter med HS er der også mulighed for en højere dosering (300 mg hver 2. uge), på grund af en forventning om at HS er svært at behandle, og fordi patienter med HS typisk har højere kropsvægt.

#### Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis, under antagelsen om at ca. 90 % af patienter med moderat til svær HS vil have effekt ved dosering hver 4. uge, og at der ved utilstrækkeligt respons kan forsøges dosisøgning til hver 2. uge.

Da der ikke var væsentlig forskel mellem resultater for dosering hver 4. uge og dosering hver 2. uge, er der i sammenligningen vedr. effekt kun medtaget data for dosering hver 4. uge samt placebo. I den sundhedsøkonomiske analyse indgår begge doseringer.

### 2.3.3 Komparator

Komparator er adalimumab, 40 mg s.c. ugentligt, hvilket er standarddosis i dansk klinisk praksis. Dosis kan dog også være 80 mg hver anden uge.

Adalimumab kan også anvendes under graviditet og amning.

#### Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at komparator afspejler dansk klinisk praksis.

### 2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for:

- **HS-respons:** *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR), primært effektmål i studierne, anvendes som udtryk for andelen af patienter, som har opnået behandlingsrespons. HiSCR50 er defineret ved mindst 50 % reduktion i antallet af abscesser og inflammatoriske noduli uden stigning i antallet af abscesser og antallet af tunneller sammenlignet med baseline.
- De psykometriske egenskaber for HiSCR50 er undersøgt i et studie med 138 patienter med HS og mindst tre inflammerede noduli. Redskabet er vurderet at have god reliabilitet og validitet ved brug i denne patientgruppe og kan opfange klinisk relevante ændringer i behandlingsresponsen [25].



- **Livskvalitet:** Andel, som har en forbedring på mindst 5 point på *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), sammenlignet med baseline.
- DLQI er udviklet til at vurdere den helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med dermatologiske sygdomme og behandling heraf. DLQI indeholder 10 spørgsmål relateret til symptomer, følelser, daglige aktiviteter, tøj, arbejde eller skole, fritidsaktiviteter, relationer og gener af behandlingen [22]. Den maksimale score er 30, hvor højere score indikerer dårligere helbredsrelateret livskvalitet. Et fald i scoren indikerer således en forbedring af livskvaliteten. Den mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen rapporteret at være 4 point for DLQI [23,24] i gennemsnitlig ændring fra baseline.
- **Alvorlige uønskede hændelser:** Andel af patienter med en *Serious Adverse Event* (SAE). Ansøger oplyser følgende definitioner af alvorlige uønskede hændelser:
  - SUNSHINE og SUNRISE: Hændelser, som opstår under behandlingsperioden i studiet eller indenfor 84 dage efter behandlingsophør.
  - PIONEER I og II: Hændelser, som opstod eller blev forværret indtil 70 dage efter behandlingsophør.
- **Behandlingsophør:** Andel af patienter, som ophører behandlingen i studieperioden før planlagt, uanset årsagen til ophøret. Dette kan ses som udtryk for patienternes adhærens til behandlingen.

#### Medicinrådets vurdering af effektmål

Det internationale samarbejde *Hidrosadenitis Suppurativa Core Outcomes Set International Collaboration* (HISTORIC) har udarbejdet et *Core Outcome Set*, dvs. et sæt af effektmål, som bør indgå i kliniske studier vedr. behandling af HS [26]. Effektmålene er smerte, fysiske tegn (anatomisk lokation, overfladeareal, antal læsioner, antal inflammerede læsioner, antal abscesser, antal inflammerede noduli, antal sinustunneller, antal fistler), sygdomsspecifik livskvalitet (fysisk funktion, psykologisk funktion, psykosocial funktion, følelsesmæssigt velbefindende, arbejds- eller studieevne), overordnet vurdering (patientens og klinikerens), sygdomsprogression (frekvens og varighed af exacerbation, tid til forværring).

Data indsendt af ansøger er relevante, og de valgte måleredskaber er passende. Der savnes imidlertid data for andre relevante effektmål, hvoraf de væsentligste, som også er rapporteret i studierne, er:

- **Smerter:** Aftagende smerte kan være et af de første tegn på bedring, idet det afspejler aftagende dyb inflammation. Derfor medtages data for patientens oplevede smerte, defineret som andel, der oplever en forbedring på mindst 30 % på en numerisk rangskala fra 0-10 (NRS30). I studiet er spurgt til "værste smerte inden for 24 timer". Dette kan være misvisende, når der er tale om en sygdom, hvor smerterne varierer.
- **Tunneller:** Antal tunneller indgår som en del af HiSCR50, men har ikke stor vægt i den samlede score. Klinisk tillægges tunneller stor betydning som prognostisk faktor. Der er også fundet en association mellem drænerende tunneller og IL-17, som indikerer, at en IL-hæmmer vil være særligt effektiv til at reducere inflammation





[27]. Antal tunneller er derfor medtaget som effektmål. I protokollerne til SUNNY-studierne er anført, at der er stor inter-rater variabilitet i evalueringen af tunneller, som derfor kan være usikre at anvende alene.

- **Abscesser og noduli:** Den gennemsnitlige ændring i antal abscesser og noduli er medtaget for at have et mere fyldestgørende klinisk billede.

## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har foretaget metaanalyser (random effects) for henholdsvis secukinumab og adalimumab for at få et samlet estimat baseret på data fra de to kliniske studier for hvert lægemiddel. For secukinumab er det kun doseringen hver 4. uge, som er anvendt.

Estimater fra metaanalyserne for henholdsvis secukinumab og adalimumab er dernæst sammenlignet indirekte ved Buchers metode [28] for effektmålene HiSCR50, DLQI, alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør.

Ansøger har præsenteret to sammenligninger for behandlingsrespons (HiSCR50), hvor behandlingens længde for secukinumab er på henholdsvis 12 og 16 uger. Efter ansøgers ønske er data fra uge 12 holdt fortrolige. For adalimumab er behandlingens længde på 12 uger for begge sammenligninger.

For de øvrige effektmål er behandlingens længde på 12 og 16 uger for henholdsvis adalimumab og secukinumab.

Der er foretaget en narrativ sammenligning af sikkerhedsprofiler og langtidseffekt.

Der er ikke datagrundlag for sammenligning af subgrupper, da der kun er foretaget subgruppeanalyser i SUNNY-studierne. Ansøger har præsenteret disse med en bemærkning om, at der ikke var statistisk styrke til at drage konklusioner.

#### Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet accepterer ansøgers valg af analysemetoder.

Medicinerådet har lagt vægt på sammenligningen af HiSCR50, hvor både secukinumab og adalimumab blev vurderet ved uge 12.

Medicinerådet har, udover data indsendt af ansøger, valgt at inddrage narrative sammenligninger af smerter, antal tunneller, samt reduktion af antal noduli og abscesser.



## 2.4.2 Oversigt over effektestimater fra de kliniske studier

Effektestimater fra de kliniske studier fremgår af Tabel 4.

**Tabel 4. Effektestimater fra de kliniske studier, som indgår i vurderingen**

Effekt mål	SUNSHINE		SUNRISE		PIONEER I		PIONEER II	
	SEC	Placebo	SEC	Placebo	ADA	Placebo	ADA	Placebo
HiSCR50 (CI)	N=180	N=181	N=180	N=183				
16 uger	42 % (35;49)	34 % (27;41)	46 % (39;54)	31 % (25;38)				
HiSCR50 (CI)	N=180	N=181	N=180	N=183	N=150	N=151	N=163	N=163
12 uger	█	█	█	█	42 %	26 %	59 %	28 %
Livskvalitet DLQI respons (CI)	N=128	N=128	N=142	N=145	N=153	N=152	N=162	N=159
16 uger	48 % (40;57)	29 % (21;38)	47 % (39;56)	32 % (24;40)	51 %	34 %	49 %	34 %
Smerte, NRS30 (CI)	N=233*	N=230*			N=122	N=109	N=105	N=111
12 uger	35 %^	25 %^			28 %	25 %	46 %	21 %
Forskel i antal tunneller	N=167	N=165	N=170	N=169	N=153	N=151	N=163	N=162
12 uger	-0,3~	-0,2~	-0,9~	0~	-0,8	-0,3	-0,7	0,5
Forskel i antal noduli og abscesser	N=180	N=180	N=180	N=183	N=153	N=151	N=163	N=162
12 uger	-40 %^	-22 %^	-50 %^	-22 %^	-34 %	-15 %	-51 %	-20 %

CI, konfidensinterval

\* Data fra SUNRISE og SUNSHINE slået sammen.

~ Udregnet ved slutscore minus baselinescore.

^ Aflæst fra graf.



### Medicinerådets bemærkninger til effektestimater fra de kliniske studier

I SUNSHINE-studiet blev det primære effektmål (HiSCR50, uge 16) ikke opnået for doseringen hver 4. uge, det vil sige, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem secukinumab og placebo. En medvirkende faktor til dette kan være, at HS-sværhedsgraden var lavere i placebogruppen (28 % med svær HS) sammenlignet med secukinumabgruppen (35 % med svær HS) ved baseline. For de øvrige studier var fordelingen af patienter med svær HS ensartet i henholdsvis placebo- og interventionsgrupperne (se bilag 1, baselinekarakteristika).

Der er generelt høje responsrater i placebogrupperne. Der er således tilfredsstillende effekt for de 42-46 %, som får secukinumab, men også for de 31-34 %, som får placebo. Ved uge 16 i SUNNY-studierne er der 8-15 %-points forskel på HiSCR50 sammenlignet med secukinumab, mens forskellen til adalimumab ved uge 12 i PIONEER-studierne er 16-31 %-point. Der er også høje responsrater for andelen, som oplever en betydelig reduktion af smerter. Det samme gælder for andelen, som oplever en betydende forbedring af livskvalitet, selv om der her er større forskel mellem secukinumab og placebo.

Det høje placeborespons kan have flere årsager, herunder effekten af at deltage i et klinisk studie, hvor patienterne får ekstra opmærksomhed og bevidst eller ubevidst optimerer behandlingen af deres sygdom. Det kan især have betydning ved en sygdom som HS, der påvirkes af livsstilsfaktorer. Endelig kan det overvejes, om HiSCR i tilstrækkelig grad reflekterer det egentlige kliniske respons. HiSCR inkluderer fx ikke reduktion i suppurerende (som afsondrer pus) tunneller i forhold til baseline.

