

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-323/V1/27112024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de bimekizumab (Bimzelx®) en Hidradenitis Supurativa con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional

Fecha de publicación: 27 de noviembre de 2024

Índice

Introducción1

Bimekizumab (Bimzelx®)(10)3

 Farmacología3

 Eficacia (1,10)3

 Ensayos HS0003 y HS0004.....3

 Seguridad.....10

Discusión13

Conclusión16

Grupo de expertos17

Anexo.....18

Referencias.....20

Introducción

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad dermatológica crónica, inflamatoria, recurrente, progresiva y supurativa que se caracteriza por abscesos recurrentes, nódulos, tractos sinuosos y cicatrices. Se cree que su patogénesis reside en la desregulación de la inmunidad innata y adaptativa y en la susceptibilidad genética. Se produce oclusión del folículo piloso por proliferación queratinocítica excesiva, que ocasiona inflamación perifolicular aguda y crónica (1–4).

Las estimaciones de prevalencia varían ampliamente entre estudios, según la población analizada, el entorno (medio hospitalario vs población general), método diagnóstico, etc. y existen discrepancias entre las estimaciones europeas y las estadounidenses. En Europa, se estima que la prevalencia de HS es aproximadamente del 1 % en la población general y una incidencia de 6 por cada 100.000 personas/año. Es más frecuente en mujeres, con una ratio de 3:1. La mayoría de los pacientes presenta una forma leve o moderada de la enfermedad, siendo mayoritaria la forma moderada, y habiéndose reportado la enfermedad grave en un 4 a 28 % de los pacientes. La HS se asocia con una variedad de enfermedades concomitantes y secundarias, tales como obesidad, síndrome metabólico, enfermedad inflamatoria intestinal, espondiloartropatía, síndrome de oclusión folicular y otras enfermedades autoinflamatorias.



Entre los factores de riesgo para formas graves de la enfermedad se incluyen el hábito tabáquico, la obesidad y la duración de la enfermedad (1,2,5,6).

La HS suele manifestarse tras la pubertad con lesiones inflamatorias dolorosas (principalmente nódulos y abscesos), que progresivamente desarrollan túneles o fístulas, que pueden supurar espontáneamente. Este hecho suele ir asociado a procesos de fibrosis y cicatrización. Con cada recurrencia el túnel o fístula puede incrementar de tamaño. Finalmente, se forma una red de cavidades subcutáneas, fibróticas, interconectadas por tractos fistulosos. Afecta principalmente áreas corporales con gran densidad de glándulas apocrinas, con predominio en la región axilar, mamaria y submamaria, centrotorácica, inguinal, perianal, perineal y glútea. Se trata de una enfermedad dermatológica debilitante, tanto física como psíquicamente, con un marcado impacto en la calidad de vida y la salud mental, repercutiendo en las actividades diarias, relaciones interpersonales y la vida sexual. Además, se asocia a una mayor tasa de incapacidad laboral y desempleo entre los pacientes con HS, quienes mayoritariamente se encuentran en edad productiva (2,4).

Existen diversas propuestas de clasificación clínica y de severidad. La clasificación mediante los estadios de Hurley (I, II y III) es sencilla y ayuda a determinar las necesidades terapéuticas en la práctica clínica (2,3), sin embargo, no es útil para monitorizar la eficacia de las intervenciones en los ensayos clínicos (2):

- Estadio I: formación de abscesos, únicos o múltiples, sin tractos sinuosos ni cicatrización.
- Estadio II: Abscesos recurrentes con formación de trayectos y cicatrización. Lesiones únicas o múltiples, muy separadas.
- Estadio III: afectación difusa o casi difusa, o múltiples tractos interconectados y abscesos en toda el área.

Existen diferentes índices/pruebas para monitorizar la respuesta al tratamiento (7–9). Entre ellos, destacan:

- Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR): se define como una reducción ≥ 50 % en el recuento de lesiones inflamatorias (abscesos y nódulos inflamatorios) y no incremento en abscesos o fístulas drenantes.
- International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4): considera el número de nódulos inflamatorios, abscesos y túneles drenantes.
- Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- Valoración del dolor mediante escala analógica visual
- Ecografía cutánea y Doppler
- Marcadores inflamatorios

La HS debe abordarse teniendo en cuenta el impacto subjetivo individual y la gravedad objetiva. Las modalidades de tratamiento más apoyadas incluyen los corticosteroides intralesionales, clindamicina tópica, tetraciclinas orales, terapia combinada de clindamicina y rifampicina, adalimumab, secukinumab (todos ellos fuera de ficha técnica, excepto adalimumab y secukinumab) y la escisión local. Las lesiones locales recurrentes pueden tratarse mediante técnicas láser o cirugía, mientras que el tratamiento farmacológico, ya sea en monoterapia o en combinación con cirugía, es más apropiado para lesiones ampliamente diseminadas. Este tratamiento farmacológico puede incluir antibióticos (como tetraciclinas y clindamicina con rifampicina) acitretina y biológicos. Otros tratamientos adicionales incluyen antiandrogénicos en las mujeres, retinoides sistémicos y metformina, así como tratamientos láser y quirúrgicos (1).

Actualmente, adalimumab (anti $TNF-\alpha$) y secukinumab (anticuerpo frente a la interleucina IL-17A) se encuentran aprobados en la UE para el tratamiento de la HS de moderada a grave en adultos (y para adolescentes, en el caso de adalimumab) con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional de la HS (1).

Considerando el limitado armamento terapéutico, todavía existe una necesidad médica insatisfecha de terapias sistémicas adicionales (1).

Bimekizumab (Bimzelx®)(10)

Bimekizumab está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (acné inverso) de moderada a grave en adultos con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional de HS. Se trata de una nueva indicación para este medicamento previamente autorizado mediante una autorización estándar. Adicionalmente, bimekizumab está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas, artritis psoriásica, y espondiloartritis axial.

Se presenta como una solución inyectable (320 o 160 mg en jeringa o pluma precargada), de transparente a ligeramente opalescente e incolora o de color marrón claro a amarillento.

La dosis recomendada para pacientes adultos es de 320 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 160 mg cada una, o una dosis de 320 mg) cada 2 semanas hasta la semana 16 y cada 4 semanas a partir de entonces.

Farmacología

Bimekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1/ κ , que se une selectivamente y con alta afinidad a las citocinas IL-17A, IL-17F e IL-17AF, bloqueando su interacción con el complejo receptor IL-17RA/IL-17RC. Concentraciones elevadas de IL-17A e IL-17F se han vinculado a la patogenia de varias enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario, incluida la hidradenitis supurativa. La IL-17A y la IL-17F cooperan y/o actúan de manera sinérgica con otras citocinas inflamatorias para inducir inflamación. Los inmunocitos innatos producen IL-17F en grandes cantidades. Esta producción puede ser independiente de la IL-23. Bimekizumab inhibe las citocinas proinflamatorias, lo que resulta en la normalización de la inflamación cutánea y en un descenso sustancial de la inflamación local y sistémica y, por tanto, en la mejoría de los síntomas clínicos relacionados con la hidradenitis supurativa. En modelos in vitro, se ha demostrado que bimekizumab inhibe la expresión de genes relacionados con la psoriasis, la producción de citocinas, la migración de células inflamatorias y la osteogénesis patológica en mayor medida que la inhibición de la IL-17A por sí sola (10).

Eficacia (1,10)

La aprobación de bimekizumab en esta indicación se ha fundamentado en los datos de dos ensayos de fase III: HS0003 (BE HEARD I) y HS0004 (BE HEARD II).

Dado que ambos ensayos presentan un diseño idéntico, el titular de la autorización de comercialización (TAC) realizó los análisis agrupando los datos de ambos estudios.

Ensayos HS0003 y HS0004

Diseño

Se trata de dos ensayos multicéntricos de fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y grupos paralelos, que evaluaron la eficacia de bimekizumab 320 mg cada 4 semanas (Q4W) y cada 2 semanas (Q2W) para el tratamiento de la HS de moderada a grave. En los dos estudios, la duración total fue de 48 semanas, comprendiendo 16 semanas de tratamiento inicial y 32 semanas de tratamiento de mantenimiento, seguido de un período de seguimiento de seguridad de 20 semanas tras la última dosis (siempre que los participantes no ingresaran al estudio posterior de extensión HS0005 o se retirasen prematuramente del tratamiento).

