



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 FEVRIER 2022

bimekizumab

**BIMZELX 160 mg, solution injectable en seringue préremplie et
solution injectable en stylo prérempli**

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, uniquement dans les formes chroniques sévères, définies par :

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

Avis défavorable au remboursement dans les autres formes de psoriasis en plaques de l'adulte.

Cet avis est rendu dans l'attente de la réévaluation par la Commission du périmètre de remboursement et de la place dans la stratégie de l'ensemble des médicaments biologiques qui n'ont pas été inclus dans l'étude observationnelle PSOBIOTEQ 1, dont BIMZELX (bimekizumab).

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à COSENTYX (sécukinumab).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les traitements actuels du psoriasis n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions. L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.

Dans les formes les plus sévères, on aura recours aux traitements systémiques : le méthotrexate (traitement de référence), la ciclosporine en alternative au méthotrexate, les rétinoïdes (acitrétine) dans certaines formes cliniques ou en association à la photothérapie.

En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements systémiques de première ligne, les traitements systémiques biologiques sont recommandés : anti-TNF α (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol), anti-interleukines anti-IL12 et 23 (ustekinumab), anti-IL17 (sécukinumab, ixekizumab), anti-récepteur de l'IL17 (brodalumab) et anti-IL23 (risankizumab, guselkumab, tildrakizumab). Selon les recommandations de la Société française de dermatologie (2019), l'adalimumab (anti-TNF α) et l'ustekinumab (anti-IL12 et 23) sont les traitements systémiques biologiques de première intention. La place de l'aprémilast (inhibiteur de phosphodiesterase 4) reste mal définie avec des résultats très inférieurs à ceux des traitements biologiques.

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

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

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

Néanmoins, compte tenu :

- des résultats de l'étude observationnelle PSOBIOTEQ, avec un recul de 3 ans, montrant l'instauration en pratique clinique des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) ou STELARA (ustekinumab) :

- chez des patients conformes à l'indication AMM de ces médicaments à savoir :

- o ayant majoritairement une forme modérée à sévère de psoriasis en plaques selon le score PGA et le score PASI, associée à,

- o des lésions étendues et un retentissement sur la qualité de vie modéré à important pour une forte proportion de patients,

- o en échec des traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, ciclosporine) ou de la photothérapie pour une grande majorité des patients,

- sans remise en question du profil de tolérance connu pour ces médicaments notamment sans mise en évidence d'une augmentation du risque de tumeurs et d'infections graves après 3 ans de suivi,

- des données de pharmacovigilance mettant en évidence un profil de tolérance globalement inchangé,

la Commission considère désormais qu'ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab), sont des traitements systémiques de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la Société française de dermatologie (2019).

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

En conséquence, la Commission s'est autosaisie pour réévaluer le périmètre de remboursement et la place dans la stratégie de l'ensemble des autres biothérapies dans le psoriasis en plaques de l'adulte et de l'enfant.

Place du médicament

Dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des médicaments biologiques qui n'ont pas été inclus dans l'étude observationnelle PSOBIOTEQ 1, BIMZELX (bimekizumab, anti-IL17A et anti-IL17F) est un traitement réservé aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :

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

► Recommandations particulières

Compte tenu du risque de réaction d'hypersensibilité avec le bimekizumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP), mais aussi avec les autres traitements biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{re} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

Conclusions de la Commission de la Transparence dans l'attente de la réévaluation, dans le psoriasis en plaques de l'adulte, de l'ensemble des médicaments biologiques qui n'ont pas été inclus dans l'étude observationnelle PSOBIOTEQ 1, dont BIMZELX (bimekizumab) :

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	BIMZELX est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
SMR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IMPORTANT dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, uniquement dans les formes chroniques sévères définies par : <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. ▪ INSUFFISANT dans les autres formes pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	<p>▫ Indication retenue au remboursement :</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du bimekizumab (anti-IL17A et anti-IL17F) par rapport au sécukinumab (anti-IL17A), avec une quantité d'effet cliniquement pertinente sur un critère de jugement exigeant, la réponse PASI 100 à la semaine 16 (critère de jugement principal : 62,0 % avec le bimekizumab Q4W versus 48,9 %, $p < 0,001$) et à la semaine 48 (critère de jugement secondaire hiérarchisé : 73,5 % et 66,0 % avec le bimekizumab Q4W et Q8W versus 48,3 %, $p < 0,001$) ; - de la démonstration de la supériorité du bimekizumab par rapport à : <ul style="list-style-type: none"> ○ l'ustekinumab (anti-IL12 et 23) en termes de réponses PASI 90 et IGA 0 ou 1 aux semaines 16 et 52 et, ○ l'adalimumab (anti-TNF) notamment en termes de réponses PASI 90, PASI 100 et IGA 0 ou 1 aux semaines 16 et 24 ; - d'un profil de tolérance marqué principalement par des infections (rhinopharyngite et infections fongiques telles qu'une candidose buccale), des céphalées et des réactions au site d'injection ; <p>Mais prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie, or celle-ci est particulièrement impactée dans cette maladie ; - les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme (au-delà d'un an) ; <p>La Commission de la transparence considère que BIMZELX 160 mg (bimekizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à COSENTYX (sécukinumab), chez l'adulte, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. <p>▫ Indication non retenue au remboursement : sans objet</p>
ISP	BIMZELX (bimekizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des médicaments biologiques qui n'ont pas été inclus dans l'étude observationnelle PSOBIOTEQ 1, BIMZELX (bimekizumab), anti-IL17A et anti-IL17F, est à réserver aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
Population cible	Moins de 14 000 patients.

Recommandations de la Commission

► **Demande particulière inhérente à la prise en charge**

La Commission recommande d'attribuer à BIMZELX (bimekizumab) le statut de médicament d'exception en cohérence avec celui des autres biothérapies SC.

► **Recommandation d'utilisation**

Compte tenu du risque de réaction d'hypersensibilité avec le bimekizumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP) mais aussi avec les autres médicaments biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

► **Autre recommandation**

Dans un objectif continu d'amélioration des pratiques et d'optimisation de la stratégie thérapeutique du psoriasis, la Commission encourage la génération de données en vie réelle pour le suivi de toutes les biothérapies, y compris BIMZELX (bimekizumab), utilisées dans cette maladie via la cohorte française PSOBIOTEQ.

La Commission souhaite être destinataire des résultats définitifs de l'étude de tolérance à long terme BE BRIGHT (données attendues pour janvier 2023) et de ceux de l'étude observationnelle de tolérance à long terme (données attendues pour novembre 2021) demandées dans le Plan de gestion des risques.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités BIMZELX 160 mg (bimekizumab), solution injectable en seringue préremplie et solution injectable 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 du « **traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.** »

BIMZELX (bimekizumab) a obtenu une AMM européenne (procédure centralisée) dans cette indication le 20/08/2021 et une ATU nominative a été accordée pour un patient adulte atteint d'un psoriasis sévère et en échec des traitements actuellement disponibles (débutée le 10/06/2021).

Le bimekizumab est un nouvel anticorps monoclonal humanisé IgG1 ayant une activité anti-interleukine. Celle-ci est dirigée spécifiquement vers l'IL-17A et l'IL-17F, deux des médiateurs principaux de l'inflammation dans le psoriasis en plaques, qui partagent le même récepteur, tout en ayant des rôles différents dans les mécanismes de l'inflammation^{1,2}.

Le laboratoire sollicite le remboursement de BIMZELX (bimekizumab) dans l'indication de l'AMM et une place dans la stratégie thérapeutique en traitement systémique de 2^e ligne chez les adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie.

Cette demande est en ligne avec les conclusions de la Commission de la Transparence relatives à la réévaluation de 4 médicaments systémiques biologiques inclus dans l'étude PSOTBIOTEQ 1 : ENBREL (etanercept), HUMIRA (adalimumab), REMICADE (infliximab) et STELARA (ustekinumab). La Commission a considéré, d'une part, que le service médical rendu (SMR) par ces médicaments était désormais important dans l'indication de l'AMM et d'autre part, que ces médicaments étaient des traitements systémiques de 2^e ligne chez les adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie (voir les avis du 05/05/2021 relatifs à ces médicaments et le rapport d'évaluation joint en annexe de ces avis).

La réévaluation des autres médicaments systémiques biologiques du psoriasis en plaques est en cours pour les indications dans le psoriasis en plaques de l'adulte et, le cas échéant, de l'enfant. Actuellement, ces médicaments sont remboursés chez l'adulte uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

Le SMR est actuellement important dans cette indication restreinte par rapport à celle de l'AMM et insuffisant dans les autres situations pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

02 INDICATIONS

« BIMZELX est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. »

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

² Jin, W. & Dong, C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg. Microbes Infect.* 2, 0 (2013).

03 POSOLOGIE

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

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

Populations particulières

Patients en surpoids

Chez certains patients dont le poids corporel est ≥ 120 kg et qui n'ont pas obtenu un blanchiment cutané complet à la semaine 16, la dose de 320 mg toutes les 4 semaines au-delà de la semaine 16 peut améliorer encore la réponse au traitement (voir rubrique 5.1).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale ou hépatique

Le bimekizumab n'a pas été étudié chez ces populations de patients. D'après la pharmacocinétique, des ajustements posologiques ne sont pas jugés nécessaires (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du bimekizumab chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

04 BESOIN MEDICAL

Le psoriasis en plaques est une affection cutanée chronique fréquente qui touche environ 3,5 % de la population générale en France^{3,4}.

Le psoriasis en plaques est la conséquence d'un renouvellement accéléré des cellules de l'épiderme, accompagné d'une réaction inflammatoire. Il se traduit par l'apparition de plaques rouges souvent irritantes, et d'une accumulation de squames qui peuvent se situer sur tout le corps (le plus souvent les bras, le torse, les genoux, la plante des pieds, la paume des mains, les ongles, le visage, le cuir chevelu). Les facteurs d'environnement peuvent jouer le rôle de facteurs déclenchants ou aggravants, mais ne sont pas responsables du psoriasis (ex : stress, traumatismes cutanés, saisons froides, certains médicaments ...). L'évolution se fait par poussées qui durent de quelques semaines à plusieurs mois. La fréquence de ces poussées est très variable d'un patient à l'autre mais aussi parfois chez un même patient tout au long de sa vie. Les poussées de psoriasis ne sont pas toujours prévisibles.

Du fait des symptômes occasionnés, notamment démangeaisons et douleurs, des complications et de son aspect inesthétique, le psoriasis retentit fortement sur la qualité de vie des malades. Les principales complications sont cutanées (érythrodermies, psoriasis pustuleux) et articulaires (atteinte périphérique ou axiale).

L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D3) pour le traitement des formes légères et des traitements systémiques s'adressant aux formes modérées à sévères : photothérapie, acitrétine (rétinoïde), méthotrexate, ciclosporine et, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements, l'aprémilast, et pour les formes

³ Richard M-A, Corgibet F, Beylot-Barry M, Barbaud A, Bodemer C, Chaussade V. Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the « OBJECTIFS PEAU » study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018.

⁴ Psoriasis F. Les formes et localisations du psoriasis. 2016; <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/psoriasis/formes-et-localisations-du-psoriasis/>

les plus sévères, les anti-TNF α et les inhibiteurs d'interleukines (anti-IL12/IL23, anti-IL17, anti-récepteur de l'IL17 et anti-IL23).

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

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement thérapeutique.

Malgré l'arsenal thérapeutique disponible, le besoin thérapeutique reste partiellement couvert. Il persiste donc un besoin à disposer de nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique, des contre-indications et des intolérances.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de BIMZELX (bimekizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement du psoriasis modéré à sévère en plaques chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique

05.1 Médicaments

Parmi les comparateurs médicamenteux, on peut distinguer :

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

Le tableau 1 rappelle les conclusions de la Commission de la Transparence sur les médicaments biologiques ainsi que sur l'aprémilast en termes de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR).

Il convient de noter que SKILARENCE (diméthyle fumarate) disposant d'une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique ne peut être considéré comme CCP dans la mesure où son SMR a été jugé insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale (avis de la CT du 17/07/2019).

Récemment sur la base de l'étude post-inscription PSOBIOTEQ, la Commission a aligné le périmètre de remboursement sur l'indication de l'AMM des anti-TNF α [excepté REMSIMA 120 mg (infliximab) SC et CIMZIA (certolizumab) dont la réévaluation est à venir] et de STELARA (ustekinumab), anti IL-12/23. En conséquence, la Commission s'est autosaisie pour réévaluer le périmètre de remboursement et la place dans la stratégie de l'ensemble des autres biothérapies dans le psoriasis. De plus, une réévaluation chez l'enfant est également en cours.

Tableau 1 : Médicaments recommandés dans le psoriasis en plaques de l'adulte sévère en échec des traitements systémiques de première intention et rappel des conclusions de la Commission de la Transparence.

