

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

bimekizumab

BIMZELX 160 mg,

solution injectable en seringue et stylo préremplis

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 27 mars 2024

- Rhumatisme psoriasique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement « BIMZELX, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate ou ayant été intolérant à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) »

Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu : – de la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo chez les patients naïfs d'anti-TNF et chez les patients en échec d'anti-TNF ; – mais de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité par rapport aux anti-TNF, et du recul plus important avec ces médicaments (AMM de l'étanercept datant de 2003) ; la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2^{ème} ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de BIMZELX (bimekizumab) est à réserver principalement dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un DMARD dont au moins un anti-TNF, c'est-à-dire en 3^{ème} ligne et plus de traitement. A noter que conformément aux recommandations en vigueur, en cas d'atteinte psoriasique handicapante, on peut privilégier une anti-interleukine par rapport à un anti-TNF. En l'absence de comparaison robuste de BIMZELX (bimekizumab) aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (autres anti-IL, anti-JAK) sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique du patient (manifestation extra-articulaire...) et ses préférences.
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – de la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo ; – mais de l'absence de comparaison robuste à un comparateur cliniquement pertinent alors que celle-ci était réalisable ; La Commission considère que BIMZELX (bimekizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités au paragraphe 5.2.
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 12 250 patients .
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception de BIMZELX (bimekizumab) dans cette indication.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	6
2.3	Couverture du besoin médical	9
3.	Synthèse des données	9
3.1	Données disponibles	9
3.2	Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1	Etude BE OPTIMAL	10
3.2.2	Etude BE COMPLETE	14
3.3	Profil de tolérance	16
3.4	Données d'utilisation	17
3.5	Modification du parcours de soins	17
3.6	Programme d'études	17
4.	Discussion	17
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	19
5.3	Service Médical Rendu	19
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5	Population cible	21
5.6	Demande de données	21
5.7	Autres recommandations de la Commission	21

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mars 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
DCI (code ATC) Présentations concernées	bimekizumab (L04AC21) BIMZELX 160 mg, solution injectable en seringue préremplie – 2 seringues préremplies en verre de 1 mL (CIP : 34009 302 372 4 3) BIMZELX 160 mg, solution injectable en stylo prérempli – 2 seringues préremplies en verre de 1 mL dans stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 372 5 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	UCB PHARMA S.A (EXPLOITANT)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « BIMZELX, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate ou ayant été intolérant à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 20/08/2021 Date du rectificatif concerné (extension d'indication RP) : 26/04/2023 PGR européen Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) – Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie ou en médecine interne Statut particulier – Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée pour les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique est de 160 mg (administrés en une injection sous-cutanée) toutes les 4 semaines. Si les patients ont également un psoriasis en plaques, la dose recommandée est la même que pour le psoriasis en plaques [320 mg (administrés en 2 injections sous-cutanées de 160 mg chacune) aux semaines 0, 4, 8, 12, 16, puis toutes les 8 semaines]. Après 16 semaines, une évaluation usuelle de l'efficacité est recommandée et si une réponse clinique suffisante au niveau des articulations ne peut être maintenue, un passage à 160 mg toutes les 4 semaines peut être envisagé. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique et mécanisme d'action	Il s'agit d'un inhibiteur d'interleukines. Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG1/k humanisé qui se lie de manière sélective aux cytokines IL-17A, IL-17F et IL-17AF. Il existe déjà des inhibiteurs d'interleukines disponibles dans cette indication (anti-IL17A et anti-IL6).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, il n'est actuellement pas pris en charge. – Aux Etats-Unis, il n'a pas l'AMM dans cette indication.

Autres indications de l'AMM	BIMZELX (bimekizumab) est également indiqué dans le psoriasis en plaques et la spondylarthrite axiale non radiographique et radiographique.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué ce traitement dans le psoriasis en plaques. – Lors de son évaluation initiale du 09/02/2022, la CT avait restreint le SMR 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. – Lors de sa réévaluation du 15/03/2023, la CT lui a octroyé un SMR important dans l'indication de l'AMM, c'est-à-dire dans « le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique » et une ASMR IV par rapport à COSENTYX (sécukinumab). Dans cette indication, l'efficacité du bimekizumab avait été démontrée versus comparateurs actifs (adalimumab, ustekinumab et sécukinumab).
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 14 février 2024. • Date d'adoption : 28 février 2024. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 27 mars 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le rhumatisme psoriasique (RP) est une maladie inflammatoire chronique appartenant à la famille des spondyloarthrites. Son tableau clinique et radiologique polymorphe comporte :

- des manifestations articulaires propres aux spondyloarthrites dont des arthrites périphériques, une atteinte axiale, des enthésites et/ou des dactylites pouvant exister isolément, successivement, ou en association chez un même malade,
- des manifestations extra-articulaires comprenant entre autres des atteintes cutanées (psoriasis cutané et/ou unguéal), des uvéites et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La maladie évolue par poussées, séparées de périodes de rémission. Avec le temps et en l'absence de traitement, l'inflammation persistante des articulations provoque des déformations progressives pouvant entraîner un handicap fonctionnel plus ou moins important en fonction du degré des douleurs, de l'enraidissement et de la déformation des articulations.

Épidémiologie^{1,2}

En France, la maladie touche 0,19 % de la population adulte. Elle affecte particulièrement les patients atteints de psoriasis (20 à 30 %) et peut survenir à tout âge, avec un pic d'apparition de la maladie entre 30 et 50 ans. Les hommes et les femmes sont touchés de manière égale.

¹ Sarau A, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis. 2005;64(10):1431-5.