Los pacientes fueron aleatorizados (2:2:2:1) a recibir 320 mg de bimekizumab cada 2 semanas durante 48 semanas (320 mg Q2W/Q2W), 320 mg de bimekizumab cada 4 semanas durante 48 semanas (320 mg Q4W/Q4W), 320 mg

bimekizumab cada 2 semanas hasta la semana 16 seguidos de 320 mg cada 4 semanas hasta la semana 48 (320 mg Q2W/Q4W) o placebo hasta la semana 16 seguido de 320 mg de bimekizumab cada 2 semanas hasta la semana 48. Para los análisis durante el período de tratamiento inicial, los participantes pertenecientes al grupo bimekizumab 320 mg Q2W se agruparon a partir de los grupos bimekizumab 320 mg Q2W/Q2W y bimekizumab 320 mg Q2W/Q4W. Los datos de eficacia obtenidos en ambos estudios durante el período controlado con placebo se combinaron en un conjunto denominado E1. Por otro lado, los datos de eficacia de las 48 semanas, es decir, de los períodos de tratamiento iniciales junto los de mantenimiento, también se combinaron en el conjunto E2. Los resultados de ambos estudios se presentaron combinados en los conjuntos anteriormente mencionados, así como individualmente. Se permitía el uso concomitante de antibióticos orales si el paciente recibía una pauta posológica estable de doxiciclina, minociclina o una tetraciclina sistémica equivalente durante los 28 días previos al inicio.

El objetivo principal de ambos estudios fue evaluar la eficacia de bimekizumab en los participantes con HS de moderada a grave.

En cuanto a los objetivos secundarios, fueron los siguientes:

- Evaluar la eficacia de bimekizumab en otras medidas de actividad de la enfermedad.
- Evaluar la seguridad de bimekizumab en los participantes del estudio.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron idénticos para ambos estudios. Los criterios de inclusión más importantes fueron: edad ≥ 18 años, un diagnóstico de HS hace al menos 6 meses, lesiones presentes en al menos 2 áreas anatómicas distintas, de las cuales al menos 1 debe encontrarse en el estadio II o III de los estadios de Hurley y con ≥ 5 lesiones inflamatorias (es decir, el número de abscesos más el número de nódulos inflamatorios) y antecedentes de respuesta insuficiente a un ciclo de antibióticos sistémicos para el tratamiento de la HS. En cuanto a los criterios de exclusión, destacan el recuento de túneles de drenaje ≥ 20 , presencia de otras enfermedades o condiciones cutáneas activas que puedan interferir en la evaluación de la HS, el diagnóstico positivo de sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico o enfermedad inflamatoria intestinal activa, afección inmunosupresora primaria (incluyendo la terapia inmunosupresora tras un trasplante de órgano, o que se hubiera sometido a una esplenectomía) y antecedentes de enfermedad linfoproliferativa o antecedentes de malignidad de cualquier órgano tratado o no tratado en los últimos 5 años. En los criterios de exclusión también se recogen restricciones en la medicación previa y concomitante, donde podemos destacar el tratamiento con inhibidores de $TNF-\alpha$ en las 12 semanas previas o anti IL-17 en los 6 meses previos, terapia tópica dentro de los 14 días previos o que se encontrasen en terapia sistémica para HS (11). Los pacientes fueron estratificados según el estadio de Hurley y el uso actual de antibióticos.

La variable principal empleada en ambos estudios fue la respuesta HiSCR50 a la semana 16. A continuación, se presenta la tabla resumen con las definiciones de las variables principales y secundarias:

Tabla 1. Variables de eficacia principales y secundarias.

Variable primaria	
Respuesta HiSCR50 a la semana 16	Disminución de al menos el 50% en el número total de abscesos y nódulos inflamatorios (AN) sin aumento en el número de abscesos y/o en el número de fístulas de drenaje.
Variables secundarias	
Respuesta HiSCR75 a la semana 16	Disminución de al menos el 75% en el número total de abscesos y nódulos inflamatorios (AN) sin aumento en el número de abscesos y/o en el número de fístulas de drenaje.
Brotes a la semana 16 (solo en el ensayo HS0004)	Incremento de al menos un 25% en el conteo AN con un aumento mínimo de 2 en el conteo AN con respecto al basal.
DLQI a la semana 16	Cambio absoluto en la puntuación total del Índice de calidad de Vida en Dermatología (DLQI)
Peor dolor de piel en el HSSDD a la semana 16	Cambio absoluto en la valoración del dolor cutáneo a la semana 16 (según lo evaluado por el ítem "peor dolor de piel" (escala de calificación numérica de 11 puntos) en el Diario de síntomas de hidradenitis supurativa [HSSDD])
Respuesta al dolor de la piel a la semana 16	Participantes que alcanzaron una respuesta al dolor basada en el umbral del cambio intrapaciente clínicamente significativo (descenso de al menos 3 puntos con respecto al inicio en la peor puntuación semanal del dolor cutáneo en el Diario de síntomas de hidradenitis supurativa [HSSDD]) en la semana 16 en los participantes del estudio con una puntuación ≥ 3 al inicio.

Para controlar el error de tipo I se asumió la tasa global de error de tipo I en 0,05 para las múltiples comparaciones en los criterios de valoración de eficacia primaria y secundaria, y se aplicó un procedimiento de pruebas cerradas bajo un marco de control paralelo.

La variable principal se evaluó como primer paso a un nivel de significancia de 0,025. Si el primer paso fue significativo a 0,025, entonces cada variable secundaria era evaluada secuencialmente, avanzando hacia el paso siguiente solo si se alcanzaba la significancia al 0,025. En caso de que la última variable secundaria a evaluar fuera significativa a 0,025 para una dosis determinada, entonces se repetía esta misma evaluación para la otra dosis utilizando un nivel de significancia de 0,05.

Resultados

Se incluyeron 1014 sujetos en total, con 505 en el ensayo HS0003 y 509 en el ensayo HS0004. Estos fueron aleatorizados en grupos de tratamiento con bimekizumab Q2W/Q2W, bimekizumab Q4W/Q4W, bimekizumab Q2W/Q4W o placebo seguido de bimekizumab Q2W, tal como se menciona.

En el conjunto E1 (agrupa los datos de eficacia de ambos ensayos hasta la semana 16), la edad media de los participantes fue 36,6 años, con un rango de edad de 18 a 78 años. Hubo una mayor proporción de participantes menores de 40 años en la rama bimekizumab Q4W (66,0 %) comparado con la rama bimekizumab Q2W. Más de la mitad de los participantes eran mujeres (56,8 %), existiendo una mayor proporción en las ramas bimekizumab Q4W y Q2W (60,8 % y 56,2 %, respectivamente) en comparación con el grupo placebo (51,4 %). La mayoría de los participantes eran blancos (79,7 %), y solo un 10,8 % eran negros o afroamericanos. Un 45,6 % eran actualmente fumadores. Aun así, hubo una mayor proporción de participantes que nunca habían fumado en la rama bimekizumab Q4W (41,3 %) comparado con el grupo placebo (36,3 %), y una menor proporción de participantes actualmente fumadores en la

rama bimekizumab Q4W y Q2W (43,8 % y 45,0 %, respectivamente) comparado con el grupo placebo (51,4 %). El peso medio y el IMC medio fueron 97,2 kg y 33,06 kg/m², respectivamente.

En general, las características demográficas del conjunto E1 son similares a las notificadas en ambos ensayos de fase 3 de forma individual. Sin embargo, se observan diferencias entre ambos estudios para el sexo (63,0 % mujeres en el ensayo HS0003 frente a 50,7 % en el ensayo HS0004), la región geográfica (46,7 % de norteamericanos y 8,9 % de centro/este de Europa en el ensayo HS0003, frente a 29,3 % de norteamericanos y un 42,2 % de centro/este de Europa en el ensayo HS0004) y el IMC superior a 30 kg/m² (64,2 % en el ensayo HS0003 y 54,2 % en el ensayo HS0004).