Spécialité (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR Demande d'étude post-inscription (EPI)	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNFα					
REMICADE IV (infliximab) MSD France <i>Et ses biosimilaires</i>	Traitement du psoriasis en plaques (PP) modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	26/04/2006 (inscription) 05/05/2021 (réévaluation)	IMPORTANT	2006 : Partage l'ASMR III d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.	Oui
REMSIMA 120 mg SC (infliximab) Celltrion Healthcare France <i>Et ses biosimilaires</i>	Traitement du PP modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	07/10/2021	MODERE ⁵ Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.	ASMR V par rapport à l'infliximab administré par voie intraveineuse (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA 100 mg) dans le traitement de la maladie de Crohn, de la rectocolite hémorragique, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis en plaques	
ENBREL (etanercept) Pfizer <i>Et ses biosimilaires</i>	Traitement du PP modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie	02/03/2005 (extension d'indication) 05/05/2021 (réévaluation)	IMPORTANT	2005 : ASMR III dans la stratégie thérapeutique en termes d'efficacité.	Oui
HUMIRA (adalimumab) AbbVie <i>Et ses biosimilaires</i>	Traitement du PP, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels	28/05/2008 (extension d'indication) 25/09/2014 (renouvellement de l'inscription)	IMPORTANT	2008 : ASMR V par rapport aux autres Anti-TNF α (Remicade et Enbrel).	Oui

⁵ SMR modéré justifié notamment par l'absence de données cliniques évaluant l'infliximab SC dans cette indication, la démonstration de l'efficacité étant basée sur les données pharmacocinétiques disponibles versus l'infliximab IV dans d'autres indications (PR, MC et RCH) et sur la démonstration de la non-infériorité en termes de réponse clinique de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans l'indication initiale de l'AMM (polyarthrite rhumatoïde).

Spécialité (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR Demande d'étude post-inscription (EPI)	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
	ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.				
CIMZIA (certolizumab pegol) UCB Pharma SA	Traitement du PP chronique modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.	06/02/2019 (extension d'indication)	<p>IMPORTANT</p> <p>Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. <p>INSUFFISANT dans les autres situations cliniques</p>	<u>ASMR V</u> par rapports aux autres traitements systémiques biologiques (Anti-TNF α et anti-interleukines).	Oui
Anti-interleukines					
STELARA (ustekinumab) Janssen-Cilag	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	13/05/2009 (inscription) 05/05/2021 (réévaluation)	IMPORTANT	2009 : <u>ASMR IV</u> en termes d'efficacité par rapport à Enbrel.	Oui
COSENTYX (sécukinumab) Novartis Pharma SAS	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016 (inscription)	<p>IMPORTANT</p> <p>Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. <p>INSUFFISANT dans les autres situations cliniques</p>	<u>ASMR IV</u> par rapport à Stelara.	Oui

Spécialité (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR Demande d'étude post-inscription (EPI)	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
TALTZ (ixekizumab) <i>Lilly France</i>	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016 (inscription)	SMR : idem	<u>ASMR V</u> par rapport à Cosentyx.	Oui
KYNTHEUM (brodalumab) <i>Léo Pharma</i>	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	04/04/2018 (inscription)	SMR : idem	<u>ASMR V</u> par rapport à Cosentyx et Taltz.	Oui
TREMFYA (guselkumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	04/03/2020 (réévaluation)	SMR : idem	<u>ASMR IV</u> par rapport à COSENTYX (sécukinumab), chez l'adulte, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	Oui
SKYRIZI (risankizumab) <i>Abbvie</i>	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	07/07/2021 (réévaluation)	SMR : idem	<u>ASMR IV</u> par rapport à COSENTYX (sécukinumab), chez l'adulte, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	Oui
ILUMETRI (tildrakizumab) <i>N.V. Organon</i>	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	03/06/2020	SMR : idem	<u>ASMR V</u> dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte défini par : - Un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou	Oui

Spécialité (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR Demande d'étude post-inscription (EPI)	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
				intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - Une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	
Inhibiteurs de la Phosphodiesterase type 4					
OTEZLA (apremilast) Celgene	Traitement du PP, chronique, modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie.	02/12/2015 (inscription)	MODERE	<u>ASMR V</u> dans la prise en charge du psoriasis en plaques de l'adulte modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques, dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	Oui

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants), photothérapie UVB.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de BIMZELX (bimekizumab) sont :

- Dans le champ de l'AMM : les traitements systémiques non biologiques (méthotrexate, ciclosporine, acitrétine) et les médicaments biologiques cités dans le Tableau 1.
- Dans le périmètre de l'indication retenu pour le remboursement⁶ : les médicaments cités dans le Tableau 1.
- Dans le périmètre de l'indication non retenu pour le remboursement :
 - les traitements systémiques non biologiques (méthotrexate, ciclosporine, acitrétine),
 - les traitements biologiques suivants : ENBREL (etanercept) et ses biosimilaires, HUMIRA (adalimumab) et ses biosimilaires, REMICADE injectable (infliximab) et ses biosimilaires et STELARA (ustekinumab).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge

Les informations sur la prise en charge à l'étranger sont données dans le Tableau 2 selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Tableau 2 : informations sur la prise en charge au niveau international

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Patient en échec, ou ne pouvant pas recevoir de traitement systémique
Allemagne	En cours	Patients adultes, présentant un psoriasis modéré à sévère et qui (A) ne sont pas candidat à une thérapie conventionnelle dans le cadre d'un traitement systémique initial ; (B) qui sont en échec, ou n'ont pas toléré, le traitement systémique
Pays-Bas	En cours	Population de l'AMM
Belgique	En cours	Population de l'AMM
Espagne	En cours	Population de l'AMM
Italie	En cours	Population de l'AMM

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité BIMZELX (bimekizumab) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

⁶ Traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, uniquement dans les formes chroniques sévères définies par :

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

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

- L'étude BE RADIANT (PS0015), de non-infériorité et de supériorité **versus sécukinumab**, d'une durée de 48 semaines ;
- L'étude BE VIVID (PS0009), de supériorité versus placebo (analyse principale) et de non-infériorité/supériorité **versus ustekinumab** d'une durée de 52 semaines ;
- L'étude BE SURE (PS0008), de non-infériorité et de supériorité **versus adalimumab**, d'une durée de 56 semaines ;
- L'étude BE READY (PS0013), de supériorité versus placebo d'une durée de 56 semaines. Dans la mesure où la supériorité du bimekizumab a été démontrée versus placebo dans l'étude BE VIVID et versus adalimumab, ustekinumab et sécukinumab, les résultats d'efficacité de cette étude ne seront pas présentés.

A l'issue de ces études, les patients, qui avaient terminé cette phase de 16 semaines de traitement, pouvaient être inclus dans l'étude BE BRIGHT (PS0014), dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme (jusqu'à 144 semaines) du bimekizumab. Les résultats intermédiaires après 48 mois de suivi ont été fournis.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni les résultats d'une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau ayant comparé le bimekizumab à l'ensemble des autres traitements systémiques du psoriasis en plaques.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude BE RADIANT versus sécukinumab

Référence	Etude BE RADIANT Versus sécukinumab
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03536884
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité et la supériorité du bimekizumab versus sécukinumab, administré, en sous-cutané, à la semaine 16 en termes de réponse PASI⁷ 100, chez les patients atteints d'un psoriasis en plaques chronique modéré à sévère.
Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité et de supériorité versus sécukinumab, randomisée, en double aveugle, multicentrique, en groupes parallèles, stratifiée en fonction de l'exposition à un traitement biologique du psoriasis (oui ou non) et de la région géographique (Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Europe de l'Est/centrale ou Asie/Australie).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus – dernier patient inclus) : 13 juin 2018 – 15 avril 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire : 29 juin 2020 (analyse intermédiaire à la semaine 48) Etude en cours

⁷ **PASI (« Psoriasis Area and Severity Index »)** : ce score repose sur un croisement entre l'aspect des plaques et leur localisation corporelle, allant de 0 (forme la moins sévère) à 72 (forme la plus sévère). Le PASI 75 et le PASI 90, correspond à une diminution d'au moins 75 % et 90 % de la gravité du psoriasis sur l'échelle PASI par rapport à l'inclusion et le PASI 100 à une réduction complète des symptômes.

<p>Principaux critères d'inclusion</p>	<p>Etude réalisée dans 77 centres répartis dans 11 pays : Allemagne, Australie, Belgique, Canada, Espagne, Etats-Unis, France (11 patients), Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni et Turquie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ de 18 ans, - psoriasis en plaques chronique diagnostiqué au moins 6 mois avant l'inclusion, - score PASI ≥ 12, une surface corporelle atteinte ≥ 10 % et un score IGA⁸ ≥ 3, - éligibilité à un traitement systémique et/ou à la photothérapie, - acceptation de ne pas modifier l'exposition habituelle au soleil pendant la durée de l'étude et d'avoir recours à l'utilisation d'écrans solaires en cas d'exposition inévitable, - absence de contre-indication au sécukinumab
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Participation à une étude clinique évaluant le bimekizumab et au cours de laquelle ils avaient reçu au moins une dose du traitement de l'étude (incluant le placebo), - Forme de psoriasis autre que la forme psoriasis en plaques chronique (psoriasis pustuleux, psoriasis érythrodermique, psoriasis en gouttes, psoriasis induit par un médicament), - Infection ou un antécédent d'infection répondant aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Infection active dans les 14 jours précédant l'inclusion, o Infection grave, définie comme une infection nécessitant une hospitalisation ou un (ou plusieurs) traitement(s) anti-infectieux par voie intraveineuse au cours des 2 mois précédant la visite d'inclusion, o Antécédent d'infections opportunistes⁹, récurrentes ou chroniques, qui de l'avis de l'investigateur, pourrait compromettre la participation à l'étude, - Vaccination par un vaccin vivant (y compris vaccin atténué) dans les 8 semaines précédant la visite d'inclusion, - Vaccination par le Bacille de Calmette-Guérin (BCG) au cours de l'année précédant la visite d'inclusion, - Antécédent ou un risque élevé de tuberculose, ou une infection à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) passée ou présente, - Antécédent de syndrome lymphoprolifératif ou des signes ou symptômes suggérant une maladie lymphoproliférative, - Diagnostic de maladie inflammatoire autre que le psoriasis ou le rhumatisme psoriasique. Les patients présentant un diagnostic de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse pouvaient être inclus dans l'étude à condition qu'ils ne présentent pas de maladie symptomatique active au moment de la sélection ou de l'inclusion, - Maladie systémique (cardiovasculaire, neurologique, rénale, hépatique, métabolique, gastro-intestinale, hématologique, immunologique...) considérée par l'investigateur comme non contrôlée, instable ou susceptible d'évoluer de manière cliniquement pertinente au cours de l'étude, - Infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral dans les 6 mois précédant la visite de sélection, - Affection médicale ou psychiatrique, qui de l'avis de l'investigateur, peut compromettre l'inclusion des patients dans l'étude, - Patients en échec (aucune réponse au traitement au cours des 12 premières semaines de traitement) d'un ou plusieurs traitements par modificateurs de la réponse biologique (inhibiteurs de l'IL-17 ou d'autres interleukines), - Instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou analgésique moins d'une semaine avant la visite de sélection, - Antécédents d'abus chronique d'alcool ou de drogues dans les 6 mois précédant la sélection,

⁸ **IGA (Investigator Global Assessment)** : ce score repose sur la description de l'aspect des plaques de psoriasis sur une échelle allant de 0 (blanchi) à 5 (très sévère). Dans ces études, la proportion de patients avec une disparition complète ou presque complète des lésions était définie par la proportion de patients ayant obtenu un IGA :

- blanchi (IGA = 0) ; défini par l'absence de manifestations d'érythème ou de desquamation ou d'induration et par la présence de possibles décolorations résiduelles,
- presque blanchi (IGA 1) ; défini par des plaques caractérisées par un érythème faible, des squames fines et occasionnelles pour moins de 5% des lésions ou une surélévation minime par rapport au niveau de la peau normale.

⁹ Etaient considérées comme infections opportunistes les infections causées par des germes habituellement peu agressifs (par exemple : *pneumocystis jirovicii*, *cryptococcosis*) ou les infections graves causées par des germes agressifs (par exemple : *cytomegalovirus*, *herpes zoster*)

- Présence d'idées suicidaires ou de comportement suicidaire,
- Dépression majeure, modérément sévère à sévère,

L'étude comprenait 4 périodes :

1. une période de traitement en double aveugle d'une durée de 48 semaines incluant :
 - 1.1. une période d'induction allant jusqu'à la semaine 16 au traitement au cours de laquelle les patients étaient randomisés selon le ratio 1 :1 pour recevoir bimekizumab ou sécukinumab,
 - 1.2. une période d'entretien allant de la semaine 16 à la semaine 48 pendant laquelle les patients ayant été randomisés dans le groupe bimekizumab lors de l'inclusion ont été randomisés pour recevoir bimekizumab administré soit toutes les 4, soit toutes les 8 semaines, et les patients randomisés dans le groupe sécukinumab ont continué à recevoir sécukinumab,
 2. une période d'extension en ouvert facultative, au cours de laquelle les patients continuaient de recevoir le bimekizumab toutes les 4 ou 8 semaines,
- une période de suivi de la tolérance , avec une visite de suivi prévue 20 semaines après la dernière dose du traitement expérimental.