Samtidig behandling med antibiotika kunne også være en forklaring. Det blev dog kun anvendt hos 10-14 % af patienterne i SUNNY-studierne og 19 % i PIONEER II. Samtidig antibiotika var ikke tilladt i PIONEER I, som også har et højt placeborespons.

### 2.4.3 HS-respons

Af Tabel 5 fremgår resultaterne fra den indirekte sammenligning mellem estimater fra metaanalyserne af henholdsvis secukinumab og adalimumab.

Ansøger har fremsendt subgruppeanalyser, som ikke tyder på forskelle i respons afhængigt af dosering (hver 2. uge og hver 4. uge), vægt, alder, køn, samtidig brug af antibiotika eller tidligere biologisk behandling ved baseline.

**Tabel 5. Relativ forskel på secukinumab vs. adalimumab**

Effektmål	Relativ forskel (RR [95 % CI])
Behandlingsrespons, HiSCR50: Secukinumab uge 12 vs. adalimumab uge 12	0,90 [0,56; 1,45]
Behandlingsrespons, HiSCR50: Secukinumab uge 16 vs. adalimumab uge 12	0,72 [0,52; 1,01]



### HiSCR50

De sammenlignende analyser viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel på secukinumab og adalimumab vurderet ved klinisk respons (HiSCR50), men indikerer et lavere respons for secukinumab.

### Smerte (NRS30)

Effekten af secukinumab på smerte er slået sammen for SUNNY-studierne, hvor der er 35 %, som har opnået mindst 30 % forbedring mod 25 % i placebogrupperne.

Placeboresponsen er på samme niveau i PIONEER-studierne (21 og 28 %), hvor responsen på adalimumab adskiller sig med 28 % i PIONEER I og 46 % i PIONEER II. Denne forskel kan skyldes, at samtidig behandling med antibiotika var tilladt i SUNNY-studierne og i PIONEER II, men ikke i PIONEER I.

### Antal noduli, abscesser og tunneller

Reduktionen af antal tunneller varierer, men er nominelt større i de aktive behandlingsarme vs. placebo. Antal tunneller kan være svært at afgøre præcist, så der er en vis usikkerhed forbundet med data.

Reduktionen af antal noduli og abscesser er mellem 40 og 50 % for secukinumab og 34 og 51 % for adalimumab. Placeboresponsen er mellem 15 og 22 %.

### Medicinerådets vurdering af HS-respons

Medicinerådet vurderer, at secukinumab og adalimumab overordnet set har ensartet behandlingsrespons, både i forhold til andelen, som opnår mindst 50 % reduktion af hudsymptomer, samt reduktion af smerte og antal af hudlæsioner.

For sammenligningen af HiSCR50 mellem secukinumab uge 16 og adalimumab uge 12 er den øvre grænse for konfidensintervallet 1,01, og dermed er resultatet tæt på at være statistisk signifikant, hvor adalimumab er mere effektivt end secukinumab trods fire ugers ekstra behandling med secukinumab. Det kan indikere, at secukinumab for en del patienter vil være mindre effektivt end adalimumab, selv om den konklusion ikke kan drages på det foreliggende datagrundlag.

### 2.4.4 Livskvalitet (DLQI)

Af Tabel 6 fremgår resultaterne fra den indirekte sammenligning mellem estimer fra metaanalyserne af henholdsvis secukinumab og adalimumab.

Den sammenlignende analyse viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel på secukinumab og adalimumab, vurderet ved DLQI.

**Tabel 6. Relativ forskel på secukinumab vs. adalimumab**

Effekt mål	Relativ forskel (RR [95 % CI])
Livskvalitet, DLQI: Secukinumab uge 16 vs adalimumab uge 12	1,07 [0,80; 1,43]



### Medicinerådets vurdering af effekten på livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at effekten på livskvalitet er ensartet for secukinumab og adalimumab, hvor knap halvdelen af patienterne oplever en klinisk relevant forbedring af deres livskvalitet. Der er også et højt placeborespons, idet ca. en tredjedel oplever tilsvarende forbedring af livskvaliteten.

## 2.5 Sammenligning af sikkerhed

Uønskede hændelser blev registreret med *the Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA®) version 16.1 system organ classes and preferred terms*. Af Tabel 7 fremgår sikkerhedsdata rapporteret i de kliniske studier, som indgår i vurderingen.

**Tabel 7. Sikkerhedsdata fra de kliniske studier, som indgår i vurderingen**

SUNSHINE		SUNRISE		PIONEER I		PIONEER II	
16 uger				12 uger			
SEC n=180	Placebo n=180	SEC n=180	Placebo n=183	ADA n=153	Placebo n=152	ADA n=163	Placebo n=163
Andel patienter med mindst en uønsket hændelse, n (%)							
118 (66)	120 (67)	114 (63)	116 (63)	77 (50)	89 (59)	93 (57)	103 (63)
Andel patienter med mindst en alvorlig uønsket hændelse, n (%)							
3 (2)	6 (3)	3 (3)	5 (3)	2 (1)	2 (1)	3 (2)	6 (4)
Behandlingsophør, alle årsager (andel patienter), n (%)							
11 (6)	8 (4)	11 (6)	16 (9)	7 (5)	8 (5)	8 (5)	12 (7)
Behandlingsophør pga. uønsket hændelse (andel patienter), n (%)							
0	1 (1)	4 (2)	4 (2)	0	2 (1)	4 (3)	6 (3)

### Secukinumab

Ifølge EMAs produktresumé for secukinumab er de hyppigst rapporterede bivirkninger øvre luftvejsinfektion (hyppigst forkølelse og allergisk rhinitis). Desuden er mild grad af neutropeni rapporteret samt alvorlige infektioner.