En cuanto a las características basales de los participantes, la duración media de la enfermedad fue de 8,00 años (rango de 0,5 a 51,3 años) y la media basal de la alta sensibilidad a la proteína C reactiva (hs-CRP) fue de 17,52 mg/L. El 55,7 % de los participantes presentaba un estadio de Hurley II, y un 44,3 % un estadio de Hurley III. El uso de antibióticos concomitantes fue en general bajo (8,5 %). El 44,3 % y el 44,8 % de los participantes presentaban lesiones moderadas o muy graves, respectivamente, con menos participantes clasificados con lesiones graves (10,7 %). La puntuación media del IHS4 fue de 34,2 (indicando enfermedad grave), la puntuación media del dolor de la piel del HSDD fue 5,47, el recuento medio de abscesos y nódulos inflamatorios (AN) fue 16,3, la puntuación total media del Índice de calidad de Vida en Dermatología (DLQI) fue 11,4 y la puntuación total media de la calidad de vida de la HS (HiSQOL) fue de 25,2. Las características basales de la enfermedad para el conjunto E1 son generalmente similares a las notificadas en los dos ensayos individuales (HS0003 y HS0004). Aun así, se observaron diferencias entre los dos ensayos individuales para el estadio de Hurley II (50,3 % en el HS0003 frente a un 61,1 % en el HS0004) y en la duración de la enfermedad (9,01 años promedio en HS0003 frente a 7 en HS0004).

La respuesta inadecuada a la terapia antibiótica formaba parte de los criterios de inclusión. El uso previo de antibióticos fue similar en todos los brazos de ambos estudios, pero este fue mayor en el estudio HS0004 que en el estudio HS0003 (90 % vs 78,7 %, respectivamente). Los antibióticos más frecuentemente notificados fueron tetraciclinas, clindamicina y rifampicina. Además, el uso concomitante de antibióticos estaba permitido si los participantes se encontraban en dosis y régimen estables de doxiciclina, minociclina u otra tetraciclina sistémica equivalente. El uso de antibióticos de rescate también estaba permitido, de forma que entre el 15-20 % de los participantes del estudio HS0003 y el 8-15 % del estudio HS0004 utilizaron este tratamiento de rescate durante el período comparado con placebo. Cabe destacar que el uso de esta terapia de rescate fue considerablemente menor en la rama placebo del ensayo HS0004 vs HS0003 (8 % vs 20 %), así como se utilizaron con menor frecuencia en las ramas de tratamiento del ensayo HS0004 vs HS0003 durante el período de mantenimiento. Como antibióticos de rescate se emplearon amoxicilina, amoxicilina/clavulánico, doxiciclina y clindamicina.

Con respecto a la variable principal de eficacia HiSCR50, a la semana 16 se alcanzaron resultados estadísticamente significativos en ambos ensayos para la rama bimekizumab 320 mg Q2W frente a placebo, y solo en el ensayo HS0004 para la rama bimekizumab 320 mg Q4W. En el ensayo HS0003 la rama bimekizumab 320 mg Q4W frente a placebo se asoció con un p-valor de 0,030, pero dado que el umbral de significancia estadística se estableció en 0,025, este resultado fue calificado como estadísticamente no significativo.

A su vez, se observó un mayor efecto del tratamiento comparado con placebo en el ensayo HS0004 que en el ensayo HS0003. En cuanto a los resultados agrupados de ambos estudios (conjunto E1), la magnitud del efecto del tratamiento con bimekizumab 320 mg Q4W y Q2W vs placebo fue comparable. A continuación, se presentan en detalle estos resultados a la semana 16.

Tabla 2. Tasas de respuesta HiSCR50 en la semana 16.

Comparación (test vs control)	BKZ	PBO	Odds ratio (95% IC)	P
HS0003				
BKZ Q2W vs PBO	47,8 %	28,7 %	2,234 (1,259 - 3,966)	0,006
BKZ Q4W vs PBO	45,3 %	28,7 %	2,000 (1,071 - 3,738)	0,030
HS0004				
BKZ Q2W vs PBO	52,0 %	32,2 %	2,287 (1,320 - 3,965)	0,003
BKZ Q4W vs PBO	53,8 %	32,2 %	2,422 (1,331 - 4,408)	0,004
Análisis agrupados (conjunto E1)				
BKZ Q2W vs PBO	49,9 %	30,9 %	2,252 (1,514 - 3,349)	<0,001
BKZ Q4W vs PBO	49,8 %	30,9 %	2,227 (1,447 - 3,427)	<0,001

BKZ: bimekizumab; PBO: placebo

Tabla 3. Respuesta en los estudios HS0003 y HS0004 en la semana 16: análisis principal^a.

	Estudio HS0003			Estudio HS0004		
	Placebo (N = 72)	BKZ 320 mg Q4W (N = 144)	BKZ 320 mg Q2W (N = 289)	Placebo (N = 74)	BKZ 320 mg Q4W (N = 144)	BKZ 320 mg Q2W (N = 291)
HiSCR50, % (IC del 95%)	28,7 (18,1 - 39,3)	45,3 (36,8 - 53,8)	47,8* (41,8 - 53,7)	32,2 (21,4 - 42,9)	53,8* (45,4 - 62,1)	52,0* (46,1 - 57,8)
HiSCR75, % (IC del 95%)	18,4 (9,3 - 27,5)	24,7 (17,3 - 32,1)	33,4* (27,8 - 39,1)	15,6 (7,2 - 24,0)	33,7* (25,7 - 41,7)	35,7* (30,1 - 41,3)
Peor respuesta del dolor cutáneo en el HSSDD^b% (IC del 95%)	15,0 (3,6 - 26,5)	22,1 (12,7 - 31,4)	32,3 (25,1 - 39,5)	10,9 (1,7 - 20,1)	28,6 (19,5 - 37,8)	31,8 (25,1 - 38,4)

a) Los pacientes que toman antibióticos sistémicos por cualquier motivo o que suspenden el tratamiento debido a un acontecimiento adverso o falta de eficacia se tratan como pacientes sin respuesta en todas las visitas posteriores para las variables de pacientes con respuesta (o están sujetos a imputación múltiple para las variables continuas). Los otros datos faltantes se imputaron mediante imputación múltiple.

b) Respuesta del dolor cutáneo, basada en el umbral del cambio intrapaciente clínicamente significativo (definido como un descenso de al menos 3 puntos con respecto al inicio en la peor puntuación semanal del dolor cutáneo en el Diario de síntomas de hidradenitis supurativa [HSSDD]) en la semana 16 en los participantes del estudio con una puntuación ≥ 3 al inicio. En HS0003: N = 46 con placebo, N = 103 con BKZ Q4W y N = 190 con BKZ Q2W; HS0004: N = 49 con placebo, N = 108 con BKZ Q4W y N = 209 con BKZ Q2W.

*p <0,025 frente al placebo, ajustado por multiplicidad.

BKZ: bimekizumab

Tabla 4. Respuesta en los estudios HS0003 y HS0004 en la semana 16: análisis de respaldo^a.

	Estudio HS0003			Estudio HS0004		
	Placebo (N = 72)	BKZ 320 mg Q4W (N = 144)	BKZ 320 mg Q2W (N = 289)	Placebo (N = 74)	BKZ 320 mg Q4W (N = 144)	BKZ 320 mg Q2W (N = 291)
HiSCR50, % (IC del 95%)	34,0 (23,0, 45,1)	53,5 (45,0, 62,0)	55,2 (49,2, 61,1)	32,3 (21,5, 43,1)	58,5 (50,2, 66,8)	58,7 (53,0, 64,5)
HiSCR75, % (IC del 95%)	18,3 (9,3, 27,3)	31,4 (23,5, 39,4)	38,7 (32,9, 44,5)	15,7 (7,2, 24,1)	36,4 (28,3, 44,5)	39,7 (34,0, 45,5)
Peor respuesta del dolor cutáneo en el HSSDD^b (IC del 95%)	16,1 (4,5, 27,8)	25,3 (16,0, 34,7)	36,7 (29,4, 44,1)	11,1 (1,8, 20,4)	32,9 (23,5, 42,4)	36,7 (29,8, 43,6)

a) Análisis a posteriori (imputación modificada de pacientes sin respuesta [INR]): los pacientes que toman antibióticos sistémicos como medicamentos de rescate para la HS según la definición del investigador o que suspenden el tratamiento debido a un acontecimiento adverso o falta de eficacia se tratan como pacientes sin respuesta en todas las visitas para las variables de pacientes con respuesta (o están sujetos a imputación múltiple para las variables continuas). Los otros datos faltantes se imputaron mediante imputación múltiple.

b) Respuesta del dolor cutáneo, basada en el umbral del cambio intrapaciente clínicamente significativo (definido como un descenso de al menos 3 puntos con respecto al inicio en la peor puntuación semanal del dolor cutáneo en el Diario de síntomas de hidradenitis supurativa [HSSDD]) en la semana 16 en los participantes del estudio con una puntuación ≥ 3 al inicio. En HS0003: N = 46 con placebo, N = 103 con BKZ Q4W y N = 190 con BKZ Q2W; HS0004: N = 49 con placebo, N = 108 con BKZ Q4W y N = 209 con BKZ Q2W.

