

Décision n°2022.0147/DC/SEM du 28 avril 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'accès précoce de la spécialité BIMZELX

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 28 avril 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité BIMZELX ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire UCB PHARMA SA pour la spécialité BIMZELX, reçue le 23 décembre 2021 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 11 février 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 15 février 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 17 février 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 20 avril 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **BIMZELX**, dans l'indication « Traitement du psoriasis en plaques sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en impasse thérapeutique et présentant un retentissement psychosocial important. Impasse thérapeutique : en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec à tous les mécanismes d'action des traitements systémiques non biologiques et biologiques (antiTNF α , anti-IL17, anti-IL23 et anti-IL 12 & 23).

Patients traités par bimélizumab ayant complété la phase d'extension de l'étude BE RADIANT et dont le besoin ne peut être couvert autrement ».

ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire UCB PHARMA SA a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande est une maladie grave, rare et invalidante puisqu'elle vise des patients avec une maladie sévère ayant un fort retentissement psycho-social, en impasse thérapeutique. La population en impasse thérapeutique est estimée à environ 150 patients sur tout le territoire français.
- Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où il existe de nombreux traitements systémiques biologiques et non biologiques qui peuvent être utilisés dans le cadre d'une stratégie de traitement rotationnelle.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car le plan de développement clinique n'est pas adapté. Aucune étude n'a été réalisée ou n'est prévue dans la sous-population très particulière de patients visée par la demande. De plus, le bimekizumab a démontré sa supériorité par rapport au sécukinumab mais n'a pas été comparé aux anti-interleukines les plus récents, notamment les deux anti-IL-23, guselkumab et risankizumab, qui ont également démontré leur supériorité par rapport au sécukinumab.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée est donc refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 28 avril 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

bimekizumab

BIMZELX 160 mg,

solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli

Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication disposant d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 20 avril 2022

- Psoriasis en plaques
- Secteur : ville et hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

- Traitement du psoriasis en plaques sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en impasse thérapeutique et présentant un retentissement psychosocial important. Impasse thérapeutique : en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec à tous les mécanismes d'action des traitements systémiques non biologiques et biologiques (anti-TNF α , anti-IL17, anti-IL23 et anti-IL 12 & 23).
- Patients traités par bimekizumab ayant complété la phase d'extension de l'étude BE RADIANT et dont le besoin ne peut être couvert autrement.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication(s)	4
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	6
4.3	Mise en œuvre du traitement	13
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	13
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	14
5.	Conclusions de la Commission	18
6.	Recommandation de la Commission	19
7.	Informations administratives et réglementaires	19
8.	LISTE DES ANNEXES	20

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de BIMZELX 160 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, dans les indications :

- « Traitement du psoriasis en plaques sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, **en impasse thérapeutique et présentant un retentissement psychosocial important**.
Impasse thérapeutique : en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec à tous les mécanismes d'action des traitements systémiques non biologiques et biologiques (anti-TNF α , anti-IL17, anti-IL23 et anti-IL 12 & 23).
- Patients traités par bimekizumab ayant complété la phase d'extension de l'étude BE RADIANT et dont le besoin ne peut être couvert autrement. »,

en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

BIMZELX (bimekizumab) a obtenu une AMM le 20 août 2021 (procédure européenne centralisée) dans une indication plus large : « **Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique** ».

Le bimekizumab a une activité inhibitrice des interleukines IL-17A et IL-17F, deux médiateurs de l'inflammation dans le psoriasis en plaques, qui partagent le même récepteur, tout en ayant des rôles différents dans les mécanismes de l'inflammation^{1,2}.

A ce jour, seul un patient a bénéficié de BIMZELX dans le cadre d'un accès compassionnel.

Rappel de l'évaluation de droit commun par la Commission (avis du 09/02/2022)

Dans son avis du **9 février 2022**, la Commission de la Transparence a rendu pour BIMZELX (bimekizumab) un **avis favorable au remboursement dans une indication restreinte par rapport à l'AMM** : traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, uniquement dans les formes chroniques sévères définies par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Le service médical rendu (SMR) a été considéré comme important dans cette indication et insuffisant dans les autres formes.

La Commission a considéré que, dans cette population, l'amélioration du service médical rendu était mineure **(ASMR IV) par rapport à COSENTYX (sécukinumab)** compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du bimekizumab (anti-IL17A et anti-IL17F) par rapport au sécukinumab (anti-IL17A), avec une quantité d'effet cliniquement pertinente sur un critère de jugement exigeant, la réponse PASI 100 à la semaine 16 (critère de jugement principal : 62,0 % avec le bimekizumab Q4W versus 48,9 %, $p < 0,001$) et à la semaine 48 (critère de jugement secondaire hiérarchisé : 73,5 % et 66,0 % avec le bimekizumab Q4W et Q8W versus 48,3 %, $p < 0,001$) ;
- de la démonstration de la supériorité du bimekizumab par rapport à :
 - l'ustekinumab (anti-IL12 et 23) en termes de réponses PASI 90 et IGA 0 ou 1 aux semaines 16 et 52 et,

¹ Wright, J. F. et al. The Human IL-17F/IL-17A Heterodimeric Cytokine Signals through the IL-17RA/IL-17RC Receptor Complex. J. Immunol 2008;181:2799–2805.