² Fournié B. Rhumatisme psoriasique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur. 2007;14-246-A-10

2.2 Prise en charge actuelle

Objectifs

Selon les recommandations en vigueur de la Société Française de Rhumatologie (SFR) actualisées en 2022³ et de l'EULAR (*European Alliance of Associations for Rheumatology*) de 2019^{4,5}, l'objectif de la prise en charge est l'obtention ou le maintien d'une rémission clinique ou à défaut d'un faible niveau d'activité de la maladie dans l'optique d'améliorer la qualité de vie, contrôler les symptômes et l'inflammation, prévenir les dommages structuraux, préserver ou restaurer les capacités fonctionnelles, l'autonomie et l'insertion socioprofessionnelle des patients.

Traitements

Le traitement médicamenteux de 1ère ligne repose sur l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (prescription à la demande, adaptée au patient et à l'évolution des symptômes, jusqu'à la dose maximale) en tant que traitement symptomatique. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS avec plusieurs essais si nécessaire. Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles. La corticothérapie générale n'est pas justifiée dans la majorité des cas. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées, elles doivent être privilégiées en cas de localisation unique.

Les traitements de fond (*Disease Modifying AntiRheumatic Drug* - DMARD) sont classés en 3 catégories :

- csDMARD (*Conventional Synthetic DMARD*) : méthotrexate, leflunomide, sulfasalazine ;
- bDMARD (*biologic DMARD*) : anti-TNF, anti-interleukines ;
- tsDMARD (*targeted Synthetic DMARD*) : anti-JAK, inhibiteurs de la phosphodiesterase 4.

Les csDMARD doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique, en cas de psoriasis cutané, le méthotrexate doit être privilégié. Les traitements de fond conventionnels n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou en cas d'enthésite ou dactylite isolée.

En cas de maladie résistante au traitement conventionnel, ou d'atteinte structurale, ou de MICI active, d'uvéite réfractaire ou récidivante, un bDMARD ou tsDMARD doit être envisagé. On peut privilégier en 1ère intention un anti-TNF ou anti-IL-17. L'association du méthotrexate à un traitement ciblé ne doit pas être systématique.

- En cas de MICI ou d'uvéite réfractaire ou récidivante, on doit privilégier un anticorps monoclonal anti-TNF
- En cas d'atteinte psoriasique handicapante, on peut privilégier un anti-IL17, un anti-IL12/23 ou un anti-IL23
- En cas d'atteinte axiale associée, on doit privilégier un anti-TNF, un anti-IL17 ou un JAKi

On peut considérer l'aprémilast en cas de rhumatisme psoriasique en l'absence de maladie sévère (sans atteinte structurale) et résistante au traitement conventionnel.

³ Wendling D et al. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine* 2022; 89 (3)

⁴ Gossec L et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700–712.

⁵ A noter que les recommandations de l'EULAR sont en cours de mise à jour, à la date du présent avis, elles ne sont toujours pas publiées.

Selon les recommandations actualisées de la SFR de 2022, **en cas d'inefficacité d'un premier traitement ciblé**, il faut éliminer des raisons, autres que le rhumatisme psoriasique lui-même (observance, pathologie mécanique, syndrome fibromyalgique, ...) avant d'envisager un 2^{ème} traitement ciblé.

- En cas d'inefficacité primaire à un premier anti-TNF, il semble pertinent de changer de cible et de passer à un anti-IL-17.
- En cas d'échappement secondaire à un premier anti-TNF, il peut être proposé un second anti-TNF ou un anti-IL-17.

Les anti-TNF et les anti-interleukines (anti-IL12/23, anti-IL23 et anti-IL17) ont une AMM superposable à partir de la 2^{ème} ligne, néanmoins la Commission a recommandé que les anti-interleukines soient utilisés préférentiellement en cas d'échec des anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus de traitement de fond). La Commission a considéré que la place des anti-JAK se situe en échec d'au moins un anti-TNF (soit à partir de la 3^{ème} ligne de traitement de fond). A ce stade de la stratégie thérapeutique, la Commission a également précisé que leur place par rapport aux autres traitements disponibles (notamment les anti-interleukines) ne pouvait être précisée.

Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique du patient (notamment les manifestations extra-articulaires) et les préférences du patient.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation de BIMZELX (bimekizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique (RP) actif qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD, soit à partir de la 2^{ème} ligne de traitement.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI)	NOM du laboratoire	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anti-TNF				
ENBREL (étanercept) et ses biosimilaires	PFIZER	29/10/2003 (Inscription) et RI en 2019	Important (ISP)	ASMR II vs MTX
HUMIRA (adalimumab) et ses biosimilaires	ABBVIE	02/11/2005 (Inscription) et RI en 2016	Important (ISP)	ASMR II comme étanercept
REMICADE (infliximab) et ses biosimilaires	MSD FRANCE	26/04/2006 (Inscription)	Important (ISP)	ASMR II comme autres anti-TNF
SIMPONI (golimumab)	MSD FRANCE	01/02/2012 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	ASMR V vs autres anti-TNF
CIMZIA (certolizumab pé- gol)	UCB PHARMA SA	01/10/2014 (Inscription) et RI en 2016	Important (pas d'ISP)	ASMR V vs autres anti-TNF
Inhibiteurs d'interleukines				
STELARA (ustekinumab) anti-IL 12 et 23	JANSSEN- CILAG	15/10/2014 (Inscription)	Modéré (pas d'ISP)	ASMR V vs anti- TNF

COSENTYX (sécukinumab) anti-IL-17	NOVARTIS PHARMA	22/06/2016 (Inscription)	Modéré (pas d'ISP)	ASMR V vs anti-TNF et ustekinumab
TALTZ (ixekizumab) anti-IL-17	LILLY	04/04/2018 (Inscription) et 19/05/2021 (Modification des conditions de l'inscription)	Important (pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie
TREMFYA (guselkumab) anti-IL-23	JANSSEN- CILAG	19/05/2021 (Inscription)	Modéré (pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie
SKYRIZI (risankizumab) anti-IL-23	ABBVIE	23/03/2022 (Inscription)	Modéré (pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie

Inhibiteur de la phosphodiesterase 4

OTEZLA (aprémilast)	CELGENE	02/12/2015 (Inscription)	Insuffisant en monothérapie Faible en association après échec de bDMARD (3 ^{ème} ligne ou plus) (Pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie
----------------------------	---------	-----------------------------	---	-----------------------------

