

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

- Spondylarthrite axiale (ankylosante et non-radiographique)
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans :

« Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active, associée à des signes objectifs d'inflammation se traduisant par un taux de protéine C réactive (CRP) élevé et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), chez des adultes qui ont obtenu une réponse inadéquate ou sont intolérants aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) »

« Traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez des adultes qui ont obtenu une réponse inadéquate ou sont intolérants au traitement conventionnel »

Place dans la stratégie thérapeutique

Spondylarthrite ankylosante

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo,
- mais de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité par rapport aux anti-TNF, et du recul plus important avec ces médicaments ;

la Commission de la transparence considère que la place du bimekizumab dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante se situe principalement après échec des anti-TNF, **soit en 3^{ème} ligne et plus de traitement.**

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.

Spondyloarthrite axiale non-radiographique

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo,
- mais de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité par rapport aux anti-TNF, et du recul plus important avec ces médicaments ;

	la Commission de la transparence considère que la place du bimekizumab dans la prise en charge de la spondyloarthrite axiale non-radiographique se situe principalement après échec des anti-TNF, soit en 3ème ligne et plus de traitement. 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)	Spondylarthrite ankylosante : FAIBLE dans l'indication de l'AMM. Spondyloarthrite axiale non-radiographique : FAIBLE dans l'indication 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)	Spondylarthrite ankylosante 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. Spondyloarthrite axiale non-radiographique 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 7 800 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette nouvelle 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	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Données d'utilisation	17
3.5 Modification du parcours de soins	18
3.6 Programme d'études	18
4. Discussion	18
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	23
5.6 Demande de données	24
5.7 Autres recommandations de la Commission	24

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)
Indications concernées par l'évaluation	Indications de l'AMM : – « Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active, associée à des signes objectifs d'inflammation se traduisant par un taux de protéine C réactive (CRP) élevé et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), chez des adultes qui ont obtenu une réponse inadéquate ou sont intolérants aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). » – « Traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez des adultes qui ont obtenu une réponse inadéquate ou sont intolérants au traitement conventionnel »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 20/08/2021 Date du rectificatif concerné (extension d'indication SA et SpAax-nr) : 31/05/2023 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 spondyloarthrite axiale est de 160 mg (administrés en une injection sous-cutanée) toutes les 4 semaines. 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'anti-IL17 disponibles dans ces indications (sécukinumab et ixekizumab).
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 dans le rhumatisme psoriasique.
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

Les spondyloarthrites sont réparties en 3 sous-groupes selon la présentation clinique prédominante : axiale, périphérique articulaire ou périphérique enthésitique. La spondyloarthrite axiale (SpAax), comprenant la spondylarthrite ankylosante (SA) ou spondyloarthrite axiale radiographique et la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr), est la principale forme d'arthrite inflammatoire chronique affectant le squelette axial. La distinction entre les deux entités s'effectue sur la présence ou non de dommages structuraux au niveau de l'articulation sacro-iliaque à la radiographie. La SpAax-nr peut évoluer vers une SA.

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

La SpAax est une maladie chronique potentiellement grave et handicapante, avec des manifestations rhumatologiques et extra-rhumatologiques impactant les activités physiques, sociales et professionnelles des patients.

Épidémiologie

Selon les données d'une étude, la prévalence des SpA (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans a été estimée à 0,3 %.¹ Selon les données de l'étude Rudwaleit (2009)², parmi les spondyloarthrites axiales, environ 60 % seraient des SpAax-nr et 40 % des SA.

2.2 Prise en charge actuelle

2.2.1 Description de la prise en charge

Une mise à jour des recommandations françaises relatives à la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (radiographique et non radiographique) a été publiée par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2022.³

L'objectif commun de leur prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Le traitement médicamenteux de 1ère ligne des SpAax repose sur l'utilisation des 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 mais la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales.

Les traitements de fond sont classés en 3 catégories :

- Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD : *conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*) : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine
- Les traitements de fond par biothérapie (bDMARD : biological DMARD) : anti-TNF, anti-IL17A.
- Les traitements de fond synthétiques dirigés sur une cible particulière (tsDMARD : targeted synthetic DMARD) : anti-JAK

Les csDMARD ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques réfractaires au traitement symptomatique. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée et ils ne sont pas indiqués.

En 2ème ligne, les bDMARD et tsDMARD doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS. Cependant, en l'absence d'inflammation biologique et à l'IRM, ces biomédicaments ne sont pas indiqués dans la SpAax.

Selon les recommandations publiées par la SFR, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul plus important avec cette classe, cependant l'absence de données de comparaison directe entre eux ne permet pas d'établir une hiérarchie. En cas de MICI ou d'uvéite réfractaire ou récidivante, on doit privilégier un anticorps monoclonal anti-TNF et en cas d'atteinte psoriasique handicapante, on peut privilégier un anti-IL17.

¹ Saraux, A. et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005.

² Rudwaleit M et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009.

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.