Figure 1 : Schéma de l'étude BE RADIANT

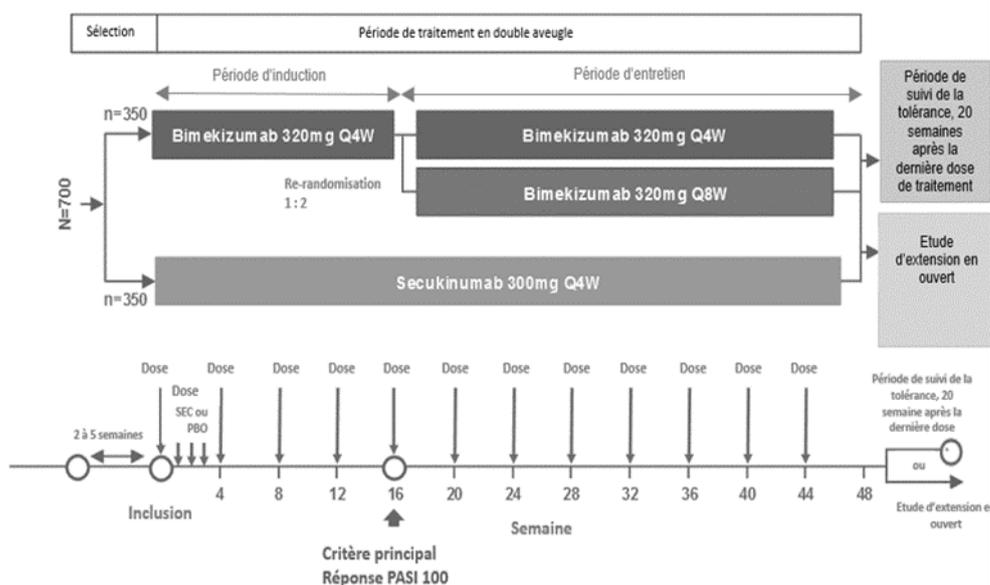


Schéma de l'étude

Période de traitement en double aveugle

Période d'induction :

Au cours de la période d'induction, les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir le traitement suivant :

- **Groupe bimekizumab Q4W** : 320 mg de bimekizumab administrés en sous-cutané (SC) toutes les 4 semaines (Q4W),
- **Groupe sécukinumab** : 300 mg de sécukinumab administrés en sous-cutanés aux semaines 0, 1, 2, 3, 4 puis toutes les 4 semaines.

Période d'entretien :

Les patients recevant le bimekizumab 320 mg Q4W pendant la période d'induction et ayant atteint la semaine 16 de l'étude avant la mise en œuvre de l'amendement au protocole n°1 du 17 octobre 2018 ont continué à recevoir le bimekizumab 320 mg Q4W pendant la période de traitement d'entretien.

Après l'implémentation de l'amendement n°1, les patients du groupe bimekizumab Q4W ayant atteint la semaine 16 de l'étude ont été randomisés selon un ratio 1:2 pour recevoir le traitement suivant en double aveugle :

- **Groupe bimekizumab Q4W/Q4W** : 320 mg de bimekizumab administrés en SC toutes les 4 semaines (Q4W),

Traitements étudiés

	<ul style="list-style-type: none"> - Groupe bimekizumab Q4W/Q8W : 320 mg de bimekizumab administrés en SC toutes les 8 semaines (Q8W). <p>Les patients initialement randomisés dans le groupe sécukinumab continuaient à recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe sécukinumab : 300 mg de sécukinumab administrés en SC toutes les 4 semaines <p><u>Période d'extension ouverte</u></p> <p>Après avoir terminé la période de traitement en double aveugle et réalisé les évaluations de la visite à la semaine 48, les patients des groupes bimekizumab Q4W/Q4W, bimekizumab Q4W/Q8W et sécukinumab pouvaient entrer dans la période d'extension ouverte au cours de laquelle ils recevaient bimekizumab 320 mg administré toutes les 4 ou 8 semaines. Les patients ne souhaitant pas participer à la phase d'extension ouverte de l'étude entraient dans la phase de suivi de la tolérance.</p>
Traitements concomitants	<p>Les traitements concomitants suivants étaient autorisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitements topiques : <ul style="list-style-type: none"> o hydratants ou émollients topiques, o huiles de bain ou préparations de bain à base d'avoine pour les affections cutanées, o shampoings en vente libre pour le traitement du psoriasis du cuir chevelu o corticoïdes topiques de faible puissance, ceux-ci ayant été autorisés pour une utilisation limitée au visage, aux aisselles et/ou aux organes génitaux. Ces médicaments topiques ne devaient pas être utilisés dans les 24 heures environ précédant les visites d'étude nécessitant des mesures PGA et PASI. o Pommades à base d'analogues de la vitamine D. Ces médicaments topiques étaient autorisés au cours de la période d'extension en ouvert et ne devaient pas être utilisés dans les 24 heures environ précédant les visites d'étude nécessitant des mesures PGA et PASI. - Autres traitements : <ul style="list-style-type: none"> o AINS pris de préférence 24 heures après les visites de l'inclusion et de la semaine 48, o Analgésiques faibles (paracétamol, opiacées faibles) en cas de douleurs arthritiques, mais de préférence pas dans les 24 heures suivant la visite d'inclusion et la visite à la semaine 48 pour l'étude BE RADIANT, o Injections intra-articulaires de corticoïdes et injections d'acide hyaluronique, o Antidépresseurs à doses stables.
Critère de jugement principal	Pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 16
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de répondeurs PASI 75 à 4 semaines, - Pourcentage de répondeurs PASI 100 à 48 semaines. <p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de répondeurs PASI 90 à 16 semaines, - Pourcentage de répondeurs IGA 0/1 à 16 semaines. <p><u>Autres critères de jugement :</u></p> <p>De très nombreux critères de jugement secondaires ont été analysés, parmi lesquels la qualité de vie (DLQI¹⁰) sans prise en compte de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, par conséquent, ces données exploratoires ne seront pas détaillées.</p>
Taille de l'échantillon	Il était prévu qu'environ 700 patients soient randomisés selon un ratio 1:1 dans les groupes bimekizumab Q4W (350 patients) et sécukinumab (350 patients).

¹⁰ **DLQI (« Dermatology Life Quality Index »)** : questionnaire validé permettant d'évaluer le retentissement des maladies dermatologiques sur la qualité de vie des patients durant la semaine précédente. Il évalue le ressenti et les symptômes liés à la peau, les activités quotidiennes, le rapport au travail ou à l'école, les loisirs, les relations sociales et familiales et les traitements (10 items au total, avec une attribution d'un score de 0 (aucun impact) à 3 (impact très important). Le score global correspondant à la somme des scores individuels s'étend de 0 à 30, un score élevé (≥ 10) traduisant un retentissement important de la maladie dermatologique sur la qualité de vie. Une différence ≥ 4 points est considérée comme cliniquement pertinente.

La puissance de l'étude a été définie afin de pouvoir montrer la supériorité du bimekizumab par rapport au sécukinumab sur le critère principal du pourcentage de patients répondeurs PASI 100 à 16 semaines ;
 Sous les hypothèses de taux de réponse PASI 100 de 60 % pour le bimekizumab et de 44 % pour le placebo, définies respectivement sur la base des résultats de l'étude de phase II PS0010 et de l'étude de phase III CLEAR, l'inclusion de 700 patients devait permettre de montrer la supériorité du bimekizumab versus sécukinumab sur le critère principal avec une puissance 98 %.
 La puissance du test de non-infériorité comparant le bimekizumab et le sécukinumab sur le critère principal était supérieure à 99 % sur la base d'un niveau de significativité unilatéral de 0,05 et d'une marge de non-infériorité de 10 %.

Population d'analyse

- *Population en intention de traiter (ITT)* : ensemble les patients randomisés
- *Population en intention de traiter modifiée (ITTm)* : ensemble des patients randomisés, qui ont reçus au moins une dose de traitement et qui ont eu au moins une évaluation valide du PASI à inclusion.
- *Population Per Protocole (PP)* : ensemble des patients inclus qui n'ont pas eu de déviation majeure au protocole portant sur le critère de jugement principal.
- *Population de la période d'entretien (PE)* : ensemble de patients qui ont reçu une dose de traitement à la semaine 16 ou plus tard au cours de la période d'entretien en double-aveugle.

Population de la tolérance : ensemble des patients inclus qui ont reçu au moins une dose de traitement.

Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales

L'analyse principale a été effectuée sur la population ITTm et PP.

L'analyse du critère de jugement principal (analyse de non-infériorité et de supériorité) et des critères de jugement secondaires a tenu compte de la multiplicité et a contrôlé le taux d'erreur de type I avec un α bilatéral de 0,05 en utilisant une procédure de test à séquence fixe.

L'ordre de la séquence hiérarchique est présenté dans le Tableau 2.

Tableau 2 : ordre hiérarchique des tests (étude BE RADIANT)

Ordre hiérarchique	Critère	Visite	Type d'analyse
Critères de jugement principaux			
N°1	PASI 100	S16	Non-infériorité : bimekizumab Q4W vs sécukinumab
N°2			Supériorité : bimekizumab Q4W vs sécukinumab
Critères de jugement secondaires			
N°3	PASI 75	S4	Supériorité : bimekizumab Q4W vs sécukinumab
N°4	PASI 100	S48	Supériorité : bimekizumab vs sécukinumab
N°5	PASI 100	S48	Supériorité : bimekizumab Q4W/Q4W vs sécukinumab
N°6	PASI 100	S48	Supériorité : bimekizumab Q4W/Q8W vs sécukinumab

Il pouvait être conclu à la non-infériorité du bimekizumab par rapport au sécukinumab sur le pourcentage de répondeurs PASI 100 si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements était supérieure à -10 %.

Les hypothèses associées aux tests suivants portaient sur les critères de jugement secondaires d'efficacité et reposaient sur des tests de supériorité par rapport au sécukinumab.

Principaux amendements au protocole

Amendement en date du 17/10/2018 : Une nouvelle randomisation des patients à la semaine 16 des patients du groupe bimekizumab 320 mg a été ajoutée au protocole pour recevoir le bimekizumab 320 mg selon un schéma d'administration Q4W ou

Méthode d'analyse des résultats

Q8W afin d'intégrer les 2 types de schéma d'administration utilisés dans les études de phase III du comparateur actif dans le psoriasis en plaques.
Amendement en date du 06/05/2019 : prolongation de la phase d'extension de 96 semaines supplémentaires, et modification des objectifs d'évaluation de cette phase d'extension.

Résultats :

► Effectifs

Période d'induction :

Un total de 743 patients a été randomisé dont :

- 373 dans le groupe bimekizumab Q4W,
- 370 dans le groupe sécukinumab.

Le pourcentage de patients ayant terminé la période d'induction a été de 97,1 % dans le groupe bimekizumab Q4W et de 95,7 % dans le groupe sécukinumab.

Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents ont été des événements indésirables : 2,1 % dans le groupe bimekizumab Q4W et 1,6 % dans le groupe sécukinumab.

Période d'entretien :

Un total de 716 patients a été randomisé dont :

- 147 dans le groupe bimekizumab Q4W/Q4W,
- 215 dans le groupe bimekizumab Q4W/Q8W
- 354 dans le groupe sécukinumab.

Le pourcentage de patients ayant terminé la période d'entretien a été de 93,9 % dans le groupe bimekizumab Q4W/Q4W, 95,3 % dans le groupe bimekizumab Q4W/Q8W et 91,8 % dans le groupe sécukinumab).

Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents ont été le retrait du consentement du patient : 2,0 % dans le groupe bimekizumab Q4W/Q4W, 3,3 % dans le groupe bimekizumab Q4W/Q8W et 3,4 % dans le groupe sécukinumab.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

L'âge moyen des patients était de 45,0 ans et la majorité des patients était de sexe masculin (65,4 %). Le poids moyen était de 89,5 kg avec un pourcentage de patients pesant > 100 kg de 26,4 %.

Les principales caractéristiques de la maladie des patients inclus dans l'étude étaient les suivantes :

- Ancienneté moyenne de la maladie : 17,8 ans
- score PASI moyen était de 20,0
- surface corporelle atteinte moyenne de 24,3 % (Min : 10 – Max : 96)
- tous les patients, à l'exception de 2, avaient un score IGA ≥ 3 (les patients avec un score IGA < 3 ont été considérés comme ayant une déviation majeure au protocole).

La majorité des patients avait reçu un traitement systémique (72,5 %) et 36,7 % avaient reçu un traitement par photothérapie ou chimio-photothérapie.

Le pourcentage de patients ayant un antécédent de traitement biologique était de 32,8 %, il s'agissait d'un anti-TNF (18,8 %), d'un anti-IL17 (12,0 %), d'un anti-IL23 (6,3 %) ou d'un anti-IL12/23 (5,4 %).

► Critères de jugement principal : Pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 16

1. Analyse de non-infériorité :

La non-infériorité du bimekizumab Q4W par rapport au sécukinumab a été démontrée en termes de pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 16 dans la population PP et la population ITTm dans la mesure où la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements était supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini de -10 % (voir Tableau 3).

Il pouvait donc être procédé à l'analyse de la supériorité sur ce critère selon la séquence hiérarchique prévue au protocole.

2. Analyse de supériorité :

La supériorité du bimekizumab Q4W par rapport au sécukinumab a été démontrée dans la population ITTm en termes de pourcentage de répondeurs PASI 100 ($p < 0,001$) (voir Tableau 3).

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés (ITTm)**

Le bimekizumab a également été supérieur au sécukinumab sur l'ensemble des critères de jugement secondaires analysés selon une séquence hiérarchique prédéfinie (Tableau 3) évalué à la semaine 4 (PASI 75) ou à la semaine 48 (PASI 100) après randomisation à la semaine 16 des patients du groupe bimekizumab Q4W pour recevoir le bimekizumab selon un schéma d'administration Q4W ou Q8W.

Pour l'ensemble des patients ayant reçu du bimekizumab (Q4W ou Q8W), le pourcentage de patients répondeurs PASI 100 à la semaine 48 a été de 67,0 % versus 46,2 % dans le groupe sécukinumab ($p < 0,001$).