Inhibiteurs de Janus Kinase

XELJANZ (tofacitinib)	PFIZER	05/12/2018 (Inscription) 29/11/2023 (réévaluation)	Modéré (Pas d'ISP) uniquement, en association au méthotrexate, dans le « traitement du rhumatisme psoria- sique actif chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) dont au moins un anti-TNF ». Insuffisant dans les autres situations de l'AMM.	ASMR V dans la stratégie
RINVOQ (upadacitinib)	ABBVIE	19/05/2021 (inscription) 29/11/2023 (réévaluation)	Important (Pas d'ISP) uniquement, en monothérapie ou en association au méthotrexate, dans le « traite- ment du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une into- lérance à un traitement de fond anti- rhumatismal (DMARD) dont au moins un anti-TNF ». Insuffisant dans les autres situations de l'AMM.	ASMR V dans la stratégie

A noter que la spécialité ORENCIA (abatacept, inhibiteur sélectif de la costimulation des lymphocytes T) dispose également d'une AMM depuis le 25 juillet 2017, en monothérapie ou en association au MTX dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un DMARD antérieur incluant le MTX a été inadéquate et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise. Cependant le laboratoire n'a pas sollicité la prise en charge dans cette indication (Cf. Avis de la Commission de la Transparence du 24 janvier 2018).

BIMZELX (bimekizumab) a fait l'objet d'un développement concomitant (1^{er} patient inclus dans BE OPTIMAL le 02/05/2019 et dans BE COMPLETE le 28/03/2019) avec TREMFYA (guselkumab) (AMM du 20/11/2020), SKYRIZI (risankizumab) (AMM du 15/11/2021) et RINVOQ (upadacitinib) (AMM du 22/01/2021).

→ Traitements non-médicamenteux

Les thérapies complémentaires telles que la kinésithérapie, le traitement physique avec exercices supervisés (notamment avec balnéothérapie) peuvent être considérées dans les formes sévères, en particulier axiales, ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, ces thérapies ne sont pas considérées comme des CCP.

2.3 Couverture du besoin médical

Dans le RP, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD), le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par de nombreux médicaments avec différents mécanismes d'action. Néanmoins, il persiste un besoin médical compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements actuellement disponibles.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de BIMZELX (bimekizumab) dans le RP repose sur :

- 3 études cliniques réalisées chez des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif :
 - **L'étude BE OPTIMAL (NCT03895203)⁶** : étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 852 patients naïfs de traitements biologiques et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du bimekizumab à 16 semaines.
 - **L'étude BE COMPLETE (NCT03896581)⁷** : étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 400 patients exposés précédemment à un traitement anti-TNF α et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du bimekizumab à 16 semaines.
 - **L'étude BE ACTIVE 2 (NCT03347110)⁸** : étude d'extension de l'étude de phase IIb à long-terme BE ACTIVE, multicentrique, non comparative, réalisée chez 200 patients traités par bimekizumab dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme du bimekizumab sur une période d'environ 2 ans. Les résultats de cette étude seront analysés uniquement dans la partie tolérance de cet avis.

Le laboratoire a également transmis :

- les résultats de l'étude BE ACTIVE, une étude de phase IIb, comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle, ayant inclus 206 patients atteints de rhumatisme psoriasique et dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité à 12 semaines, de différents schémas d'administration du bimekizumab par voie sous-cutanée. Cette étude étant de robustesse moindre par rapport

⁶ McInnes et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL), 2023. Lancet. 2023 Jan 7;401(10370):25-37

⁷ Merola JF, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). Lancet. 2023

⁸ Coates LC, et al. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Three-Year Results From a Phase IIb Randomized Controlled Trial and Its Open-Label Extension Study. Arthritis Rheumatol. 2022.

aux études de phase III et n'apportant pas de données d'intérêt à long terme, elle ne sera pas détaillée dans le présent avis.

– 2 comparaisons indirectes :

- Une méta-analyse en réseau⁹ dont l'objectif était de comparer les traitements ciblés (bDMARD et tsDMARD), indiqués chez les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif, naïfs de b/tsDMARD ou précédemment traités par anti-TNFα, en termes d'efficacité et de qualité de vie. Cette étude ne sera pas présentée dans cet avis en raison des limites suivantes :
 - Les multiples réseaux (peu détaillés) ancrés sur le placebo, portant sur un grand nombre de molécules avec en règle générale un essai par comparaison, conduisant à une incertitude des estimations relatives d'effet du fait de preuves limitées,
 - La quasi-absence de données de comparaisons directes (head-to-head) dans le réseau, pose aussi la question de l'éthique et du respect de « l'équipoise » dans ces essais, avec un biais de publication pouvant influencer sur les estimations réalisées
 - La description limitée des populations incluses dans ces différents essais (quali/quantitativement) et des effets estimés, avec possible biais de publication
 - Les multiples analyses, sans contrôle du risque d'erreurs du fait des multiples critères, sous-groupes, modèles et scénarios, compliquant la lecture et l'interprétation du fait de résultats parfois discordants (le choix des analyses présentées pouvant également constituer une forme de biais de reporting)
- Une comparaison indirecte¹⁰ ajustée par appariement (MAIC) dont l'objectif était de comparer des données d'efficacité à 52 semaines de bimekizumab versus 4 comparateurs : sécukinumab, ixekizumab, guselkumab, et risankizumab. Cette étude ne sera pas présentée dans cet avis en raison des limites suivantes :
 - La sélection d'essais, avec des limites sur un biais de publication et sur leur qualité, le doute étant porté essentiellement sur la mesure des critères de jugement
 - Le choix de critères de jugement nombreux (conduisant à des analyses multiples) et mesurés à S52 alors que les essais n'étaient en aveugle que sur une durée variant de 16 (traités par bimekizumab) à 24 (comparateurs) semaines, possiblement responsable d'un biais de mesure et d'évaluation (comme déjà au niveau des essais eux-mêmes)
 - Le choix de réaliser des MAICs non ancrées alors que des MAICs ancrées, moins exigeantes en termes d'hypothèses, étaient possibles
 - Les analyses multiples, avec biais de reporting mettant en avant les résultats positifs (sur l'ACR 70, par exemple versus sécukinumab des naïfs)
 - La surinterprétation de résultats non significatifs en termes d'équivalence.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude BE OPTIMAL