I SUNNY-studierne var der to dødsfald i studieperioden, henholdsvis 21 og 79 dage efter sidste administration af secukinumab (hver 4. uge). Den ene patient, som var kendt med aortastenose, fik hjerteinfarkt. Den anden patient døde af akut øvre gastrointestinal blødning. Patienten havde inflammatorisk tarmsygdom, hvilket er en absolut kontraindikation til secukinumab.



Under behandlingsperioden med secukinumab, var der fem alvorlige uønskede hændelser, som blev mistænkt at være relateret til behandlingen: selvmordsforsøg, urinvejsinfektion, colitis ulcerosa (alle i gruppen med dosering hver 2. uge) og inflammatorisk tarmsygdom (dosering hver 4. uge). I placebogruppen blev et tilfælde af forværring af HS rapporteret som alvorlig uønsket hændelse.

### Adalimumab

Ifølge EMAs produktresumé for adalimumab er de hyppigst rapporterede uønskede hændelser: infektioner (fx forkølelse, øvre luftvejsinfektion, bihulebetændelse), reaktioner på injektionsstedet (rødme, kløe, blodansamling, smerte eller hævelse), hovedpine og muskelsmerter. Desuden er en række alvorlige uønskede hændelser rapporteret ved behandling med adalimumab.

For PIONEER-studierne er det ikke angivet, om de uønskede hændelser vurderes at være relateret til behandlingen. I PIONEER I var der ingen dødsfald. I PIONEER II var der et dødsfald i studieperioden, 42 dage efter sidste administration af adalimumab. Årsagen var hjertestop hos en mand på 35 år, kendt med diabetes, rygning og familær disposition for hjertekarsygdom.

Ifølge EMAs produktresumé for adalimumab er der rapporteret alvorlige uønskede hændelser ved adalimumab, herunder fatale og livstruende infektioner (fx blodforgiftning, opportunistiske infektioner og tuberkulose), reaktivering af hepatitis B virus, maligniteter (inkl. leukæmi, lymfom og T-celle lymfom), alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune hændelser. De uønskede hændelser inkluderer sjældne tilfælde af pancytopeni (fald i alle 3 typer blodceller), aplastisk anæmi, demyelinisering (central og perifer), lupus, lupus-relaterede tilstande og Stevens-Johnson syndrom.

### 2.5.1 Sammenligning mellem secukinumab og adalimumab

Af Tabel 7 fremgår den relative risiko for alvorlige uønskede hændelser samt for behandlingsophør ved secukinumab efter 16 uger vs. adalimumab efter 12 uger. Der var ikke statistisk signifikant forskel på hverken alvorlige uønskede hændelser eller behandlingsophør.

**Tabel 8. Relativ forskel på secukinumab vs. adalimumab**

Effektmål	Relativ forskel (RR [95 % CI])
Alvorlige uønskede hændelser: Secukinumab uge 16 vs. adalimumab uge 12	1,34 [0,32; 5,58]
Behandlingsophør: Secukinumab uge 16 vs. adalimumab uge 12	1,11 [0,44; 2,81]

### Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Da adalimumab har været markedsført siden 2003 har det et større datagrundlag for uønskede hændelser sammenlignet med secukinumab, som kom på markedet i 2015. Begge lægemidler er dog anvendt bredt og til forskellige indikationer, så datagrundlaget vurderes at være tilstrækkeligt.



Der er relativt få patienter i SUNNY- og PIONEER-studierne, som oplever alvorlige uønskede hændelser, 2-3 % ved secukinumab og 1-2 % ved adalimumab. Uønskede hændelser er meget hyppige, men i alle studierne er der stort set lige så mange uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør i placebogrupeperne som i interventionsgrupperne. Dette kan skyldes, at patienter med HS er stærkt generet af deres symptomer og for manges vedkommende også af komorbiditet (herunder metabolisk syndrom) eller psykosociale udfordringer.

Medicinerådet vurderer, at både secukinumab og adalimumab indebærer en vis risiko for uønskede hændelser, herunder alvorlige, men at der ikke er grundlag for at konkludere, om det ene lægemiddel er mere sikkert end det andet.

## 2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er følgende væsentlige usikkerheder i datagrundlaget:

- Sammenligningen mellem secukinumab og adalimumab er indirekte via den fælles komparator placebo.
- Der er forskelle mellem studierne, som potentielt kan påvirke sammenligningen, men det er ikke åbenlyst, i hvor høj grad dette er tilfældet og i hvilken retning.

Medicinerådet vurderer overordnet, at studierne er tilstrækkeligt sammenlignelige, og at resultaterne for effekt og sikkerhed også vil være gældende for patienter i dansk klinisk praksis.