² Jin, W. & Dong, C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. Emerg. Microbes Infect. 2013;2 :e60. Doi : 10.1038/emi.2013.58

- l'adalimumab (anti-TNF) notamment en termes de réponses PASI 90, PASI 100 et IGA 0 ou 1 aux semaines 16 et 24 ;
- d'un profil de tolérance marqué principalement par des infections (rhinopharyngite et infections fongiques telles que la candidose buccale), des céphalées et des réactions au site d'injection ;

Mais prenant en compte :

- l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie, or celle-ci est particulièrement impactée dans cette maladie ;
- les incertitudes sur l'efficacité (au-delà d'un an) et la tolérance à long terme (au-delà de deux ans).

2. Indication(s)

➔ Indication(s) concernée(s) par la demande d'autorisation d'accès précoce

- « Traitement du psoriasis en plaques sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, **en impasse thérapeutique et présentant un retentissement psychosocial important.**
Impasse thérapeutique : en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec à tous les mécanismes d'action des traitements systémiques non biologiques et biologiques (anti-TNF α , anti-IL17, anti-IL23 et anti-IL 12 & 23).
- Patients traités par bimekizumab ayant complété la phase d'extension de l'étude BE RADIANT et dont le besoin ne peut être couvert autrement. »

Ces indications sont restreintes par rapport à l'indication de l'AMM : « Traitement du psoriasis en plaques sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique ».

➔ Autre(s) indication(s) ayant l'AMM non concernée(s) par la demande d'autorisation d'accès précoce

Sans objet.

3. Posologie et mode d'administration

« La dose recommandée pour les patients adultes atteints de psoriasis en plaques est de 320 mg (administrée sous forme de 2 injections sous-cutanées de 160 mg chacune) aux semaines 0, 4, 8, 12, 16 et toutes les 8 semaines par la suite. »

L'arrêt du traitement devra être envisagé chez les patients ne présentant aucune amélioration après 16 semaines de traitement.

Cf. RCP pour plus de détails.

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le psoriasis en plaques est la conséquence d'un renouvellement accéléré des cellules de l'épiderme lié à un dérèglement du système immunitaire, accompagné d'une réaction inflammatoire. Il se traduit par l'apparition de plaques rouges souvent irritantes, et d'une accumulation de squames qui peuvent se situer sur tout le corps (le plus souvent les bras, le torse, les genoux, la plante des pieds, la paume des mains, les ongles, le visage, le cuir chevelu). Les facteurs d'environnement peuvent jouer le rôle

de facteurs déclenchants ou aggravants, mais ne sont pas responsables du psoriasis (ex : stress, traumatismes cutanés, saisons froides, certains médicaments ...). L'évolution se fait par poussées qui durent de quelques semaines à plusieurs mois. La fréquence de ces poussées est très variable d'un patient à l'autre mais aussi parfois chez un même patient tout au long de sa vie. Les poussées de psoriasis ne sont pas toujours prévisibles.

Du fait des symptômes occasionnés, notamment des démangeaisons et des douleurs, des complications et de son aspect inesthétique, le psoriasis retentit fortement sur la qualité de vie des malades à la fois sur le plan physique, psychologique (mauvaise image de soi), social (repli sur soi, vie sociale et sentimentale altérée) et professionnel (absentéisme, réduction de la capacité au travail) pouvant conduire, dans les formes modérées à sévères, à une dépression voire un suicide. Ce retentissement est comparable à celui du cancer ou du diabète^{3,4}.

Les principales complications sont cutanées (érythrodermies, psoriasis pustuleux) et articulaires (atteinte périphérique ou axiale). Les formes sévères peuvent aussi être associées à des troubles cardiovasculaires et des cancers cutanés⁵.

Ces atteintes sont corroborées par une association de patients consacrée aux malades du psoriasis.

Le psoriasis (toutes formes confondues) touche 4,42 % de la population française⁶ soit 2,29 millions de personnes adultes et 80 % des psoriasis correspondent à un psoriasis en plaques. Il est estimé que les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec à au moins 2 traitements systémiques non biologiques et ayant une surface étendue et un fort retentissement psycho-social représentent moins de 14 000 patients [Cf. avis de la Commission de la Transparence de BIMZELX (bimekizumab) du 9 février 2022]. Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la population des patients en impasse thérapeutique.

Le laboratoire UCB a mené une enquête auprès des centres hospitalo-universitaires impliqués dans la prise en charge du psoriasis en interrogeant des experts PU-PH confrontés à des patients, en impasse thérapeutique, avec un retentissement psychosocial important, malgré un arsenal de biothérapies conséquent. Cette recherche a été basée sur la gestion de la stratégie rotationnelle des biothérapies et en prenant en compte pour le couple médecin/patient de la possibilité d'avoir recours à une nouvelle thérapeutique telle que le bimekizumab (seul anti-IL17 inhibant sélectivement et spécifiquement à la fois l'IL17 A et F).