BKZ: bimekizumab

En cuanto a las variables secundarias, el esquema de dosis Q2W del ensayo HS0003 alcanzó una diferencia estadísticamente significativa comparada con placebo para la respuesta HiSCR75, el cambio en la puntuación total de DLQI y la puntuación del peor dolor de piel del HSSDD. Sin embargo, no se alcanzó la significación estadística para la respuesta al dolor de piel a la semana 16. Para el esquema de dosis Q4W, dado que la variable principal no fue estadísticamente significativa, no se evaluó la significación estadística de las variables posteriores. En el ensayo HS0004 las variables secundarias incluyeron una variable adicional (brotes a la semana 16), posicionada como la segunda variable secundaria. La variable HiSCR75 alcanzó una diferencia estadísticamente significativa comparada con placebo tanto para la rama bimekizumab Q4W ($p=0,007$) como para Q2W ($p=0,002$), pero no se alcanzó esta significancia para la variable de brotes a la semana 16. De acuerdo con la estrategia de análisis para el control de la multiplicidad aplicada, el resto de las variables secundarias no se analizaron formalmente, si bien todas estuvieron numéricamente a favor de bimekizumab.

A continuación, se presentan los resultados de las variables secundarias.

Tabla 5. Resumen de las variables secundarias a la semana 16 para los estudios de fase III HS0003 y HS0004 y el conjunto E1 para el período controlado por placebo.

	Estudio HS0003			Estudio HS0004			Conjunto E1		
Variables secundarias	PBO (N = 72)	BKZ 320 mg Q4W (N = 144)	BKZ 320 mg Q2W (N = 289)	PBO (N = 74)	BKZ 320 mg Q4W (N = 144)	BKZ 320 mg Q2W (N = 291)	PBO (N = 146)	BKZ 320 mg Q4W (N = 288)	BKZ 320 mg Q2W (N = 580)
HiSCR75% (IC del 95%)	18,4 (9,3 - 27,5)	24,7 (17,3 - 32,1)	33,4 (27,8 - 39,1)	15,6 (7,2 - 24,0)	33,7 (25,7 - 41,7)	35,7 (30,1 - 41,3)	16,9 (10,8 - 23,1)	29,3 (23,9 - 34,8)	34,6 (30,6 - 38,6)
Odds ratio (IC del 95%)	-	1,416 (0,683- 2,936)	2,175 (1,123- 4,215)	-	2,722 (1,313- 5,644)	3,007 (1,516- 5,964)	-	2,039 (1,220- 3,408)	2,584 (1,608- 4,150)
Puntuación total DLQI, cadi; medio (EE)	-2,7 (0,9)	-5,5 (0,6)	-5,0 (0,4)	-3,2 (0,6)	-4,7 (0,5)	-4,6 (0,3)	-3,0 (0,5)	-5,1 (0,4)	-4,8 (0,3)
Puntuación del peor dolor de piel HSSDD, cadi; medio (EE)	-0,99 (0,38)	-1,56 (0,26)	-2,00 (0,17)	-0,36 (0,30)	-1,44 (0,24)	-1,83 (0,17)	-0,70 (0,23)	-1,48 (0,18)	-1,92 (0,12)
Peor respuesta del dolor cutáneo en el HSSDD% (IC del 95%)	15,0 (3,6 - 26,5)	22,1 (12,7 - 31,4)	32,3 (25,1 - 39,5)	10,9 (1,7 - 20,1)	28,6 (19,5 - 37,8)	31,8 (25,1 - 38,4)	12,8 (5,4 - 20,1)	25,0 (18,7 - 31,4)	32,4 (27,6 - 37,2)
Odds ratio (IC del 95%)	-	1,618 (0,569- 4,606)	2,757 (1,045- 7,276)	-	3,273 (1,134- 9,445)	3,756 (1,373- 10,271)	-	2,268 (1,064- 4,837)	3,258 (1,624- 6,536)

BKZ=bimekizumab; cadi: cambio absoluto desde el inicio; DLQI=índice de calidad de vida en dermatología; EE=error estándar; HSDD=diario de síntomas de hidradenitis supurativa; IC=intervalo de confianza; PBO=placebo

Las tasas de respuesta en el grupo bimekizumab 320 mg Q2W fueron mayores en los participantes con un estadio de Hurley II comparado con aquellos con un estadio III, si bien estas tasas de respuesta fueron comparables en el grupo bimekizumab 320 mg Q4W. Las tasas de respuesta fueron mayores en los participantes de ambos grupos de tratamiento (Q4W y Q2W) con una duración media de la enfermedad inferior a 5,30 años comparado con aquellos que presentaban una duración media superior. Adicionalmente, no se observaron diferencias significativas con el uso previo de otras terapias biológicas en la HS.

Con respecto a los resultados observados en la semana 48, el conjunto E2 se empleó para evaluar la eficacia a largo plazo de las ramas de tratamiento bimekizumab 320 mg Q2W y bimekizumab Q4W desde el inicio de los ensayos hasta la semana 48. Este conjunto también se utilizó para investigar el efecto de la reducción de la dosis de bimekizumab 320 mg Q2W a Q4W, así como para evaluar el inicio y el mantenimiento del efecto del tratamiento en aquellos participantes que originalmente fueron aleatorizados al grupo placebo y cambiaron al grupo bimekizumab 320 mg Q2W desde la semana 16 hasta la semana 48. En este último grupo, los pacientes que recibieron placebo y

posteriormente bimekizumab Q2W mostraron una rápida mejora en las respuestas HiSCR50 y HiSCR75 en ambos ensayos tras cambiar al tratamiento con bimekizumab, con un aumento de la respuesta hasta la semana 48 (11).

En ambos ensayos, las tasas de respuesta HiSCR50, HiSCR75 y HiSCR90 aumentaron desde la semana 4 hasta la semana 16 en los grupos totales bimekizumab 320 mg Q4W y Q2W comparados con el grupo placebo. En la semana 48, el análisis principal (donde se imputa a todos los pacientes que tomaron antibióticos por cualquier motivo como no respondedores) muestra que el efecto del tratamiento se mantiene estable. Adicionalmente, en los análisis de sensibilidad (que utilizan una metodología en la que solo los antibióticos utilizados como medicación de rescate y especificados en guías de HS se incluyeron como eventos intercurrentes) se observa que la duración del efecto se mantiene en el tiempo o incluso aumenta.

Tabla 6. Respuesta en los estudios HS0003 y HS0004 en la semana 48 (mNRI*)

	Estudio HS0003			Estudio HS0004		
	BKZ 320 mg Q4W/Q4W (N = 144)	BKZ 320 mg Q2W/Q4W (N = 146)	BKZ 320 mg Q2W/Q2W (N=143)	BKZ 320 mg Q4W/Q4W (N= 144)	BKZ 320 mg Q2W/Q4W (N = 146)	BKZ 320 mg Q2W/Q2W (N = 145)
HiSCR50, %	52,7	61,4	60,6	63,2	63,8	60,6
HiSCR75, %	40,5	44,7	47,6	53,9	48,8	47,3

*mNRI (imputación modificada de pacientes sin respuesta): los pacientes que toman antibióticos sistémicos como medicamento de rescate para la HS según la definición del investigador o que suspenden el tratamiento debido a un acontecimiento adverso o falta de eficacia se tratan como pacientes sin respuesta en todas las visitas posteriores para las variables de pacientes con respuesta (o están sujetos a imputación múltiple para las variables continuas). Otros datos faltantes se imputan mediante imputación múltiple. Este enfoque exploratorio para manejar los datos faltantes se realizó *a posteriori*.

