

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

bimekizumab

BIMZELX 160 mg,

solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 6 novembre 2024

- Hidradénite suppurée (maladie de Verneuil)
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'hidradénite suppurée active modérée à sévère (maladie de Verneuil) chez les adultes ayant une réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel.

Place dans la stratégie thérapeutique	BIMZELX (bimekizumab, anti-IL 17A/F) est un traitement de 2^e intention après réponse insuffisante au traitement antibiotique dans les formes modérées à sévères de l'hidradénite suppurée (HS) active de l'adulte. BIMZELX (bimekizumab) peut être utilisé en relais de l'antibiothérapie ou en association à celle-ci. En l'absence de données comparatives versus HUMIRA (adalimumab, anti-TNFα) et COSENTYX (sécukinumab, anti-IL17A), la place de BIMZELX (bimekizumab) par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Les trois médicaments apportent une efficacité modeste dans le traitement de l'HS modérée à sévère active de l'adulte en échec de l'antibiothérapie.
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible 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 dans 2 études cliniques de phase III (BE HEARD I et II) de même protocole ayant inclus des adultes atteints d'hidradénite suppurée active modérée à sévère, ayant majoritairement été traités par antibiothérapie avant l'inclusion (environ 80 %) : - de la supériorité du bimekizumab (320 mg toutes les 2 semaines) par rapport au placebo dans les 2 études, avec une quantité d'effet modeste, sur les réponses HiSCR50 (critère de jugement principal ;

différences de l'ordre de 19 %, $p = 0,006$) et HiSCR75 (différences de 15 % à 20 % selon les études, $p < 0,03$) et sur le score de douleur cutanée (HSSDD),

- de la supériorité du bimekizumab (320 mg toutes les 4 semaines) par rapport au placebo uniquement dans l'étude BE HEARD II, avec une quantité d'effet modeste, sur les réponses HiSCR50 (différence de 21,6 %, $p = 0,004$) et HiSCR75 (différence de 18,1 %, $p = 0,007$) ;
- des résultats exploratoires à moyen terme, à la semaine 48, suggérant un maintien des réponses cliniques observées à la semaine 16 pour les 2 schémas posologiques ;
- du profil de tolérance du bimekizumab à court terme (16 semaines) et à moyen terme (48 semaines) similaire à celui établi dans les autres indications de l'AMM ;
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent en termes de qualité de vie, pourtant particulièrement altérée dans les formes modérées à sévères de cette maladie ;
- de l'absence de démonstration d'un impact sur le recours à la chirurgie programmée (annulation, retard ou réduction de son étendue) ;
- de l'absence de comparaison directe dans une étude de phase III à l'adalimumab (HUMIRA), autre traitement ayant une AMM dans l'hidradénite suppurée avec un libellé d'indication identique à celui de BIMZELX (bimekizumab) ;
- de l'absence de comparaison directe au sécukinumab (COSENTYX) dans une étude de phase III compte tenu d'un développement concomitant ;

la Commission considère que BIMZELX 160 mg (bimekizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle de l'hidradénite suppurée modérée à sévère de l'adulte ayant une réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel qui comprend HUMIRA (adalimumab) et COSENTYX (sécukinumab).

Population cible	La population cible est estimée entre 1800 à 2200 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

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	8
3.	Synthèse des données	9
3.1	Données disponibles	9
3.2	Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1	Protocole commun des études BE HEARD I (NCT04242446) et BE HEARD II (NCT04242498)	9
3.2.2	Résultats de l'étude BE HEARD I	11
3.2.3	Résultats de l'étude BE HEARD II	13
3.3	Profil de tolérance	14
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	20
5.3	Service Médical Rendu	20
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5	Population cible	21
5.6	Autres recommandations de la Commission	22
6.	Annexes	23

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 – Novembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Précisions	Il s'agit d'une demande d'inscription de BIMZELX 160 mg (bimekizumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication au « traitement de l'hidradénite suppurée active modérée à sévère (maladie de Verneuil) chez les adultes présentant une réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS ».
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « traitement de l'hidradénite suppurée active modérée à sévère (maladie de Verneuil) chez les adultes présentant une réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	bimekizumab (L04AC21) BIMZELX 160 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie de 1 ml (CIP : 34009 302 740 3 3) – 2 seringues préremplies de 1 ml (CIP : 34009 302 372 4 3) BIMZELX 160 mg, solution injectable en stylo prérempli – 1 stylo prérempli de 1 ml (CIP : 34009 302 740 4 0) – 2 stylos préremplis de 1 ml (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
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 20 août 2021 (psoriasis en plaques de l'adulte) Date des rectificatifs et teneur : – 5 juin 2023 : extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique de l'adulte, la spondyloarthrite axiale non radiographique de l'adulte et la spondylarthrite ankylosante de l'adulte. – 19 avril 2024 : extension d'indication dans l'hidradénite suppurée (maladie de Verneuil) de l'adulte.
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : dermatologues, rhumatologues et médecine interne. – Statut particulier • Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	Hidradénite suppurée : La dose recommandée est de 320 mg de bimekizumab, en 2 injections sous-cutanée de 160 mg, administrée toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 16, et puis toutes les 4 semaines. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une anti-interleukine 17A/F.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier les demandes de prise en charge dans plusieurs pays de l'Union européenne sont en cours.

Autres indications de l'AMM	BIMZELX (bimekizumab) a également une AMM dans le psoriasis en plaques de l'adulte, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale non radiographique. Cf. RCP pour les libellés complets d'indication de l'AMM.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 6 novembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui – Solidarité Verneuil (contribution écrite) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie^{1,2,3,4}

L'hidradénite suppurée (HS), ou maladie de Verneuil, est une maladie chronique des glandes apocrines d'origine inconnue. Elle est caractérisée par l'apparition de nodules et d'abcès douloureux évoluant vers la suppuration, la fistulisation et la cicatrisation hypertrophique. Les principales localisations de l'hidradénite suppurée concernent essentiellement les zones pileuses riches en glandes sudoripares ainsi que les plis. On distingue des localisations typiques au niveau des aisselles, des plis de l'aîne, des sillons sous et inter-fessier, du périnée, des sillons sous-mammaire ainsi que des localisations plus atypiques telles que la nuque et la région rétro-auriculaire.

Selon la **classification de Hurley**, il existe trois stades de gravité des lésions :

- le **stade I** est représenté par l'apparition d'abcès, uniques ou multiples, sans fistule ni processus cicatriciel fibreux ;
- le **stade II** par des abcès récidivants avec fistules et cicatrices, uniques ou multiples, avec des lésions non coalescentes ;
- et le **stade III** par une atteinte diffuse avec multiples abcédations interconnectées et des trajets fistuleux.

L'HS est fréquemment associée à de nombreuses comorbidités, parmi lesquelles on peut noter l'hypertension artérielle (8 % à 56 % selon les études), des dyslipidémies (45 %), du diabète (25 %), une spondylarthrite axiale (5 % à 15 %), des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (5 à 10 %), le syndrome des ovaires polykystiques (9 %), des pathologies cutanées telles que l'acné (15 %), le psoriasis (6 %), l'eczéma (5 %), ainsi que le rhumatisme psoriasique (0,2 à 0,4 %)⁵.

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

L'HS est essentiellement faite de poussées douloureuses, et le plus souvent suppuratives, survenant après une période de rémission (formes légères) ou sur un fond continu (formes plus sévères). La sévérité de l'atteinte et l'évolution de la maladie de Verneuil sont imprévisibles et variables d'une personne à l'autre.

¹ La maladie de Verneuil. Encyclopédie Orphanet Grand Public. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/VerneuilFRfrPub2049v01.pdf>

² Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa. N Engl J Med 2012;366:158-64

³ Pauchot J et al. La maladie de Verneuil : physiopathologie, diagnostic, complications et traitement. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie 2008;7:69-73

⁴ Gill L et al. Update on hidradenitis suppurativa: connecting the tracts. F1000Prime Rep 2014;6:112

⁵ Reddy S, Strunk A, Garg A. Comparative Overall Comorbidity Burden Among Patients With Hidradenitis Suppurativa. JAMA Dermatol. 2019;155:797.