En cas d'inefficacité d'un premier traitement ciblé, il faut éliminer des raisons, autres que la SpAax elle-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, les anti-IL17 et les anti-JAK ont une AMM superposable, après réponse inadéquate à un traitement conventionnel, néanmoins, dans ses précédents avis, la Commission a recommandé que les anti-interleukines soient utilisés préférentiellement en cas d'échec des anti-TNF. En l'absence de comparaison robuste des anti-JAK aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (anti-IL-17), mais compte tenu du profil de tolérance des anti-JAK : en 3^{ème} ligne et plus, si un changement de cible thérapeutique est envisagé, les anti-IL17 peuvent être privilégiés.

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

2.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Spondylarthrite ankylosante

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 de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation, ils ont tous l'AMM dans spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel (AINS).

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans la spondylarthrite ankylosante

NOM (DCI)	NOM du laboratoire	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anti-TNF				
ENBREL (étanercept) Et ses biosimilaires	PFIZER	25/02/2004 (Inscription)	Important	ASMR II vs prise en charge conventionnelle
REMICADE (infliximab IV) Et ses biosimilaires	MSD FRANCE	01/09/2004 (Inscription)	Important	ASMR II vs prise en charge conventionnelle comme ENBREL
HUMIRA (adalimumab) Et ses biosimilaires	ABBVIE	18/10/2006 (Inscription)	Important	ASMR II vs prise en charge conventionnelle comme ENBREL et REMICADE
CIMZIA (certolizumab pégol)	UCB PHARMA	09/07/2014 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à HUMIRA
SIMPONI (golimumab)	MSD FRANCE	01/02/2012 (Inscription)	Important	ASMR V vs autres anti-TNF

REMSIMA (infliximab SC)	CELLTRION HEALTHCARE	07/10/2020 (Inscription)	Important	ASMR V vs voie IV
Anti-IL 17A				
COSENTYX (sécukinumab)	NOVARTIS PHARMA	22/06/2016 (Inscription)	Important	ASMR V vs anti-TNF.
TALTZ (ixekizumab)	LILLY FRANCE	16/09/2020 (Inscription)	Important	ASMR V vs anti-TNF, au même titre que COSENTYX
Anti-JAK				
RINVOQ (upadacitinib)	ABBVIE	05/05/2021 (Inscription) 29/11/2023 (réévaluation)	Modéré uniquement en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF. Insuffisant dans les autres situations de l'AMM.	ASMR V dans la stratégie
XELJANZ (tofacitinib)	PFIZER	14/12/2022 (Inscription) 29/11/2023 (réévaluation)	Faible uniquement en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF. Insuffisant dans les autres situations de l'AMM.	ASMR V dans la stratégie

Tous ces traitements sont pris en charges dans cette indication (publications au JO).

BIMZELX (bimekizumab) a fait l'objet d'un développement concomitant (1er patient inclus dans BE MOBILE 2 25/04/2019) avec TALTZ (ixekizumab) (AMM du 02/06/2020), RINVOQ (upadacitinib) (AMM du 22/01/2021) et XELJANZ (tofacitinib) (AMM du 15/11/ 2021).

➔ Traitements non-médicamenteux

Des thérapies complémentaires telles que la kinésithérapie peuvent être considérées dans les formes sévères, ne se situant pas au même niveau de la stratégie thérapeutique, elles ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Spondyloarthrite axiale non-radiographique

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 de la spondyloarthrite axiale non radiographique active, associée à des signes objectifs d'inflammation se traduisant par un taux de protéine C réactive (CRP) élevé et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), chez des adultes qui ont obtenu une réponse inadéquate ou sont intolérants aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation, ils ont tous l'AMM dans spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel (AINS).

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans la spondylarthrite axiale non radiographique active

NOM (DCI)	NOM du laboratoire	Date de l'avis	SMR	ASMR
-----------	--------------------	----------------	-----	------

Anti-TNF

HUMIRA (adalimumab)	ABBVIE	20/02/2013 (extension d'indication)	Important	ASMR II dans la stratégie
CIMZIA (certolizumab pégol)	UCB PHARMA	09/07/2014 (extension d'indication)	Important	ASMR V vs HUMIRA (adalimumab)
ENBREL (étanercept) Et ses biosimilaires	PFIZER	17/06/2015 (extension d'indication)	Important	ASMR V vs HUMIRA (adalimumab) et CIMZIA (certolizumab pégol)
SIMPONI (golimumab)	MSD FRANCE	22/06/2016 (extension d'indication)	Important	ASMR V vs autres anti-TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept)

Anti-IL 17

COSENTYX (sécukinumab)	NOVARTIS PHARMA	16/09/2020 (extension d'indication)	Modéré	ASMR V vs anti-TNF.
TALTZ (ixekizumab)	LILLY FRANCE	16/09/2020 (extension d'indication)	Modéré	ASMR V vs anti-TNF

Anti-JAK

RINVOQ (upadacitinib)	ABBVIE	05/05/2021 (Inscription) 29/11/2023 (réévaluation)	Modéré uniquement en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF. Insuffisant dans les autres situations de l'AMM.	ASMR V dans la stratégie
------------------------------	--------	---	---	--------------------------

Tous ces traitements sont pris en charges dans cette indication (publications au JO).

BIMZELX (bimekizumab) a fait l'objet d'un développement concomitant (1er patient inclus dans BE MOBILE 1 le 25/04/2019) avec COSENTYX (sécukinumab) (AMM du 28/04/2020), TALTZ (ixekizumab) (AMM du 02/06/2020) et RINVOQ (upadacitinib) (AMM du 27/07/2022).