# 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsanalyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger ved behandling med secukinumab sammenlignet med adalimumab til patienter med aktiv moderat til svær HS. Der udføres en omkostningsanalyse, da Medicinerådet, jævnfør afsnit 2.4 og 2.5, vurderer, at secukinumab og adalimumab er ligestillede med hensyn til effekt og sikkerhed.

Den overordnede tilgang for Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse af secukinumab differentierer fra ansøgers tilgang, da Medicinerådet ikke mener, det er relevant at inddrage flere linjers behandling i analysen. Dette skyldes, at adalimumab og secukinumab grundet sammenlignelig effekt og bivirkningsprofil vil kunne benyttes i vilkårlig rækkefølge hos behandlings-naive og -erfarne patienter. Der foregår, jævnfør afsnit 1.4, off-label brug af en række biologiske lægemidler i dansk klinisk praksis grundet det begrænsede antal biologiske behandlingsmuligheder og den relativt korte behandlingstid for adalimumab. Disse øvrige biologiske lægemidler er dog ikke inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse.



### 3.1 Analyseperspektiv

Jævnfør Medicinrådets Metodevejledning anvender ansøger et begrænset samfundsperspektiv. Ansøger har valgt en tidshorizont på 18 måneder, da denne tidshorizont er anvendt i Medicinrådets tidligere vurderinger af biologiske lægemidler til andre kroniske inflammatoriske sygdomme. Ansøger benytter en diskonteringsrate på 3,5 % per år for omkostninger, som falder efter 1. år.

#### **Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv**

Medicinrådet vurderer, at en tidshorizont på 18 måneder ikke er relevant ved behandling af HS-patienter med biologiske lægemidler, da register-studiet af H.C. Ring et al., jævnfør afsnit 1.4, viser, at disse patienter typisk er i behandling i kortere tid. Den mediane behandlingslængde er 33 uger for behandlings-naive og -erfarne i studiet af H.C. Ring et al. [29]. Den opdaterede opgørelse i studiet viser, at ca. 20 % af danske patienter fortsætter på den samme biologiske behandling efter to år [13]. På baggrund af disse data anvender Medicinrådet en gennemsnitlig behandlingslængde på 1 år. Da en gennemsnitlig behandlingslængde ikke fremgår af det danske studie, er denne behandlingslængde usikker, dog har det lille betydning for den samlede vurdering af lægemidlet, da der er tale om en simpel omkostningsanalyse, hvor de inkrementelle omkostninger ændres lineært over tid. Grundet den korte tidshorizont er diskontering ikke relevant at anvende.

### 3.2 Model

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse, som bygger på en Markov-model med stadierne "primær behandling" og "efterfølgende behandling". Ansøger benytter data fra studiet af H.C Ring et al. til at modellere den samlede behandlingslængde i de to stadier i hver behandlingsarm.

I dette studie blev behandlingsvarighed hos 241 danske patienter i perioden 2005-2018 opgjort [14]. Studiet inkluderede bl.a. behandling med adalimumab, infliximab, ustekinumab og etanercept. Da behandlingslængden for etanercept var markant kortere end for de øvrige lægemidler, har ansøger ikke inkluderet dette lægemiddel i den sundhedsøkonomiske model.

#### **Medicinrådets vurdering af model**

Medicinrådet vurderer, at det ikke er meningsfuldt at medtage efterfølgende behandling i hovedanalysen, da adalimumab og secukinumab, jævnfør afsnit 3, kan benyttes i vilkårlig rækkefølge hos behandlings-naive og -erfarne patienter. Derfor præsenterer Medicinrådet i stedet en mere simpel omkostningsanalyse, som ikke inkluderer efterfølgende behandling, og hvor en gennemsnitlige behandlingslængde på 1 år anvendes for både secukinumab og adalimumab.





### 3.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet kun lægemiddelomkostninger. Dette skyldes, at de øvrige omkostninger forventes at være sammenlignelige for secukinumab og adalimumab, herunder at begge lægemidler forventes at kunne selvadministreres af patienterne efter oplæring.

Omkostninger, som ansøger har inkluderet, men som Medicinrådet har ekskluderet grundet det overordnede skift af tilgang til modellen, jævnfør afsnit 3, kan ses i ansøgers ansøgning. Dette inkluderer patienttid og administrationsomkostninger samt omkostninger til efterfølgende behandling.

#### 3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jævnfør Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt en dose på 300 mg secukinumab s.c. hver 4. uge efter en induktionsperiode, hvor patienter modtager 300 mg ugentligt i de første fem uger. Adalimumab administreres som 40 mg s.c. ugentligt, efter en induktionsperiode med 160 mg i første uge, 80 mg i uge tre og herefter 40 mg ugentligt fra uge 5. Doserne stemmer overens med de respektive produktresuméer.

Ansøger inkluderer ikke lægemiddelpild forbundet med administration af de inkluderede biologiske lægemidler, idet dosis, styrke og pakningsstørrelse forventes at stemme overens med forbruget.

#### Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger. Dog forventer Medicinrådet, at ca. 10 % af patienter, som behandles med secukinumab, opjusteres til 300 mg. hver 2. uge, på baggrund af erfaring fra klinisk praksis, som blandt andet indikerer, at HS er svært at behandle sammenlignet med moderat til svær plaque psoriasis, og at patienter med HS typisk har højere kropsvægt. I forlængelse heraf forventer Medicinrådet ligeledes, at ca. 10 % af patienter som behandles med adalimumab opjusteres til 80 mg s.c. ugentligt. Medicinrådet inkluderer dette i sin beregning af lægemiddelomkostninger for secukinumab og adalimumab.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 6.

**Tabel 9. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (december, 2023)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Secukinumab	300 mg	1	■	Amgros
Adalimumab	40 mg	2	■	Amgros



### 3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 7.

**Tabel 10. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Modelopbygning	Primær behandling og efterfølgende behandling	Udelukkende primær behandling	Afsnit 3.2
Behandlingslængde	Median behandlingslængde fra H. C. Ring et al.	1-års behandling	Afsnit 3.2
Inkluderede omkostninger	Omkostninger til lægemidler, patienttid, administration samt efterfølgende behandling	Omkostninger til lægemidler	Afsnit 3.3

### 3.5 Resultater

#### 3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet vurderer, at behandling med secukinumab sammenlignet med adalimumab til patienter med aktiv moderat til svær hidrosadenitis suppurativa medfører inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK over en 1-årig tidshorisont. Regnes analysen med AIP ses inkrementelle omkostninger på ca. -2.500 DKK.

**Tabel 11. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, DKK**

	Secukinumab	Adalimumab	Forskel
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Ansøger præsenterer et scenarie som sammenligner 1. og 2. linjebehandling med 2. og 3. linjebehandling. Medicinrådet vurderer, at dette ikke er meningsfuldt, og finder på baggrund af analysens meget begrænsede omfang ikke behov for at udføre følsomhedsanalyser.



## 4. Budgetkonsekvenser

Medicinrådet undlader at præsentere budgetkonsekvenser, da secukinumab og adalimumab er omfattet af et eksisterende halvårligt udbud fra Amgros. Lægemiddelpriserne vil ændre sig ved hvert udbud, hvorfor det ikke er muligt at give et retvisende estimat for budgetkonsekvenserne.

Medicinrådet er dog opmærksomme på, at der, jævnfør afsnit 1.2, potentielt er rigtig mange patienter, som for nuværende er ubehandlede på trods af, at de har moderat til svær sygdom og vil være relevante kandidater til biologisk behandling. Der forventes en jævn stigning i antallet af patienter, som er i behandling med biologiske lægemidler over de næste år, jævnfør stigningen fra i alt 241 til 452 patienter fra slut 2018 til slut 2021. Denne stigning vil ikke være afhængig af, hvorvidt secukinumab anbefales af Medicinrådet.

## 5. Diskussion

Secukinumab er undersøgt i to randomiserede placebo-kontrollerede kliniske studier med patienter med moderat til svær HS. Der var en klinisk effekt af behandlingen, hvor 40-50 % fik reduceret deres hudlæsioner med mindst 50 % efter 12-16 uger. Effekten blev også afspejlet i de patientrapporterede effektmål, hvor smerterne blev reduceret med mindst 30 % hos 35 % efter 12 uger, og livskvaliteten blev betydeligt forbedret hos knap halvdelen af patienterne.

Det eneste andet biologiske lægemiddel, der er godkendt til HS i Danmark, er adalimumab. I de to randomiserede placebo-kontrollerede kliniske studier, hvor patienter med moderat til svær HS har fået behandlingen, ligger effekten på nogenlunde samme niveau som secukinumab.

Der er et højt placeborespons på tværs af effektmål, både i studierne vedr. secukinumab og adalimumab, hvilket delvist kan skyldes effekten af at deltage i et klinisk studie, hvor patienterne får ekstra opmærksomhed og bevidst eller ubevidst optimerer behandlingen af deres sygdom. Det kan især have betydning ved en sygdom som HS, der påvirkes af livsstilsfaktorer.

Både secukinumab og adalimumab indebærer en risiko for uønskede hændelser, som kan være alvorlige. Der er sket få dødsfald i de kliniske studier, som alle forekom i opfølgingsperioden efter behandlingsophør, og alle blev forklaret ved eksisterende komorbiditeter.

Der er visse usikkerheder ved sammenligningen mellem secukinumab og adalimumab. Der er tale om en indirekte sammenligning af studier, som er foregået med 8 års mellemrum, i en periode hvor den øvrige behandling for HS har ændret sig. Studiepopulationerne adskiller sig i forhold til HS-sværhedsgrad, andel rygere samt kropsvægt, hvilket kan have betydning for behandlingsresponsen.



På baggrund af effekt og sikkerhed, og i betragtning af usikkerhederne ved sammenligningen, vurderer Medicinrådet, at secukinumab og adalimumab er ligeværdige behandlingsalternativer.

Den store usikkerhed omkring patientantal og antallet af ubehandlede patienter, som potentielt vil være kandidater til behandling med biologiske lægemidler samt off-label anvendelse af biologiske lægemidler, gør, at budgetkonsekvenserne er svære at estimere.