La maladie débute généralement après la puberté et se manifeste par des nodules sous la peau, isolés les uns des autres. Les nodules peuvent ne pas éclater, mais la plupart évoluent vers la suppuration avec formation d'abcès qui vont se rompre. Ceci mène à la formation chronique de cavités (sinus ou tunnels) d'où s'écoule un liquide odorant constitué de sang et de pus. La répétition des poussées inflammatoires peut, dans certains cas, aboutir à la formation de plaques « dures » et de cicatrices hypertrophiques dans les zones touchées¹. L'évolution des lésions péri-anales en carcinome épidermoïde a été observée dans de rares cas (entre 1,7 et 3,2 %).

L'HS ne met pas en cause le pronostic vital mais nuit gravement à la qualité de vie des patients en raison de la douleur qu'elle occasionne (symptôme majeur de la maladie), du sentiment de honte lié à l'aspect visuel des lésions et à l'odeur qui s'en dégage. Il en résulte un état de stress et d'anxiété, des difficultés dans les relations sociales et affectives, un risque de dépression, d'idées suicidaires et de suicide et un impact professionnel important (incapacité au travail, licenciement et frein au développement de la carrière professionnelle)^{6,7,8,9,10,11,12,13,14,15}.

Épidémiologie

D'après des données récentes retrouvées sur Orphanet¹, la prévalence de l'HS serait estimée entre 0,15 et 1 % en France, tous stades confondus.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations de la SFD (2019)¹⁶, en l'absence de traitement curatif, les objectifs du traitement médico-chirurgical sont :

- faire disparaître ou atténuer les signes et les symptômes (douleur, abcès, suppuration),
- réduire la fréquence et la sévérité des poussées,
- améliorer la qualité de vie.

La prise en charge des patients, notamment ceux ayant une forme sévère, est pluridisciplinaire, idéalement lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée, médico-chirurgicale et paramédicale (psychologue, addictologue, diététicien) ou au moins dans le cadre d'un réseau spécialisé.

⁶ Keary E, Hevey D, Tobin AM. A qualitative analysis of psychological distress in hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2020;182:342-7.

⁷ Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. J Am Acad Dermatol. juill 2009;61:51-7.

⁸ Condamina M, Penso L, Tran VT, Hotz C, Guillem P, Villani AP, et al. Baseline Characteristics of a National French E-Cohort of Hidradenitis Suppurativa in ComPaRe and Comparison with Other Large Hidradenitis Suppurativa Cohorts. Dermatology. 2021;237:748-58.

⁹ Orenstein LAV, Salame N, Siira MR, Urbanski M, Flowers NI, Echuri H, et al. Pain experiences among those living with hidradenitis suppurativa: a qualitative study. Br J Dermatol. 2023;188:41-51.

¹⁰ Dufour DN, Erntestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. Postgrad Med J. 2014;90:216-21.

¹¹ Kirby JS, Leiphart P. Standing up together to the shame and stigma associated with hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. févr 2020;182:267-8.

¹² Lesort C, Villani AP, Gai J, Becherel PA, Delaunay J, Fattouh K, et al. High prevalence of cannabis use among patients with hidradenitis suppurativa: results from the VERADDICT survey. Br J Dermatol. 2019;181:839-41.

¹³ Thorlacius L, Cohen AD, Gislason GH, Jemec GBE, Egeberg A. Increased Suicide Risk in Patients with Hidradenitis Suppurativa. J Invest Dermatol. 2018;138:52-7.

¹⁴ Tiri H, Huilaja L, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K. Women with Hidradenitis Suppurativa Have an Elevated Risk of Suicide. J Invest Dermatol. 2018;138:2672-4.

¹⁵ Bordier-Lamy F, Palot JP, Vitry F, Bernard P, Grange F. Maladie de Verneuil : étude rétrospective chez 93 malades traités chirurgicalement. Ann Dermatol Vénéréologie. 2008;135:373-9.

¹⁶ Société française de dermatologie (SFD) : Recommandations de bonne pratique clinique dans l'hydrosadénite suppurée (actualisation août 2019). <https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-hidrad%C3%A9nite-suppur%C3%A9e>

La stratégie de prise en charge de l'HS est globale et repose en premier lieu sur les règles hygiéno-diététiques (perte de poids, arrêt du tabac), la prise en charge de la douleur ainsi que du retentissement psychologique. Elle doit être adaptée en fonction du phénotype de l'HS, de sa sévérité, de la fréquence des poussées, de la récurrence à une même localisation et de l'existence ou non de facteurs aggravants ou de maladies inflammatoires associées.

Le traitement d'attaque des poussées infectieuses repose sur une antibiothérapie de courte durée par voie systémique, probabiliste (la microbiologie varie selon le stade lésionnel), par une association amoxicilline-acide clavulanique ou par pristinaquine, sauf en cas de fièvre où la recherche de germes responsables devra être effectuée sur un prélèvement microbiologique.

L'antibiothérapie peut également être envisagée en prophylaxie secondaire (réévaluation à 24 semaines voire 12 semaines en cas d'aggravation ou de stagnation de la maladie) et en préopératoire. Les traitements topiques antiseptiques et antibiotiques n'ont pas démontré leur efficacité dans le traitement de l'HS. Une toilette à l'eau et savon devra être faite en première intention au moment d'une poussée.

La chirurgie est considérée comme le seul traitement curatif. Il convient de distinguer la chirurgie d'urgence (incision-drainage) devant un nodule abcédé de la chirurgie programmée devant des nodules froids ou des tractus sinueux. La SFD recommande la chirurgie en cas de récurrence au niveau d'une même lésion.

Dans les formes modérées (stade II de Hurley), le traitement d'attaque lors d'une poussée comporte, en plus de l'antibiothérapie, une incision-drainage à visée antalgique. Un traitement prophylactique par cycline ou cotrimoxazole peut être ensuite instauré (réévaluation à 6 mois). En cas de récurrence à la même localisation, une exérèse limitée sera pratiquée. En cas d'échec de celle-ci, observé lors de la réévaluation après 3 à 6 mois, le traitement comportera une exérèse large des cordons et des tractus sinueux ou une marsupialisation, et le patient recevra un traitement de stade III de Hurley.

Dans les formes sévères (stade III de Hurley), la prise en charge fait intervenir une équipe pluridisciplinaire spécialisée. Après un traitement d'attaque à base d'antibiothérapie (ceftriaxone et métronidazole ou lévofloxacine et clindamycine), d'après les dernières recommandations de la SFD, plusieurs options peuvent être envisagées :

- la chirurgie avec exérèse large ;
- et/ou un traitement prophylactique par antibiothérapie (cycline ou cotrimoxazole) avec réévaluation à 6 mois ;
- et/ou l'adalimumab (AMM chez l'adulte et l'adolescent mais remboursable uniquement chez l'adulte) ou l'infliximab (hors AMM), deux immunosuppresseurs anti-TNF α (réévaluation à 6 mois).

Dans les formes folliculaires, en complément du traitement d'attaque, on aura recours à un traitement prophylactique par cycline ou cotrimoxazole et en cas de récurrence à la même localisation, à une exérèse limitée.

Depuis mai 2023, on dispose avec COSENTYX (sécukinumab, anti-IL17A) d'un deuxième traitement ayant une AMM, après HUMIRA (adalimumab, anti-TNF α), dans le traitement de la HS active modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS. Toutefois, ces médicaments ne couvrent que partiellement le besoin compte tenu d'une quantité d'effet modeste versus placebo sur un critère peu contraignant (réduction de 50 % des lésions inflammatoires), de l'absence de démonstration de la réduction du recours à la chirurgie et de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie, ce qui avait conduit la Commission à conclure à un SMR faible et ASMR V pour ces deux médicaments.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Seules les spécialités HUMIRA (adalimumab) et COSENTYX (sécukinumab) ont une AMM dans l'hidradénite suppurée et ont fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence dans le périmètre de l'évaluation.