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique (dont 2 centres en France), réalisée chez 852 patients naïfs de traitements biologiques et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du bimekizumab à 16 semaines. Le schéma de l'étude

⁹ Non publiée

¹⁰ Non publiée

était constitué d'une première phase de double aveugle de 16 semaines puis d'une période de traitement actif en aveugle de 36 semaines (cf. figure 1 ci-dessous) avec un suivi en ouvert de la tolérance de 20 semaines supplémentaires ou l'entrée dans l'étude BE-VITAL (étude de tolérance). L'étude a débuté le 02/05/2019 (1er patient inclus) et l'analyse à la semaine 24 était le 11/10/2021 et celle à la semaine 52 était le 11/07/2022.

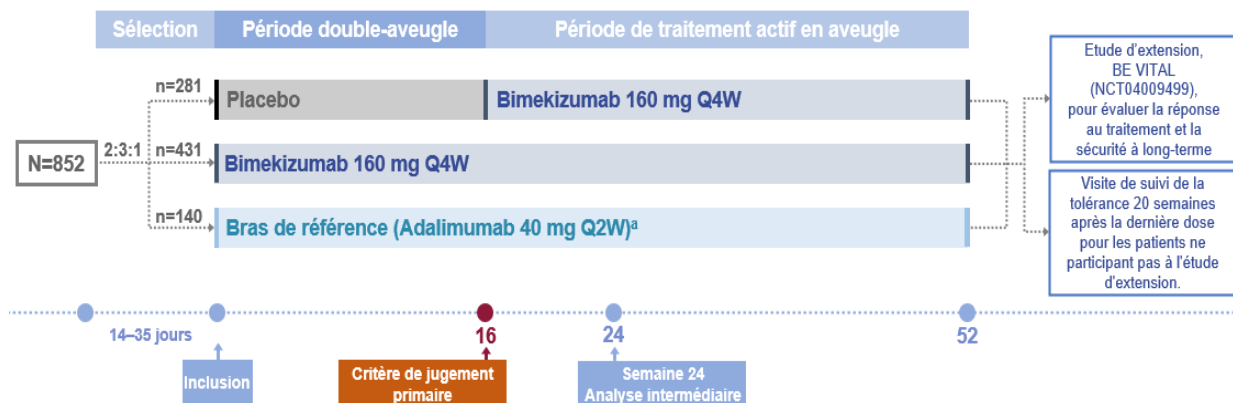


Figure 1 : Schéma de l'étude BE OPTIMAL

Traitements reçus

Au total, 852 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 3:2:1) pour recevoir :

- Groupe bimekizumab (n = 431) : bimekizumab 160 mg, voie sous-cutanée, toutes les 4 semaines (posologie de l'AMM) et injection de placebo toutes les 2 semaines afin de garder l'aveugle.
- Groupe placebo (n = 281) : placebo par voie sous cutanée toutes les 2 semaines pendant la période de double aveugle, puis recevait le bimekizumab à la posologie de l'AMM pendant la période de traitement actif en aveugle.
- Groupe adalimumab (n = 140) : adalimumab 40 mg par voie sous-cutanée, toutes les 2 semaines (posologie de l'AMM).

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : zones géographiques et le score d'érosion osseuse [0, ≥1].

Population de l'étude

Concernant les caractéristiques démographiques, les patients inclus avaient 48,7 ans en moyenne, ils s'agissaient de femmes pour 53,2 % d'entre eux, et ils avaient un IMC moyen de 29,2 kg/m².

Concernant les caractéristiques de la pathologie à l'inclusion, le délai moyen depuis le premier diagnostic de RP était de 5,9 ans, 77,0 % des patients avaient au moins une érosion de l'os et 49,8 % des patients avaient un score BSA¹¹ ≥ 3 %.

Concernant les traitements antérieurs, la majorité des patients (78,4 %) avaient reçu un csDMARD antérieur et tous les patients étaient naïfs de traitements biologiques. En termes de traitements concomitants, les patients pouvaient recevoir des csDMARD s'ils étaient déjà utilisés de façon stable avant l'inclusion dans l'étude : au total, 69,7 % des patients recevaient un csDMARD à l'inclusion, principalement du méthotrexate (58,3 %).

¹¹ Body Surface Area : pourcentage de surface corporelle atteinte par le psoriasis

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes.

Sur les 852 patients randomisés, 821 sont entrés dans la période de traitement actif en aveugle (96,4 %). A la date d'extraction pour les résultats à la semaine 52, 92,5 % des patients du groupe bimekizumab et 94,1 % des patients du groupe placebo/bimekizumab avaient terminé cette période. Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents étaient la survenue d'un événement indésirable (2,2 % pour les deux groupes) et le retrait du consentement du patient (2,2 % et 1,5 % respectivement).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été le pourcentage de patients atteignant la réponse ACR 50¹² à la semaine 16.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (méthode de hiérarchisation) ont été mesurés à la semaine 16 :