## 6. Referencer

1. Jemec GBE. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2012;366(2):158–64.
2. Jemec GB. The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol*. 1988;119(3):345–50.
3. Saunte DML, Dufour DN, Kofoed K, Rasmussen MK, Thomsen SF. Guidelines vedr. behandling af hidrosadenitis. Udarbejdet for Dansk Dermatologisk Selskab. 2020 jun.
4. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1546–9.
5. Deckers IE, Kimball AB. The Handicap of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):17–22.
6. Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, Gulliver W, Horváth B, Hughes R, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization – systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. Bd. 33, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. s. 19–31.
7. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. Bd. 29, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2015. s. 619–44.
8. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):97–103.
9. Ring HC, Saunte M, Riis PT, Thorlacius L, Esmann S, Jemec G. Diagnostik og behandling af hidrosadenitis suppurativa.
10. Ring HC, Yao Y, Maul JT, Ingram JR, Frew JW, Thorsen J, et al. The road to biologics in patients with hidradenitis suppurativa: a nationwide drug utilization study\*. *British Journal of Dermatology*. 2022;187(4):523–30.
11. Ring HC, Thorsen J, Kirby B, Ingram JR, Rosenø NAL, Holgersen N, et al. Long-term drug survival of adalimumab, infliximab, secukinumab and ustekinumab in hidradenitis suppurativa: A Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2024;
12. CHMP. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.
13. Christian Ring H, Thorsen J, Kirby B, Ingram JR, Aviaaja Lippert N, Holgersen N, et al. Long-term drug survival of adalimumab, infliximab, secukinumab and 1



- ustekinumab in hidradenitis suppurativa: A Danish nationwide cohort study 2 3. 2024; Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/bjd/advance-article/doi/10.1093/bjd/ljae042/7596608>
14. Ring HC, Maul J-T, Yao Y, Wu JJ, Thyssen JP, Thomsen SF, et al. Drug Survival of Biologics in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2022;158(2):184.
  15. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1401–9.
  16. Ring HC, Thorsen J, Kirby B, Ingram JR, Rosenø NAL, Holgersen N, et al. Long-term drug survival of adalimumab, infliximab, secukinumab and ustekinumab in hidradenitis suppurativa: A Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol.* 2024;
  17. CHMP. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.
  18. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis. 2021.
  19. Medicinrådet. Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for anvendelse af biologisk behandling af psoriasisartrit. 2022.
  20. Saunte DML, Dufour DN, Kofoed K, Rasmussen MK, Thomsen SF. Guidelines vedr. behandling af hidrosadenitis. Udarbejdet for Dansk Dermatologisk Selskab. 2020 jun.
  21. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, Reguiai Z, Gottlieb AB, Bechara FG, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet.* 2023;401:747–61.
  22. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med.* 2016;375(5):422–34.
  23. Vinding GR, Miller IM, Zarchi K, Ibler KS, Ellervik C, Jemec GBE. The prevalence of inverse recurrent suppuration: a population-based study of possible hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):884–9.
  24. Ring HC, Yao Y, Maul JT, Ingram JR, Frew JW, Thorsen J, et al. The road to biologics in patients with hidradenitis suppurativa: a nationwide drug utilization study\*. *British Journal of Dermatology.* 2022;187(4):523–30.
  25. Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis



Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1434–42.

26. Thorlacius L, Garg A, Ingram JR, Villumsen B, Theut Riis P, Gottlieb AB, et al. Towards global consensus on core outcomes for hidradenitis suppurativa research: an update from the HISTORIC consensus meetings I and II. I: *British Journal of Dermatology.* Blackwell Publishing Ltd; 2018. s. 715–21.
27. Navrazhina K, Frew JW, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Garcet S, Krueger JG. Epithelialized tunnels are a source of inflammation in hidradenitis suppurativa. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(6):2213–24.
28. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683–91.
29. Christian Ring H, Thorsen J, Kirby B, Ingram JR, Aviaaja Lippert N, Holgersen N, et al. Long-term drug survival of adalimumab, infliximab, secukinumab and ustekinumab in hidradenitis suppurativa: A Danish nationwide cohort study 2 3. 2024; Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/bjd/advance-article/doi/10.1093/bjd/ljae042/7596608>



## 7. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

\*Medlemmet har ikke deltaget i vurderingen af secukinumab til hidrosadenitis suppurativa

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem	
Formand	Indstillet af
Lars Nielsen <i>Konsulent</i>	Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
Stine Maria Andersen* <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Charlotte Gotthard Mørtz* (næstformand) <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark og Dansk Dermatologisk Selskab
<i>Deltager ikke</i>	Region Sjælland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Cathrine Nørgaard Peulicke <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Rasmus Huan Olsen <i>Afdelingslæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Kristian Fredløv Mose* <i>Afdelingslæge</i>	Inviteret af formanden
Hans Christian Ring <i>Læge</i>	Inviteret af formanden
Bente Villumsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Inviteret af formanden





## 8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20. marts 2024	Godkendt af Medicinrådet.

---



# 9. Bilag

## Bilag 1: Baselinekarakteristika

Baseline characteristics of patients in the trials included in the indirect treatment comparison [21,22]