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
HUMIRA (adalimumab) Abbvie	Traitement de l'hidrosadénite suppurée (HS) (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.	3 mars 2021 (Réévaluation)	Faible	ASMR V dans la stratégie de prise en charge de l'hidrosadénite suppurée.
		2 mars 2016 (Inscription)	Insuffisant	Sans objet.
COSENTYX (sécukinumab) Novartis	Traitement de l'hidradénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.	04/10/2023 (Inscription)	Faible	ASMR V dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'hidradénite suppurée modérée à sévère active de l'adulte.

A noter qu'à la date de réalisation des études de phase III (BE HEARD I et BE HEARD II) de BIMZELX (bimekizumab), dont l'inclusion des premiers patients a commencé en février 2019, HUMIRA (adalimumab) disposait d'une AMM dans l'hidradénite suppurée avec un libellé identique mais avait obtenu un SMR insuffisant lors de son examen initial (avis du 02/03/2016). Toutefois, HUMIRA (adalimumab) était disponible dans le cadre d'une étude internationale.

COSENTYX (sécukinumab) qui a obtenu une AMM le 26/05/2023 n'était pas disponible à la date de réalisation des études de BIMZELX (bimekizumab) (date de début d'inclusion : février et mars 2020) compte tenu d'un développement concomitant.

Il convient de noter également que la SFD propose l'utilisation de l'infliximab (anti-TNF α) hors AMM dans les formes sévères d'HS en alternative à l'adalimumab et à l'antibiothérapie en prophylaxie. Toutefois, il ne peut être considéré comme comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où cette proposition (et non une recommandation) repose uniquement sur une analogie entre les molécules d'adalimumab et d'infliximab, sans données cliniques robustes.

→ Traitements non-médicamenteux

Le traitement chirurgical est généralement réservé aux stades II et III :

- exérèse locale pour les abcès chroniques et suppuratifs ;
- extériorisation des abcès et des fistules, suivie de cicatrisation dirigée ;
- exérèse large et profonde pouvant nécessiter une greffe de peau (seule option curative).

Toutefois, il s'agit d'un traitement lourd qui doit être utilisé en dernier recours après le traitement médicamenteux. Par conséquent, il ne peut être retenu comme comparateur cliniquement pertinent dans l'indication de l'AMM de BIMZELX (bimekizumab).

2.3 Couverture du besoin médical

Dans les formes modérées à sévères de l'HS après échec du traitement systémique conventionnel (antibiothérapie), le besoin médical est partiellement couvert par les alternatives

disponibles (chirurgie d'exérèse et/ou biothérapie par adalimumab ou sécukinumab). Il persiste donc un besoin à disposer de médicaments efficaces en termes de réduction de la fréquence et de la sévérité des poussées, de diminution du recours à la chirurgie et d'amélioration de la qualité de vie chez les adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de BIMZELX (bimekizumab) repose sur 2 études cliniques de phase III (étude BE HEARD I et BE HEARD II) de même protocole, comparatives, randomisées, en double aveugle et multicentriques, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du bimekizumab, administré selon trois schémas posologiques (toutes les 2 ou 4 semaines ou toutes les 2 semaines pendant 16 semaines puis toutes les 4 semaines) par rapport au placebo, après 16 semaines de traitement, chez des adultes atteints d'HS modérée à sévère.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une comparaison indirecte (bimekizumab vs adalimumab vs sécukinumab) via une méta-analyse en réseau (NMA). Compte tenu des faiblesses méthodologiques de cette étude, ces résultats ne seront pas présentés.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Protocole commun des études BE HEARD I (NCT04242446) et BE HEARD II (NCT04242498)¹⁷

Objectif et schéma des études

Il s'agit d'études cliniques de phase III, comparatives, randomisées, en double-aveugle et multicentriques, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du bimekizumab, administré selon deux schémas posologiques (toutes les 2 ou 4 semaines) par rapport au placebo chez des adultes atteints de HS modérée à sévère ayant un antécédent de réponse inadéquate à une antibiothérapie systémique pour l'HS à l'inclusion.

La phase randomisée en double aveugle de 48 semaines était composée :

- d'une phase de 16 semaines au cours de laquelle les patients ont reçu, après randomisation, le bimekizumab 320 mg toutes les 2 semaines (Q2W) ou toutes les 4 semaines (Q4W) ou le placebo ;
- d'une phase de 32 semaines au cours de laquelle :
 - les patients des groupes bimekizumab ont poursuivi le bimekizumab 320 mg selon la posologie initiale Q2W ou Q4W, à l'exception d'un groupe qui a reçu du bimekizumab toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 16 puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48 (Q2W/Q4W),
 - les patients du groupe placebo ont poursuivi l'étude avec du bimekizumab 320 mg Q2W.

A la fin de la période de traitement en double-aveugle (semaine 48), les patients pouvaient être inclus dans une phase d'extension ouverte de 148 semaines supplémentaires (HS0005/OLE) s'ils avaient terminé la période de traitement d'entretien jusqu'à la semaine 48 dans les études BE HEARD I ou BE

¹⁷ Kimball AB, Jemec GBE, Sayed CJ, Kirby JS, Prens E, Ingram JR, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): two 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trials.

HEARD II. Au cours de cette période, les patients ont poursuivi leur traitement par bimekizumab selon le même schéma posologique.

L'étude BE HEARD I a débuté le 19/02/2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale à la semaine 16 a eu lieu le 19/02/2023.

L'étude BE HEARD II a débuté le 02/03/2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale à la semaine 16 a eu lieu le 28/09/2022.

Principaux critères d'inclusion

Les patients adultes (≥ 18 ans) devaient avoir une HS diagnostiquée depuis au moins 6 mois avant l'inclusion et avoir une HS modérée à sévère définie par au moins cinq lésions inflammatoires (abcès et/ou nodules inflammatoires), affectant au moins deux régions anatomiques au moment de leur inclusion dans l'étude (dont 1 $\geq$ stade Hurley II ou III), avec un antécédent de réponse inadéquate à une antibiothérapie systémique pour l'HS à l'inclusion, objectivé par l'interrogatoire du patient et une revue des antécédents médicaux.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 2 : 2 : 1) pour recevoir :

- Groupe **bimekizumab Q2W** : bimekizumab 320 mg toutes les 2 semaines en injection sous-cutanée jusqu'à la semaine 48,
- Groupe **bimekizumab Q4W** : bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines en injection sous-cutanée jusqu'à la semaine 48,
- Groupe **bimekizumab Q2W/Q4W** : bimekizumab 320 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 16, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48, en injection sous cutanée (schéma retenu dans l'AMM),
- Groupe **placebo** : placebo toutes les 2 semaines en injection sous-cutanée jusqu'à la semaine 16 puis le bimekizumab 320 mg toutes les 2 semaines en injection sous-cutanée jusqu'à la semaine 48.

La randomisation a été stratifiée selon le stade Hurley et de l'utilisation d'antibiotiques à l'inclusion.

L'utilisation concomitante d'antibiotiques systémiques pour l'HS n'était pas autorisée au cours de l'étude, sauf s'il s'agissait d'un traitement systémique à base de doxycycline, de minocycline ou d'une tétracycline, à dose stable depuis au moins 28 jours avant l'inclusion. La dose et le schéma thérapeutique devaient rester stables tout au long de l'étude et à minima jusqu'à la semaine 16.