1. Variation du score HAQ-DI¹³ par rapport à l'inclusion ;
2. Pourcentage de répondeurs PASI 90¹⁴ (uniquement chez les patients atteints de psoriasis et ayant un score BSA $\geq$ 3% à l'inclusion) ;
3. Variation du score SF-36 PCS¹⁵ par rapport à l'inclusion ;
4. Pourcentage de répondeurs MDA¹⁶;
5. Variation du score vdH-mTSS¹⁷ par rapport à l'inclusion (uniquement chez les patients ayant un taux élevé de CRP de haute sensibilité (hs-CRP) et/ou au moins une érosion osseuse à l'inclusion)
6. Résolution des enthésites (définies par un indice LEI=0¹⁸), chez les patients atteints d'enthésite à l'inclusion dans la population groupée des études BE OPTIMAL et BE COMPLETE,
7. Résolution des dactylites (définies par un indice LDI=0¹⁹), chez les patients atteints de dactylite à l'inclusion dans la population poolée des études BE OPTIMAL et BE COMPLETE,
8. Variation du score vdH-mTSS par rapport à l'inclusion dans la population totale.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

¹² La réponse ACR 50 est définie comme une amélioration $\geq$ 50% sur : le nombre d'articulations douloureuses (parmi 68), le nombre d'articulations gonflées (parmi 66), et au moins 3 des 5 domaines suivants : activité de la maladie évaluée par le patient (sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 0 à 100), activité de la maladie évaluée par le médecin (sur une EVA de 0 à 100), douleur liée au rhumatisme psoriasique évaluée par le patient (sur une EVA de 0 à 100), score du Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), Protéine C réactive de haute sensibilité [hsCRP] ou vitesse de sédimentation des érythrocytes [ESR]).

¹³ HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire- Disability Index*) : Le score HAQ-DI est compris entre 0 et 3 ; plus la valeur est élevée plus l'invalidité est importante. Une diminution $> 0,25$ est considérée comme une amélioration cliniquement pertinente.

¹⁴ PASI : index composite prenant en compte les mesures de l'érythème, de l'induration, de la desquamation et de la surface corporelle atteinte. Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3 % de la surface corporelle évaluant de façon combinée l'érythème, l'induration et la surface. Une réponse PASI 90 montre une diminution d'au moins 90% du score PASI initial. Une réponse PASI 100 correspond à une rémission complète.

¹⁵ SF-36 : Score d'évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques – indice de fatigue : il s'agit d'un questionnaire de 13 items, le score total varie de 0 to 52, plus le score est élevé plus la fatigue est moindre.

¹⁶ Activité minimale de la maladie (*Minimal Disease Activity*)

¹⁷ vdH-mTSS (*Van der je Heijde modified Total Sharp Score*) : Il s'agit d'un score mesurant la progression radiologique côté entre 0 et 528 points, plus le score est élevé plus les dommages articulaires sont importants. Un patient sans progression radiologique est un patient présentant une variation du score vdH-mTSS $\leq 0,05$ points.

¹⁸ Indice LEI (*Leeds Enthesitis Index*) évalue la présence ou l'absence de douleur à l'application d'une pression aux enthèses suivantes : épicondyle latéral de l'humérus droit et gauche ; condyle fémoral médian droit et gauche ; insertion du tendon d'Achille droit et gauche

¹⁹ Indice LDI (*Leeds Dactylitis Index*) évalue la présence et la sévérité de dactylite aux deux mains et aux deux pieds avec un score coté de 0 à 3 (0 : aucune dactylite ; 1 : dactylite légère ; 2 : dactylite modérée et 3 : dactylite sévère).

A noter qu'aucune analyse statistique avec le bras adalimumab n'était prévu au protocole. Les résultats de ce bras ne seront par conséquent pas présentés dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

Le bimekizumab a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le % de répondeurs ACR 50 à la semaine 16 : 43,9 % vs 10,0 % : $\Delta = 31,2$ (IC_{95%} = [25,2 ; 37,3]) ; OR = 7,08 ; p < 0,001). Cette taille d'effet correspond à l'hypothèse utilisée pour le calcul de l'échantillon ($\Delta = 27,8$ %).

Les résultats d'analyses en sous-groupes prévues au protocole sur les critères de stratification, notamment selon le score d'érosion osseuse, sont cohérents avec ceux présentés dans la population globale.

Les données à la semaine 52 suggèrent un maintien de l'efficacité du traitement sur le pourcentage de répondeurs ACR 50 (54,5 %).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Le bimekizumab a également démontré sa supériorité à la semaine 16 par rapport au placebo sur tous les critères de jugement hiérarchisés (cf. tableau 2 ci-dessous).

Tableau 2 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude BE-OPTIMAL

Critère de jugement	Groupe bimekizumab	Groupe placebo
Critère n°1 : Variation du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion (population de BE-OPTIMAL : n = 431 et n = 281)		
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	-0,255 (0,026)	-0,068 (0,030)
Différence vs placebo [IC _{95%}] ; p	-0,187 [-0,249 ; -0,125] ; <0,001	
Critère n°2 : Pourcentage de répondeurs PASI 90 (uniquement chez les patients atteints de psoriasis et ayant un BSA ≥ 3% à l'inclusion de BE-OPTIMAL : n = 217 et n = 140)		
Répondeurs, n (%)	133 (61,3)	4 (2,9)
OR vs placebo [IC _{95%}] ; p	63,04 [22,2 ; 178,9] ; <0,001	
Critère n°3 : Variation du score SF-36 PCS par rapport à l'inclusion (population BE-OPTIMAL : n = 431 et n = 281)		
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	6,28 (0,5)	1,95 (0,5)
Différence vs placebo [IC _{95%}] ; p	4,34 ; [3,2 ; 5,4] ; <0,001	
Critère n°4 : Pourcentage de répondeurs MDA (population de BE-OPTIMAL : n = 431 et n = 281)		
Répondeurs, n (%)	194 (45,0)	37 (13,2)
OR vs placebo [IC _{95%}] ; p	5,45 [3,7 ; 8,1] ; <0,001	
Critère n°5 : Variation du score vdH-mTSS par rapport à l'inclusion (uniquement chez les patients ayant un taux élevé de hs-CRP et/ou au moins une érosion osseuse à l'inclusion de BE-OPTIMAL : n = 361 et n = 227)		
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	0,02 (0,1)	0,34 (0,1)
Différence vs placebo [IC _{95%}] ; p	-0,33 [-0,5 ; -0,1] ; 0,001	
Critère n°6 : Résolution des enthésites (LEI = 0) (uniquement chez les patients atteints d'enthésites à l'inclusion dans la population poolée des études BE OPTIMAL et BE COMPLETE : n = 249 et n = 106)		
Répondeurs, n (%)	124 (49,8)	37 (34,9)
OR vs placebo [IC _{95%}] ; p	1,90 [1,2 ; 3,1] ; 0,008	
Critère n°7 : Résolution des dactylites (LDI = 0) (uniquement chez les patients atteints de dactylites à l'inclusion dans la population poolée des études BE OPTIMAL et BE COMPLETE : n = 90 et n = 47)		
Répondeurs, n (%)	68 (75,6)	24 (51,1)