BKZ: bimekizumab

Estudio posterior de extensión HS0005

Una vez finalizados los ensayos HS0003 y HS0004, los participantes aptos fueron incluidos en el ensayo HS0005. Este es un ensayo abierto, con grupos paralelos y multicéntrico, que evalúa el tratamiento a largo plazo con bimekizumab en los participantes con HS de moderada a grave que hayan completado los estudios previos (HS0003 y HS0004) hasta la semana 48. A petición del CHMP, el TAC acordó enviar los resultados finales para su evaluación, una vez estos estuvieran disponibles.

Seguridad

Los datos de seguridad de bimekizumab provienen de los dos ensayos principales de fase 3 (HS0003 y HS0004), un ensayo de fase 2 (HS0001) y el estudio posterior de extensión HS0005. Este programa de seguridad agrupó los datos en los siguientes conjuntos: el conjunto S1, conformado por 861 participantes (engloba los datos de seguridad a corto plazo hasta la semana 16); el conjunto S2, que incluye a 995 participantes que recibieron una dosificación continuada en las ramas bimekizumab 320 mg Q2W/Q2W, Q2W/Q4W y Q4W/Q4W; y el conjunto S3, con 995 participantes

(pacientes que recibieron al menos una dosis de bimekizumab). Estos participantes estuvieron expuestos a bimekizumab con un tiempo total de riesgo de 262,3, 845,1 y 1271,8 participante-años, respectivamente.

893 participantes pertenecientes al grupo bimekizumab total estuvieron expuestos durante al menos 4 meses. En el conjunto S2, 291 estuvieron expuestos al régimen de dosis recomendado Q2W/Q4W, de los cuales 259 (89 %) tuvieron una duración acumulada de exposición de al menos 4 meses. 285 pacientes estuvieron expuestos al régimen posológico más frecuente (Q2W/Q2W), de los cuales 257 (90,2 %) tuvieron al menos 4 meses de exposición. En el conjunto S3, 765 pacientes tuvieron al menos 8 meses de exposición, y 630 al menos 12 meses.

En el conjunto S1, los eventos adversos (EA) se notificaron con una incidencia similar para la rama de bimekizumab total (63,4 %) comparada con la rama placebo (61,6 %). Durante este período comparado con placebo (conjunto S1), los EA más frecuentemente notificados en el grupo bimekizumab total fueron la hidradenitis (8,0 %), cefalea (6,4 %), diarrea (6,2 %) y candidiasis oral (5,6 %), mientras que en el grupo placebo fueron la hidradenitis (10,3 %), cefalea (6,8 %) y diarrea (4,8 %). Dentro de estos EA más comunes, las incidencias de candidiasis oral y vulvovaginal fueron mayores en el grupo bimekizumab total que en el grupo placebo (5,6 % y 2,0 % vs 0 % y 0 %, respectivamente). A su vez, al comparar estos mismos EA entre los grupos bimekizumab 320 mg Q4W y Q2W, se observó que la incidencia de candidiasis vulvovaginal fue mayor en el grupo Q4W que en el Q2W (3,9 % vs 1,0 %, respectivamente). Sin embargo, la incidencia de candidiasis oral fue inferior en este grupo Q4W comparada con el grupo Q2W (2,5 % vs 7,1 %).

En el conjunto S3 (pacientes que recibieron al menos una dosis de bimekizumab), los EA más frecuentemente notificados en el grupo total de bimekizumab fueron la hidradenitis (24,1 %), candidiasis oral (14,0 %) y nasofaringitis (11,2 %). Cabe destacar que la incidencia de hidradenitis fue ligeramente mayor en el grupo bimekizumab 320 mg de fase 3 Q4W que en el grupo Q2W (20,6 % vs 16,3 %). Excluyendo la hidradenitis, estos EA coinciden con los más comúnmente observados en los ensayos para las indicaciones ya aprobadas de bimekizumab.

Durante el período controlado por placebo, la incidencia de cualquier EA relacionado con el tratamiento fue mayor en el grupo bimekizumab total (30,7 %) comparado con el grupo placebo (13,7 %). Para el grupo de bimekizumab total se notificaron principalmente infecciones e infestaciones, las cuales fueron mayores en las ramas de tratamiento en comparación con el grupo placebo (14,3 % vs 2,7 %). Dentro de estas, la notificada con más frecuencia fue la candidiasis oral, que solo fue notificada en el grupo bimekizumab total. Asimismo, la incidencia de estos EA relacionados con el tratamiento fue inferior en el grupo Q4W en comparación con el grupo Q2W. Por otra parte, los EA relacionados con el tratamiento más frecuentemente notificados en el grupo placebo fueron la cefalea y diarrea.

Para el conjunto S3, durante los períodos inicial, de mantenimiento y posterior de extensión, se notificaron EA relacionados con el tratamiento por un 50,7 % de participantes del grupo bimekizumab total de fase 3. Los EA más frecuentemente notificados fueron las infecciones e infestaciones (33,8 %), y dentro de estas, la candidiasis oral. Los EA relacionados con el tratamiento se notificaron con una menor incidencia en los ensayos de fase 3 bimekizumab 320 mg grupo Q4W comparado con el grupo Q2W.

La incidencia de EA de grado ≥ 3 en el conjunto S1 fue en general baja tanto en el grupo de bimekizumab total (3,3 %) como en el grupo placebo (1,4 %). Para el conjunto S3, esta incidencia en el grupo de bimekizumab total de fase 3 fue 10,6 %. En los grupos bimekizumab total de ambos conjuntos, los EA de grado ≥ 3 más frecuentemente notificados pertenecían a los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, y dentro de estos, a la hidradenitis. Ajustando estos datos por exposición, la tasa de incidencia ajustada por exposición (EAIR) en el grupo bimekizumab total de fase 3 del conjunto S3 fue similar en comparación con el conjunto S1 (8,7/100 participante-años frente a 10,9/100 participante-años, respectivamente).

En cuanto a los EA graves, durante el período inicial de tratamiento la incidencia fue en general baja, aunque ligeramente superior en el grupo bimekizumab total (2,6 %) vs placebo (0 %). En este grupo bimekizumab total se notificaron más frecuentemente los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (0,5 %). Los dos EA graves notificados

en este grupo de tratamiento fueron hidradenitis (notificado por 3 participantes (0,3 %)) y colelitiasis (2 notificaciones (0,2 %)). En el conjunto S3, durante los períodos de tratamiento inicial, de mantenimiento y posterior de extensión, la incidencia de EA graves en el grupo bimekizumab total de fase 3 fue 9,0 %. Los EA graves notificados con más frecuencia fueron las infecciones e infestaciones (2,1 %), los trastornos de piel y tejido subcutáneo (1,8 %) y los trastornos gastrointestinales (1,0 %).

Con respecto a los fallecimientos, se produjeron dos muertes durante los estudios HS0003 y HS0005. Aun así, el investigador no consideró que ninguna de ellas estuviera relacionada con el fármaco en estudio.

Durante el período controlado por placebo, la incidencia de interrupciones debidas a EA fue en general baja, con una mayor proporción en el grupo de bimekizumab total comparada con placebo (3,6 % y 0,7 %, respectivamente). Los EA más importantes que llevaron a la discontinuación del estudio fueron la hidradenitis, la evaluación psiquiátrica anormal, diarrea, candidiasis oral y nasofaringitis. En el conjunto S3 esta incidencia fue de 8,8 % en el grupo bimekizumab total de fase 3. La EAIR del grupo bimekizumab total de fase 3 en este conjunto S3 no aumentó con la exposición prolongada comparada con el grupo bimekizumab total en el conjunto S1 (7,0/100 participantes-año y 12,0/100 participantes-año, respectivamente). En este conjunto S3, los EA más frecuentes que provocaron la interrupción del ensayo pertenecían a los trastornos de la piel y tejido subcutáneo (2,5 %), infecciones e infestaciones (2,0 %) y los trastornos gastrointestinales (1,7 %), lo cual se encuentra en consonancia con el perfil de seguridad ya conocido de bimekizumab.

Cabe destacar que los EA notificados con una mayor frecuencia según la clasificación de órganos fueron las infecciones e infestaciones (conjunto S1), que se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de bimekizumab total que en el grupo placebo (33,0 % vs 20,5 %). De la misma forma, los EA más notificados en el conjunto S3, fueron las infecciones e infestaciones (68,0 %), y la mayoría fueron no graves, leves o moderadas y no llevaron a la discontinuación del ensayo. No se observó un aumento en la tasa de incidencia de las infecciones en el grupo bimekizumab total de fase 3 del conjunto S3 (104,7 por 100 participantes al año) frente al grupo bimekizumab total del conjunto S1 (132,2 por 100 participantes al año). Estas tasas y patrones de infección coinciden con los observados previamente para las indicaciones de artritis psoriásica y espondiloartritis axial.