➔ Traitements non-médicamenteux

Des thérapies complémentaires telles que la kinésithérapie peuvent être considérées dans les formes sévères, ne se situant pas au même niveau de la stratégie thérapeutique, elles ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les anti-TNF, les anti-IL-17 et les anti-JAK. 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 la SA et la SpAax-NR repose sur :

- 2 études cliniques chez des patients atteints de spondyloarthrite ankylosante :
 - **L'étude BE MOBILE 2** (NCT03896581)⁴ : étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 332 patients naïfs ou en échec d'anti-TNFα et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du bimekizumab sur une durée de 16 semaines.
 - **L'étude BE AGILE 2** (NCT03347110)⁵ : étude d'extension de l'étude de phase IIb à long-terme BE AGILE, multicentrique, non comparative, réalisée chez 255 patients traités par bimekizumab, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme du bimekizumab sur une période pouvant aller jusqu'à 4 ans. Cette étude sera analysée uniquement dans la partie tolérance de cet avis.
- 1 étude clinique chez des patients atteints de spondylarthrite axiale non-radiographique :
 - **L'étude BE MOBILE 1** (NCT03928704)⁴ : étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 254 patients naïfs ou en échec d'anti-TNFα, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du bimekizumab sur une durée de 16 semaines.

Le laboratoire a également transmis les résultats de :

- l'étude BE AGILE, une étude de phase IIb, comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle, ayant inclus 303 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active et dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité à 12 semaines, en évaluant la relation dose-effet. Cette étude étant de robustesse moindre par rapport aux études de phase III et n'apportant pas de données d'intérêt à long terme, elle ne sera pas analysée dans le présent avis.
- l'étude AS0013, une étude de phase IIa, comparative versus certolizumab pegol, randomisée, en double-aveugle, ayant inclus 76 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du bimekizumab sur une durée de 12 semaines. Compte tenu des nombreuses limites de cette étude (faible nombre de patients inclus, schéma posologique différent de l'AMM pour le bimekizumab et hétérogénéité des patients à l'inclusion entre les deux groupes), cette étude ne sera pas analysée dans le présent avis.
- 2 comparaisons indirectes :
 - Une méta-analyse en réseau⁶ dont l'objectif était de comparer les traitements ciblés (bDMARD et tsDMARD), indiqués chez les patients adultes atteints de spondylarthrite axiale (SA et SpAax-nr) en cas d'échec ou d'intolérance à au moins un AINS, ou de contre-indication aux AINS, naïfs ou en échec de bDMARD, en termes d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance. Cette étude ne sera pas présentée dans cet avis en raison des limites suivantes :
 - Le manque parfois de clarté dans la qualité des essais individuels, notamment sur la randomisation ;

⁴ Van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2023;82:515–526.

⁵ Baraliakos X, et al. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: Three-Year Results From a Phase IIb Randomized Controlled Trial and Its Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Dec;74(12):1943-1958.

⁶ Non publiée

- Le fait que les analyses en sous-groupes réalisées concernent des échantillons constitués non aléatoirement, parfois de très faibles tailles (ayant conduit les analyses à utiliser des modèles à effets fixes, supposant une absence d'hétérogénéité, hypothèse manifestement non respectée), à l'origine de possibles biais de confusion ;
- L'absence de résultats ne montrant cependant aucun élément robuste de la supériorité apportée par le bimekizumab sur les autres traitements (voire sur le placebo pour les malades atteints de SA non naïfs...).
- Une comparaison indirecte⁷ ajustée par appariement (MAIC) dont l'objectif était de comparer des données d'efficacité à 52 semaines de bimekizumab versus 2 comparateurs : sécukinumab et ixekizumab, indiqués chez les patients adultes atteints de spondylarthrite axiale (SA et SpAax-nr) , naïfs ou en échec de bDMARD. Cette étude ne sera pas présentée dans cet avis en raison des limites suivantes :
 - Le choix de réaliser des MAICs non ancrées alors que des MAICs ancrées, moins exigeantes en termes d'hypothèses, étaient possibles ;
 - La mesure des critères à S52, alors que la période de double-aveugle était bien inférieure (S16 pour le bimekizumab) ;
 - L'hypothèse de capture des variables pronostiques et modificateurs d'effet, identiques sur tous les critères de jugement
 - L'absence de description des différences entre populations sur de nombreux facteurs pronostiques ou modificateurs d'effet ;
 - Les ESS très réduites (notamment vs ixekizumab), suggérant des différences importantes entre populations et comme le précise le rapport de la MAIC « the amount of bias in the indirect comparisons are likely to be substantial, and could even exceed the magnitude of treatment effects which are being estimated ».

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude BE MOBILE 2 (spondylarthrite ankylosante)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique (dont 3 centres en France), réalisée chez des patients en échec à au moins 2 AINS ou étant intolérant ou ayant une contre-indication aux AINS, naïfs ou en échec d'anti-TNFα et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du bimekizumab sur une durée de 16 semaines.