Le laboratoire a eu des réponses allant de 1 à 10 patients par service de dermatologie de CHU. En conséquence, sur la base à la fois du faible niveau de connaissance en la matière, de la stratégie thérapeutique rotationnelle mise en œuvre en pratique, et de la consultation d'experts, la population en impasse thérapeutique est estimée à environ 150 patients sur tout le territoire français. A cela s'ajoute 5 patients de l'étude BE RADIANT, répondants au bimekizumab et qui souhaitent poursuivre leur traitement.

A ce jour, seul un patient a bénéficié d'un accès compassionnel.

Il convient de noter qu'il existe de nombreux traitements systémiques, notamment d'autres traitements systémiques biologiques ayant un niveau d'efficacité important avec un profil de tolérance acceptable,

³ Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. J Am Acad Dermatol, 1999;41:401-7.

⁴ Foulkes AC, Warren RB. Patients' Narratives. In: Linder MD, Kimball AB, éditeurs. Current Problems in Dermatology. 2013 ;44:145-57.

⁵ C.C. von Stülpmagel et al. Mapping risk factors for cumulative life course impairment in patients with chronic skin diseases – a systematic review, JEADV 2021;35:2166–2184

⁶ Richard M-A, Corgibet F, Beylot-Barry M, Barbaud A, Bodemer C, Chaussade V. Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the « OBJECTIFS PEAU » study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018.

ce qui limite les possibilités d'être en échec à l'ensemble des traitements disponibles (voir chapitre 4.2 Existence de traitements appropriés).

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Les traitements actuels du psoriasis n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions. L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux. L'hydratation cutanée par des émollients est souvent associée aux traitements topiques qui sont les traitements de première intention du psoriasis en plaques limité.

Il existe plusieurs classes de traitements topiques : les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3 et moins utilisés les goudrons, l'anthraline et les kératolytiques.

Dans les formes les plus sévères, on aura recours aux traitements systémiques.

Selon les dernières recommandations de la Société française de dermatologie (SFD, 2019)⁷ les formes nécessitant un traitement systémique sont définies de la façon suivante :

- un psoriasis considéré comme « modéré à sévère », défini par un psoriasis couvrant plus de 10 % de la surface corporelle ou caractérisée par un score PASI > 10 et/ou un score de qualité de vie DLQI > 10 ;
- un impact important sur la condition physique et sociale, ou sur l'état psychologique, entraînant une dépression ou une anxiété cliniquement significative ;
- un psoriasis localisé mais qui ne peut être contrôlé par un traitement topique et qui est associé à une altération fonctionnelle et/ou une détresse importante, par exemple une atteinte sévère des ongles ou une atteinte des zones à fort impact (paumes et plante des pieds, organes génitaux, cuir chevelu, visage et plis).

Le méthotrexate est le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis. L'alternative est la ciclosporine dont la durée de traitement est souvent limitée par la toxicité rénale et le risque d'hypertension artérielle. Les rétinoïdes (acitrétine) ont un intérêt dans certaines formes cliniques, notamment les formes diffuses, ou en association à la photothérapie.

En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements systémiques de première ligne, les traitements biologiques sont proposés en 2^e ligne. La SFD recommande d'utiliser en premier lieu l'adalimumab (anti-TNF α) ou l'ustekinumab (anti-IL-12/23). Les autres anti-TNF α (etanercept, infliximab) ou les anti-IL-17 (sécukinumab, ixekizumab) peuvent être ensuite proposés. Ces recommandations ne prennent pas en considération le certolizumab pegol (anti-TNF α) et les anti-interleukines les plus récents, le brodalumab (anti-récepteur de l'IL-17) et les anti-IL23 (guselkumab, risankizumab et tildrakizumab). Toutefois, compte tenu des données disponibles, ils peuvent être considérés comme des alternatives au sécukinumab et à l'ixekizumab.

La place de l'aprémilast reste mal définie en l'absence de comparaison directe aux médicaments biologiques mais il montre des résultats très inférieurs à ceux de ces médicaments.

⁷ Amatore F, Villani A-P, Tauber M, Viguier M, Guillot B, on behalf of the Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33:464-483.

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

En pratique clinique courante, la stratégie de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la maladie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

Jusqu'à ses avis récents de mai 2021, la Commission recommandait que les médicaments biologiques soient réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Toutefois, compte tenu⁸ :

- des résultats de l'étude observationnelle PSOBIOTEQ, avec un recul de 3 ans, montrant l'instauration en pratique clinique des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) ou STELARA (ustekinumab) :
 - chez des patients conformes à l'indication AMM de ces médicaments à savoir :
 - ayant majoritairement une forme modérée à sévère de psoriasis en plaques selon le score PGA et le score PASI, associée à,
 - des lésions étendues et un retentissement sur la qualité de vie modéré à important pour une forte proportion de patients,
 - en échec des traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, ciclosporine) ou de la photothérapie pour une grande majorité des patients,
 - sans remise en question du profil de tolérance connu pour ces médicaments notamment sans mise en évidence d'une augmentation du risque de tumeurs et d'infections graves après 3 ans de suivi,
- des données de pharmacovigilance mettant en évidence un profil de tolérance globalement inchangé,

la Commission considère désormais que ces quatre spécialités sont des traitements systémiques de 2e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) après une première ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la SFD (2019).