OR vs placebo [IC _{95%}] ; p	3,44 [1,6 ; 7,6] ; 0,002	
Critère n°8 : Variation du score vdH-mTSS par rapport à l'inclusion (population de BE-OPTIMAL : n = 420 et n = 269)		
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	0,03 (0,1)	0,31 (0,1)
Différence vs placebo [IC _{95%}] ; p	-0,28 [-0,5 ; -0,1] ; 0,001	

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée, avec gestion du risque alpha, sur le score SF-36 PCS dont les résultats sont disponibles dans le tableau ci-dessus. A noter qu'il s'agit uniquement de la composante physique du score SF-36 et non du score de qualité de vie global incluant la composante mentale.

3.2.2 Etude BE COMPLETE

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique (aucun centre en France), réalisée chez 400 patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF α , et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du bimekizumab à 16 semaines.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 16 semaines avec un suivi ouvert de la tolérance de 20 semaines supplémentaires ou l'entrée dans l'étude BE-VITAL. L'étude a débuté le 28/03/2019 (1er patient inclus) et l'analyse principale à la semaine 16 était le 14/02/2022.

Traitements reçus

Au total, 400 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :

- Groupe bimekizumab (n = 267) : bimekizumab 160 mg, voie sous-cutanée, toutes les 4 semaines (posologie de l'AMM).
- Groupe placebo (n = 133) : placebo par voie sous cutanée toutes les 4 semaines.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : zones géographiques et l'exposition antérieure aux anti-TNF α (antécédent de réponse inadéquate, ou intolérance, à un ou deux anti-TNF α).

Population de l'étude

Effectifs

Concernant les caractéristiques démographiques, les patients inclus avaient 50,5 ans en moyenne, il s'agissait de femmes pour 52,5 % d'entre eux, et ils avaient un IMC moyen de 29,8 kg/m².

Concernant les caractéristiques de la pathologie à l'inclusion, le délai médian depuis le premier diagnostic de RP était de 6,8 ans, le nombre médian d'articulations douloureuses était de 15,0 et 49,8 % des patients avaient un score BSA $\geq$ 3 %.

Concernant les traitements antérieurs, 63 % des patients avaient reçu un csDMARD antérieur et tous les patients avaient reçu un anti-TNF α dont la majorité (76,5 %) avec une réponse inadéquate à un anti-TNF, 11,3 % avec une réponse inadéquate à 2 anti-TNF et 12,3 % avec une intolérance aux anti-TNF.

En termes de traitements concomitants, les patients pouvaient recevoir des csDMARD s'ils étaient déjà utilisés de façon stable avant l'inclusion dans l'étude ; au total, 50,5 % des patients recevaient un csDMARD à l'inclusion, principalement du méthotrexate (42,5 %).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes.

Sur les 400 patients randomisés, 98,5 % des patients du groupe bimekizumab et 94,0 % des patients du groupe placebo ont terminé la période de double aveugle. Le motif d'arrêt de traitement le plus fréquent était la survenue d'un événement indésirable dans le groupe bimekizumab (0,7 %) et le retrait de consentement du patient dans le groupe placebo (3,0 %).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été le pourcentage de patients atteignant la réponse ACR 50 à la semaine 16.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (méthode de hiérarchisation) ont été mesurés à la semaine 16 :

- 1. Variation du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion ;
- 2. Pourcentage de répondeurs PASI 90 (uniquement chez les patients atteints de psoriasis et ayant une surface corporelle atteinte (BSA) ≥ 3 % à l'inclusion) ;
- 3. Variation du score SF-36 PCS par rapport à l'inclusion ;
- 4. Pourcentage de répondeurs MDA ;

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

Le bimekizumab a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le % de répondeurs ACR 50 à la semaine 16 : 43,4 % vs 6,8 % : Δ = 29,0 (IC95% = [21,9 ; 36,2]) ; OR = 11,14 ; p < 0,001). Cette taille d'effet est supérieure à celle utilisée pour le calcul de l'échantillon (Δ = 16 %).

Les résultats d'analyses en sous-groupes prévues au protocole sur les critères de stratification, notamment selon l'exposition antérieure aux anti-TNFα, sont cohérents avec ceux présentés dans la population totale de l'étude.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Le bimekizumab a également démontré sa supériorité à la semaine 16 par rapport au placebo sur tous les critères de jugement hiérarchisés (cf. tableau 2 ci-dessous).