Le schéma de l'étude était constitué d'une première phase de traitement en double aveugle de 16 semaines (groupe placebo ou groupe bimekizumab) puis d'une période de traitement actif en ouvert de 36 semaines par bimekizumab. L'étude a débuté le 25/04/2019 (1er patient inclus) et l'analyse finale a eu lieu le 25/01/2023.

Traitements reçus

Au total 332 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :

- Groupe bimekizumab (n = 221) : bimekizumab 160 mg, voie sous-cutanée, toutes les 4 semaines (posologie de l'AMM).

⁷ Non publiée

- Groupe placebo (n = 111) : placebo par voie sous cutanée toutes les 4 semaines pendant la période de double aveugle, puis bimekizumab à la posologie de l'AMM pendant la période de traitement actif en ouvert.

Les patients pouvaient recevoir des traitements concomitants à l'exception des DMARD conventionnels et biologiques.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : la région géographique et l'exposition antérieure aux anti-TNFα.

Population de l'étude

Sur les 332 patients randomisés, 319 sont entrés dans la période de traitement actif en ouvert (96,4 % dans le groupe bimekizumab et 98,2 % dans le groupe placebo). A la date d'extraction pour les résultats à la semaine 52, 88,7% dans le groupe bimekizumab et 91,9 % dans le groupe placebo/bimekizumab avaient terminé cette période. Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents étaient la le retrait du consentement du patient (0,9 % dans le groupe bimekizumab et 1,8 % dans le groupe placebo) et le manque d'efficacité (0,9 % dans les deux groupes).

Concernant les caractéristiques démographiques, les patients inclus avaient 39,0 ans en médiane, il s'agissait d'homme pour 72,3 % d'entre eux, et ils avaient un IMC médian de 26,1 kg/m².

Concernant les caractéristiques de la pathologie à l'inclusion, le délai médian depuis le premier diagnostic de SA était de 3,62 ans avec un score BASDAI⁸ de 6,5 en médiane.

Concernant les traitements antérieurs, les patients devaient être en échec de 2 AINS différents ou devaient être intolérants aux AINS et seulement 16,3 % avaient reçu un traitement par anti-TNFα antérieur. 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, 19,9 % des patients recevaient un csDMARD à l'inclusion. Les pourcentages de patients recevant à l'inclusion un traitement par AINS et par csDMARD étaient respectivement dans les groupes bimekizumab et placebo de 81,9 % vs 76,6 % et 21,3 % vs 17,1 %.

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

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été le pourcentage de patients atteignant la réponse ASAS40⁹ à la semaine 16 dans la population de l'étude.

⁸ BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) : Indice composite qui évalue l'activité de la maladie en se basant sur la réponse du patient à 6 questions portant sur la fatigue, les douleurs articulaires de la colonne vertébrale et périphériques, la sensibilité de points localisés, et les raideurs matinales (durée et degré). Chaque réponse peut aller de 0 (absent) à 100 mm (extrême) sur une EVA. Le score total est la moyenne des 6 questions. Il varie entre 0 et 100 mm ou entre 0 et 10 cm. La différence minimale cliniquement pertinente est de 10 mm ou 1 cm.

⁹ ASAS 40 (*Assessment in Spondyloarthritis International Society*) : La réponse ASAS 40 est définie comme une amélioration ≥ 40 % et ≥ 2 unités (en valeur absolue cotée de 0 à 10) sur au moins 3 des 4 domaines principaux des critères ASAS ainsi qu'une absence de dégradation ≥ 20 % et ≥ 1 unité (sur 10) sur le 4ème domaine restant. Les domaines principaux concernés par les critères ASAS sont les suivants :

- Activité de la maladie, évaluée par le patient (sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 0 (= non active) à 10 (= très active)),
- Douleur rachidienne, évaluée par le patient, soit par le score de douleur totale, soit par le score de douleur nocturne (EVA de 0 (= pas de douleur) à 10 (= douleur la plus sévère)),
- État fonctionnel du patient, représenté par la moyenne des scores des 10 questions du questionnaire BASFI concernant la capacité à effectuer des tâches spécifiques : EVA de 0 (= facile) à 10 (= impossible),
- L'inflammation, correspondant à la durée moyenne et à la sévérité de la raideur matinale, représentée par la moyenne des scores des 2 dernières questions du questionnaire BASDAI (EVA de 0 à 10 avec, 0 = pas de raideur matinale, 5 = 1h de raideur matinale et 10 = au moins 2h de raideur matinale).

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

1. Pourcentage de patients atteignant la réponse ASAS40 uniquement chez les patients naïfs d'anti-TNF α ,
2. Pourcentage de patients atteignant la réponse ASAS20¹⁰
3. Variation du score BASDAI par rapport à l'inclusion
4. Pourcentage de patients en rémission partielle ASAS (ASAS-PR)¹¹
5. Pourcentage de répondeurs ASDAS-MI¹²
6. Pourcentage de patients répondeurs au critère ASAS 5/6¹³,
7. Variation du score BASFI¹⁴ par rapport à l'inclusion,
8. Variation du score de douleur nocturne rachidienne (NSP)¹⁵ par rapport à l'inclusion,
9. Variation du score total ASQoL¹⁶ par rapport à l'inclusion,
10. Variation du score SF-36 PCS¹⁷ par rapport à l'inclusion,
11. Variation du score BASMI¹⁸ par rapport à l'inclusion,

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 ASAS 40 à la semaine 16 : 44,8 % vs 22,5 % : $\Delta = 22,3$; OR = 2,88 (IC_{95%} = [1,71 ; 4,87] ; $p < 0,001$).