La Commission a entrepris de réévaluer l'ensemble des autres médicaments systémiques biologiques dans le psoriasis en plaques de l'adulte et, le cas échéant, de l'enfant et l'adolescent.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de BIMZELX (bimekizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez l'adulte dans les formes sévères de psoriasis en plaques qui nécessite un traitement systémique, en situation d'échec à l'ensemble des autres traitements systémiques disponibles (biologiques et non biologiques) et avec un retentissement psychosocial important.

⁸ Voir les avis de la Commission de la Transparence du 5 mai 2021 relatifs à ces médicaments.

4.2.2.1 Médicaments

Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique fréquents avec les traitements systémiques du psoriasis en plaques, une stratégie rotationnelle est mise en place en pratique clinique courante. Par conséquent, l'ensemble des médicaments systémiques peuvent être ré-utilisés dans une situation de précédent échec à l'ensemble de ces médicaments.

Parmi ces médicaments, on distingue :

- **les traitements systémiques non biologiques** : méthotrexate (NOVATREX et génériques, Méthorexate ACCORD, et BELLON), ciclosporine (NEORAL) et acitrétine (SORIATANE)
- **les traitements systémiques biologiques** :
 - un anti-TNF α administré en IV : infliximab (REMICADE et ses biosimilaires),
 - quatre anti-TNF α administrés en SC : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires), etanercept (ENBREL et ses biosimilaires), infliximab (REMSIMA 120 mg) et certolizumab pegol (CIMZIA),
 - un anti IL-12/23 administré en IV et en SC : ustekinumab (STELARA),
 - deux anti-IL-17 administrés en SC : ixekizumab (TALTZ) et sécukinumab (COSENTYX),
 - un anti-récepteur de l'IL-17 administré en SC : brodalumab (KYNTHEUM),
 - trois anti-IL-23 administrés en SC : guselkumab (TREMFYA), risankizumab (SKYRIZI) et tildrakizumab (ILUMETRI),
- un inhibiteur de PDE4, administré par voie orale, aprémilast (OTEZLA).

Voir le rappel des conclusions de la Commission de la Transparence dans le Tableau 1.

Tableau 1 : rappel des conclusions de la Commission de la Transparence relatives aux comparateurs cliniquement pertinents de BIMZELX (bimekizumab)

Spécialité (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR Demande d'étude post-inscription (EPI)	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNFα					
REMICADE IV (infliximab) MSD France Et ses biosimilaires	Traitement du psoriasis en plaques (PP) modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	26/04/2006 (inscription) 05/05/2021 (réévaluation)	IMPORTANT	2006 : Partage l'ASMR III d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.	Oui
REMSIMA 120 mg SC (infliximab) Celltrion Healthcare France Et ses biosimilaires	Traitement du PP modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	07/10/2021	MODERE9 : Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et, - une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. INSUFFISANT : dans les autres situations.	ASMR V par rapport à l'infliximab administré par voie intraveineuse (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA 100 mg) dans le traitement de la maladie de Crohn, de la rectocolite hémorragique, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis en plaques	
ENBREL (etanercept) Pfizer Et ses biosimilaires	Traitement du PP modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie	02/03/2005 (extension d'indication) 05/05/2021 (réévaluation)	IMPORTANT	2005 : ASMR III dans la stratégie thérapeutique en termes d'efficacité.	Oui

⁹ SMR modéré justifié notamment par l'absence de données cliniques évaluant l'infliximab SC dans cette indication, la démonstration de l'efficacité étant basée sur les données pharmacocinétiques disponibles versus l'infliximab IV dans d'autres indications (PR, MC et RCH) et sur la démonstration de la non-infériorité en termes de réponse clinique de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans l'indication initiale de l'AMM (polyarthrite rhumatoïde).

HUMIRA (adalimumab) AbbVie Et ses biosimilaires	Traitement du PP, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.	28/05/2008 (extension d'indication) 25/09/2014 (renouvellement de l'inscription)	IMPORTANT	2008 : ASMR V par rapport aux autres Anti-TNFα (Remicade et Enbrel).	Oui
CIMZIA (certolizumab pegol) UCB Pharma SA	Traitement du PP chronique modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.	06/02/2019 (extension d'indication)	IMPORTANT : Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. INSUFFISANT : dans les autres situations cliniques	ASMR V par rapports aux autres traitements systémiques biologiques (Anti-TNFα et anti-interleukines).	Oui
Anti-interleukines					
STELARA (ustekinumab) Janssen-Cilag	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	13/05/2009 (inscription) 05/05/2021 (réévaluation)	IMPORTANT	2009 : ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à Enbrel.	Oui
COSENTYX (sécukinumab) Novartis Pharma SAS	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016 (inscription)	IMPORTANT : Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques	ASMR IV par rapport à Stelara.	Oui