	SUNSHINE		SUNRISE		PIONEER I		PIONEER II	
	SEC Q4W	PLA	SEC Q4W	PLA	ADA Q1W	PLA	ADA Q1W	PLA
	n=180	n=180	n=180	n=183	n=153	n=154	n=163	n=163
Age, mean (SD)	35.7 (11.71)	35.5 (10.75)	35.5 (11.41)	36.2 (11.25)	36.2 (10.83)	37.8 (11.33)	34.9 (9.96)	36.1 (12.18)
Gender, n (%)								
Female	100 (55.6)	102 (56.7)	103 (57.2)	105 (57.4)	91 (59.5)	105 (68.2)	108 (66.3)	113 (69.3)
Male	80 (44.4)	78 (43.3)	77 (42.8)	78 (42.6)	62 (40.5)	49 (31.8)	55 (33.7)	50 (30.7)
Race, n (%)								
White	146 (81.1)	139 (77.2)	139 (77.2)	143 (78.1)	116 (75.8)	118 (76.6)	143 (87.7)	130 (79.8)
Black or African American	10 (5.6)	12 (6.7)	19 (10.6)	12 (6.6)	33 (21.6)	29 (18.8)	9 (5.5)	20 (12.3)
Asian*	23 (12.8)	24 (13.3)	16 (8.9)	19 (10.4)	-	-	-	-
Other	1 (0.6)	5 (2.8)	6 (3.4)	9 (4.9)	4 (2.6)	7 (4.5)	11 (6.7)	13 (8.0)
Body weight, kg								
Mean (SD)	95.43 (25.894)	92.88 (22.098)	93.13 (22.271)	90.96 (22.020)	97.1 (24.9)	99.3 (25.13)	90.2 (21.74)	95.7 (25.87)
BMI								
Mean (SD)	32.78 (7.897)	31.97 (7.053)	31.98 (7.478)	31.42 (7.382)	33.0 (7.62)	34.5 (7.94)	31.3 (7.41)	32.9 (7.94)
Smoking, n (%)								



	SUNSHINE		SUNRISE		PIONEER I		PIONEER II	
	SEC Q4W	PLA	SEC Q4W	PLA	ADA Q1W	PLA	ADA Q1W	PLA
	n=180	n=180	n=180	n=183	n=153	n=154	n=163	n=163
Current smoker	96 (53.3)	101 (56.1)	90 (50.0)	106 (57.9)	81 (52.9)	92 (59.7)	105 (64.4)	109 (67.3)
Disease duration, years								
Mean (SD)	6.6 (6.73)	7.5 (7.0)	8.2 (8.42)	7.0 (6.65)				
Median (range)					8.8 (1.1–40.4)	9.4 (1.0–43.0)	9.0 (1.0–43.5)	9.9 (1.2–68.5)
Hurley stage, n (%)								
I	10 (5.6)	8 (4.4)	6 (3.3)	3 (1.6)				
II	107 (59.4)	121 (67.2)	106 (58.9)	110 (60.1)	80 (52.3)	81 (52.6)	86 (52.8)	89 (54.6)
III	63 (35.0)	51 (28.3)	68 (37.8)	70 (38.3)	73 (47.4)	73 (47.4)	77 (47.2)	74 (45.4)
Lesions count								
AN count, mean (SD)	12.6 (8.38)	12.8 (8.15)	13.3 (8.77)	12.8 (8.45)	14.3 (11.92)	14.4 (14.8)	10.7 (8.1)	11.9 (11.02)
Abscesses, mean (SD)	2.7 (3.96)	2.7 (3.76)	2.9 (4.13)	3.2 (4.96)	2.8 (3.47)	2.7 (3.69)	2.0 (2.6)	2.4 (3.34)
Draining fistulas, mean (SD)	2.5 (3.52)	2.4 (3.76)	2.5 (3.5)	2.6 (3.24)	4.6 (5.2)	3.8 (4.4)	3.0 (4.11)	3.7 (5.2)
Inflammatory nodules, mean (SD)	9.9 (7.6)	10.1 (6.99)	10.4 (7.60)	9.6 (6.77)	11.5 (10.92)	11.6 (13.85)	8.6 (6.92)	9.4 (9.6)
DLQI, mean (SD)	13.4 (6.15)	13.8 (7.17)	14.6 (7.21)	14.5 (6.92)	16.3 (6.6)	16.0 (7.1)	14.1 (7.7)	14.9 (7.3)
Treatments, n (%)								



	SUNSHINE		SUNRISE		PIONEER I		PIONEER II	
	SEC Q4W	PLA	SEC Q4W	PLA	ADA Q1W	PLA	ADA Q1W	PLA
	n=180	n=180	n=180	n=183	n=153	n=154	n=163	n=163
Prior surgery	73 (40.6)	72 (40.0)	70 (38.9)	78 (42.6)	21 (13.7)	13 (8.4)	27 (16.6)	18 (11.0)
Prior systemic biologics	39 (21.7)	46 (25.6)	42 (23.3)	48 (26.2)	-	-	-	-
Prior systemic antibiotics	149 (82.8)	150 (83.3)	152 (84.4)	151 (82.5)	71 (46.4)	63 (40.1)	82 (50.3)	76 (46.6)
Concomitant antibiotic therapy	25 (14)	18 (10)	21 (12)	19 (10)	Not allowed		19%	

SEC: Secukinumab, PLA: Placebo, ADA: Adalimumab. Q1W: drug given every week, Q4W: drug given every 4 weeks. AN: Abscesses and nodules. \* In the adalimumab studies, "Asian" included in "Other".

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)