Après la semaine 16, les patients pouvaient être traités par antibiotique si cela était jugé nécessaire par l'investigateur, toutefois, ces patients ont été considérés comme non répondeurs au traitement à l'étude lors de l'analyse principale.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le **pourcentage de patients répondeurs au score HiSCR50¹⁸** à la semaine 16 définie comme la réduction d'au moins 50 % du nombre de lésions inflammatoires (abcès

¹⁸ **Score HiSCR** : outil clinique dichotomique qui mesure la réponse au traitement. Il est défini par le statut et le nombre de trois types de lésions : les abcès (fluctuants, avec ou sans pus, sensibles ou douloureux), les nodules inflammatoires (sensibles, érythémateux, lésions granulomateuses pyogènes) et les fistules drainantes (voies sinusiennes, avec communications à la surface de la peau, écoulement purulent drainant). Les patients répondeurs au score HiSCR50 doivent présenter une réduction d'au moins 50 % de la somme des abcès et des nodules inflammatoires, aucune augmentation du nombre d'abcès, et aucune augmentation du nombre de fistules drainantes par rapport à l'inclusion.

et nodules inflammatoires) sans augmentation du nombre d'abcès et/ou de fistules drainantes par rapport à l'inclusion.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été analysés selon une méthode hiérarchique (voir en Annexe pour plus de détails) :

1. Pourcentage de patients répondeurs au HiSCR75 à la semaine 16,
2. Pourcentage de patients ayant au moins une poussée¹⁹ des lésions inflammatoires (abcès et nodules inflammatoires) durant les 16 semaines (**uniquement dans l'étude BE HEARD II**),
3. Variation absolue du score DLQI total à la semaine 16,
4. Variation absolue du score de douleur cutanée à la semaine 16, évalué par l'item « pire douleur cutanée » du score du score *Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary* (HSSDD²⁰),
5. Pourcentage de patients répondeurs pour la douleur cutanée à la semaine 16, évaluée par le score HSSDD²¹.

Les deux schémas d'administration du bimekizumab, Q2W et Q4W, ont été comparé au placebo en premier lieu avec un risque alpha de 0,025 (risque alpha global = 0,05).

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.

Les analyses ont été réalisées sur la population en intention de traiter (ITT).

3.2.2 Résultats de l'étude BE HEARD I

Population de l'étude

Un total de 505 patients a été randomisé, dont 286 patients dans le groupe bimekizumab Q2W (répartis ensuite entre les groupes Q2W/Q2W et Q2W/Q4W pour la période d'entretien), 143 patients dans le groupe bimekizumab Q4W et 72 patients dans le groupe placebo.

Dans l'étude BE HEARD I, 55,2 % des patients avaient une HS au stade II de Hurley et 44,8 % un stade III de Hurley. Le poids moyen des patients était de 98,4 kg ($\pm$ 25,2) dans l'étude. Les patients avaient un diagnostic d'HS modérée à sévère depuis en moyenne 9,0 années et 63,0 % des patients étaient de sexe féminin.

Les patients avaient en moyenne 12,2 nodules inflammatoires, 3,8 abcès et 3,8 fistules drainantes à l'inclusion.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes.

A noter que 7,9 % des patients avaient un traitement antibiotique à dose stable lors de l'inclusion.

Concernant les traitements antérieurs, la prise antérieure d'antibiotiques était comparable entre les groupes bimekizumab Q2W (80,8 %), bimekizumab Q4W (77,6 %) et placebo (77,8 %).

¹⁹ Une poussée est définie comme une augmentation d'au moins 25 % du nombre de lésions inflammatoires, avec une augmentation minimale de 2 lésions inflammatoires par rapport à l'inclusion.

²⁰ **Score HSSD** : est un PROM qui permet de rapporter une mesure de la douleur et de l'impact des symptômes perçus par les patients dans le cadre de l'HS. Les 5 items du HSSDD évaluent la perception des principaux symptômes de l'HS (douleur, odeur, écoulement ou suintement des lésions et démangeaisons) au cours des dernières 24 heures. Au total 2 items évaluent la douleur cutanée : « la pire douleur cutanée » et « la douleur cutanée moyenne » et 3 autres items évaluent l'odeur, les démangeaisons et la quantité d'écoulement ou de suintement des lésions. L'item « la pire douleur cutanée » s'évalue via une échelle numérique allant de 0 (aucune douleur) à 10 (pire douleur imaginable).

²¹ La réponse pour la douleur cutanée telle qu'évaluée par l'item « pire douleur cutanée » HSSDD a été définie comme une diminution d'au moins 3 points, par rapport à l'inclusion, du score hebdomadaire de la pire douleur cutanée du HSSDD, parmi les patients ayant un score $\geq$ 3 à l'inclusion.

Résultats sur le critère de jugement principal

Le bimekizumab a été supérieur au placebo sur le pourcentage de patients répondeurs HiSCR50 à la semaine 16 par rapport à l'inclusion, uniquement dans le groupe bimekizumab Q2W : 47,8 % et 45,3 % respectivement dans les groupes bimekizumab Q2W et Q4W versus 28,7 % dans le groupe placebo, soit des différences absolues respectives de 19,1 % (OR 2,23 ; IC_{97,5%}= [1,16 ; 4,30] ; p = 0,006) et de 16,6 % (OR 2,0 ; IC_{97,5%}= [0,98 ; 4,09] ; p = 0,030, NS) (ITT).

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

Aucune différence significative n'ayant été mise en évidence entre le bimekizumab Q4W et le placebo pour le critère de jugement principal, l'analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés pour le schéma posologique Q4W a été interrompue.

Le bimekizumab Q2W a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur trois des quatre critères de jugement secondaires hiérarchisés dont les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude BE HEARD I (ITT).

Critère de jugement	placebo (N = 72)	bimekizumab Q2W (N = 289)
Critère n°1 : Pourcentage de patients répondeurs HiSCR75 à la semaine 16		
%	18,4	33,4
Différence vs PBO	NA	15,0
OR [IC _{97,5%}] ; p		2,175 [1,021 ; 4,635] ; p = 0,021
Critère n°2 : Variation absolue du score DLQI total à la semaine 16		
Variation moyenne des moindres carrés	- 2,532	-5,214
Différence vs PBO [IC _{97,5%}] ; p	NA	- 2,682 [-4,39 ; - 0,97] ; p < 0,001
Critère n°3 : Variation absolue du score de douleur cutanée à la semaine 16, évalué par l'item « pire douleur cutanée » du score du score HSSDD		
Variation moyenne des moindres carrés	-0,971	-2,157
Différence vs PBO [IC _{97,5%}] ; p	NA	-1,186 [-2,05 ; -0,32] ; p = 0,002
Critère n°4 : Pourcentage de patients répondeurs obtenant une réduction ≥ 3 points, à la semaine 16 par rapport à l'inclusion, pour l'item « pire douleur cutanée » du score HSSDD chez les patients ayant un score ≥ 3 à l'inclusion		
%	16,7	35,4
Différence vs PBO	NA	18,66
OR [IC _{97,5%}] ; p		2,76 [0,909 ; 8,364] ; p = 0,041 (NS*)

* NS = non significatif

Données à long terme exploratoires (48 semaines)

A la semaine 48, les pourcentages de patients répondeurs HiSCR50 ont été de :

- 78,4 % (76/97) dans le groupe bimekizumab Q2W (N = 143),
- 76,7 % (66/86) dans le groupe bimekizumab Q4W (N = 144),
- 65,9 % (29/44) dans le groupe placebo/bimekizumab Q2W (N = 72),
- 79,8 % (83/104) dans le groupe bimekizumab Q2W/bimekizumab Q4W (N = 146).

3.2.3 Résultats de l'étude BE HEARD II

Population de l'étude

Un total de 509 patients a été randomisé, dont 291 patients dans le groupe bimekizumab Q2W (répartis ensuite entre les groupes Q2W/Q2W et Q2W/Q4W pour la période d'entretien), 144 patients dans le groupe bimekizumab Q4W et 74 patients dans le groupe placebo.

Dans l'étude BE HEARD II, 64,0 % des patients avaient une HS au stade II de Hurley et 36,0 % un stade III de Hurley. Le poids moyen des patients était de 96,09 kg ($\pm$ 23,55) dans l'étude. Les patients avaient un diagnostic d'HS modérée à sévère depuis en moyenne 7,00 années et 50,7 % des patients étaient des femmes.

Les patients avaient en moyenne 13,3 nodules inflammatoires, 3,2 abcès et 3,4 fistules drainantes à l'inclusion.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes.