Dentro de estas infecciones e infestaciones, destaca la incidencia de las infecciones fúngicas, siendo las infecciones por *Candida* spp. las más frecuentes y graves. En el período controlado por placebo, la incidencia fue mayor en el grupo de bimekizumab total frente al grupo placebo (12,8 % vs 0,7 %), y la candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal e infección micótica vulvovaginal se observaron solo en los participantes que recibieron bimekizumab y no en aquellos a los que se administró placebo (5,6 %, 2,0 % y 1,7 %, respectivamente). En cuanto al conjunto S3, la incidencia de infecciones fúngicas en el grupo de bimekizumab total de fase 3 fue de 29,0 %, siendo su EAIR de 28,6/100 pacientes-año.

En cuanto a las reacciones de hipersensibilidad durante el período controlado por placebo, se observaron con una mayor incidencia en el tratamiento con bimekizumab que con placebo (10,1 % vs 3,4 %), motivadas por eventos relacionados con la dermatitis y el eccema. No se notificaron EA de anafilaxia relacionados con bimekizumab. La mayoría de estas reacciones se notificaron como resueltas (77,8 %) y fueron de carácter leve o moderado y no llevaron a la discontinuación del estudio; sin embargo, un caso grave llevó a la interrupción del tratamiento (11).

En lo que respecta a la información disponible para poblaciones especiales, existen datos limitados para el embarazo y la lactancia. Para los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años), los análisis de EA por subgrupos de edad mostraron una EAIR más alta en este grupo de participantes, pero la interpretación de los resultados resulta difícil dado el bajo número de participantes en este grupo de edad (10 participantes). Se destaca también que no hubo un mayor riesgo de infecciones o trastornos de la piel en estos pacientes.

La incidencia de cualquier EA en los grupos de bimekizumab total de fase 2 y 3 fue menor en los participantes que no utilizaban antibióticos al inicio en comparación con aquellos que sí los utilizaban (255,5 por 100 participantes al año frente a 371,8 por 100 participantes al año, respectivamente). Esta diferencia se observó principalmente con respecto a los trastornos de la piel y el tejido subcutáneo. De la misma forma, se observó una mayor incidencia de EA en aquellos participantes que habían recibido otros biológicos previamente.

Es de destacar que el Plan de Gestión de Riesgos de bimekizumab incluye las infecciones graves y la enfermedad inflamatoria intestinal como riesgos importantes identificados. Para las infecciones graves, la EAIR (conjunto S3) es de 1,7/100 pacientes-año, mientras que para la enfermedad inflamatoria intestinal esta EAIR es de 0,6/100 pacientes-año.

Discusión

La eficacia y seguridad de bimekizumab en el tratamiento de la HS se fundamenta en los resultados de dos estudios idénticos, multicéntricos de fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y grupos paralelos, evaluando la eficacia y seguridad de bimekizumab 320 mg cada 4 semanas (Q4W) y cada 2 semanas (Q2W) para el tratamiento de la HS de moderada a grave. En ambos estudios, la duración total fue de 48 semanas, comprendiendo 16 semanas de tratamiento inicial y 32 semanas de tratamiento de mantenimiento.

Los criterios de inclusión fueron idénticos para ambos estudios y los participantes fueron asignados al azar al inicio y estratificados según su estadio de Hurley y el uso de antibióticos. Estos criterios de inclusión se consideraron representativos de la población objetivo y reflejan la complejidad de la población con HS de moderada a grave en términos demográficos, características de la enfermedad y comorbilidades asociadas a la HS. También reflejan la práctica clínica actual de la HS en términos de terapias concomitantes, incluyendo el uso previo de otros biológicos, antibióticos, analgésicos y terapias de rescate en la HS. Ambos estudios utilizaron las mismas dosis, formas farmacéuticas e intervalos de dosificación desde la semana 0 a la semana 48.

Dentro de la población incluida en ambos estudios, solo un 10,8% eran pacientes de raza negra a pesar de que existen notificaciones de una mayor prevalencia de HS en esta población, que además tiene más probabilidades de presentar estadios de Hurley II y III. A pesar de que estos pacientes están infrarrepresentados en estos ensayos de fase 3, no existen evidencias de que la eficacia de bimekizumab en la HS se vea afectada por la raza (1,12).

En general, las características demográficas del conjunto E1 (que agrupa los datos de ambos ensayos a la semana 16) están balanceadas en todas las ramas de tratamiento. Aun así, cabe destacar la diferente proporción de mujeres entre los grupos de bimekizumab y placebo (Q4W 60,8 %; Q2W 56,2 % vs placebo 51,4 %). Adicionalmente, las características demográficas del conjunto E1 son similares a las notificadas en ambos ensayos de fase 3 de forma individual. Sin embargo, se observan diferencias entre ambos estudios para el sexo (63,0 % mujeres en el ensayo HS0003 frente a 50,7 % en el ensayo HS0004), la región geográfica (46,7 % de norteamericanos y 8,9 % de centro/este de Europa en el ensayo HS0003, frente a 29,3 % de norteamericanos y un 42,2 % de centro/este de Europa en el ensayo HS0004) y el IMC superior a 30 kg/m² (64,2 % en el ensayo HS0003 y 54,2 % en el ensayo HS0004).

La variable principal fue la respuesta HiSCR50 a la semana 16, la cual también ha sido anteriormente empleada como variable principal en los programas de desarrollo clínico de adalimumab y secukinumab en HS. Esta variable fue estadísticamente significativa en ambos estudios para la posología Q2W y en un solo estudio para la posología Q4W (HS0003: Q2W vs placebo: 47,8 % vs 28,7 % p=0,006; Q4W vs placebo: 45,3 % vs 28,7 % p=0,030; HS0004: Q2W vs placebo: 52,0 % vs 32,2 % p=0,003; Q4W vs placebo: 53,8 % vs 32,2 % p=0,004). Por lo tanto, 320 mg de bimekizumab Q2W es la posología recomendada para el inicio del tratamiento en pacientes con HS, dado que los resultados de la variable principal observados para esta dosificación son estadísticamente significativos y considerados clínicamente relevantes para ambos estudios.

Los resultados de las variables secundarias (HiSCR75, DLQI y la puntuación del peor dolor de piel en el HSSDD a la semana 16) favorecen de forma consistente el régimen de dosificación Q2W. Los participantes que presentaban una forma moderada de la enfermedad respondieron de forma más favorable que aquellos que presentaban una forma más grave de la enfermedad. Sin embargo, la totalidad de los datos que evalúan la variable principal HiSCR50 y la variable secundaria HiSCR75 demuestran que bimekizumab tiene una respuesta clínicamente relevante frente a placebo independientemente de la gravedad de la HS.

Para el régimen de mantenimiento no hubo una diferencia clara entre las dosificaciones Q2W y Q4W estudiadas. Por lo tanto, se acepta el régimen de mantenimiento Q4W para la HS. Adicionalmente, estos datos a largo plazo disponibles hasta la semana 48 respaldan el mantenimiento del efecto. La evaluación adicional de la respuesta al tratamiento a largo plazo se estudiará en el ensayo posterior de extensión HS0005, actualmente en curso y cuya finalización está prevista en julio de 2026.

La respuesta inadecuada a la terapia antibiótica formaba parte de los criterios de inclusión. El uso previo de antibióticos fue similar en todos los brazos de ambos estudios, pero este fue mayor en el estudio HS0004 que en el estudio HS0003 (90 % vs 78,7 %, respectivamente). El uso de antibióticos de rescate también estaba permitido, de forma que entre el 15-20 % de los participantes del estudio HS0003 y el 8-15 % del estudio HS0004 utilizaron este tratamiento de rescate durante el período comparado con placebo. Cabe destacar que el uso de esta terapia de rescate fue considerablemente menor en la rama placebo del ensayo HS0004 vs HS0003 (8 % vs 20 %), así como se utilizaron con menor frecuencia en las ramas de tratamiento del ensayo HS0004 vs HS0003 durante el período de mantenimiento. A pesar de ello, las diferencias en la gravedad de la enfermedad y la práctica clínica entre las diferentes regiones pueden haber contribuido a estas diferencias. Por ello, no se observó ningún impacto clínicamente significativo en la variable principal en el período controlado por placebo.