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement hiérarchisés (méthode d'imputation NRI) - Etude BE RADIANT

Ordre hiérarchique	Critère de jugement	Visite	Type d'analyse (population d'analyse) :	Pourcentage de répondeurs, n (%)				Diff/OR	[IC _{95%}] / p
				N	Bimekizumab	N	Sécukinumab		
Critères de jugement principaux									
N°1	PASI 100	S16	Bimekizumab Q4W vs sécukinumab						
			Non-infériorité (PP) :	368	228 (62,0)	364	179 (49,2)	Diff. : 12,74 Diff. : 12,71	[5,78 ; 19,70] [5,80 ; 19,61]
			Non-infériorité (ITTm) :	373	230 (61,7)	370	181 (48,9)		
N°2			Bimekizumab Q4W vs sécukinumab						
			Supériorité (ITTm) :	376	230 (62,7)	370	181 (48,9)	OR : 1,71	p < 0,001
Critères de jugement secondaires									
N°3	PASI 75	S4	Bimekizumab Q4W vs sécukinumab						
			Supériorité (ITTm) :	373	265 (71,0)	370	175 (47,3)	OR : 2,81	p < 0,001
N°4	PASI 100	S48	Bimekizumab vs sécukinumab						
			Supériorité (ITTm) :	373	250 (67,0)	370	171 (46,2)	OR : 2,46	p < 0,001
N°5	PASI 100	S48	Bimekizumab Q4W/Q4W vs sécukinumab						
			Supériorité (ITTm) :	373	108 (73,5)	370	171 (48,3)	OR / 3,24	p < 0,001
N°6	PASI 100	S48	Bimekizumab Q4W/Q8W vs sécukinumab						
			Supériorité (ITTm) :	373	142 (66,0)	370	171 (48,3)	OR : 2,12	p < 0,001

7.1.1 Etude BE VIVID versus placebo et versus ustekinumab

Cette étude avait pour objectif de comparer le bimekizumab au placebo et à l'ustekinumab dans une étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique et/ou un traitement par photothérapie.

Les critères d'inclusion et de non-inclusion des patients et les critères d'exclusion des patients post-randomisation étaient identiques à ceux de l'étude RADIANT.

Les patients ont été randomisés selon un ration 4:2 :1 pour recevoir :

- **Groupe bimekizumab Q4W** : bimekizumab 320 mg SC Q4W jusqu'à la semaine 52 ;
- **Groupe ustekinumab** :
 - o Pour les patients ≤ 100 kg à l'inclusion : une dose initiale de 45 mg d'ustekinumab SC suivie d'une dose de 45 mg d'ustekinumab 4 semaines plus tard,
 - o Pour les patients > 100 kg à l'inclusion, une dose initiale de 90 mg d'ustekinumab SC suivie d'une dose de 90 mg 4 semaines plus tard,conformément au RCP de STELARA dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévères ;
- **Groupe placebo/bimekizumab Q4W** : placebo SC toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 16 puis bimekizumab Q4W jusqu'à la semaine 52.

Les critères de jugement principaux et une série de critères de jugement secondaires ont été analysés selon une séquence hiérarchique prédéfinie afin d'évaluer la supériorité du bimekizumab par rapport au placebo et la non-infériorité ou la supériorité du bimekizumab par rapport à l'ustekinumab à différent temps d'évaluation :

Critères de jugement principaux :

1. Pourcentage de répondeurs **PASI 90** à 16 semaines : analyse de supériorité versus placebo,
2. Pourcentage de répondeurs **IGA 0/1** à 16 semaines : analyse de supériorité versus placebo,

Critères de jugement secondaires (analyses de supériorité) :

3. Pourcentage de répondeurs **PASI 100** à 16 semaines : supériorité versus placebo
4. Pourcentage de répondeurs **IGA 0** à 16 semaines : supériorité versus placebo
5. Pourcentage de répondeurs **PASI 90** à 16 semaines : non-infériorité versus ustekinumab,
6. Pourcentage de répondeurs **IGA 0/1** à 16 semaines : non-infériorité versus ustekinumab,
7. Pourcentage de répondeurs **PASI 90** à 12 semaines : supériorité versus ustekinumab
8. Pourcentage de répondeurs **IGA 0/1** à 12 semaines : supériorité versus ustekinumab,
9. Pourcentage de répondeurs **PASI 75** à 4 semaines : supériorité versus placebo,
10. Pourcentage de répondeurs **PSD¹¹ douleur** à 16 semaines : supériorité versus placebo,
11. Pourcentage de répondeurs **PSD démangeaisons** à 16 semaines : supériorité versus placebo,
12. Pourcentage de répondeurs **PSD desquamation** à 16 semaines : supériorité versus placebo,
13. Pourcentage de répondeurs **IGA 0/1** cuir chevelu à 16 semaines : supériorité versus placebo,
14. Pourcentage de répondeurs **PASI 90** à 52 semaines : supériorité versus ustekinumab,
15. Pourcentage de répondeurs **IGA 0/1** à 52 semaines : supériorité versus ustekinumab.

¹¹ **PSD (« Patient Symptom Diary »)** : échelle de sore élaborée par le laboratoire UCB Pharma se composant de 14 critères évaluant les signes, symptômes et impacts fonctionnels relatifs à la rougeur, la desquamation, la craquelure, les lésions, l'épaississement, la démangeaison, la douleur, la brûlure, la sécheresse, l'irritation, la sensibilité, la fatigue, la gêne et le choix des vêtements liés au psoriasis.

Chaque critère est noté sur une échelle de 0 à 10. Un score de 10 signifie une sévérité ou un impact maximal sur la qualité de vie du patient alors qu'un score de 0 correspond à une absence de sévérité ou d'impact sur la qualité de vie du patient. Les moyennes hebdomadaires des scores ont été calculées jusqu'à la semaine 16. Dans cette étude, le taux de réponse PSD, a été calculé pour les items de la douleur, de la démangeaison et de la desquamation. Les patients dont le score diminue au-delà d'un certain seuil considéré comme cliniquement pertinent, sont dits répondeurs. Les seuils pour les réponses PSD douleur, PSD démangeaison et PSD desquamation étaient respectivement de 1,98, 2,39 et 2,86. L'analyse des patients répondeurs était limitée aux patients dont le score PSD à l'inclusion était égal ou supérieur au score seuil applicable.

Analyse de non-infériorité :

Il pouvait être conclu à la non-infériorité du bimekizumab par rapport à l'ustekinumab sur le pourcentage de répondeurs PASI 90 ou sur le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements était supérieure à -10 % pour chacun de ces critères de jugement. L'analyse de non-infériorité a été effectuée sur la population ITTm et non sur la population PP.

► Effectifs

Au total, 567 patients ont été randomisés à la semaine 0 dont :

- 321 dans le groupe bimekizumab Q4W,
- 163 dans le groupe ustekinumab,
- 83 dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant terminé la période d'induction de 16 semaines a été de 95,3 % et 96,3 % respectivement dans les groupes bimekizumab Q4W et ustekinumab et de 89,2 % dans le groupe placebo.

A la semaine 16, 537 patients ont poursuivi l'étude dans la phase d'entretien dont :

- 306 dans le groupe bimekizumab Q4W/Q4W
- 157 dans le groupe ustekinumab
- 74 dans le groupe placebo/bimekizumab Q4W

Le pourcentage de patients ayant terminé la période d'entretien a été de 92,5 % dans le groupe bimekizumab Q4W/Q4W, 89,8 % dans le groupe ustekinumab et 93,2 % dans le groupe placebo/bimekizumab.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes bimekizumab Q4W, ustekinumab et placebo.

L'âge moyen des patients était de 46,1 ans et la majorité des patients était de sexe masculin (71,6 %). Les patients avaient un poids moyen de 88,4 kg avec un IMC moyen de 29,6 kg/m². Le pourcentage de patients pesant > 100 kg était comparable entre les groupes de traitement (29,6 % dans le groupe bimekizumab Q4W, 25,2 % dans le groupe ustekinumab et 27,7 % dans le groupe placebo).

Concernant les caractéristiques de la maladie des patients inclus dans l'étude, les patients étaient atteints de DA depuis 17 ans en moyenne. La surface corporelle atteinte moyenne était de 28,2 %, les patients avaient un score PASI moyen de 21,5, et la grande majorité des participants, à l'exception de 3 (0,5 %) avait un score IGA \geq 3. Les 3 patients pour lesquels le score IGA était < 3 à l'inclusion avaient toutefois un score IGA = 3 lors de la sélection. De ce fait, l'inclusion de ces patients n'était pas considérée comme une déviation majeure au protocole.

Le score DLQI moyen était de 10,2.

La majorité des patients avait reçu un traitement systémique (81,7 %) et 44,4 % avaient reçu un traitement par photothérapie ou chimio-photothérapie.

Le pourcentage de patients ayant un antécédent de traitement biologique était de 39,0 %, il s'agissait d'un anti-TNF (16,0 %), d'un anti-IL17 (23,3 %), d'un anti-IL23 (4,8 %) ou d'un anti-IL12/23 (0,4 %).

► Critères de jugement principaux :

Le bimekizumab Q4W a été supérieur au placebo avec une quantité d'effet importante sur les pourcentages de répondeurs PASI 90 et IGA 0 ou 1 à la semaine 16 (voir Tableau 4).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Le bimekizumab Q4W a été supérieur au placebo sur l'ensemble de critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment en termes de réponse PASI 100 et IGA = 0 à la semaine 16 avec une quantité d'effet importante de même que sur les pourcentages de répondeurs PSD douleur, PSD démangeaison et PSD desquamation (voir Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats sur les critères de jugement hiérarchisés (ITTm, méthode d'imputation NRI) - Etude BE VIVID

Ordre hiérarchique	Critère	Visite	Type d'analyse	Pourcentage de répondants, n (%)			OR	P / [IC _{95%}]
				Groupe bimekizumab Q4W	Groupe ustékinumab	Groupe placebo/ustékinumab		
Critères de jugement principaux								
N°1	PASI 90	S16	Supériorité vs placebo	273 (85,0)	-	4 (4,8)	99,87	p < 0,001
N°2	IGA 0/1	S16	Supériorité vs placebo	270 (84,1)	-	4 (4,8)	118,76	p < 0,001
Critères secondaires hiérarchisés								
N°3	PASI 100	S16	Supériorité vs placebo	188 (58,6)	-	0	25,59	p < 0,001
N°4	IGA 0	S16	Supériorité vs placebo	188 (58,6)	-	0	25,47	p < 0,001
N°5	PASI 90	S16	Non-infériorité vs ustékinumab	273 (85,0)	81 (49,7)	-	-	[27,0 ; 43,4]
N°6	IGA 0/1	S16	Non-infériorité vs ustékinumab	270 (84,1)	87 (53,4)	-	-	[22,2 ; 38,7]
N°7	PASI 90	S16	Supériorité vs ustékinumab	273 (85,0)	81 (49,7)	-	6,06	p < 0,001
N°8	IGA 0/1	S16	Supériorité vs ustékinumab	270 (84,1)	87 (53,4)	-	4,81	p < 0,001
N°9	PASI 90	S12	Supériorité vs ustékinumab	273 (85,0)	71 (43,6)	-	8,05	p < 0,001
N°10	IGA 0/1	S12	Supériorité vs ustékinumab	263 (81,9)	85 (52,1)	-	4,38	p < 0,001
N°11	PASI 75	S4	Supériorité vs placebo	247 (76,9)	-	2 (2,4)	123,02	p < 0,001
N°12	PASI 75	S4	Supériorité vs ustékinumab	247 (76,9)	25 (15,3)	-	18,20	p < 0,001
N°13	PSD douleur	S16	Supériorité vs placebo	177 (77,3)	-	9 (16,7)	16,26	p < 0,001
N°14	PSD démangeaisons	S16	Supériorité vs placebo	187 (76,6)	-	8 (13,1)	22,28	p < 0,001
N°15	PSD desquamation	S16	Supériorité vs placebo	193 (78,5)	-	8 (12,7)	23,05	p < 0,001
N°16	IGA 0/1 cuir chevelu	S16	Supériorité vs placebo	240 (84,2)	-	11 (15,3)	37,70	p < 0,001
N°17	PASI 90	S52	Supériorité vs ustékinumab	263 (81,9)	91 (55,8)	-	3,80	p < 0,001
N°18	IGA 0/1	S52	Supériorité vs ustékinumab	251 (78,2)	99 (60,7)	-	2,41	p < 0,001

BKZ : bimekizumab

Par ailleurs, après la démonstration de la non-infériorité du bimekizumab Q4W par rapport à l'ustékinumab sur les réponses PASI 90 et IGA 0 ou 1 à la semaine 16 (sur la population ITTm uniquement), la supériorité du bimekizumab Q4W a été démontrée par rapport à l'ustékinumab sur l'ensemble des critères secondaires hiérarchisés, notamment les réponses PASI 90 et IGA 0 ou 1 aux semaines 12, 16 et 52 (voir Tableau 4).

7.1.1 Etude BE SURE versus adalimumab

Cette étude avait pour objectif de comparer le bimekizumab à l'adalimumab dans une étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique et/ou un traitement par photothérapie.

Les critères d'inclusion et de non-inclusion des patients et les critères d'exclusion des patients post-randomisation étaient identiques à ceux de l'étude RADIANT.