Tableau 3 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude BE-COMLETE

Critère de jugement	Groupe bimekizumab	Groupe placebo
Critère n°1 : Variation du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion (population BE-COMLETE : n = 267 et n = 133)		
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	-0,310 (0,038)	0,017 (0,050)
Différence vs placebo [IC95%] ; p	-0,326 [-0,420 ; -0,233] ; <0,001	
Critère n°2 : Pourcentage de répondeurs PASI 90 (uniquement chez les patients atteints de psoriasis et ayant un BSA ≥ 3% à l'inclusion de BE-COMLETE : n = 176 et n = 88)		
Répondeurs, n (%)	121 (68,8)	6 (6,8)
OR vs placebo [IC95%] ; p	30,24 [12,4 ; 73,9] ; <0,001	

Critère n°3 : Variation du score SF-36 PCS par rapport à l'inclusion (population BE-COMLETE : n = 267 et n = 133)

Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	6,17 (0,7)	0,13 (0,9)
Différence vs placebo [IC _{95%}] ; p	6,04 [4,4 ; 7,7] ; <0,001	

Critère n°4 : Pourcentage de répondeurs MDA (population de BE-OPTIMAL : n = 431 et n = 281)

Répondeurs, n (%)	118 (44,2)	8 (6,0)
OR vs placebo [IC _{95%}] ; p	13,09 [6,1 ; 28,0] ; <0,001	

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée, avec gestion du risque alpha, sur le score SF-36PCS dont les résultats sont disponibles dans le tableau ci-dessus. A noter qu'il s'agit uniquement de la composante physique du score SF-36 et non le score de qualité de vie global incluant la composante mentale.

3.3 Profil de tolérance

Le bimekizumab est autorisé depuis le 20 août 2021 dans l'union européenne et est approuvé dans 37 pays. Depuis sa commercialisation, l'exposition internationale cumulée des patients au 31 mars 2021 au bimekizumab était d'environ 4840 patients-années. Au total 213 effets indésirables graves ont été rapportés. Depuis le dernier PSUR (*periodic safety update report*) analysé par la Commission de Transparence, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été rapporté.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents concernent des infections des voies respiratoires supérieures (environ 15 %) et la candidose buccale (environ 4 %).

Les nouvelles données de tolérance issues des études BE-OPTIMAL (durée médiane de suivi de 354 jours), BE-COMLETE (durée médiane de suivi de 112 jours), et BE-ACTIVE 2 (durée médiane de suivi de 728 jours) sont cohérentes avec celles retrouvées dans le psoriasis en plaques et celles décrites dans le RCP. Aucun décès considéré comme relié au traitement n'a eu lieu au cours de ces études.

Le résumé des risques du PGR de BIMZELX (bimekizumab) (version 1.0, 24/06/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Infections graves
Risques importants potentiels	– Réactions d'hypersensibilité graves – Maladie inflammatoire intestinale (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) – Événements indésirables cardiovasculaires majeurs – Tumeur maligne
Informations manquantes	– Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement – Tolérance à long terme.

A noter que plusieurs études de pharmacovigilances additionnelles sont mises en place :

- étude en vie réelle évaluant l'augmentation en termes d'incidence ou de sévérité des risques importants du bimekizumab chez des patients atteints de psoriasis par rapport à des patients traités par d'autres agents biologiques (rapport final attendu pour 2033).
- registre recensant les données de tolérance chez les femmes exposées au bimekizumab au cours de leur grossesse (rapport final attendu pour 2033).
- étude de cohorte observationnelle en vie réelle comparant les complications au cours de la grossesse/de l'accouchement chez les femmes exposées au bimekizumab par rapport à celles

exposées à d'autres médicaments biologiques, à l'exclusion des autres anti-IL17, indiqués dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère (rapport final attendu pour 2033).

Aucune activité de minimisation de risque supplémentaire n'a été mise en place par rapport à celles de routine.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

BIMZELX (bimekizumab) s'administre sous forme d'injection cutanée toutes les 4 semaines. Il s'agit du même mode d'administration que les autres anti-interleukines, cependant la fréquence d'administration varie entre ces traitements allant de toutes les 4 semaines jusqu'à toutes les 12 semaines en période d'entretien.

Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'auto-injecter le bimekizumab au moyen de la seringue préremplie ou du stylo prérempli si leur médecin estime cela approprié, en association avec un suivi médical si nécessaire.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
BE VITAL (PA0012)	Etude d'extension en ouvert, à long terme des études BE OPTIMAL et BE COMPLETE	Mai 2025

Études en vie réelle - SPACE (SPA001) : étude prospective observationnelle chez les patients adultes atteints de spondyloarthrites (rhumatisme psoriasique et spondyloarthrites axiales) traitées par bimekizumab en pratique clinique quotidienne.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le psoriasis en plaque modéré à sévère de l'adulte et de l'adolescent, la spondyloarthrite ankylosante et non-radiographique et dans l'hidradénite suppurée modérée à sévère. De plus, plusieurs études de tolérance observationnelles sont mises en place (cf. paragraphe 3.3 tolérance).

4. Discussion

Au total, BIMZELX (bimekizumab) à la posologie de l'AMM, en association ou non à un csDMARD, a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans 2 études de phase III, comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle chez des patients avec un rhumatisme psoriasique actif :

- Etude BE-OPTIMAL : en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement de fond (+/- échec de csDMARD et naïfs d'anti-TNF), sur :
 - La réponse clinique avec l'utilisation de l'ACR50, critère cliniquement pertinent ;

- La capacité fonctionnelle (HAQ-DI) et l'activité de la maladie (MDA) ;
- L'atteinte cutanée via le score PASI 90 chez les patients ayant également des atteintes psoriasiques. A noter que le bimekizumab a déjà fait preuve de son efficacité dans le psoriasis en plaques dans d'autres études (avis de la CT du 15 mars 2023) ;
- Sur la composante physique de qualité de vie (SF-36 PCS), sans données disponibles sur la qualité de vie globale du patient ;
- Sur l'efficacité structurale via le score de progression radiographique (vdH-mTSS), critère cliniquement pertinent ;
- Etude BE-COMplete : en 3^{ème} ligne et plus de traitement de fond (après une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou deux anti-TNF), sur :
 - La réponse clinique avec l'utilisation de l'ACR50, critère cliniquement pertinent ;
 - La capacité fonctionnelle (HAQ-DI) et l'activité de la maladie (MDA) ;
 - L'atteinte cutanée via le score PASI 90 chez les patients ayant également des atteintes psoriasiques.
 - Sur la composante physique de qualité de vie (SF-36 PCS), sans données disponibles sur la qualité de vie globale du patient ;
 - A noter qu'aucune donnée sur la progression radiographique spécifiquement chez les patients en échec d'anti-TNF n'est disponible.
- Chez les patients naïfs ou en échec d'anti-TNF (données poolées BE-COMplete et BE-OPTIMALE) : sur la résolution des enthésites, la résolution des dactylites et la progression radiographique. A noter que compte tenu de l'hétérogénéité des patients inclus dans ces analyses et de l'absence d'analyse en sous-groupe sur des critères stratifiés, ces résultats sont difficilement interprétables.