A pesar del marcado efecto del peso corporal sobre la exposición a bimekizumab, los datos de simulación de PK/PD y los datos clínicos no respaldan el uso de una posología separada en los pacientes con sobrepeso. Por lo tanto, se acepta que la posología recomendada de 320 mg Q2W seguida de 320 mg Q4W tras la semana 16 sea apropiada para todos los pacientes con HS, incluyendo aquellos con un peso corporal superior a 100 kg.

Como limitaciones de estos ensayos, es de destacar que los estudios HS0003 y HS0004 incluyen un período controlado por placebo relativamente corto (16 semanas), el cual podría afectar en la interpretación de otros datos de eficacia posteriores, así como la ausencia de un comparador activo a lo largo de las 48 semanas de tratamiento (11). De la misma forma, no hay datos disponibles sobre el impacto de la suspensión del tratamiento y el mantenimiento del efecto a largo plazo. Este hecho se abordará posteriormente en un ensayo clínico diseñado adecuadamente (con un diseño de retirada aleatorizado) para evaluar la durabilidad del efecto en caso de retirada o de suspensión de tratamiento en los pacientes con HS que responden al tratamiento con bimekizumab.

En cuanto a la seguridad, el tratamiento con bimekizumab en la HS presenta un perfil de seguridad de conformidad con el previamente conocido para otras indicaciones, donde los EA más comunes pertenecen a las infecciones y a los trastornos cutáneos. Por ello, el perfil de seguridad de bimekizumab en el tratamiento de los pacientes adultos con HS de moderada a grave es aceptable. Adicionalmente, se proporcionarán datos sobre la seguridad a largo plazo una vez haya finalizado el estudio posterior de extensión HS0005.

Los EA se notificaron con una incidencia similar para la rama de bimekizumab total (63,4 %) comparada con la rama placebo (61,6 %). Los EA más frecuentemente notificados en el grupo bimekizumab total fueron la hidradenitis (8,0 %) (relacionado con el empeoramiento de la hidradenitis supurativa), cefalea (6,4 %), diarrea (6,2 %) y candidiasis oral (5,6 %), mientras que en el grupo placebo fueron la hidradenitis (10,3 %), cefalea (6,8 %) y diarrea (4,8 %). Dentro de estos EA más comunes, las incidencias de candidiasis oral y vulvovaginal fueron mayores en el grupo bimekizumab total que en el grupo placebo (5,6 % y 2,0 % vs 0 % y 0 %, respectivamente). En aquellos pacientes que recibieron al

menos una dosis de bimekizumab, los EA más frecuentemente notificados fueron la hidradenitis (24,1 %), candidiasis oral (14,0 %) y nasofaringitis (11,2 %). La mayoría de los EA fueron de intensidad leve o moderada.

Dentro de los EA notificados, caben destacar los EA relacionados con el tratamiento, cuya incidencia durante el periodo controlado por placebo fue mayor en el grupo bimekizumab frente a placebo (30,7 % vs 13,7 %), siendo reportadas principalmente infecciones e infestaciones en el grupo bimekizumab total. Durante el periodo inicial, de mantenimiento y posterior extensión estos EA se notificaron por un 50,7 % de pacientes, siendo principalmente infecciones e infestaciones. En ambos periodos, estos EA tuvieron una incidencia menor en el grupo Q4W que en el Q2W.

Adicionalmente, se han identificado como riesgos importantes las infecciones graves y la enfermedad inflamatoria intestinal, que se consideran efectos de clase de los anti IL-17.

Dentro de los EA asociados a las infecciones e infestaciones, la candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal e infección micótica vulvovaginal se observaron solo en los participantes que recibieron bimekizumab y no en aquellos a los que se administró placebo (5,6 %, 2,0 % y 1,7 %, respectivamente). Este hecho puede deberse a las diferencias en las tasas de uso de antibióticos y, en el caso de las infecciones vulvovaginales, al mayor número de participantes femeninas. A pesar de ello, las infecciones micóticas vulvovaginales (incluyendo la candidiasis vulvovaginal) se han añadido como EA frecuentes debido al desequilibrio existente en las tasas de las mismas entre el grupo placebo y aquellos tratados con bimekizumab.

La incidencia de cualquier EA en los grupos de bimekizumab total de fase 2 y 3 fue menor en los participantes que no utilizaban antibióticos al inicio en comparación con aquellos que sí los utilizaban (255,5 por 100 participantes al año frente a 371,8 por 100 participantes al año, respectivamente). Esta diferencia se observó principalmente con respecto a los trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

Como se había mencionado previamente, adalimumab y secukinumab son dos fármacos también indicados en el tratamiento de la HS de moderada a grave en adultos con una respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS (es decir, aquellos que presentan una respuesta insuficiente o intolerancia a los antibióticos orales). En los estudios realizados anteriormente con adalimumab y secukinumab en HS se empleó la misma variable principal de respuesta HiSCR50. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- Adalimumab: respuesta HiSCR50 en semana 12 de 41,8 % vs 26,0 % de placebo ($p=0,003$) en el estudio PIONEER I y 58,9 % vs 27,6 % de placebo ($p<0,001$) en el estudio PIONEER II (13,14).
- Secukinumab: respuesta HiSCR50 en la semana 16: Q2W vs placebo: 42,3 % vs 31,2 %, $p=0,0149$; Q4W vs placebo: 46,1 % vs 31,2 %, $p=0,002$ en el estudio M2302; y Q2W vs placebo: 45,0 % vs 33,7 %, $p=0,0070$; Q4W vs placebo: 41,8 % vs 33,7 %, $p=0,0418$ en el estudio M2301 (15,16).

Teniendo en cuenta estos resultados, adalimumab, bimekizumab y secukinumab lograron alcanzar una respuesta HiSCR50 estadísticamente significativa frente a placebo.

A falta de comparaciones directas o indirectas donde se tengan en cuenta los ensayos de fase III de bimekizumab, cabe hacer otro tipo de consideraciones a la hora de evaluar las diferencias entre estos tres tratamientos. En cuanto al perfil de seguridad, y teniendo en cuenta lo reflejado en sus respectivas fichas técnicas, aparentemente este es menos favorable para adalimumab, el cual presenta de forma muy frecuente EA tales como infecciones del tracto respiratorio (tanto del tracto inferior como superior), leucopenia e incremento de lípidos, entre otros. En el caso de bimekizumab y secukinumab, ambos presentan de forma muy frecuente infecciones de las vías respiratorias altas, pero no de las vías bajas (las cuales son poco frecuentes para secukinumab y no reportadas para bimekizumab). En cuanto a otras infecciones, como la candidiasis oral o las infecciones micóticas vulvovaginales, se presentan con mayor frecuencia con bimekizumab y adalimumab que con secukinumab, entre otras (Ver Tabla A del anexo de este informe) (10,17,18).

Otro factor a tener en cuenta son las diferentes posologías que presentan los tres tratamientos. Secukinumab requiere de dosis iniciales en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, pudiendo administrarse en una o dos dosis según la presentación, mientras que en la fase inicial de bimekizumab se administran cada 2 semanas una o dos dosis (2 de 160 mg o una de 320 mg) hasta la semana 16. En el caso de adalimumab, se requiere de una dosis inicial (administrada como dos dosis en un día, o una dosis diaria dos días consecutivos), seguida dos semanas después de una o dos dosis, según la presentación. A su vez, si comparamos secukinumab, bimekizumab y adalimumab en la fase de mantenimiento, se requiere de una dosis mensual o cada dos semanas para secukinumab, administrada como una o dos dosis, y en el caso de bimekizumab como una o dos dosis mensuales, frente a una dosis semanal o quincenal de adalimumab. Este hecho es especialmente relevante si tenemos en cuenta que las reacciones en el lugar de inyección son EA a adalimumab muy frecuentes y frecuentes con bimekizumab (10,17,18).

Conclusión

Bimekizumab está indicado para el tratamiento de la HS (acné inverso) de moderada a grave en adultos con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional de la HS.