Les patients ont été randomisés pour recevoir :

- **Groupe bimekizumab Q4W** : bimekizumab 320 mg SC Q4W jusqu'à la semaine 56,
- **Groupe bimekizumab Q4W/Q8W** : bimekizumab 320 mg SC Q4W jusqu'à la semaine 16 puis bimekizumab 320 mg SC Q8W jusqu'à la semaine 56,
- **Groupe adalimumab/bimekizumab Q4W** : adalimumab (80 mg puis 40 mg toutes les 2 semaines en commençant une semaine après la 1^{ère} dose) jusqu'à la semaine 24 puis bimekizumab 320 mg Q4W jusqu'à la semaine 56.

Après la semaine 56, les patients pouvaient entrer dans une étude d'extension ouverte pour le suivi de la tolérance à long terme ou dans une phase de suivi de la tolérance pendant 20 semaine après la dernière dose de traitement.

Les critères de jugement principaux et une série de critères de jugement secondaires ont été analysés selon une séquence hiérarchique prédéfinie :

Critères de jugement principaux :

1. Pourcentage de répondeurs **PASI 90** à S16 : analyse de non-infériorité versus adalimumab,
2. Pourcentage de répondeurs **IGA 0/1** à S16 : analyse de non-infériorité versus adalimumab,
3. Pourcentage de répondeurs **PASI 90** à S16 : analyse de supériorité versus adalimumab,
4. Pourcentage de répondeurs **IGA 0/1** à 16 semaines : analyse de supériorité versus adalimumab,

Critères de jugement secondaires (analyses de supériorité) :

- *bimekizumab Q4W combiné versus adalimumab* :
- 5. Pourcentage de répondeurs **PASI 100** à S16,
- 6. Pourcentage de répondeurs **PASI 75** à S4,
- 7. Pourcentage de répondeurs **PASI 100** à S24,
- 8. Pourcentage de répondeurs **PASI 90** à S24,
- 9. Pourcentage de répondeurs **IGA 0/1** à S24,
- *bimekizumab Q4W/Q4W versus adalimumab* :
- 10. Pourcentage de répondeurs **PASI 100** à S24,
- 11. Pourcentage de répondeurs **PASI 90** à S24,
- 12. Pourcentage de répondeurs **IGA 0/1** à S24.

Analyse de non-infériorité :

Il pouvait être conclu à la non-infériorité du bimekizumab par rapport au sécukinumab sur le pourcentage de répondeurs PASI 100 ou sur le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements était supérieure à -10 % pour chacun de ces critères de jugement. L'analyse de non-infériorité a été effectuée sur la population ITTm et non sur la population PP.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 478 patients ont été randomisés à la semaine 0 dont :

- 158 dans le groupe bimekizumab Q4W/Q4W,
- 161 dans le groupe bimekizumab Q4W/Q8W,
 → Soit un total de 319 patients traités par bimekizumab Q4W à la semaine 16
- 159 dans le groupe adalimumab/bimekizumab Q4W
 → Soit 159 patients traités par adalimumab à la semaine 16

Le pourcentage de patients ayant terminé la période 0-24 semaines était important dans l'ensemble des groupes (96,2 %, 92,5 % et 93,7 % respectivement dans les groupes bimekizumab Q4W/Q4W, bimekizumab Q4W/Q8W et adalimumab/bimekizumab Q4W).

► Caractéristiques de patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les groupes bimekizumab Q4W/Q4W, bimekizumab Q4W/Q8W et adalimumab/bimekizumab Q4W.

L'âge moyen des patients était de 44,9 ans et la majorité était de sexe masculin (68,6 %). Le pourcentage de patients pesant > 100 kg était comparable entre les groupes de traitement (28,5% dans le groupe bimekizumab Q4W/Q4W, 32,9 % dans le groupe bimekizumab Q4W/Q8W et 28,3 % dans le groupe adalimumab/bimekizumab Q4W).

Les caractéristiques de la maladie des patients inclus dans l'étude étaient conformes aux critères d'inclusion puisque tous avaient un score PASI ≥ 12 , un BSA > 10 % et un score IGA ≥ 3 . La surface corporelle atteinte moyenne était de 25,6 %, le score PASI moyen de 19,81 et la majorité des patients (68,4 %) avait un score IGA de 3.

Les patients avaient un score DLQI moyen de 10,8.

La majorité des patients avait reçu un traitement systémique (70,7 %) et 36,2 % avaient reçu un traitement par photothérapie ou chimio-photothérapie.

Le pourcentage de patients ayant un antécédent de traitement biologique était de 32,0 %, il s'agissait d'un anti-TNF (7,9 %), d'un anti-IL17 (22,0 %), d'un anti-IL23 (1,5 %) ou d'un anti-IL12/23 (7,3 %).

► Résultats aux semaines 16 et 24 (ITTm)

Les résultats des critères de jugement principaux et secondaires hiérarchisés sont présentés dans le Tableau 5.

Résultats à la semaine 16 :

La non-infériorité puis la supériorité ($p < 0,001$) du bimekizumab Q4W (soit les patients des groupes Q4W/Q4W et Q4W/Q8W) a été démontrée par rapport à l'adalimumab sur les deux critères de jugement principaux, réponses PASI 90 et IGA 0 ou 1, évalués à la semaine 16.

De plus, la supériorité du bimekizumab Q4W a été démontrée par rapport à l'adalimumab sur la réponse PASI 100 à la semaine 16 ($p < 0,001$).

Résultats à la semaine 24 :

La supériorité du bimekizumab (groupes combinés Q4W/Q4W + Q4W/Q8W ou uniquement le groupe Q4W/Q4W), a été démontrée par rapport à l'adalimumab sur les réponses PASI 90, PASI 100 et IGA 0 ou 1 aux semaines 16 et 24 ($p < 0,001$).

Tableau 5 : Résultats sur les critères de jugement hiérarchisés (ITTm, méthode d'imputation NRI) - Etude BE SURE

Ordre hiérarchique	Critère	Visite	Type d'analyse	Pourcentage de répondants, n (%)			Diff. / OR	[IC _{95%}] / p
				Groupe BKZ Q4W/Q4W + Q4W/Q8W	Groupe BKZ Q4W/Q4W	Groupe adalimumab		
Critères de jugement principaux								
N° 1 et 2	PASI 90	S16	Non-infériorité BKZ Q4W (groupe Q4W/Q4W + Q4W/Q8W) vs adalimumab (ITTm)	275 (86,2)	-	75 (47,2)	39,3	[30,9 ; 47,7]
	IGA 0/1	S16	Non-infériorité BKZ Q4W (groupe Q4W/Q4W + Q4W/Q8W) vs adalimumab (ITTm)	272 (85,3)	-	91 (57,2)	28,2	[19,7 ; 36,7]
N° 3 et 4	PASI 90	S16	Supériorité BKZ Q4W (groupe Q4W/Q4W + Q4W/Q8W) vs adalimumab (ITTm)	275 (86,2)	-	75 (47,2)	7,46	p < 0,001
	IGA 0/1	S16	Supériorité BKZ Q4W (groupe Q4W/Q4W + Q4W/Q8W) vs adalimumab (ITTm)	272 (85,3)	-	91 (57,2)	4,34	p < 0,001
Critères de jugement secondaires								
N° 5	PASI 100	S16	Supériorité BKZ Q4W (groupe Q4W/Q4W + Q4W/Q8W) vs adalimumab (ITTm)	194 (60,8)	-	38 (23,9)	4,97	p < 0,001
N° 6	PASI 75	S4	Supériorité BKZ Q4W (groupe Q4W/Q4W + Q4W/Q8W) vs adalimumab (ITTm)	244 (76,5)	-	50 (31,4)	7,10	p < 0,001
N° 7	PASI 100	S24	Supériorité BKZ Q4W/Q4W + Q4W/Q8W vs adalimumab (ITTm)	213 (66,8)	-	47 (29,6)	4,97	p < 0,001
N° 8	PASI 90	S24	Supériorité BKZ Q4W/Q4W + Q4W/Q8W vs adalimumab (ITTm)	273 (85,6)	-	82 (51,6)	5,75	p < 0,001
N° 9	IGA 0/1	S24	Supériorité BKZ Q4W/Q4W + Q4W/Q8W vs adalimumab (ITTm)	276 (86,5)	-	92 (57,9)	4,76	p < 0,001
N° 10	PASI 100	S24	Supériorité BKZ Q4W/Q4W vs adalimumab (ITTm)	-	107 (67,7)	47 (29,6)	5,25	p < 0,001
N° 11	PASI 90	S24	Supériorité BKZ Q4W/Q4W vs adalimumab (ITTm)	-	136 (86,1)	82 (51,6)	6,23	p < 0,001
N° 12	IGA 0/1	S24	Supériorité BKZ Q4W/Q4W vs adalimumab (ITTm)	-	136 (86,1)	92 (57,9)	4,72	p < 0,001

BKZ : bimekizumab

7.1.2 Méta-analyse de comparaison en directe en réseau

► Objectif

Cette méta-analyse de comparaison indirecte en réseau réalisée par le laboratoire avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bimekizumab dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère comparativement au placebo et à l'ensemble des traitements systémiques disponibles (méthotrexate, ciclosporine, aprémilast, et médicaments biologiques anti-TNF et anti-interleukines).

► Méthode générale

La NMA a été réalisée en tenant compte :

- des recommandations du NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) et des autres agences d'évaluation des produits de santé,
- des directives établies par PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) et *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*.

Une revue exhaustive de la littérature a été effectuée pour identifier les études comparatives randomisées qui ont été analysées pour évaluer le risque de biais selon la méthode Cochrane. 2.0.

Les patients ont été classés en 4 catégories selon leur réponse PASI : patients non répondeurs PASI, patients répondeurs PASI 50 à PASI 75, patients répondeurs PASI 75 à PASI 90 et patients répondeurs PASI 90 à PASI 100. Ce modèle a utilisé une vraisemblance conditionnelle multinomiale avec un lien probit (permettant d'analyser une variable catégorielle ordinale).

De plus, une analyse séparée classique de chaque catégorie (PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100), a été réalisée. Celle-ci a utilisé une vraisemblance conditionnelle binomiale avec un lien logit. Les réponses PASI évaluées à 10-16 semaines et à 44-60 semaines ont été prises en compte.

Trois ajustements ont été effectués dans l'analyse multimodale afin de prendre en compte dans le modèle les principaux facteurs modificateurs de l'effet des traitements. Ceux-ci ont porté sur :

- l'ajustement sur l'effet placebo, qui joue un rôle important dans la réponse au traitement dans les maladies auto-immunes. Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour évaluer l'impact de ce facteur sur les résultats ;
- l'hétérogénéité de la réponse PASI 50. Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour évaluer l'impact de ce facteur sur les résultats ;
- l'ajout d'une composante à effets aléatoires qui permet de prendre en compte l'efficacité du traitement en fonction du niveau de réponse PASI.

Les analyses ont utilisé à la fois des modèles à effets aléatoires et à effets fixes, le modèle le plus adapté étant ensuite choisi au cas par cas selon les analyses.

L'hétérogénéité des résultats pour chaque comparaison a été évaluée en calculant l' I^2 qui estime le pourcentage de variabilité due à l'hétérogénéité.

► Principaux résultats

Les résultats concernant les réponses PASI 90 et PASI 100 à 10-16 semaines sont présentés ci-après.

La revue de la littérature a permis d'identifier 354 publications répondant aux critères d'inclusion dont 84 (rapportant 90 études comparatives randomisées) ont rapporté des résultats à 10-16 semaines. Parmi les 90 études, 86 ont évalué la réponse PASI à 10-16 semaines. Les patients inclus étaient naïfs de traitements biologiques représentaient ≥ 90 % de l'effectif dans 49 études incluses dans la méta-analyse et 100 % dans 43 études. La majorité des études (58/90) étaient de phase III ou IIIb et 2 étaient de phase IV.

La majorité des études avaient un faible risque de biais (71/90) et seules 2 études avaient un risque de biais important. Les biais identifiés étaient principalement des données manquantes et 2 études étaient ouvertes.

Les caractéristiques des patients étaient généralement comparables d'une étude à l'autre en termes de sévérité du psoriasis, toutefois, il y avait une hétérogénéité concernant un rhumatisme psoriasique associé, l'ancienneté de la maladie, les antécédents de photothérapie et de traitements biologiques. Le pourcentage de patients exposés à un précédent traitement biologique variait de 0 à 60 %. Par conséquent, l'impact de cette hétérogénéité a été évaluée avec 3 approches :

- Ajustement des résultats en fonction de la valeur initiale,
- Analyse de sensibilité incluant les études avec un effectif naïf de traitement biologique à 90 % ou à 100 %,
- Analyse de l'hétérogénéité et de l'incohérence des résultats.

Les analyses binomiales sur les critères de jugement de réponse PASI 90 et PASI 100 à 10-16 semaines, considérées de façon séparée (lien logit) ont suggéré que :

- sur la réponse PASI 90 à 10-16 semaines, le bimekizumab 320 mg était supérieur à tous les traitements évalués,
- sur la réponse PASI 100 à 10-16 semaines, le bimekizumab 320 mg était supérieur à la plupart des comparateurs traitements évalués, mais pas comparativement à l'infliximab et l'apremilast (avec des IC_{95%} très large), ainsi que comparativement au brodalumab, à l'ixekizumab et au risankizumab.

A noter que les analyses multinomiales ont rapportés des résultats similaires, avec une probabilité plus importante d'atteindre la réponse PASI 90 ou PASI 100 avec le bimekizumab qu'avec ses comparateurs.