Deux comparaisons indirectes, une méta-analyse en réseau et une comparaison indirecte ajustée par appariement, ont également été fournies. Cependant, compte tenu de leurs nombreuses limites méthodologiques, aucune conclusion ne peut être retenue de sur leurs résultats.

Cependant la Commission regrette :

- l'absence de comparaison robuste directe versus comparateur actif alors que celle-ci était faisable que ce soit :
 - chez les patients naïfs d'anti-TNF, pour lesquels une comparaison était possible versus anti-TNF (étanercept, adalimumab, infliximab, golimumab et certolizumab pégol). A noter que dans l'étude BE-OPTIMAL, un groupe adalimumab a été inclus, mais aucune analyse statistique n'a été réalisée, ne permettant donc pas d'apprécier l'apport du bimekizumab par rapport à l'adalimumab.
 - chez les patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF, pour lesquels une comparaison était possible versus un autre anti-TNF ou une autre anti-interleukine (plusieurs étaient disponibles au moment de la réalisation de l'essai : l'ustekinumab, le sécukinumab et l'ixekizumab) ou encore un anti-JAK (le tofacitinib).
- l'absence de démonstration sur l'efficacité à long terme, en raison du caractère exploratoire des résultats d'efficacité à 52 semaines (ouvert, pas de comparaison, statistiques descriptives), entraînant une incertitude sur le maintien de l'effet après 16 semaines de traitement.

En termes de tolérance le profil est semblable à celui retrouvé pour le psoriasis en plaques. Il est marqué par des infections respiratoires et fongiques. Il persiste une incertitude sur les réactions d'hypersensibilité, les risques cardio-vasculaires et tumorales commun à cette classe thérapeutique de médicament.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, de l'absence de comparaisons robustes d'efficacité aux comparateurs disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de BIMZELX (bimekizumab) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie dans le traitement du rhumatisme psoriasique chez l'adulte en comparaison aux alternatives médicamenteuses.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo chez les patients naïfs d'anti-TNF et chez les patients en échec d'anti-TNF ;
- mais de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité par rapport aux anti-TNF, et du recul plus important avec ces médicaments (AMM de l'étanercept datant de 2003) ;

la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2^{ème} ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention.

La place de BIMZELX (bimekizumab) est à réserver principalement dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un DMARD dont au moins un anti-TNF, c'est-à-dire en 3^{ème} ligne et plus de traitement.

A noter que conformément aux recommandations en vigueur, en cas d'atteinte psoriasique handicapante, on peut privilégier une anti-interleukine par rapport à un anti-TNF. En l'absence de comparaison robuste de BIMZELX (bimekizumab) aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (autres anti-IL, anti-JAK) sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique du patient (manifestation extra-articulaire...) et ses préférences.

Quelle que soit l'indication concernée, compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le bimekizumab sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.

- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi faute de données comparatives robustes versus les autres médicaments biologiques disponibles.
- BIMZELX (bimekizumab) est un traitement de 3^{ème} ligne et plus au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), c'est à-dire après réponse inadéquate ou intolérance à un ou plusieurs DMARD dont au moins un anti-TNF.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence du rhumatisme psoriasique ;
- du besoin médical lié à des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance des médicaments actuellement disponibles ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie en comparaison aux alternatives médicamenteuses,
 - de l'absence de démonstration d'un impact, sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient,

BIMZELX (bimekizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BIMZELX (bimekizumab) 160 mg solution injectable en seringue et stylo prérempli, est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de BIMZELX (bimekizumab) 160 mg solution injectable en seringue et stylo prérempli, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de AMM et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo ;
- mais de l'absence de comparaison robuste à un comparateur cliniquement pertinent alors que celle-ci était réalisable ;

la Commission considère que BIMZELX (bimekizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités au paragraphe 5.2.

5.5 Population cible

La population cible de BIMZLEX (bimekizumab) est représentée par les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique (RP) actif, qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fonds (DMARD).

Les données épidémiologiques françaises sont limitées et anciennes. Selon l'enquête épidémiologique (Epirhum)²⁰ réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le pourcentage de prévalence du RP dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19 %, IC_{95%} = [0,08 ; 0,35].

En appliquant cette prévalence à la population française de plus de 18 ans au 1er janvier 2023 estimée à 53 684 693 selon l'INSEE²¹, la population atteinte de RP en France peut être estimée à environ 102 000 patients.

Etant donné l'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques sévères et évolutives nécessitant un traitement de fond par DMARD, ainsi que sur le taux de répondeurs à ce traitement, des hypothèses ont été formulées sur la base d'avis d'experts :

- 50 à 60 % des patients atteints de RP ont une forme périphérique sévère et évolutive nécessitant l'utilisation d'un traitement par DMARD,
- 15 à 20 % des patients présenteraient une réponse inadéquate au MTX.

Sur la base de ces éléments, il est possible d'estimer qu'entre 7 650 et 12 240 patients atteints de RP actif auraient une réponse inadéquate au traitement de fond conventionnel et pourraient tirer un bénéfice d'une thérapie ciblée.

La population cible est estimée au maximum à 12 250 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette nouvelle indication.

²⁰ Saraux A. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1431-35.

²¹ Population par âge en 2023 - France - TABLEAU DE BORD DE L'ÉCONOMIE FRANÇAISE. https://www.insee.fr/fr/outil-interactif/5367857/details/20_DEM/21_POP/21C_Figure3.