A noter que 9,0 % des patients avaient un traitement antibiotique (dose stable) lors de l'inclusion.

Concernant les traitements antérieurs, la prise antérieure d'antibiotiques était comparable entre les groupes bimekizumab Q2W (90,7 %), bimekizumab Q4W (90,1 %) et placebo (90,5 %).

Résultats sur le critère de jugement principal

Le bimekizumab aux schémas posologiques Q2W et Q4W a été supérieur au placebo sur le pourcentage de patients répondeurs HiSCR50 à la semaine 16 : 52,0 % et 53,8 % respectivement dans les groupes bimekizumab Q2W et Q4W versus 32,2 % dans le groupe placebo, soit des différences respectives de 19,8 % (OR 2,287 ; IC_{97,5%} = [1,22 ; 4,29] ; p = 0,003²²) et de 21,6 % (OR 2,422 ; IC_{97,5%} = [1,22 ; 4,80] ; p = 0,004¹⁰) (ITT).

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

Le bimekizumab aux schémas posologiques Q2W et Q4W a été supérieur au placebo sur le 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé (réponse HiSCR75 à S16).

Aucune différence significative n'ayant été mise en évidence entre le bimekizumab aux deux schémas posologiques et le placebo pour le deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé (pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée jusqu'à S16), l'analyse des autres critères de jugement secondaires hiérarchisés a été interrompue, et les analyses suivantes de la séquence hiérarchique sont présentées dans le Tableau 3 uniquement à titre exploratoire.

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude BE HEARD II (ITT).

Critère de jugement	Placebo (N = 74)	bimekizumab Q2W (N = 291)	bimekizumab Q4W (N = 144)
Critère n°1 : Pourcentage de patients répondeurs au HiSCR75 à la semaine 16			
%	15,6	35,7	33,7
Différence vs PBO	NA	20,1	18,1
OR [IC _{97,5%}] ; p		3,007 [1,37 ; 6,58] p = 0,002	2,722 [1,18 ; 6,27] p = 0,007
Critère n°2 : Pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée des lésions inflammatoires jusqu'à la semaine 16			

²² au seuil de significativité défini au protocole avec α = 0,025

%	28,0	28,8	23,6
Différence vs PBO	NA	0,96	-4,152
OR [IC _{97,5%}] ; p		1,05 [0,54 ; 2,04] ; p = 0,868 (NS*)	0,798 [0,38 ; 1,68] ; p = 0,497 (NS*)

Critère n°3 : Variation absolue du score DLQI total à la semaine 16

Variation moyenne des moindres carrés	-2,38	-4,69	-4,78
Différence vs PBO [IC _{97,5%}]	NA	-2,31 [-3,705 ; -0,914]**	-2,39 [-3,92 ; -0,87]**

Critère n°4 : Variation absolue du score de douleur cutanée à la semaine 16, évalué par l'item « pire douleur cutanée » du score du score HSSDD

Variation moyenne des moindres carrés	-0,30	-1,56	-1,20
Différence vs PBO [IC _{97,5%}]	NA	-1,27 [-1,98 ; -0,55]**	-0,90 [-1,68 ; -0,11]**

Critère n°5 : Pourcentage de patients répondeurs obtenant score une réduction ≥ 3 points, à la semaine 16 par rapport à l'inclusion, pour l'item « pire douleur cutanée » du score HSSDD chez les patients ayant un score ≥ 3 à l'inclusion

%	10,9	28,6	31,8
Différence vs PBO	NA	17,7	20,9
OR [IC _{97,5%}]		3,76 [1,19 ; 11,87]**	3,27 [0,97 ; 11,00]**

*NS : non significatif

** résultats exploratoires

Données exploratoires à la semaine 48

A la semaine 48, les pourcentages de patients répondeurs HiSCR50 ont été de :

- 78,4 % (76/97) dans le groupe bimekizumab Q2W (N = 143),
- 81,7 % (89/109) dans le groupe bimekizumab Q4W (N = 144),
- 75,5 % (83/110) dans le groupe placebo/bimekizumab Q2W (N = 145),
- 81,3 % (87/107) dans le groupe bimekizumab Q2W/bimekizumab Q4W (N = 146).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études BE HEARD I et II dans des analyses hiérarchisées à l'aide du score DLQI. Les résultats sont présentés dans les parties 3.2.2 et 3.2.3.

3.3 Profil de tolérance

Etudes BE HEARD I et II (données combinées)

– Données à la semaine 16

Dans les études cliniques le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) après 16 semaines de traitement (période en double aveugle) a été de 63,4 % (546/861) dans les groupes bimékizumab versus 61,6 % (90/146) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés sous bimékizumab versus placebo ont été :

- **hidradénite** : 69/861 (8,0 %) dans les groupes bimékizumab versus 15/146 (10,3 %) dans le groupe placebo,

- **céphalée** : 55/861 (6,4 %) dans les groupes bimekizumab versus 10/146 (6,8 %) dans le groupe placebo,
- **diarrhée** : 53/861 (6,2 %) dans les groupes bimekizumab versus 7/146 (4,8 %) dans le groupe placebo,
- **candidose buccale** : 5,6 % dans les groupes bimekizumab (dont respectivement 7,1 % et 2,5 % dans les groupes bimekizumab Q2W et Q4W) versus 0 % dans le groupe placebo.

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG), a été de 2,6 % dans le groupe bimekizumab Q2W, de 2,5 % dans le groupe bimekizumab Q4W et 0 % dans le groupe placebo.

Le nombre de patients ayant arrêté le traitement à l'étude en raison d'un EI a été de 31 (3,6 %) patients dans les groupes bimekizumab (Q2W : 22 patients ; Q4W : 9 patients) versus 1 (0,7 %) dans le groupe placebo.

A la semaine 16, le pourcentage d'EI considérés liés au traitement a été de 32,8 % dans le groupe bimekizumab Q2W, de 26,3 % dans le groupe bimekizumab Q4W et de 13,7 % dans le groupe placebo.

– Données combinées études BE HEARD I, II, étude de phase I (HS0001) et de l'étude d'extension HS0005

Au total, le pourcentage de patients traités par bimekizumab ayant eu un EI a été de 90,4 %.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été respectivement dans les groupes bimekizumab Q4W et Q2W :

- **hidradénite** : 20,6 % et 16,3 % ;
- **infection par le SARS-COV2** : 11,4 % et 14,7 % ;
- **candidose buccale** : 8,9 % et 12,4 % ;
- **rhinopharyngite** : 7,5 % et 8,5 %.

Le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de 9,0 % dans les groupes bimekizumab dont 6,9 % dans le groupe bimekizumab Q2W et 6,0 % dans le groupe bimekizumab Q4W.

Le pourcentage d'EI considérés comme liés au traitement a été de 43,6 % dans le groupe bimekizumab Q2W et de 38,0 % dans le groupe bimekizumab Q4W.

Données de pharmacovigilance

Le bimekizumab, autorisé dans le psoriasis en plaques (PSO), le rhumatisme psoriasique (RP), la spondyloarthrite axiale (SpAax : spondyloarthrite axiale non-radiographique [nr-SpAax] et spondylarthrite ankylosante [SA]) et l'HS, est commercialisé depuis 2021 dans 42 pays. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients à BIMZELX (bimekizumab) au 19 février 2024 était d'environ 24 360 patients-années.

Sur la période couverte par le troisième PSUR (20 février 2023 au 19 août 2023), un signal de candidose non-orale a été clos et classifié comme un nouveau risque identifié non-important. En conséquence, la "candidose vulvo-vaginale" et les "candidoses cutanées" et autres candidoses des muqueuses (comprenant la candidose œsophagienne)" ont été ajoutées au *Company Core Data Sheet*, respectivement comme effet indésirable fréquent et effet indésirable peu fréquent.

Le dernier PSUR fourni par le laboratoire (couvrant la période du 20 août 2023 au 19 février 2024) n'a pas conduit à l'identification de nouveaux signaux de tolérance.