Contrairement aux résultats obtenus dans l'ensemble des études incluses, les analyses de sensibilité effectuées dans le sous-groupe des études ayant inclus 90 % ou 100 % de patients naïfs de traitements biologiques ont fourni des résultats hétérogènes en fonction des comparateurs.

Par conséquent, ces résultats issus de comparaisons indirectes par méta-analyse en réseau doivent être considérés à titre exploratoire et des études cliniques de comparaison directes sont nécessaires afin d'évaluer l'efficacité du bimekizumab par rapport aux autres traitements systémiques biologiques du psoriasis en plaques, notamment vis à vis les anti-interleukines les plus récents.

07.2 Qualité de vie

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

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude BE READY versus placebo (résultats jusqu'à 56 semaines)

▸ Données générales de tolérance

De la semaine 0 à 16 (induction) les patients ont reçu soit le bimekizumab 320 mg Q4W soit le placebo Q4W.

De la semaine 16 à 56 (entretien) :

- Les patients sous bimekizumab Q4W ont été randomisés pour recevoir soit :
 - bimekizumab 320 mg Q4W
 - bimekizumab 320 mg Q8W
 - placebo.
- Les patients du groupe placebo ont poursuivi leur traitement.

- Les patients des groupes bimekizumab Q4W et placebo en échappement thérapeutique ont reçu le bimekizumab 320 mg Q4W.

Les données de tolérance générales de l'étude sont présentées dans le Tableau 6.

Pour la période d'entretien, dans la mesure où seul un patient du groupe placebo est resté sous placebo au cours de cette période, les données des patients à nouveau randomisés sous bimekizumab Q4W ou Q8W seront présentées comparativement à celles des patients du groupe bimekizumab Q4W passés sous placebo.

Tableau 6 : Données générales sur la tolérance au cours de la période d'entretien (population de tolérance – étude BE READY)

Paramètres de tolérance étudiés	Groupe bimekizumab 320 mg			Groupe placebo Q4W	Groupe bimekizumab Q4W / placebo Q4W
	Induction	Entretien		Induction	Entretien
	Q4W N = 349	Q4W/Q4W N = 106	Q4W/Q8W N = 100	Q4W N = 86	N = 105
Exposition moyenne (jours)	110,4 ± 8,3	260,0 ± 57,9	268,7 ± 39,8	107,4 ± 17,4	192,1 ± 74,4
Tout EI, n (%)	213 (61,0)	78 (73,6)	77 (73,6)	35 (40,7)	72 (68,7)
EI sévères, n (%)	6 (1,7)	5 (4,7)	3 (3,0)	2 (2,3)	4 (3,8)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, n (%)	3 (0,9)	0	2 (2,0)	0	3 (2,9)
EI liés au traitement, n (%)	65 (18,6)	28 (26,4)	23 (23,0)	7 (8,1)	23 (21,9)
EI graves, n (%)	1 (1,2)	4 (3,8)	1 (1,0)	1 (1,2)	4 (3,8)
Tout décès, n (%)	0	0	0	0	0

Au cours de la période d'induction, la durée d'exposition moyenne a été comparable entre les groupes bimekizumab Q4W et placebo Q4W. Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) apparaît plus important dans le groupe bimekizumab Q4W (61,0 %) que dans le groupe placebo (40,7 %), de même que celui des patients ayant eu au moins un EI lié au traitement (18,7 % versus 8,1 % respectivement).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI sévère ou grave a été faible (< 2,5 %) dans les 2 groupes et aucun décès n'a été rapporté au cours de cette période.

Au cours de la période d'entretien, la durée d'exposition moyenne au traitement a été comparable dans les deux groupes bimekizumab Q4W/Q4W et Q4W/Q8W (environ 260 – 270 jours) et plus faible chez les patients initialement sous bimekizumab et randomisés dans le placebo à la semaine 16 (192 jours). Les pourcentages de patients ayant eu au moins un EI et au moins un EI lié au traitement sont restés importants et comparables dans les deux groupes bimekizumab. Ces pourcentages apparaissent légèrement plus faibles chez les patients du groupe bimekizumab passés sous placebo à la semaine 16.

► Détail des EI

Période d'induction :

Au cours de la période d'induction, les EI les plus fréquents (≥ 5 % des patients) ont été :

- **une candidose buccale**, rapportée uniquement dans le groupe bimekizumab (6,0 % versus 0 % dans le groupe placebo),
- **une infection des voies respiratoires supérieures** (4,0 % dans le groupe bimekizumab Q4W et 8,1 % dans le groupe placebo),
- **une rhinopharyngite** (6,6 % dans le groupe bimekizumab Q4W et 4,7 % dans le groupe placebo).

Les EI liés au traitement les plus fréquents (≥ 2 %) ont été :

- **une candidose buccale**, uniquement chez les patients du groupe bimekizumab (4,9 %),

- **une rhinopharyngite**, dans le groupe placebo (2,3 %).

Période d'entretien :

Au cours de la période d'entretien, les EI les plus fréquents (≥ 5 %) ont été :

- **une candidose buccale** : plus importante dans les groupes bimekizumab Q4W/Q4W (11,3 %) et Q4W/Q8W (9,0 %) que dans le groupe bimekizumab/placebo (5,7 %) ;
- **une infection des voies respiratoires supérieures** : fréquence comparable dans les groupes bimekizumab Q4W/Q4W (11,3 %) et bimekizumab Q4W/Q8W (8,0 %) et apparaissant plus faible dans le groupe bimekizumab/placebo (4,8 %) ;
- **une rhinopharyngite** : fréquence comparable dans les groupes bimekizumab Q4W/Q8W (23,0 %) et bimekizumab/placebo (19,0 %) et apparaissant plus faible dans le groupe bimekizumab Q4W/Q4W (10,4 %) ;
- **une arthralgie** : 2,8 % et 5,0 % des patients dans les groupes bimekizumab Q4W/Q4W et Q4W/Q8W et 1,0 % dans le groupe bimekizumab/placebo.

Les EI liés au traitement les plus fréquents (≥ 2 %) étaient :

- **une candidose buccale** : 7,5 % et 7,0 % dans les groupes bimekizumab Q4W/Q4W (7,5 %) et Q4W/Q8W (7,0%) et 5,7 % dans le groupe bimekizumab/placebo,
- **une rhinopharyngite** : 5,0 % dans le groupe bimekizumab Q4W/Q8W , 0,9 % dans le groupe bimekizumab Q4W/Q4W et 4,8 % dans le groupe bimekizumab/placebo.

7.3.1.2 Etude BE RADIANT versus sécukinumab (données jusqu'à 48 semaines)

Données générales de tolérance

Jusqu'à la semaine 16 (période d'induction), les patients du groupe bimekizumab ont reçu une dose de 320 mg Q4W puis les patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 320 mg Q4W ou Q8W de la semaine 17 à la semaine 48 (période d'entretien). Dans le groupe sécukinumab, les patients ont reçu une dose de 300 mg Q4W jusqu'à la semaine 48.

Les données générales concernant la tolérance sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Données générales sur la tolérance (population de tolérance – étude BE RADIANT)

Patients ayant eu \geq un EI ou décès	Groupe bimekizumab 320 mg			Groupe sécukinumab 300 mg	
	Induction	Entretien		Induction	Entretien
	Q4W N = 376	Q4W/Q4W N = 147	Q4W/Q8W N = 215	Q4W N = 373	Q4W/Q4W N = 354
Exposition moyenne (jours)	110,3 \pm 9,5	216,8 \pm 28,2	216,7 \pm 31,0	109,7 \pm 11,8	213,5 \pm 36,9
Tout EI, n (%)	243 (65,1)	119 (81)	162 (75,3)	219 (59,2)	236 (66,7)
EI sévères, n (%)	9 (2,4)	4 (2,7)	9 (4,2)	7 (1,9)	16 (4,5)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, n (%)	9 (2,4)	3 (2,0)	1 (0,5)	4 (1,1)	4 (1,1)
EI liés au traitement, n (%)	102 (27,3)	46 (33,1)	72 (33,5)	68 (18,4)	86 (24,3)
EI graves, n (%)	12 (3,2)	5 (3,4)	11 (5,1)	4 (1,1)	11 (3,1)
Tout décès, n (%)	0	0	1 (0,5)	0	1 (0,3)
EI conduisant au décès, n (%)	0	0	1 (0,5)	0	1 (0,3)

Au cours de la période d'induction, la durée moyenne d'exposition a été comparable entre les groupes bimekizumab Q4W et sécukinumab. Les événements indésirables (EI) (tous types), les EI sévères, les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, les EI liés au traitement et les EI graves ont été moins fréquents dans le groupe sécukinumab. Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette période.

Au cours de la période d'entretien, les EI (tous types) et les EI liés au traitement sont apparus moins fréquents dans le groupe sécukinumab que dans les groupes bimekizumab Q4W/Q4W et Q4W/Q8W contrairement aux EI sévères, aux EI ayant conduit à l'arrêt du traitement et aux EI graves. Un décès est survenu dans le groupe bimekizumab Q4W/Q8W et un autre dans le groupe sécukinumab. Ces décès n'ont pas été considérés comme lié au traitement.

► **Détail des EI sur la durée totale de l'étude**

Les EI liés au traitement rapportés chez plus de 5 % des patients ont été des infections (32,4 % dans le groupe bimekizumab combiné et 21,1 % dans le groupe sécukinumab), principalement une candidose buccale dans le groupe bimekizumab combiné (16,1 % versus 3,0 % dans le groupe sécukinumab) et une rhinopharyngite dans le groupe sécukinumab (6,8 % versus 3,8 % dans le groupe bimekizumab combiné).

Parmi les EI graves, les infections ont également été les plus fréquentes (2,1 % dans le groupe bimekizumab et 2,2 % dans le groupe sécukinumab).

Les infections graves rapportées dans le groupe bimekizumab combiné ont été : appendicite, abcès extradural, abcès dentaire, infection par le virus de la dengue, infection localisée, tuberculose latente et pyélonéphrite. À l'exception de l'appendicite rapportée chez 2 patients, aucune des infections n'est survenue chez plus d'un patient. Par ailleurs, aucune infection n'a entraîné l'arrêt du traitement et toutes, à l'exception de la tuberculose latente, ont été résolues.

Dans le groupe sécukinumab combiné, les infections graves ont été : gastro-entérite, abcès péritonéal, abcès dentaire, infection des voies respiratoires, pneumonie atypique, pneumonie, infection des tissus, mous et infection urinaire. À l'exception de la pneumonie (pneumonie atypique et pneumonie) rapportées chez 2 patients, aucune des infections n'est survenue chez plus d'un patient.

Parmi les EI d'intérêt :

- On note un **pourcentage important d'infections fongiques** dans le groupe bimekizumab combiné (29,0 % versus 9,5 % dans le groupe sécukinumab), dans une proportion comparable dans les 2 groupes **de réactions d'hypersensibilité** (12,1 % et 9,5 % respectivement), principalement de l'eczéma et une dermatite de contact, et **d'EI hépatiques** (5,9 % et 5,7 % respectivement).
- **Réactions au site d'injection** : chez 14/373 (3,8 %) patients dans le groupe bimekizumab et chez 7/370 (1,9 %) dans le groupe sécukinumab.
- **Cancers** : chez 5/373 (1,3 %) patients dans le groupe bimekizumab (un carcinome épidermoïde, 3 carcinomes basocellulaires et un mélanome malin) et 3/370 (0,8 %) patients dans le groupe sécukinumab (3 carcinomes basocellulaires). Dans le groupe bimekizumab, aucun cas n'a été lié au traitement.
- **Neutropénie** : chez 4/373 (1,1 %) patients du groupe bimekizumab combiné et chez 3/370 (0,8 %) du groupe sécukinumab
- **Événement cardiaque majeur** : aucun cas n'a été observé dans le groupe bimekizumab combiné versus 2 cas sur 370 patients (0,5 %) dans le groupe sécukinumab (un infarctus aigu du myocarde non mortel et une mort cardiaque subite).

7.3.1.3 Etude BE VIVID versus ustekinumab (données jusqu'à 52 semaines)

► **Données générales de tolérance**

Jusqu'à la semaine 16 (période d'entretien), les patients du groupe bimekizumab ont reçu une dose de 320 mg Q4W et ont poursuivi leur traitement jusqu'à la semaine 52. Les patients du groupe ustekinumab ont reçu une dose en fonction du poids (45 mg pour les poids ≤ 100 kg et 90 mg pour les poids > 100 kg) conformément au RCP jusqu'à la semaine 52. Les patients du groupe placebo ont reçu le placebo en sous-cutané Q4W jusqu'à la semaine 16 puis du bimekizumab Q4W jusqu'à la semaine 52.