Les résultats d'analyses en sous-groupes prévues au protocole sur des critères stratification, notamment sur l'exposition antérieure ou non aux anti-TNF sont cohérents avec ceux de l'analyse principale. Cependant, au regard du faible nombre de patient en échec ou intolérants aux anti-TNF, aucune conclusion ne peut être tirée pour ce sous-groupe de patients.

¹⁰ L'ASAS 20 correspond à une amélioration relative $\geq 20\%$ et une augmentation absolue ≥ 10 mm (sur une échelle EVA de 100 mm) dans au moins 3 des 4 domaines, sans dégradation $\geq 20\%$ ou d'une unité du domaine restant

¹¹ La réponse ASAS-PR est définie par un score absolu ≤ 2 unités (en valeur absolue sur une échelle de 0 à 10) dans chacun des 4 domaines du score ASAS.

¹² ASDAS-MI (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - major improvement*) : amélioration majeure du score ASDAS est défini par une réduction $\geq 2,0$ unités par rapport à l'inclusion. Le score ASDAS est un score composite évaluant l'activité de la maladie sur : la douleur rachidienne (question 2 du BASDAI sur une échelle de 0 à 10), l'évaluation globale de la maladie par le patient (question 1 du ASAS [score PGADA] sur une échelle de 0 à 10), la douleur/gonflement des articulations périphériques (question 3 du BASDAI sur une échelle de 0 à 10), la durée des raideurs matinales (question 6 du BASDAI sur une échelle de 0 à 10) et la mesure de la CRP.

¹³ La réponse ASAS 5/6 est définie comme une amélioration $\geq 20\%$ des domaines 5 et 6 du score ASAS qui incluent, en complément des 4 premiers domaines déjà énoncés, la mobilité spinale et la mesure de la CRP.

¹⁴ Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index : score d'auto-évaluation par le patient évaluant la fonction physique. Ce score comporte 10 questions sur la difficulté de réaliser différentes actions quotidiennes, évaluée de 0 (facile) à 10 (impossible), durant la semaine précédant l'évaluation. Le score BASFI total est la moyenne des réponses aux 10 questions, avec un score bas signifiant une amélioration de la fonction physique, et inversement.

¹⁵ Nocturnal Spinal Pain : Score de douleur rachidienne nocturne, évaluée par le patient sur une échelle de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur la plus sévère).

¹⁶ Axial spondylarthritis Quality of Life score : auto-questionnaire de la mesure de la qualité de vie spécifique à l'axSpA, basé sur 18 items dichotomiques (oui/non) liés à l'impact de la douleur sur le sommeil, sur l'humeur, sur la motivation, sur les activités quotidiennes, sur l'indépendance, sur les relations et la vie sociale. Chaque item est noté : oui (1) ou non (0). L'ASQoL est calculé par la somme des 18 items et varie de 0 (bonne qualité de vie) à 18 (très mauvaise qualité de vie).

¹⁷ Short Form-36 Physical Component Score : Le score SF-36 est un score de qualité de vie générique évaluant, sur les 4 semaines précédentes, 36 items regroupés en 8 dimensions. Un score de composante physique (PCS) peut être obtenu avec les résultats des 4 dimensions suivantes : activité physique, limitations dues à l'état physique, douleurs physiques et santé perçue.

¹⁸ Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index : score évaluant la mobilité rachidienne et la fonctionnalité selon cinq critères cliniques évalués sur une échelle de 0 à 2 : rotation cervicale, distance tragus-mur, flexion latérale du rachis, flexion lombaire et distance intermalléolaire. Le score BASMI correspond à la somme des scores de chaque critères, et varie donc de 0 à 10, avec un score élevé signifiant une forte limitation des mouvements, et inversement.

Les données à la semaine 52 suggèrent un maintien de l'efficacité du traitement sur le pourcentage de répondeurs ASAS 40 (65,8 %).

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 :