			(MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. INSUFFISANT : dans les autres situations cliniques		
TALTZ (ixekizumab) Lilly France	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016 (inscription)	SMR : idem	ASMR V par rapport à Cosentyx.	Oui
KYNTHEUM (brodalumab) Léo Pharma	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	04/04/2018 (inscription)	SMR : idem	ASMR V par rapport à Cosentyx et Taltz.	Oui
TREMFYA (guselkumab) Janssen-Cilag	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	04/03/2020 (réévaluation)	SMR : idem	ASMR IV par rapport à COSENTYX (sécukinumab), chez l'adulte, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et, - une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	Oui
SKYRIZI (risankizumab) Abbvie	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	07/07/2021 (réévaluation)	SMR : idem	ASMR IV par rapport à COSENTYX (sécukinumab), chez l'adulte, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie,	

				- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	
ILUMETRI (tildrakizumab) N.V. Organon	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	03/06/2020	SMR : idem	ASMR V dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et, - une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	Oui
Inhibiteurs de la Phosphodiesterase type 4					
OTEZLA (apremilast) Celgene	Traitement du PP, chronique, modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie.	02/12/2015 (inscription)	MODERE	ASMR V dans la prise en charge du psoriasis en plaques de l'adulte modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques, dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	Oui

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents de BIMZELX (bimekizumab), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

L'ensemble des médicaments cités ci-dessus ont une AMM dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques qui nécessite un traitement systémique ou, pour les anti-TNF excepté le certolizumab, en cas d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques (non biologiques) y compris le méthotrexate, la ciclosporine et l'acitrétine.

Ils sont inscrits sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et/ou agréés à l'usage des collectivités.

Ces nombreux médicaments systémiques biologiques et non biologiques sont utilisés dans la pratique clinique courante dans le cadre d'une stratégie de traitement rotationnelle du fait des phénomènes d'échappement thérapeutique (avis d'expert). Parmi ces médicaments, d'autres médicaments anti-interleukines, qui ont des niveaux d'efficacité importants et une tolérance acceptable malgré les risques potentiels importants inhérents à la classe des anti-interleukines, sont disponibles. Il convient de noter, en particulier, le guselkumab et le risankizumab (anti-IL23) qui ont démontré à l'instar du bimekizumab (voir chapitre 4.4), leur supériorité par rapport au sécukinumab dans des populations de patients similaires (adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique). Par conséquent l'utilisation de ces alternatives ne constituent pas une perte de chance pour les patients au regard des performances du bimekizumab.

➔ Conclusion

Il existe des traitements appropriés dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, mais qu'il existe des traitements appropriés, la mise en œuvre du traitement peut être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

BIMZELX (bimekizumab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité, dans le « traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique ». Toutefois, on ne dispose pas de données spécifiques dans l'indication sollicitée pour la demande d'accès précoce correspondant à une sous-population particulière de l'indication de l'AMM, de patients ayant une forme sévère en impasse thérapeutique avec un retentissement psychosocial important.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

BIMZELX (bimekizumab) représente une option de traitement pour les patients adultes ayant un psoriasis en plaques sévère qui nécessite un traitement systémique, notamment ceux en échec des traitements systémiques non biologiques et biologiques actuellement disponibles. Toutefois, son efficacité n'a pas été démontrée spécifiquement dans cette population particulière et n'a pas été démontrée par rapport aux anti-interleukines les plus récents.

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

La demande d'autorisation d'accès précoce de BIMZELX (bimekizumab) repose sur 4 études cliniques de phase III, versus placebo ou comparateur actif, randomisées, en double-aveugle, réalisées chez des patients adultes atteints d'un psoriasis en plaques chronique modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique :

- l'étude BE RADIANT (n = 743), de non-infériorité et de supériorité *versus* sécukinumab, d'une durée de 48 semaines ;
- l'étude BE VIVID (n = 567), de supériorité versus placebo et de non-infériorité/supériorité *versus* ustekinumab, d'une durée de 52 semaines ;
- l'étude BE SURE (PS0008), de non-infériorité et de supériorité *versus* adalimumab d'une durée de 56 semaines ;
- l'étude BE READY (PS0013), de supériorité *versus* placebo d'une durée de 56 semaines (non détaillée dans l'avis).

Les critères de jugement principaux étaient la réponse PASI 100 dans l'étude BE RADIANT et les réponses PASI 90 et IGA 0 ou 1 dans les études BE VIVID, BE SURE et BE READY, évaluées à la semaine 16. Pour les comparaisons à un comparateur actif, la non-infériorité devait être démontrée pour pouvoir effectuer l'analyse de supériorité, ce qui a pu être démontré pour les 3 comparateurs actifs, sécukinumab, ustekinumab et adalimumab.

Etude BE RADIANT *versus* sécukinumab :

Les patients du groupe bimekizumab ont été traités par une dose de 320 mg toutes les 4 semaines (Q4W) jusqu'à la semaine 16 (phase d'induction) puis ont été randomisés pour recevoir soit une dose de 320 mg Q4W soit toutes les 8 semaines (Q8W) jusqu'à la semaine 48 (phase d'entretien). Les patients du groupe secukinumab ont reçu, conformément à l'AMM, une dose de 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3, 4 puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48.