Les données générales concernant la tolérance sont présentées dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : Données générales sur la tolérance au cours de la période d'induction (population de tolérance – étude BE VIDID)

Patients ayant eu ≥ un EI ou décès	Groupe Placebo N = 83	Groupe bimekizumab Q4W N = 321	Groupe ustekinumab 45/90 mg N = 163
Exposition moyenne (jours)	106,6 ± 19,48	110,4 ± 8,54	108,2 ± 16,51
Tout EI, n (%)	39 (47,0)	181 (56,4)	83 (50,9)
EI sévères, n (%)	2 (2,4)	5 (1,6)	5 (3,1)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, n (%)	6 (7,2)	6 (1,9)	3 (1,8)
EI liés au traitement, n (%)	8 (9,6)	79 (24,6)	19 (11,7)
EI graves, n (%)	3 (3,6)	5 (1,6)	3 (1,8)
Tout décès, n (%)	1 (1,2)	1 (0,3)	1 (0,6)
EI conduisant au décès, n (%)	1 (1,2)	1 (0,3)	1 (0,6)

Tableau 9 : Données générales sur la tolérance au cours de la période d'entretien (population de tolérance – étude BE VIDID)

Patients ayant eu ≥ un EI ou décès	Groupe bimekizumab Q4W combiné* N = 380	Groupe bimekizumab Q4W N = 306	Groupe ustekinumab 45/90 mg N = 157
Exposition moyenne (jours)	240,0 ± 42,53	-	236,8 ± 46,14
Tout EI, n (%)	283 (74,5)	222 (72,5)	103 (65,6)
EI sévères, n (%)	18 (4,7)	13 (4,2)	8 (5,1)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, n (%)	15 (3,9)	12 (3,9)	4 (2,5)
EI liés au traitement, n (%)	114 (30,0)	90 (29,4)	22 (14,0)
EI graves, n (%)	16 (4,2)	9 (2,9)	6 (3,8)
Tout décès, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Décès liés au traitement, n (%)	1(0,3)	1 (0,3)	0

* Patients issus des groupes traités par bimekizumab Q4W ou par placebo au cours de la phase d'induction puis traités par bimekizumab Q4W au cours de la phase d'entretien.

Au cours de la période d'induction, la durée moyenne d'exposition a été comparable entre les groupes bimekizumab Q4W et ustekinumab (106 à 108 jours environ). Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI lié au traitement a été plus important dans le groupe bimekizumab (24,6 %) que dans les groupes placebo (9,6 %) et ustekinumab (11,7 %). Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été plus fréquents dans le groupe placebo (7,2 % des patients) que dans les groupes bimekizumab (1,9 %) et ustekinumab (1,8 %).

Au cours de la période d'entretien, les EI (tous types) ont été observés chez un pourcentage important de patients dans le groupe bimekizumab combiné (74,5 %) et le groupe ustekinumab (65,6 %). Les EI liés au traitement sont apparus moins fréquents dans le groupe ustekinumab (14,0 %) que dans les groupes bimekizumab combinés (30 %) contrairement aux EI sévères (4,7 % dans les groupes bimekizumab combinés et 5,1 % dans le groupe ustekinumab) et graves (4,2 % et 3,8 % respectivement).

Au total, 4 décès sont survenus au cours de l'études dont 2 dans le groupe bimekizumab Q4W, un dans le groupe ustekinumab et un dans le groupe placebo. Aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

► **Détails des EI sur la durée totale de l'étude**

Les EI liés au traitement les plus fréquents (≥ 2 %) sur la période totale de l'étude ont été :

- une candidose buccale, rapportée uniquement chez les patients du groupe bimekizumab Q4W combiné (12,4 %),

- une rhinopharyngite (6,3 % dans le groupe bimekizumab Q4W combiné et 7,4 % dans le groupe ustekinumab),
- une folliculite, rapportée uniquement chez des patients du groupe bimekizumab Q4W combiné (2,8 %).

Seul 1 EI sévère est survenu chez plus d'un patient. Il s'agissait de l'infarctus du myocarde, celui-ci a été rapporté chez 2 patients du groupe bimekizumab Q4W combiné.

A l'exception de l'infarctus aigu du myocarde et de l'infarctus du myocarde, qui ont chacun été signalés chez 2 patients (0,5%) du groupe bimekizumab Q4W combiné, aucun autre EI grave n'est survenu chez plus d'un patient.

Les EI graves liés au traitement, rapportés dans le groupe bimekizumab Q4W combiné, ont été la colite ulcéreuse (n = 1), la candidose œsophagienne (n = 1), la laryngite sous-glottique (n = 1) et la parésie des cordes vocales (n = 1).

Dans le groupe ustekinumab combiné, 2 patients ont rapporté des EI graves liés au traitement : une mastoïdite, une otite externe et une otite moyenne aiguë chez un patient et un diabète chez un second patient.

Concernant les décès :

- 2 sont survenus dans le groupe bimekizumab Q4W (arrêt cardiaque et l'autre de cause inconnue survenu 3 mois après l'arrêt du traitement),
- un dans le groupe ustekinumab (lésions cardiaques et cérébrales 5 jours après la 1^{ère} dose et arrêt cardiaque 12 jours après) et
- un dans le groupe placebo (adénocarcinome œsophagien).

Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement.

7.3.1.4 Etude BE BRIGHT d'extension ouverte des études de phase III

Les patients qui ont terminé les études de phase III BE READY, BE VIVID et BE SURE ont pu intégrer une phase d'extension ouverte de 48 semaines supplémentaires qui avait pour objectif le suivi de la tolérance à long terme (144 semaines) du bimekizumab.

Au cours de cette étude, les patients ont reçu du bimekizumab 320 mg Q4W ou du bimekizumab 320 mg Q8W, le choix du traitement étant fonction du traitement reçu et de la réponse PASI 90 atteinte au cours de l'étude l'initiale.

Par ailleurs, à la semaine 24, pour les patients recevant du bimekizumab 320 mg Q4W, si la réponse PASI 90 était atteinte, l'investigateur pouvait changer la posologie du traitement, passant de 320 mg Q4W à 320 mg Q8W.

A la semaine 48, pour les patients recevant du bimekizumab 320 mg Q4W, si la réponse PASI 90 était atteinte, la posologie était modifiée passant de 320 mg Q4W à 320 mg Q8W jusqu'à la fin de l'étude (semaine 144) sauf si l'investigateur en décidait autrement.

Les résultats présentés ci-dessous correspondent à l'analyse intermédiaire à la semaine 48.

Un total de 1 286 patients a été inclus dans l'étude d'extension, dont 903 ont reçu un traitement par bimekizumab Q4W et 383 par bimekizumab Q8W pendant les 24 premières semaines de l'étude. Parmi ces patients, 1 245 (96,8 %) ont poursuivi l'étude jusqu'à la semaine 24.

A la date du gel des données au 1^{er} juin 2020, 64,4 % des patients n'avaient pas atteint les 48 semaines de traitement mais étaient toujours en cours de traitement.

Données générales sur la tolérance

A la semaine 48, la durée moyenne d'exposition a été de 231,0 (\pm 88,2) dans le groupe bimekizumab Q8W et de 265,8 (\pm 69,2) dans le groupe bimekizumab Q4W, soit 279,0 (\pm 58,8) dans la cohorte totale.

La durée totale d'exposition a été de 657,1 patients-années (PA) dans le groupe bimekizumab Q4W et de 325,1 PA dans le groupe bimekizumab Q8W pour une durée totale de la période à risque respective de 668,0 PA et 328,4 PA.

Les données générales sur la tolérance sont présentées dans le Tableau 10 (analyse intermédiaire à la semaine 48).

Tableau 10 : Données générales sur la tolérance – analyse intermédiaire à la semaine 48 (population de tolérance – étude BE BRIGHT)

Patients ayant eu \geq un EI ou décès	Groupe bimekizumab Q4W N = 514	Groupe bimekizumab Q8W N = 903	Total N = 1286
Tout EI, n (%)	641 (71,0)	304 (59,1)	906 (70,5)
EI sévères, n (%)	47 (5,2)	19 (3,7)	66 (5,1)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, n (%)	15 (1,7)	10 (1,9)	25 (1,9)
EI liés au traitement, n (%)	251 (27,8)	100 (19,5)	336 (26,1)
EI graves, n (%)	37 (4,1)	14 (2,7)	51 (4,0)
Tout décès, n (%)	1 (0,1)	2 (0,4)	3 (0,2)
EI conduisant au décès, n (%)	1 (0,1)	2 (0,4)	3 (0,2)

Les pourcentages de patients ayant eu des EI, des EI sévères, des EI graves et des EI liés au traitement apparaissent plus faibles avec le schéma d'administration Q8W.

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 5 % des patients) ont été :

- une infection : 53,2 % dans le groupe bimekizumab Q4W et 40,9 % dans le groupe bimekizumab Q8W ;
- une rhinopharyngite : 17,8 % et 12,8 % respectivement
- une candidose buccale : 14,0 % et 7,2 % respectivement
- une infection des voies aériennes supérieures : 7,4 % et 8,2 % respectivement.

Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés (≥ 2 % des patients) ont été :

- une infection : 24,5 % dans le groupe bimekizumab Q4W et 15,8 % dans le groupe bimekizumab Q8W ;
- une candidose buccale : 11,7 % et 7,0 % respectivement ;
- une rhinopharyngite : 4,1 % et 2,3 % respectivement.

Trois patients sont décédés au cours de la période dont un dans le groupe bimekizumab Q4W (insuffisance cardiopulmonaire) et deux dans le groupe bimekizumab Q8W (infarctus du myocarde et collapsus circulatoire). Ces EI ont été classés comme événements cardiovasculaires majeurs et sont intervenus dans les 3 cas chez patients qui avaient des facteurs de risque cardiovasculaires.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

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

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

7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

7.3.4 Données issues du RCP

Selon le RCP, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées avec le bimekizumab ont été les infections des voies respiratoires supérieures (14,5 %) (le plus fréquemment, rhinopharyngite) et la candidose buccale (7,3 %).

Les autres effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ont été :

- Infections : teigne, infections de l'oreilles, infections à herpès simplex, candidose oropharyngée, gastro-entérite, folliculite ;
- Affections du système nerveux : maux de tête,
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite et eczéma, acné ;
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réactions au site d'injection, fatigue.

Parmi les effets indésirables particuliers on peut noter :

- Neutropénie :

Dans les études de phase III, une neutropénie de grade 3/4 a été observée chez 1 % des patients traités par bimekizumab. La plupart des cas ont été transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Aucune infection grave n'a été associée à la neutropénie.

- Immunogénicité :

Environ 45 % des patients atteints de psoriasis en plaques traités par bimekizumab pendant une durée allant jusqu'à 56 semaines au schéma posologique recommandé (320 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 16 et 320 mg toutes les 8 semaines par la suite) ont développé des anticorps anti-médicament. Parmi les patients qui ont développé des anticorps anti-médicament, environ 34 % (16 % de tous les patients traités par bimekizumab) présentaient des anticorps classés comme neutralisants. Aucun signe d'altération de la réponse clinique ni d'altération significative du profil de sécurité d'emploi n'était associé au développement d'anticorps anti-bimekizumab.

- Patients âgés :

Lors de la prise de bimekizumab, les patients âgés peuvent être plus susceptibles de présenter certains effets indésirables, tels que la candidose buccale, la dermatite et l'eczéma. Pendant la période contrôlée par placebo des études cliniques de phase III sur le psoriasis en plaques, une candidose buccale a été observée chez 18,2 % des patients âgés de ≥ 65 ans par rapport à 6,3 % chez les < 65 ans, une dermatite et un eczéma chez 7,3 % des patients âgés de ≥ 65 ans par rapport à 2,8 % chez les < 65 ans.

07.4 Résumé & discussion

► Efficacité

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

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

Les critères de jugement principaux étaient la réponse PASI 100 dans l'étude BE RADIANT et les réponses PASI 90 et IGA 0 ou 1 dans les études BE VIVID, BE SURE et BE READY, évaluées à la

semaine 16. Pour les comparaisons à un comparateur actif, la non-infériorité devait être démontrée pour pouvoir effectuer l'analyse de supériorité, ce qui a pu être démontré pour les 3 comparateurs actifs, sécukinumab, ustekinumab et adalimumab.

Etude BE RADIANT versus sécukinumab :

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

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

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

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

Etude BE VIVID versus placebo et versus ustekinumab :

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

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

Le bimekizumab Q4W a été supérieur au placebo :

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

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

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

Etude BE SURE versus adalimumab :

Les patients sous bimekizumab ont reçu soit une dose de 320 mg Q4W jusqu'à la semaine 56, soit une dose de 320 mg Q4W jusqu'à la semaine 16 puis selon un schéma Q8W jusqu'à la semaine 56.

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

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

L'ensemble des résultats des analyses de supériorité ont été en faveur du bimekizumab. On note en particulier que le bimekizumab Q4W a été supérieur à l'adalimumab sur les deux critères de jugement principaux hiérarchisés (PASI 90 et IGA 0 ou 1) évalués à la semaine 16 (bimekizumab Q4W groupes combinés), de même que sur la réponse PASI 100 aux semaines 16 (groupes combinés, schéma Q4W + Q8W) et 24 (groupe Q4W seul) :

- **réponse PASI 90 à S16 : 86,2 % (bimekizumab Q4W, groupes combinés) versus 47,2 % (p < 0,001)**
- **réponse IGA 0 ou 1 à S16 : 85,3 % (bimekizumab Q4W, groupes combinés) versus 57,2 % (p < 0,001)**
- **réponse PASI 100 à S16 : 60,8 % (bimekizumab Q4W, groupes combinés) versus 23,9 % (p < 0,001)**
- **réponse PASI 100 à S24 : 66,8 % (bimekizumab Q4W et Q8W, groupes combinés) versus 29,6 % (p < 0001)**
- **réponse PASI 100 à S24 : 67,7 % (bimekizumab Q4W, non combiné) versus 29,6 % (p < 0,001).**

► Tolérance

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

Dans le PGR, les risques importants identifiés sont les infections graves et les risques importants potentiels sont les réactions d'hypersensibilité graves, les maladies inflammatoires intestinales (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), les événements indésirables cardiovasculaires majeurs et les tumeurs malignes.