La eficacia de bimekizumab en el tratamiento de la HS de moderada a grave se fundamenta en dos ensayos clínicos idénticos, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y grupos paralelos, donde se estudiaron dos regímenes de dosis de bimekizumab: cada dos semanas y cada cuatro semanas. Durante el período controlado por placebo de 16 semanas, solo se observó una respuesta estadísticamente significativa en ambos estudios para la variable principal HiSCR50 al administrar bimekizumab cada dos semanas. Es por ello que esta posología es la recomendada durante el periodo inicial de tratamiento de los pacientes con HS. De la misma forma, la ausencia de diferencias significativas en la eficacia de bimekizumab en la HS entre los regímenes de dosificación cada dos semanas y cada cuatro semanas durante el periodo de mantenimiento respalda la dosificación de bimekizumab 320 mg cada cuatro semanas tras la semana 16.

A pesar de que los participantes que presentaban una forma moderada de la enfermedad respondieron de forma más favorable que aquellos que presentaban una forma más grave, los resultados de eficacia demuestran que bimekizumab tiene una respuesta clínicamente relevante frente a placebo independientemente de la gravedad de la HS. Este hecho es destacable teniendo en cuenta el limitado arsenal terapéutico del que se dispone, resultando también útil en la elección del tratamiento en función de la gravedad de la enfermedad.

Así mismo, los datos de seguridad se encuentran en línea con aquellos observados en los estudios previos para otras indicaciones aprobadas, por lo que se considera aceptable. Los datos a largo plazo de los estudios en HS respaldan el mantenimiento del efecto, así como un perfil de seguridad aceptable hasta la semana 48. Aun así, se aportarán datos adicionales sobre la seguridad y efecto terapéutico a largo plazo una vez finalice el estudio posterior de extensión HS0005 y tales datos estén disponibles.

Adalimumab y secukinumab también se encuentran aprobados para el tratamiento de la HS de moderada a grave en adultos con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional. Actualmente no se dispone de datos comparativos directos ni indirectos con estas terapias disponibles, por lo tanto, no se puede establecer la superioridad de uno sobre otros. Del mismo modo, los perfiles de seguridad de adalimumab, secukinumab y bimekizumab no muestran grandes diferencias. Por lo tanto, teniendo en cuenta los datos del desarrollo clínico, bimekizumab constituye una opción de tratamiento junto con adalimumab y secukinumab, de forma que el uso de un tratamiento u otro deberá realizarse teniendo en cuenta las comorbilidades y características individuales de cada paciente.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Bimekizumab	Secukinumab	Adalimumab
Presentación	160 mg solución inyectable en jeringa o pluma precargada 320 mg solución inyectable en jeringa o pluma precargada	150 mg solución inyectable en jeringa o pluma precargada 300 mg solución inyectable en jeringa o pluma precargada	40 mg solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada 80 mg solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada
Posología	320 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 160 mg cada una o 1 inyección subcutánea de 320 mg) cada 2 semanas hasta la semana 16 y cada 4 semanas a partir de entonces.	300 mg de secukinumab por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego mensualmente. De acuerdo a la respuesta clínica, la dosis de mantenimiento se puede aumentar a 300 mg cada 2 semanas. Cada dosis de 300 mg se administra en una inyección subcutánea de 300 mg o en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.	Una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada como 2 inyecciones de 80 mg en un día o 1 inyección diaria de 80 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el día 15. Dos semanas después (día 29) continuar con una dosis de 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas. Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con adalimumab. Durante el tratamiento con adalimumab se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa. La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo.
Indicación aprobada en FT o no	Indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (acné inverso) de moderada a grave en adultos con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional de la HS	Indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (acné inverso) activa de moderada a grave en adultos con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional de HS	Indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de hidradenitis supurativa
Efectos adversos	Muy frecuentes: infecciones de las vías respiratorias altas Frecuentes: candidiasis oral, infecciones por tiña, infecciones de oído, infecciones por herpes simple, candidiasis orofaríngea, gastroenteritis,	Muy frecuentes: infecciones de vías respiratorias altas Frecuentes: herpes oral, cefalea, rinorrea, diarrea, náusea, fatiga.	Muy frecuentes: infecciones del tracto respiratorio inferior y superior. Leucopenia. Incremento de lípidos. Cefalea. Dolor abdominal, náuseas y vómitos. Incremento de enzimas hepáticas. Rash incluyendo rash exfoliativo. Dolor musculoesquelético. Reacción en el lugar de inyección Frecuentes: infecciones sistémicas, infecciones intestinales, infecciones de piel y tejidos blandos, infección ótica y oral, infecciones del tracto reproductor, infecciones

	foliculitis, infección micótica vulvovaginal (incluida candidiasis vulvovaginal), dolor de cabeza, erupción dermatitis y eczema, acné, reacciones en el lugar de inyección, fatiga		urinarias, infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones. Cáncer de piel excluido el melanoma. Leucocitosis, trombocitopenia. Hipersensibilidad y alergia. Hipopotasemia, aumento de ácido úrico, alteración de la natremia, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación. Cambios de humor incluyendo depresión, ansiedad, insomnio. Pareastesis, migraña, compresión de raíz nerviosa. Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos. Vértigo. Taquicardia. Hipertensión arterial, rubor, hematomas. Asma, disnea, tos. Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco. Urticaria, dermatitis, onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia, prurito. Espasmos musculares. Insuficiencia renal, hematuria. Dolor de pecho, edema, pirexia. Alteraciones de la coagulación, presencia de autoanticuerpos, incremento de LDH. Alteraciones de la cicatrización
Utilización de recursos	Tratamiento mensual en mantenimiento	Tratamiento mensual o cada 2 semanas en mantenimiento	Tratamiento semanal o quincenal en mantenimiento
Conveniencia	Una o dos inyecciones por dosis	Una o dos inyecciones por dosis	Una o dos inyecciones por dosis
Otras características diferenciales			Su indicación aprobada incluye población mayor de 12 años. Contraindicado en Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV) Ver perfil de seguridad y advertencias en FT

Referencias

1. European Medicines Agency. Bimzelx EPAR Assessment Report [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bimzelx-h-c-005316-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf
2. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(4):619–44.
3. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019;81(1):76–90. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.067>
4. Pedraz J, Daudén E. Manejo práctico de la hidrosadenitis supurativa. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(2):101–10.
5. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa Funding sources. *Br J Dermatol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 21];183:999–1010. Disponible en: <https://academic.oup.com/bjd/article/183/6/999/6600340>
6. van Straalen KR, Vanlaerhoven AMJD, Ardon CB, van der Zee HH. Body mass index at the onset of hidradenitis suppurativa. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jun 21];19(3):437–9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ddg.14433>
7. Cuenca Barrales C, Molina Leyva A, Arias Santiago S. Guía para pacientes con hidradenitis supurativa. *Fund Piell Sana Acad Española Dermatología y Venereol* [Internet]. 2008; Disponible en: <https://aedv.es/wp-content/uploads/2021/01/Guía-hidradenitis-supurativa-VF-1.pdf>
8. Martorell A, Caballero A, González Lama Y, Jiménez-Gallo D, Lázaro Serrano M, Miranda J, et al. Manejo del paciente con hidradenitis supurativa. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:32–42.
9. Denofre AT de AS, Stecca CM, Serrano JYM, Buffo TH, Dertkigil RP, Magalhães RF. Doppler ultrasound protocol for patients with hidradenitis suppurativa. *An Bras Dermatol*. 2024 Sep 1;99(5):670–9.
10. Ficha técnica de bimekizumab (Bimzelx®) [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_es.pdf
11. 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. *Lancet*. 2024;403(10443):2504–19.
12. Lee DE, Clark AK, Shi VY. Hidradenitis Suppurativa: Disease Burden and Etiology in Skin of Color. *Dermatology*. 2018;233(6):456–61.
13. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 2016;375(5):422–34.
14. Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP, Gniadecki R, Foley PA, Lynde C, et al. Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan 1;80(1):60–69.e2.
15. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, Reguiai Z, Gottlieb AB, Bechara FC, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet*. 2023 Mar 4;401(10378):747–61.
16. Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) en Hidradenitis Supurativa con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional. Agencia Española Medicam y Prod Sanit.
17. Ficha técnica de adalimumab (Humira®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/humira-epar-product-information_es.pdf
18. Ficha técnica de secukinumab (Cosentyx®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_es.pdf