La quasi-totalité des patients inclus (99,7 %) avait un score IGA ≥ 3 , le score PASI moyen étant de 20 et la surface corporelle atteinte moyenne de 24,3 %. La majorité des patients avait reçu un traitement systémique (72,5 %) et 36,7 % des patients avaient reçu un traitement par photothérapie ou chimio-photothérapie. **Le pourcentage de patients ayant un antécédent de traitements biologiques était de 32,8 %, il s'agissait d'un anti-TNF (18,8 %), d'un anti-IL17 (12,0 %), d'un anti-IL23 (6,3 %) ou d'un anti-IL12/23 (5,4 %).**

Le bimekizumab Q4W a été supérieur au sécukinumab sur la réponse PASI 100 à la semaine 16 (critère de jugement principal) : 62,0 % *versus* 48,9 % ($p < 0,001$).

Le bimekizumab a également été supérieur au sécukinumab sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment la réponse PASI 100 à la semaine 48 dans le groupe Q4W (73,5 % *versus* 48,3 %, $p < 0,001$) et dans le groupe Q8W (66,0 % *versus* 48,3 %, $p < 0,001$).

Etude BI VIVID *versus* placebo et *versus* ustekinumab :

Les patients du groupe bimekizumab ont reçu une dose de 320 mg Q4W jusqu'à la semaine 52. Les patients du groupe ustekinumab ont reçu, conformément à l'AMM, une dose de 45 mg ou 90 mg en fonction du poids (≤ 100 kg et > 100 kg) toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52. Les patients du groupe placebo ont reçu le placebo jusqu'à la semaine 16 puis le bimekizumab Q4W jusqu'à semaine 52.

La quasi-totalité des patients inclus (99,5 %) avait un score IGA ≥ 3 , le score PASI moyen étant de 21,5 et la surface corporelle atteinte moyenne de 28,2 %. La majorité des patients avait reçu un traitement systémique (81,7 %) et 44,4 % des patients avaient reçu un traitement par photothérapie ou chimio-photothérapie. **Le pourcentage de patients ayant un antécédent de traitements biologiques était de 39,0 %**, il s'agissait d'un anti-TNF (16,0 %), d'un anti-IL17 (23,3 %), d'un anti-IL23 (4,8 %) ou d'un anti-IL12/23 (0,4 %).

Le bimekizumab Q4W a été supérieur au placebo :

- sur les deux critères de jugement principaux hiérarchisés évalués à la semaine 16 :
 - réponse PASI 90 : 85,0 % *versus* 4,8 % ($p < 0,001$)
 - réponse IGA 0 ou 1 : 84,1 % *versus* 4,8 % ($p < 0,001$)
- sur l'ensemble des critères de jugements secondaires, notamment sur :
 - la réponse PASI 100 à la semaine 16 : 58,6 % *versus* 0 % ($p < 0,001$)
 - la réponse IGA = 0 à la semaine 16 : 58,6 % *versus* 0 % ($p < 0,001$).

Par ailleurs, le bimekizumab Q4W a été supérieur à l'ustekinumab sur l'ensemble des critères de jugements secondaires hiérarchisés notamment les réponses PASI 90 et IGA 0 ou 1 aux semaines 16 et 52 :

- semaine 16 :
 - réponse PASI 90 : 85,0 % *versus* 49,7 % ($p < 0,001$)
 - réponse IGA 0 ou 1 : 84,1 % *versus* 53,4 % ($p < 0,001$)
- semaine 52 :
 - réponse PASI 90 à la semaine 52 : 81,9 % *versus* 55,8 % ($p < 0,001$)
 - réponse IGA 0 ou 1 à la semaine 52 : 78,2 % *versus* 60,7 % ($p < 0,001$).

Etude BE SURE *versus* adalimumab :

Les patients sous bimekizumab ont reçu soit une dose de 320 mg Q4W jusqu'à la semaine 56, soit une dose de 320 mg Q4W jusqu'à la semaine 16 puis selon un schéma Q8W jusqu'à la semaine 56. Les patients du groupe adalimumab ont reçu, conformément à l'AMM, une dose de 80 mg puis de 40 mg toutes les 2 semaines en commençant une semaine après la 1^{ère} dose jusqu'à la semaine 24, puis le bimekizumab 320 mg Q4W jusqu'à la semaine 56.

La majorité des patients inclus (68,4 %) avait un score IGA ≥ 3 , le score PASI moyen étant de 19,81 et la surface corporelle atteinte moyenne de 25,6 %. La majorité des patients avait reçu un traitement systémique (70,7 %) et 36,2 % des patients avaient reçu un traitement par photothérapie ou chimio-photothérapie. **Le pourcentage de patients ayant un antécédent de traitements biologiques était de 32,0 %**, il s'agissait d'un anti-TNF (7,9 %), d'un anti-IL17 (22,0 %), d'un anti-IL23 (1,5 %) ou d'un anti-IL12/23 (7,3 %).