- Sur les critères évaluant la réponse clinique :
 - % de répondeurs ASAS 40 uniquement chez les patients naïfs d'anti-TNFα : 45,7% vs 23 ; 4 % ; OR = 2,80 (IC_{95%} [1,59 ; 4,93] ; p<0,001)
 - % de répondeurs ASAS 20 : 66,1 % vs 43,2 % ; OR = 2,66 (IC_{95%} [1,65 ; 4,28] ; p<0,001)
 - % de répondeurs ASAS-PR : 24,0 % vs 7,2 % ; OR = 4,26 (IC_{95%} [1,93 ; 9,39] ; p<0,001)
 - % de répondeurs ASAS 5/6 : 48,3 % vs 18,9 % ; OR = 4,65 (IC_{95%} [2,55 ; 8,49] ; p<0,001)
- Sur des critères évaluant l'activité de la maladie :
 - Variation du score BASDAI par rapport à l'inclusion : -2,74 vs -1,70 ; Δ = -1,04 (IC_{95%} [-1,48 ; -0,59] ; p<0,001)
 - % de répondeurs ASDAS – MI : 25,8 % vs 5,4 % ; OR = 6,47 (IC_{95%} [2,67 ; 15,65] ; p<0,001)
- Sur des critères d'autoévaluation par le patient :
 - Evaluant la fonction physique - variation du score BASFI : -2,00 vs -0,95 ; Δ = -1,05 (IC_{95%} [-1,48 ; -0,63] ; p<0,001)
 - Evaluant la douleur rachidienne - variation du score NSP : -3,16 vs -1,68 ; Δ = -1,48 (IC_{95%} [-2,00 ; -0,96] ; p<0,001)
 - Evaluant la qualité de vie spécifique de la pathologie - variation du score AsQoL : -4,59 vs -3,07 ; Δ = -1,52 (IC_{95%} [-2,36 ; -0,68] ; p<0,001)
 - Evaluant la composante physique de la qualité de vie - variation du score SF36-PCS : 8,54 vs 5,17 ; Δ = 3,38 (IC_{95%} [1,67 ; 5,09] ; p<0,001)
- Sur un critère appréciant la mobilité rachidienne et la fonctionnalité – variation du score BASMI moyen : -0,45 vs -0,17 ; Δ = -0,28 (IC_{95%} [-0,47 ; -0,08] ; p = 0,006)

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée, avec gestion du risque alpha, sur les scores :

- SF-36 PCS, correspondant uniquement à la composante physique du score générique SF-36 ;
- ASQoL, score de qualité de vie globale spécifique à la pathologie.

Les résultats sont disponibles dans le paragraphe ci-dessus.

3.2.2 Etude BE MOBILE 1 (spondyloarthrite axiale non-radiographique)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique (dont 3 centres en France), réalisée chez des patients, en échec à au moins 2 AINS ou étant intolérant ou ayant une contre-indication aux AINS, naïfs ou en échec d'anti-TNFα et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du bimekizumab sur une durée de 16 semaines.

Le schéma de l'étude était le suivant, il était constitué d'une première phase de traitement en double aveugle de 16 semaine (groupe placebo ou groupe bimekizumab) puis d'une période de traitement actif

en ouvert de 36 semaines par bimekizumab. L'étude a débuté le 25/04/2019 (1er patient inclus) et l'analyse intermédiaire à 52 semaines a eu lieu le 08/07/2022.

Traitements reçus

Au total 254 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe bimekizumab (n = 128) : bimekizumab 160 mg, voie sous-cutanée, toutes les 4 semaines (posologie de l'AMM).
- Groupe placebo (n = 126) : placebo par voie sous cutanée toutes les 4 semaines pendant la période de double aveugle, puis bimekizumab à la posologie de l'AMM pendant la période de traitement actif en ouvert.

Les patients pouvaient recevoir des traitements concomitants à l'exception des DMARD conventionnels et biologiques.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : la région géographique, la présence de sacro-iliite (évaluée par IRM) et le dosage CRP et classé selon 3 niveaux [classification IRM/CRP]).

Population de l'étude

Sur les 254 patients randomisés, 242 sont entrés dans la période de traitement actif en ouvert (98,4 % dans le groupe bimekizumab et 92,1 % dans le groupe placebo). A la date d'extraction pour les résultats à la semaine 52, 87,5 % dans le groupe bimekizumab et 85,7 % dans le groupe placebo/bimekizumab avaient terminé cette période. Le motif d'arrêt de traitement les plus fréquents étaient le retrait du consentement du patient (6,3 % dans le groupe bimekizumab et 3,2 % dans le groupe placebo).

Concernant les caractéristiques démographiques, les patients inclus avaient 39,0 ans en médiane, il s'agissait d'homme pour 54,3 % d'entre eux, et ils avaient un IMC médian de 26,6 kg/m².

Concernant les caractéristiques de la pathologie à l'inclusion, le délai médian depuis le premier diagnostic de SpAax était de 1,3 ans avec 31 % des patients ayant un IRM+/CRP+, et un score BASDAI de 6,8 en médiane.

Concernant les traitements antérieurs, les patients devaient être en échec de 2 AINS différents ou devaient être intolérants aux AINS et seulement 10,6 % avaient reçu un traitement par anti-TNFα antérieur. Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes.

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, 24,0 % des patients recevaient un csDMARD à l'inclusion. A noter que les pourcentages de patients recevant à l'inclusion un traitement par corticoïdes étaient supérieurs dans le groupe placebo par rapport au groupe bimekizumab (11,1 % vs 5,5 %).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été le pourcentage de patients atteignant la réponse ASAS 40 à la semaine 16 dans la population de l'étude.

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

1. Variation du score BASDAI par rapport à l'inclusion
2. Pourcentage de patients atteignant la réponse ASAS 20
3. Pourcentage de patients en rémission partielle ASAS (ASAS-PR)

4. Pourcentage de réponders ASDAS-MI
5. Pourcentage de patients réponders au critère ASAS 5/6
6. Variation du score BASFI par rapport à l'inclusion,
7. Variation du score de douleur nocturne rachidienne (NSP) par rapport à l'inclusion
8. Variation du score total ASQoL par rapport à l'inclusion,
9. Variation du score SF-36 PCS par rapport à l'inclusion

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 réponders ASAS 40 à la semaine 16 : 44,7 % vs 21,4 % : $\Delta = 23,3$; OR = 3,51 (IC_{95%} = [2,00 ; 6,16] ; p < 0,001).