Selon le RCP, le profil de tolérance est globalement cohérent dans l'ensemble des indications. Un total de 5 862 patients a été inclus dans l'ensemble des études cliniques relatives aux différentes indications, soit une exposition de 11 468,6 patients-années. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées ont été les infections des voies respiratoires supérieures (14,5 %, 14,6 %, 16,3 %, 8,8 % dans le PSO, le RP, la SpAax et l'HS, respectivement) et la candidose buccale (7,3 %, 2,3 %, 3,7 %, 5,6 % dans le PSO, le RP, l'SpAax et l'HS, respectivement).

Des cas d'apparition ou d'exacerbation d'une maladie inflammatoire de l'intestin ont été rapportés avec le bimekizumab. Le bimekizumab n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin.

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions anaphylactiques, ont été observées avec les inhibiteurs d'IL-17. En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité grave, l'administration du bimekizumab doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié initié.

Avant l'instauration du traitement par bimekizumab, l'administration de tous les vaccins nécessaires appropriés à l'âge doit être envisagée, conformément aux recommandations en vigueur en matière de vaccination. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux patients traités par bimekizumab.

Voir le RCP pour plus de détails.

PGR

Le résumé des risques du PGR de BIMZELX (bimekizumab) (version 1.12, 01/11/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Infections graves Maladie inflammatoire intestinale (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)
Risques importants potentiels	Réactions d'hypersensibilité graves Événements indésirables cardiovasculaires majeurs Tumeurs malignes
Informations manquantes	Utilisation au cours de la grossesse ou la lactation Données de tolérance au long terme

Une surveillance continue des effets indésirables d'intérêt en post-commercialisation et tout au long des études en cours est mise en place.

Par ailleurs, des activités de pharmacovigilance additionnelles sont mises en place, incluant les études suivantes :

- Etude en vie réelle évaluant l’augmentation en termes d’incidence ou de sévérité des risques importants du PGR de BIMZELX (bimekizumab) chez des patients traités par bimekizumab par rapport à des patients traités par d’autres agents biologiques. Le rapport final de cette étude est attendu pour décembre 2034.
- Registre recensant les données de tolérance chez les femmes exposées au bimekizumab au cours de leur grossesse. Le rapport final de cette étude est attendu pour décembre 2034.
- Etude de cohorte observationnelle en vie réelle comparant les complications au cours de la grossesse chez les femmes exposées au bimekizumab par rapport à celles exposées à d’autres médicaments biologiques, à l’exclusion des autres anti-IL17. Le rapport final de cette étude est attendu pour juin 2035.
- Evaluation des résultats d’efficacité et de tolérance à long terme des études BE RADIANT et BE BRIGHT (PSO).
- Evaluation des résultats d’efficacité et de tolérance à long terme de l’étude BE VITAL (RP).

- Evaluation des résultats d'efficacité et de tolérance à long terme de l'étude BE MOVING (SpA-ax).
- Evaluation des résultats d'efficacité et de tolérance à long terme des études BE HEARD I et BE HEARD II (HS).

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

BIMZELX (bimekizumab) est présenté sous forme de solution injectable en stylo prérempli ou en seringue préremplie s'administrant par voie sous-cutanée. Un patient peut s'auto-injecter le bimekizumab ou un soignant peut le lui administrer si le professionnel de santé juge que cela est approprié. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants à l'administration du bimekizumab devra être assurée avant utilisation.

BIMZELX (bimekizumab) n'est pas susceptible de modifier le parcours de soins.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
BE HEARD EXT (NCT04901195)	Etude d'extension des études BE HEARD I et BE HEARD II, multicentrique, ouverte, en groupes parallèles, évaluant la tolérance du traitement à long terme par bimekizumab, chez des patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à sévère.	2025

→ Dans d'autres indications

Des études cliniques sont en cours dans les spondyloarthrites axiales (BE MOVING : phase d'extension des études BE MOBILE 1 et 2), le psoriasis en plaques de l'adolescent (BE CONNECTED : étude de phase II monobras) et le rhumatisme psoriasique (BE VITAL : étude d'extension des études BE OPTIMAL et BE COMPLETE).

4. Discussion

La demande d'inscription de BIMZELX (bimekizumab) dans le traitement de l'HS (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS repose sur 2 études cliniques de phase III (BE HEARD I et BE HEARD II), de supériorité versus placebo, randomisées, en double aveugle, multicentriques, réalisées chez 505 et 509 patients atteints d'HS modérée à sévère définie par au moins cinq lésions inflammatoires (abcès et/ou nodules inflammatoires), affectant au moins deux régions anatomiques distinctes à l'inclusion

dans l'étude. Trois schémas posologiques du bimekizumab ont été évalués : 320 mg en injection sous-cutanée toutes les 2 semaines (Q2W) ou toutes les 4 semaines (Q4W) pendant 48 semaines ou 320 mg en injection sous cutanée toutes les 2 semaines pendant 16 semaines puis toutes les 4 semaines pendant 32 semaines (Q2W/Q4W) qui est le schéma retenu dans l'AMM.

Les patients inclus avaient majoritairement une HS de stade II (55,2 % et 64,0 % respectivement dans les études BE HEARD I et II) et de stade III (44,8 % et 36,0 % respectivement dans les études BE HEARD I et II) avec en moyenne 13 nodules inflammatoires et environ 4 abcès et 4 fistules drainantes. En majorité (83 %), les patients avaient été traités par antibiothérapie avant l'inclusion.

Les résultats des deux études n'ont pas été homogènes pour les deux schémas posologiques.

Concernant le critère principal de jugement [pourcentage de répondeurs HiSCR50 à la semaine 16 correspondant à la réduction d'au moins 50 % du nombre de lésions inflammatoires (abcès et nodules inflammatoires) sans augmentation du nombre d'abcès et/ou de fistules drainantes par rapport à l'inclusion], le bimekizumab 320 mg a été supérieur au placebo :

- avec le schéma posologique Q2W dans les 2 études de phase III BE HEARD I et II,
- avec le schéma posologique Q4W uniquement dans l'étude BE HEARD II.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, le bimekizumab 320 mg a été supérieur au placebo :

- avec le schéma posologique Q2W, dans l'étude BE HEARD I, sur les trois premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés évaluant la réponse HiSCR75, la variation absolue du score DLQI total et la variation absolue du score de douleur cutanée (item « pire douleur cutanée » du score HSSDD) à la semaine 16 et uniquement sur le 1^{er} critère (réponse HiSCR75 à S16) dans l'étude BE HEARD II,
- avec le schéma posologique Q4W uniquement dans l'étude BE HEARD II sur le 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé évaluant la réponse HiSCR75 à la semaine 16,

Les données descriptives à la semaine 48 sont en faveur d'un maintien de l'efficacité observée à la semaine 16 pour l'ensemble des groupes de traitement. Selon l'EPAR, le bénéfice du schéma posologique Q2W par rapport au schéma Q4W en posologie d'entretien a été considéré comme minime et n'a pas été démontré de manière convaincante. Par ailleurs, dans toutes les autres indications autorisées du bimekizumab le schéma posologique classiquement utilisé en entretien est le bimekizumab 320 mg Q4W. Par conséquent, le RCP recommande une administration de 320 mg de bimekizumab toutes les 2 semaines (Q2W) jusqu'à la semaine 16 puis toutes les 4 semaines (Q4W) en schéma posologique d'entretien.

Concernant la tolérance, les données issues des études BE HEARD I et BE HEARD II ont un recul de 48 semaines pour la phase en double aveugle et un recul de 148 semaine supplémentaire pour la phase d'extension ouverte de ces études. Les données à la semaine 16 ont montré un profil de tolérance du bimekizumab dans l'HS similaire à celui connu dans les autres indications et à celui du placebo. Les données à la semaine 48 ont montré un profil de tolérance légèrement plus favorable pour le schéma posologique Q4W en comparaison au schéma Q2W. L'effet indésirable de mycose vulvovaginale (y compris candidose vulvovaginale) a été ajouté au RCP en tant que EI avec une fréquence d'apparition « fréquente » ($\geq 1/100$, $< 1/10$) à la suite des résultats de tolérance des études BE HEARD I et II (1,7 % dans le groupe bimekizumab total versus 0 % dans le groupe placebo).