L'ensemble des résultats des analyses de supériorité ont été en faveur du bimekizumab. On note en particulier que le bimekizumab Q4W a été supérieur à l'adalimumab sur les deux critères de jugement

principaux hiérarchisés (PASI 90 et IGA 0 ou 1) évalués à la semaine 16 (bimekizumab Q4W groupes combinés), de même que sur la réponse PASI 100 aux semaines 16 (groupes combinés, schéma Q4W + Q8W) et 24 (groupe Q4W seul) :

- réponse PASI 90 à S16 : 86,2 % (bimekizumab Q4W, groupes combinés) *versus* 47,2 % ($p < 0,001$)
- réponse IGA 0 ou 1 à S16 : 85,3 % (bimekizumab Q4W, groupes combinés) *versus* 57,2 % ($p < 0,001$)
- réponse PASI 100 à S16 : 60,8 % (bimekizumab Q4W, groupes combinés) *versus* 23,9 % ($p < 0,001$)
- réponse PASI 100 à S24 : 66,8 % (bimekizumab Q4W et Q8W, groupes combinés) *versus* 29,6 % ($p < 0,001$)
- réponse PASI 100 à S24 : 67,7 % (bimekizumab Q4W, non combiné) *versus* 29,6 % ($p < 0,001$).

La qualité de vie des patients évaluée dans les études cliniques décrites ci-dessus selon les scores DLQI, PASE, SF-36 et EQ-5D-3L en tant que critères de jugement secondaires exploratoires. Ces résultats ne seront pas décrits dans la mesure où aucune mesure de gestion de la multiplicité des tests n'a été prévue dans le protocole concernant ces critères.

On ne dispose pas de données spécifiques chez les patients en échec de tous les traitements systémiques disponibles. Dans les études, seuls 30 à 40 % des patients avaient un antécédent d'au moins 1 traitement systémique biologique, principalement un anti-IL17.

Le bimékizumab n'a pas été comparé aux anti-interleukines récents qui ont des niveaux d'efficacité importants, notamment le guselkumab (TREMFA) et le risankizumab (SKYRISI) pour lesquels la supériorité par rapport au sécukinumab (COSENTYX) a également été démontrée.

4.5.2.2 Tolérance

Les résultats de tolérance sont concordants entre les différentes études. Des événements indésirables ont été observés chez environ 60-80 % des patients au cours des phases d'entretien et environ 20-30 % ont été considérés comme liés au traitement. Les événements indésirables ont été peu fréquents (environ 3-4 % des études). La fréquence des événements indésirables paraît légèrement plus faible chez les patients traités avec le schéma Q8W qu'avec le schéma Q4W. Les événements indésirables les plus fréquents observés avec le bimekizumab ont été des infections, principalement une rhinopharyngite, et des infections fongiques, principalement une candidose buccale. Les infections fongiques ont été plus fréquentes chez les patients sous bimekizumab que chez les patients sous adalimumab, ustekinumab ou sécukinumab et plus fréquentes chez les patients âgés de 65 ans et plus (une candidose buccale a été observée chez 18,2 % des patients ≥ 65 ans et chez 6,3 % des patients < 65 ans). Les autres événements indésirables fréquents ont été des céphalées, des troubles gastro-intestinaux et des réactions au site d'injection.

Dans le PGR, les risques importants identifiés sont les infections graves et les risques importants potentiels sont les réactions d'hypersensibilité graves, les maladies inflammatoires intestinales (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), les événements indésirables cardiovasculaires majeurs et les tumeurs malignes. Une phase de prolongation des études de phase III (BE BRIGHT) et une étude de tolérance à long terme (étude PASS) demandée dans le cadre du PGR doivent fournir des informations sur la tolérance plus à long terme (au-delà d'un an).

4.5.3 Plan de développement

4.5.3.1 Etudes cliniques interventionnelles

- Dans le traitement du psoriasis en plaque modéré à sévère de l'adulte :

BE RADIANT : Etude de phase III, en double aveugle, randomisée, *versus* sécukinumab chez des patients atteints psoriasis en plaques chronique, modéré à sévère (résultats définitifs en mai 2022).

BE BRIGHT : Etude d'extension, multicentrique, ouverte, chez les patients éligibles ayant terminé l'étude pivot BE READY, BE SURE ou BE VIVID (cohorte A) (résultats définitifs en janvier 2023).

- Dans le traitement du psoriasis en plaque modéré à sévère de l'adolescent :

NCT04718896 : Etude de phase II, ouverte, chez les adolescents atteints de psoriasis en plaques, modéré à sévère (mars 2025).

Le laboratoire ne prévoit pas d'évaluer le bimekizumab dans la sous-population des patients en impasse thérapeutique.

4.5.3.2 Etudes en vie réelle

Etude de tolérance post-AMM (PASS : *Post-Authorization Safety Study*)

Une étude post-AMM doit être mise en place dans le cadre du plan de gestion des risques de BIMZELX (bimekizumab), dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance du bimekizumab, chez les patients atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère, par rapport à ceux traités par d'autres traitements biologiques du psoriasis (ex : anti-TNF, anti-IL 23), à l'exception des autres biologiques anti-IL 17. Cette étude évaluera en particulier les événements cardio-vasculaires majeurs, le risque de cancer, d'infections graves, de réactions d'hypersensibilité et le risque de maladies inflammatoires chroniques du colon.