Les résultats d'analyses en sous-groupes prévues au protocole sur des critères stratification sont cohérents avec ceux de l'analyse principale. A noter que l'exposition antérieure ou non aux anti-TNF, n'était pas un critère de stratification. Pour cette raison et au regard du faible nombre de patients inclus en échec d'anti-TNF, aucune conclusion ne peut être tirée pour ce sous-groupe de patient.

Les données à la semaine 52 suggèrent un maintien de l'efficacité du traitement sur le pourcentage de réponders ASAS 40 (60,9 %).

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 :

- Sur les critères évaluant la réponse clinique :
 - % de réponders ASAS 20 : 68,8 % vs 38,1 % ; OR = 3,69 (IC_{95%} [2,17 ; 6,26] ; p<0,001)
 - % de réponders ASAS-PR : 25,8 % vs 7,1 % ; OR = 4,52 (IC_{95%} [2,06 ; 9,93] ; p<0,001)
 - % de réponders ASAS 5/6 : 45,3 % vs 20,6 % ; OR = 3,31 (IC_{95%} [1,87 ; 5,84] ; p<0,001)
- Sur des critères évaluant l'activité de la maladie :
 - Variation du score BASDAI par rapport à l'inclusion : -3,07 vs -1,55 ; $\Delta = -1,51$ (IC_{95%} [-2,04 ; -0,98] ; p<0,001)
 - % de réponders ASDAS – MI : 27,3 % vs 7,1 % ; OR = 5,43 (IC_{95%} [2,41 ; 12,23] ; p<0,001)
- Sur des critères d'autoévaluation par le patient :
 - Evaluant la fonction physique - variation du score BASFI : -2,39 vs -0,91 ; $\Delta = -1,38$ (IC_{95%} [-1,99 ; -0,97] ; p<0,001)
 - Evaluant la douleur rachidienne - variation du score NSP : -3,51 vs -1,71 ; $\Delta = -1,80$ (IC_{95%} [-2,42 ; -1,18] ; p<0,001)
 - Evaluant la qualité de vie spécifique de la pathologie - variation du score AsQoL : -4,94 vs -2,30 ; $\Delta = -2,63$ (IC_{95%} [-3,66 ; -1,61] ; p<0,001)
 - Evaluant la composante physique de la qualité de vie - variation du score SF36-PCS : 9,32 vs 5,36 ; $\Delta = 3,96$ (IC_{95%} [2,08 ; 5,83] ; p<0,001)

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée, avec gestion du risque alpha, sur les scores :

- SF-36 PCS, correspondant uniquement à la composante physique du score générique SF-36 ;

- ASQoL, score de qualité de vie globale spécifique à la pathologie.

Les résultats sont disponibles dans le paragraphe ci-dessus.

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 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-MOBILE1 (durée médiane de suivi de 112 jours), BE-MOBILE 2 (durée médiane de suivi de 112 jours), et BE-ACTIVE 2 (durée médiane de suivi de 791 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 et de la même fréquence d'administration en période d'entretien que les autres anti-interleukines disponibles dans ces indications.

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 les indications évaluées

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
BE MOVING (NCT04436640)	Etude d'extension de phase III, multicentrique, en ouvert, chez des patients atteints d'une spondyloarthrite ankylosante et de spondyloarthrite axiale active non radiographique issus des études BE MOBILE 1 et 2	Octobre 2024
BE AGILE 2 (NCT03355573)	Etude d'extension de phase III, multicentrique, en ouvert, chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) active, évaluant la tolérance à long terme (5 ans) du bimekizumab	Décembre 2023

Une étude en vie réelle (SPACE-SPA001), prospective observationnelle chez les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique modéré à sévère et de spondyloarthrites axiales traitées par bimekizumab en pratique clinique quotidienne est également en cours.

➔ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le psoriasis en plaque modéré à sévère de l'adulte et de l'adolescent, le rhumatisme psoriasique 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 randomisées, en double aveugle chez des patients en échec ou intolérants aux AINS (2^{ème} ligne et plus) :

- atteints de spondylarthrite ankylosante (Etude BE-MOBILE 2) majoritairement naïfs d'anti-TNF (83,7 %) sur :
 - la réponse clinique avec l'utilisation de l'ASAS 40 comme critère de jugement principal, critère cliniquement pertinent, ainsi que sur l'ASAS 20, l'ASAS-PR et l'ASAS 5/6 ;
 - l'activité de la maladie (score BASDAI et réponse ASDAS-MI) ;
 - la fonction physique (score BASFI) et la mobilité rachidienne et fonctionnalité (score BASMI)
 - et sur des critères d'auto-évaluation par le patient évaluant la douleur rachidienne (score NSP), la qualité de vie spécifique de la pathologie (score AsQoL) et la composante physique de la qualité de vie (score SF36-PCS)
- atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique (Etude BE-MOBILE 1) majoritairement naïfs d'anti-TNF (89,4 %) sur :