L'évaluation de BIMZELX (bimekizumab) dans l'HS doit prendre en compte les éléments suivants :

- La quantité d'effet observée entre le bimekizumab et le placebo a été modeste sur l'ensemble des critères de jugement, en particulier sur le critère de jugement principal (répondeurs HiSCR50) évaluant la réduction des lésions inflammatoires (abcès et nodules inflammatoires) avec des différences versus placebo de l'ordre de 17 % à 22 % de répondeurs alors que les hypothèses de ces études prévoyaient des différences de 25 à 35 %.

- Bien que le score HiSCR soit maintenant un critère validé, il aurait été souhaitable d'évaluer l'efficacité du bimekizumab pour diminuer ou retarder le recours à la chirurgie qui est très invalidante pour le patient dans cette maladie.
- La supériorité du bimekizumab versus placebo sur la variation du score de qualité de vie DLQI à la semaine 16 n'a été démontrée qu'avec le schéma posologique Q2W, uniquement dans l'étude BE HEARD I et avec une quantité d'effet non cliniquement pertinente (≤ 4 points).
- Au vu de l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients, il est regrettable que les critères de qualité de vie spécifiques de l'HS (score HiSQOL) n'aient été qu'exploratoires, ce qui ne permet pas de tenir compte des résultats relatifs à ces critères.
- Dans la mesure où HUMIRA (adalimumab) avait obtenu une AMM en 2015 dans l'HS, selon le même libellé d'indication que BIMZELX (bimekizumab), bien avant la mise en place des études internationales BE HEARD I et II en 2019, la comparaison directe du bimekizumab à l'adalimumab était attendue. Par conséquent, la comparaison au placebo n'est pas acceptable et ne permet pas de situer clairement la place du bimekizumab dans la stratégie thérapeutique de l'HS.
- Dans une maladie chronique telle que l'HS, il serait souhaitable de disposer de données comparatives à plus long terme versus un comparateur actif, ce qui aurait été possible avec une comparaison versus l'adalimumab. Les données à long termes (148 semaines et 196 semaines, soit un total de 5 ans) non comparatives des études BE HEARD I et II auront donc un intérêt limité.
- Une comparaison directe versus COSENTYX (sécukinumab) n'était pas réalisable dans les études BE HEARD I et II en raison d'un développement concomitant puisque COSENTYX (sécukinumab), qui a obtenu une AMM le 26/05/2023, n'était pas disponible à la date de réalisation des études de BIMZELX (date de début d'inclusion : février et mars 2020).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire modeste versus placebo sur la morbidité (réduction du nombre de lésions sans nouvelle lésion). L'impact sur la fréquence et la sévérité des lésions, le recours à la chirurgie d'exérèse ou son étendue, le délai pour recourir à la chirurgie et l'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. Par ailleurs, l'impact supplémentaire versus adalimumab et sécukinumab n'est pas démontré.

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

BIMZELX (bimekizumab, anti-IL 17A/F) est un traitement de 2^e intention après réponse insuffisante au traitement antibiotique dans les formes modérées à sévères de l'HS active de l'adulte. BIMZELX (bimekizumab) peut être utilisé en relais de l'antibiothérapie ou en association à celle-ci.

En l'absence de données comparatives versus HUMIRA (adalimumab, anti-TNF α) et COSENTYX (sécukinumab, anti-IL17A), la place de BIMZELX (bimekizumab) par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Les trois médicaments apportent une efficacité modeste dans le traitement de l'HS modérée à sévère active de l'adulte en échec de l'antibiothérapie.

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 à savoir en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS sont HUMIRA (adalimumab) et COSENTYX (sécukinumab), seuls traitements médicamenteux disposant d'une AMM dans l'HS après échec du traitement antibiotique.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'hidradénite suppurée est une affection dermatologique pouvant évoluer vers une forme chronique invalidante altérant lourdement la qualité de vie.
- ➔ BIMZELX 160 mg (bimekizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli est un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ➔ Cette spécialité est un traitement de 2^e intention, après réponse insuffisante au traitement antibiotique, dans les formes modérées à sévères de l'HS active de l'adulte. BIMZELX (bimekizumab) peut être utilisé en relais de l'antibiothérapie ou en association à celle-ci. En l'absence de données comparatives versus HUMIRA (adalimumab, anti-TNF α) et COSENTYX (sécukinumab, anti-IL17A), la place de BIMZELX (bimekizumab) par rapport à ce médicament ne peut être précisée.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère chronique de la maladie et de son impact important en termes de qualité de vie,
- de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert dans les formes modérées à sévères de l'HS, notamment en cas d'échec au traitement systémique conventionnel (antibiothérapie) de l'HS,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité et/ou la qualité de vie par rapport à l'adalimumab ou le sécukinumab,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins ou de vie du patient et sur l'organisation des soins, notamment le recours à la chirurgie programmée (annulation, retard ou réduction de son étendue),

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 160 mg (bimekizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de BIMZELX 160 mg (bimekizumab), solution injectable en seringue préremplie et en 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 AMM et aux posologies de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans 2 études cliniques de phase III (BE HEARD I et II) de même protocole ayant inclus des adultes atteints d'hidradénite suppurée active modérée à sévère, ayant majoritairement été traités par antibiothérapie avant l'inclusion (environ 80 %) :
 - de la supériorité du bimekizumab (320 mg toutes les 2 semaines) par rapport au placebo dans les 2 études, avec une quantité d'effet modeste, sur les réponses HiSCR50 (critère de jugement principal ; différences de l'ordre de 19 %, $p = 0,006$) et HiSCR75 (différences de 15 % à 20 % selon les études, $p < 0,03$) et sur le score de douleur cutanée (HSSDD),
 - de la supériorité du bimekizumab (320 mg toutes les 4 semaines) par rapport au placebo uniquement dans l'étude BE HEARD II, avec une quantité d'effet modeste, sur les réponses HiSCR50 (différence de 21,6 %, $p = 0,004$) et HiSCR75 (différence de 18,1 %, $p = 0,007$) ;
- des résultats exploratoires à moyen terme, à la semaine 48, suggérant un maintien des réponses cliniques observées à la semaine 16 pour les 2 schémas posologiques ;
- du profil de tolérance du bimekizumab à court terme (16 semaines) et à moyen terme (48 semaines) similaire à celui établi dans les autres indications de l'AMM ;
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent en termes de qualité de vie, pourtant particulièrement altérée dans les formes modérées à sévères de cette maladie ;
- de l'absence de démonstration d'un impact sur le recours à la chirurgie programmée (annulation, retard ou réduction de son étendue) ;
- de l'absence de comparaison directe dans une étude de phase III à l'adalimumab (HUMIRA), autre traitement ayant une AMM dans l'hidradénite suppurée avec un libellé d'indication identique à celui de BIMZELX (bimekizumab) ;
- de l'absence de comparaison directe au sécukinumab (COSENTYX) dans une étude de phase III compte tenu d'un développement concomitant ;

la Commission considère que BIMZELX 160 mg (bimekizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle de l'hidradénite suppurée modérée à sévère active de l'adulte ayant une réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel qui comprend HUMIRA (adalimumab) et COSENTYX (sécukinumab).

5.5 Population cible

La population cible de BIMZELX (bimekizumab) correspond à l'ensemble des patients adultes atteints d'hidradénite suppurée active, modérée à sévère (stades Hurley II et III) après échec du traitement systémique.

D'après des données récentes retrouvées sur Orphanet²³, la prévalence de l'HS serait estimée entre 0,15 et 1 % en France, tous stades confondus.

En considérant la population française adulte s'élevant à 54 112 379 individus au 1^{er} janvier 2024 selon l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), on estime à un maximum de 541 123, le nombre de personnes adultes souffrant d'HS en France.