Etude européenne observationnelle

Une étude observationnelle européenne, incluant la France, l'Allemagne, l'Italie et le Royaume-Uni va être mise en place début 2022. L'objectif de cette étude est d'étudier l'historique de la prise en charge du psoriasis, la qualité de vie, la satisfaction vis-à-vis du traitement et la sévérité des symptômes du psoriasis, chez les patients adultes, souffrant de psoriasis en plaques modérés à sévères, et traités en pratique courante par BIMEZLX (bimekizumab). Six cents à 1500 patients européens seront inclus.

4.5.4 Conclusion

Le bimekizumab est un nouvel anti-interleukine avec un mécanisme d'action différent des autres anti-interleukines disponibles puisqu'en plus de son activité anti-IL17 A, il possède une activité anti-IL17F.

L'indication sollicitée pour l'accès précoce cible une sous-population de l'AMM de BIMZELX (bimekizumab), très particulière et très restreinte, de patients qui sont en échec de tous les traitements systémiques disponibles, situation clinique qui doit être très rare compte tenu des nombreuses alternatives thérapeutiques disponibles, de la stratégie rotationnelle et du niveau d'efficacité important des anti-IL17 et des anti-IL23.

Compte tenu :

- de l'absence de données comparatives *versus* des anti-interleukines plus récents que le sécukinumab, notamment les anti-IL23 guselkumab et risankizumab, qui ont aussi démontré leur supériorité par rapport au sécukinumab et pour lesquels la Commission a considéré, comme pour le bimekizumab, qu'ils apportaient une ASMR IV par rapport au sécukinumab^{10,11} ;
- du fait que 60 à 70 % des patients inclus dans les études cliniques ayant évalué le bimekizumab n'avaient aucun antécédent de traitements systémiques biologiques et que dans le protocole, l'identification d'un sous-groupe de patients correspondant à l'indication sollicitée pour la demande d'accès précoce n'était pas prévue ;

¹⁰ TREMFYA (guselkumab) : voir l'avis du 4 mars 2020

¹¹ SKRYZI (risankizumab) : voir l'avis du 7 juillet 2021

- du plan de développement clinique ne comportant pas d'étude devant être réalisées dans cette sous-population très particulière de patients ;

et malgré :

- la supériorité du bimekizumab démontrée par rapport au sécukinumab (premier anti-IL17A autorisé), sur des critères de jugement cliniquement pertinents (PASI 90/100, IGA 0 ou 1), chez des patients ayant une dermatite modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique (indication de l'AMM);
- le profil de tolérance, établi à partir de plusieurs études cliniques d'une durée de 52 semaines, est similaire à celui observé avec les autres anti-interleukines, marqué principalement par des infections, des réactions au site d'injection, des céphalées et des troubles gastro-intestinaux et comportant des incertitudes sur des risques importants, similaires à ceux des autres anti-interleukines, qui doivent être surveillés dans le cadre du PGR ;

Critères présumant le caractère innovant

- ☐ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients.
- ☐ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard de l'ensemble de ces éléments, BIMZELX (bimekizumab) ne remplit pas le critère de présomption d'innovation.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ L'indication visée dans la demande est une maladie grave, rare et invalidante puisqu'elle vise des patients avec une maladie sévère ayant un fort retentissement psycho-social, en impasse thérapeutique. La population en impasse thérapeutique est estimée à environ 150 patients sur tout le territoire français.
- ➔ Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où il existe de nombreux traitements systémiques biologiques et non biologiques qui peuvent être utilisés dans le cadre d'une stratégie de traitement rotationnelle.
- ➔ La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.
- ➔ Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car le plan de développement clinique n'est pas adapté. Aucune étude n'a été réalisée ou n'est prévue dans la sous-population très particulière de patients visée par la demande. De plus, le bimekizumab a démontré sa supériorité par rapport au sécukinumab mais n'a pas été

comparé aux anti-interleukines les plus récents, notamment les deux anti-IL-23, guselkumab et risankizumab, qui ont également démontré leur supériorité par rapport au sécukinumab.

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de BIMZELX (bimekizumab) dans les indications :

- « Traitement du psoriasis en plaques sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en impasse thérapeutique et présentant un retentissement psychosocial important. Impasse thérapeutique : en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec à tous les mécanismes d'action des traitements systémiques non biologiques et biologiques (anti-TNF α , anti-IL17, anti-IL23 et anti-IL 12 & 23).
- Patients traités par bimekizumab ayant complété la phase d'extension de l'étude BE RADIANT et dont le besoin ne peut être couvert autrement. »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

Sans objet.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 18/02/2022 Date de 1 ^{er} examen : 23/03/2022 Date de nouvel examen et d'adoption : 20/04/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Association France Psoriasis
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	BIMZELX 160 mg, solution injectable en seringue préremplie B/2 seringues préremplies (CIP : 34009 302 372 4 3) BIMZELX 160 mg, solution injectable en seringue préremplie B/2 stylos préremplis (CIP : 34009 302 372 5 0)
Demandeur	LABORATOIRE UCB
AMM	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 20/08/2021 PGR : étude de tolérance à long terme (PASS)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.
Classification ATC	L : Agents antinéoplasiques et agents immunomodulateurs L04 : Immunosuppresseurs L04A : Immunosuppresseurs L04AC : Inhibiteurs de l'interleukine

8. LISTE DES ANNEXES

Projet de PUT-RD.