- la réponse clinique avec l'utilisation de l'ASAS 40 comme critère de jugement principal, critère cliniquement pertinent, ainsi que sur l'ASAS 20, l'ASAS-PR et l'ASAS 5/6 ;
- l'activité de la maladie (score BASDAI et réponse ASDAS-MI) ;
- la fonction physique (score BASFI) et la mobilité rachidienne et fonctionnalité (score BASMI)
- et sur des critères d'auto-évaluation par le patient évaluant la fonction physique (variation du score BASFI), la douleur rachidienne (score NSP), la qualité de vie spécifique de la pathologie (score AsQoL) et la composante physique de la qualité de vie (score SF36-PCS)

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 :
 - chez les patients naïfs d'anti-TNF, pour lesquels une comparaison était possible versus anti-TNF dans ces deux indications.
 - 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 dans les deux indications.
 - ou une autre anti-interleukine (sécukinumab) chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante.
- 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.
- L'absence de données spécifiques chez les patients en échec d'anti-TNF. Compte tenu du faible nombre de patients en échec d'anti-TNF inclus dans les études, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de l'efficacité de ce traitement chez ces patients.

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 de la spondyloarthrite ankylosante et la spondylarthrite axiale non radiographique, 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

5.1.1 Spondylarthrite ankylosante

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo,
- mais de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité par rapport aux anti-TNF, et du recul plus important avec ces médicaments ;

la Commission de la transparence considère que la place du bimekizumab dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante se situe principalement après échec des anti-TNF, soit en 3^{ème} ligne et plus de traitement.

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.

5.1.2 Spondyloarthrite axiale non-radiographique

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo,
- mais de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité par rapport aux anti-TNF, et du recul plus important avec ces médicaments ;

la Commission de la transparence considère que la place du bimekizumab dans la prise en charge de la spondyloarthrite axiale non-radiographique se situe principalement après échec des anti-TNF, soit en 3^{ème} ligne et plus de traitement.

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

5.2.1 Spondylarthrite ankylosante

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.

5.2.2 Spondyloarthrite axiale non-radiographique

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

5.3.1 Spondylarthrite ankylosante

- ➔ La spondylarthrite ankylosante est une maladie chronique qui, dans sa forme sévère avec réponse insuffisante ou intolérance aux AINS, est douloureuse et affecte la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi faute de données robustes chez les patients en échec d'anti-TNF et de données comparatives robustes versus les autres médicaments biologiques disponibles.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} ligne au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), c'est-à-dire après réponse inadéquate ou intolérance à au moins un anti-TNF.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence de la spondylarthrite ankylosante ;
- 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 %**

5.3.2 Spondyloarthrite axiale non-radiographique

- La spondyloarthrite axiale non radiographique est une maladie chronique qui, dans sa forme sévère avec réponse insuffisante ou intolérance aux AINS, est douloureuse et affecte la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi faute de données robustes chez les patients en échec d'anti-TNF et de données comparatives robustes versus les autres médicaments biologiques disponibles.
- Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} ligne au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), c'est-à-dire après réponse inadéquate ou intolérance à au moins un anti-TNF.

→ **Intérêt de santé publique :**

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence de la spondyloarthrite axiale non radiographique ;
- 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

5.4.1 Spondylarthrite ankylosante

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.

5.4.2 Spondyloarthrite axiale non-radiographique

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 BIMZELX (bimekizumab) correspond aux patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active ayant répondu de manière inadéquate au traitement conventionnel

Une approche de la population cible peut être réalisée à partir des données épidémiologiques françaises de la SFR de 2001¹⁹. Cette étude a estimé la prévalence des spondyloarthrites (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans à 0,3 % (IC_{95%} = [0,17 ; 0,46]). En appliquant cette prévalence à la population française au 1er janvier 2022 estimée à 53 405 857 selon l'INSEE, environ 160 217 personnes seraient atteintes de spondyloarthrite en France.

Selon la même étude, la prévalence des rhumatismes psoriasiques a été estimée à 0,19 % (IC_{95%} [0,08 ; 0,35]). En considérant la population française au 1er janvier 2023, environ 102 000 personnes auraient un rhumatisme psoriasique. En faisant l'approximation que toutes les SpA périphériques sont des rhumatismes psoriasiques et en déduisant cette population de la population totale des SpA, la population atteinte de SpAax (SA et SpAax-nr) peut être estimée à 59 053 patients.

Selon les données de l'étude Rudwaleit et al (2012)²⁰, parmi les SpAax, 40 % des patients seraient atteints de SA et 60 % des patients seraient atteints de SpAax-nr. Ainsi, la population de patients

¹⁹ Saraux, A. et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 64, 1431–1435 (2005)

²⁰ Rudwaleit M, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(6):777-83

atteinte de SA peut donc être estimée à 23 621 patients et celle atteinte de SpAax-nr peut être estimée à 35 431 patients.

Pour la SA, selon les experts, environ 15 % des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels, soit une population cible estimée à 3 543 patients.

Pour la SpAax-nr, selon les experts, environ 15 % des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels, soit une population cible estimée à 5 315 patients. Par ailleurs, environ 80% des patients atteints de SpAax-nr active malgré un traitement par AINS auraient des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou une CRP élevée, soit 4 252 patients.

La population cible est estimée au maximum à 7 800 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.