Les données du registre français multicentrique EpiVer²⁴ ayant regroupé 1 428 patients, rapportent un pourcentage de patients atteints d'HS modérée (stade Hurley II) de 40 % et un pourcentage de patients atteints d'HS sévère (stade Hurley III) de 16 %. Il y aurait donc un maximum de 65 808 patients au stade modéré et de 26 323 patients au stade sévère dans le système de soins français.

Toutefois, seuls 9,4 % d'entre eux sont suivis par un dermatologue hospitalier et traités, soit 6 185 patients au stade modéré et 2 475 patients au stade sévère. L'estimation du pourcentage de patients de stade modéré étant en échec ou ayant une contre-indication à l'antibiothérapie est de 37 % ; ce pourcentage est de 58 % chez les patients de stade sévère, soit 2 290 patients au stade modéré et 1435 patients au stade sévère, en échec de l'antibiothérapie avec un total de 3 725 patients.

Enfin, selon des experts, 50 à 60 % de ces patients seraient inéligibles à une chirurgie (chirurgie mutilante périnéale/tronc, lésion multifocale, topographie des localisations...), amenant ainsi la population totale éligible à un traitement par bimekizumab, définie en accord avec les experts de la pathologie, de 1800 à 2200 patients par an au maximum.

La population cible est estimée entre 1800 à 2200 patients.

5.6 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.

→ Autres demandes

La Commission souhaite être destinataires des résultats de la phase d'extension ouverte des études BEHEARD I et II (BE HEARD EXT).

²³ <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Verneuil-FRfrPub2049v01.pdf>

¹⁴ Perrot JL, Maccari F, Guillem P, et al.; ResoVerneuil group. How to Define Mild to Severe Hidradenitis Suppurativa? A Simple New Tool Based on Latent Class Analysis of EPIVER Data Study. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022;15:1091-1103

6. Annexes

Séquence d'analyse des critères de jugement des études BE HEARD I (Figure 1) et II (Figure 2).

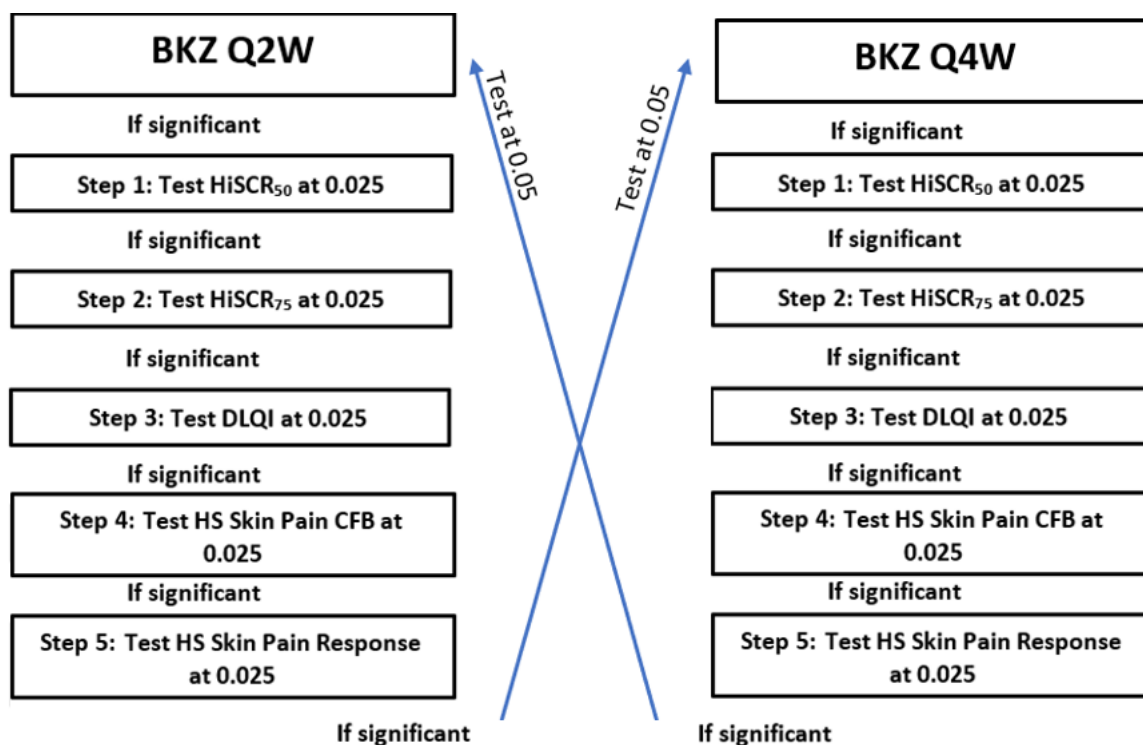


Figure 1 : Séquence d'analyse des critères de jugement pour l'étude BE HEARD I

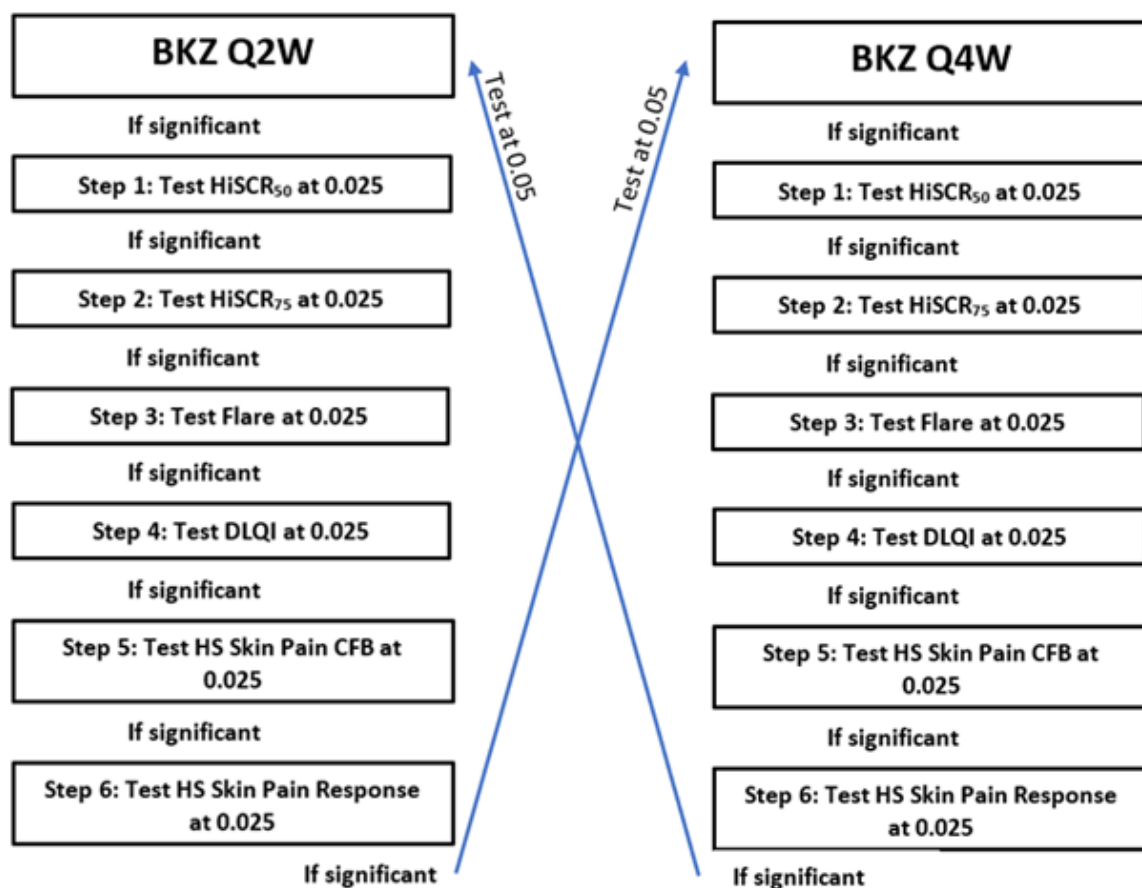


Figure 2 : Séquence d'analyse des critères de jugement pour l'étude BE HEARD II