► Discussion

Le bimekizumab a fait l'objet d'un développement clinique avec plusieurs études en comparaison au placebo et à trois comparateurs actifs : un anti-TNF, l'adalimumab, et les deux premiers médicaments anti-interleukines mis sur le marché, l'ustekinumab (anti-IL12/23) et le sécukinumab (anti-IL17). Les études sont de bonne qualité méthodologique avec notamment la prise en compte de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests et une évaluation à l'issue d'une période d'entretien randomisée en double aveugle (comprise dans la séquence hiérarchique des tests) jusqu'à la semaine 48 dans l'étude versus secukinumab et jusqu'à la semaine 52 dans l'étude versus l'ustekinumab.

Les quantités d'effet observées avec le bimekizumab par rapport au placebo sont très importantes et sa supériorité par rapport aux trois comparateurs actifs a été démontrée sur des critères de jugement pertinents, tels que les réponses PASI 90 et PASI 100 et les réponses IGA 0 ou 1 et IGA = 0. Il convient de noter qu'avec l'arrivée des anti-IL23, et compte tenu des niveaux d'efficacité

atteints par ces médicaments, le PASI 90 et le PASI 100 deviennent des standards d'évaluation des médicaments dans le psoriasis en plaques et remplacent le PASI 75 utilisé pour les premiers traitements.

Dans l'étude versus le sécukinumab, la différence significative en faveur du bimekizumab Q4W, qui peut être qualifiée de cliniquement pertinente sur un critère de jugement particulièrement exigeant, sur la réponse PASI 100 s'est maintenue jusqu'à la semaine 48. De même, le bimekizumab Q4W a été supérieur à l'ustekinumab jusqu'à la semaine 52 sur les réponses PASI 90 et IGA 0 ou 1.

Au cours de la phase d'entretien de l'étude RADIANT, deux schémas d'administration (Q4W et Q8W) ont été comparés au sécukinumab. Ils ont montré tous deux leur supériorité par rapport à ce comparateur. Dans l'AMM du bimekizumab, le schéma d'administration Q4W a été réservé au traitement d'induction (16 semaines) et le schéma Q8W au traitement d'entretien.

Comme les anti-IL23 guselkumab (TREMFYA) et risankizumab (SKYRIZI), le bimekizumab, inhibiteur de l'IL17A et de l'IL17F, a été supérieur au sécukinumab. Toutefois, on ne dispose pas de données cliniques de comparaison directe permettant d'évaluer la non-infériorité ou la supériorité du bimekizumab par rapport au guselkumab (TREMFYA) et risankizumab (SKYRIZI), médicaments récents possédant également un niveau d'efficacité important. Les développements cliniques de ces molécules se chevauchent en partie, toutefois, une comparaison aurait été possible avec le guselkumab qui a obtenu son AMM en novembre 2017.

On ne dispose actuellement pas de données cliniques robustes permettant d'évaluer l'efficacité du bimekizumab sur la qualité de vie et il persiste un doute sur l'efficacité à long terme (au-delà d'un an) compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique connus pour cette classe de médicaments.

Le profil de tolérance du bimekizumab a été comparable à celui observé avec l'ustekinumab ou le sécukinumab, principalement marqué par des infections (rhinopharyngite en particulier), cependant, une proportion plus importante d'infections fongiques a été observée avec le bimekizumab. Parmi ces infections fongiques, la candidose buccale a été la plus fréquente. Il convient de noter par ailleurs, que les candidoses buccales ont été plus fréquentes chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Une attention particulière doit être également portée, comme avec les autres médicaments biologiques du psoriasis en plaques, au risque d'infections graves et de réactions d'hypersensibilité. Bien que les données actuelles n'aient pas mis en évidence d'alerte particulière, il persiste des incertitudes sur les risques cardio-vasculaire et tumoral communs à cette classe de médicaments. Une première analyse intermédiaire de l'étude d'extension BE BRIGHT évaluant la tolérance à long terme montre que ce profil de tolérance s'est maintenu chez les 35,5 % de patients ayant terminé les 2 ans de suivi à la date de soumission du dossier. Les données finales cette étude et celles de l'étude PASS devant être mise en place dans le cadre du PGR sont attendues afin de réévaluer les risques importants identifiés et potentiels liés au traitement par bimekizumab.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et malgré les limites en termes la transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de BIMZELX (bimekizumab) en termes de morbidité par rapport à l'adalimumab, à l'ustekinumab et au sécukinumab. L'impact supplémentaire en termes de qualité de vie n'est démontré ni versus placebo ni versus ces traitements actifs.

On ne dispose pas de données permettant d'évaluer son impact en termes de morbidité et de qualité de vie par rapport aux anti-interleukines plus récents, notamment le guselkumab et le risankizumab (anti-IL23) qui ont démontré leur supériorité par rapport au sécukinumab.

En conséquence, BIMZELX (bimekizumab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

▸ Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Dans le traitement du psoriasis en plaque modéré à sévère de l'adulte		
BE RADIANT	Etude de phase III, en double aveugle, randomisée, versus secukinumab chez des patients atteints psoriasis en plaques chronique, modéré à sévère	Mai 2022
BE BRIGHT	Etude d'extension, multicentrique, ouverte, chez les patients éligibles ayant terminé l'étude pivot BE READY, BE SURE ou BE VIVID (cohorte A).	Janvier 2023
Dans le traitement du psoriasis en plaque modéré à sévère de l'adolescent		
NCT04718896	Etude de phase II, ouverte, chez les adolescents atteints de psoriasis en plaques, modéré à sévère	Mars 2025

▸ Etudes en vie réelle

PASS (Post-Authorization Safety Study)

Une PASS sera mise en place dans le cadre du plan de gestion des risques de BIMZELX. L'objectif principal de cette étude sera d'évaluer la tolérance du bimekizumab, chez les patients atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère, par rapport à ceux traités par d'autres traitements biologiques du psoriasis (ex : anti-TNF, anti-IL 23), à l'exception des autres biologiques anti-IL 17. Cette étude évaluera en particulier les événements de type MACE, le risque de cancer, d'infections graves, de réactions d'hypersensibilité et le risque de MICI.

Etude européenne observationnelle

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

7.5.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les traitements actuels du psoriasis n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions. L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.

L'hydratation cutanée par des émoullients est souvent associée aux traitements topiques qui sont les traitements de première intention du psoriasis en plaques limité.

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

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

Selon les dernières recommandations de la Société française de dermatologie (SFD, 2019)¹² les formes nécessitant un traitement systémique sont définies de la façon suivante :

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

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

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

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

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

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

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

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

Toutefois, compte tenu¹³ :

- des résultats de l'étude observationnelle PSOBIOTEQ, avec un recul de 3 ans, montrant l'instauration en pratique clinique des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) ou STELARA (ustekinumab) :
 - chez des patients conformes à l'indication AMM de ces médicaments à savoir :
 - ayant majoritairement une forme modérée à sévère de psoriasis en plaques selon le score PGA et le score PASI, associée à,

¹² Amatore F, Villani A-P, Tauber M, Viguier M, Guillot B, on behalf of the Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33:464-483.

¹³ Voir les avis de la Commission de la Transparence du 5 mai 2021 relatifs à ces médicaments.

- des lésions étendues et un retentissement sur la qualité de vie modéré à important pour une forte proportion de patients,
- en échec des traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, ciclosporine) ou de la photothérapie pour une grande majorité des patients,
- sans remise en question du profil de tolérance connu pour ces médicaments notamment sans mise en évidence d'une augmentation du risque de tumeurs et d'infections graves après 3 ans de suivi,
- des données de pharmacovigilance mettant en évidence un profil de tolérance globalement inchangé,

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

En conséquence, la Commission s'est autosaisie pour réévaluer le périmètre de remboursement et la place dans la stratégie de l'ensemble des autres biothérapies dans le psoriasis en plaques de l'adulte et de l'enfant.

Place de BIMZELX (bimekizumab) dans la stratégie thérapeutique :

Dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des médicaments biologiques qui n'ont pas été inclus dans l'étude observationnelle PSOBIOEQ 1, BIMZELX (bimekizumab, anti-IL17A et anti-IL17F) est un traitement réservé aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :

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

Compte tenu du risque de réaction d'hypersensibilité avec le bimekizumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP) mais aussi avec les autres médicaments biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

► BIMZELX 160 mg (bimekizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli a un effet symptomatique suspensif.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe de très nombreuses alternatives médicamenteuses.

► Dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des médicaments biologiques qui n'ont pas été inclus dans l'étude observationnelle PSOBIOTEQ 1, dont BIMZELX (bimekizumab, anti-IL17A et anti-IL17F), cette spécialité est un traitement réservé aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :

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

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans une forme chronique du psoriasis résistant aux traitements systémiques non biologiques, associée à une altération importante de la qualité de vie et de sa faible prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert, malgré l'existence de nombreuses alternatives, du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement ;
- de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié :
 - un impact supplémentaire démontré sur la morbidité par rapport au sécukinumab en termes réponse PASI 100 aux semaines 16 et 48, par rapport à l'ustekinumab en termes de réponses PASI 90 et IGA 0 ou 1 aux semaines 16 et 52 et par rapport à l'adalimumab notamment en termes de PASI 90, PASI 100 et IGA 0 ou 1 aux semaines 16 et 24 ;
 - mais :
 - une absence d'impact démontré en termes de qualité de vie en raison du caractère exploratoire des données fournies ;
 - une absence d'impact démontré en termes de morbidité vis-à-vis des anti-interleukines qui ont également démontré leur supériorité par rapport au sécukinumab (guselkumab et risankizumab) ;
 - des doutes sur la transposabilité des résultats à long terme (au-delà d'un an) en termes d'efficacité, dans un contexte de risque d'échappement thérapeutique connu dans cette classe de médicaments, et de tolérance (risques immunogène, cancérigène et cardiovasculaire) ;
 - une absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins et sur le parcours de soins et/ou de vie ;

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, et dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des médicaments biologiques qui n'ont pas été inclus dans l'étude observationnelle PSOBIOTEQ 1, dont BIMZELX (bimekizumab, anti-IL17A et anti-IL17F), la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités BIMZELX 160 mg (bimekizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, est :

- **important** dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, uniquement dans les formes chroniques sévères, définies par :
 - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
 - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
- **insuffisant** dans les autres formes pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, uniquement dans les formes chroniques sévères définies par :

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

et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable au remboursement dans les autres formes de psoriasis en plaques de l'adulte.

Cet avis est rendu dans l'attente de la réévaluation par la Commission du périmètre de remboursement et de la place dans la stratégie de l'ensemble des médicaments biologiques qui n'ont pas été inclus dans l'étude observationnelle PSOBIOTEQ 1, dont BIMZELX (bimekizumab), dans le psoriasis en plaques de l'adulte.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► **Dans l'indication retenue pour le remboursement**

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du bimekizumab (anti-IL17A et anti-IL17F) par rapport au sécukinumab (anti-IL17A), avec une quantité d'effet cliniquement pertinente sur un critère de jugement exigeant, la réponse PASI 100 à la semaine 16 (critère de jugement principal : 62,0 % avec le bimekizumab Q4W versus 48,9 %, $p < 0,001$) et à la semaine 48 (critère de jugement secondaire hiérarchisé : 73,5 % et 66,0 % avec le bimekizumab Q4W et Q8W versus 48,3 %, $p < 0,001$) ;
- de la démonstration de la supériorité du bimekizumab par rapport à :
 - l'ustekinumab (anti-IL12 et 23) en termes de réponses PASI 90 et IGA 0 ou 1 aux semaines 16 et 52 et,
 - l'adalimumab (anti-TNF) notamment en termes de réponses PASI 90, PASI 100 et IGA 0 ou 1 aux semaines 16 et 24 ;
- d'un profil de tolérance marqué principalement par des infections (rhinopharyngite et infections fongiques telles que la candidose buccale), des céphalées et des réactions au site d'injection ;

Mais prenant en compte :

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

La Commission de la transparence considère que BIMZELX 160 mg (bimekizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à COSENTYX (sécukinumab), chez l'adulte, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

► **Dans l'indication non retenue pour le remboursement**

Sans objet.

09.3 Population cible

► **Dans l'indication retenue pour le remboursement**

La population cible de BIMZELX (bimekizumab) est définie par les patients adultes atteints de psoriasis en plaques chronique sévère en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins 2 traitements parmi les traitements systémiques conventionnels ainsi que la photothérapie et de forme étendue et/ou avec retentissement psycho-social important.

Le psoriasis (toutes formes confondues) touche 4,42 % de la population française³ soit 2,29 millions de personnes adultes (données INSEE au 1^{er} janvier 2022) et 80 % des psoriasis correspondent à un psoriasis en plaques soit 1,84 millions de patients⁴.

Dans une étude observationnelle française réalisée chez 3000 patients atteints de psoriasis, 9,5 % des patients avaient une forme sévère (17,3 % une forme modérée, et 73,3 % une forme légère), soit environ 174 000 patients à l'échelon français (Richard et al., 2021)¹⁴.

Dans une autre étude européenne (Dubertret et al 2006¹⁵) portant notamment sur une population de patients français ayant un psoriasis, 23 % des patients avaient un psoriasis sévère en considérant une surface atteinte supérieure à 10 %, soit 423 200 patients. Parmi les patients ayant une forme sévère, 43 % ont déclaré ressentir un impact important sur leur qualité de vie, soit environ 182 000 patients.

Selon l'étude Wolkenstein et al (2009)¹⁶, 21 % des patients ayant une forme sévère utiliseraient un traitement systémique, soit, en retenant l'estimation de l'étude de Dubertret et al. (2006) donnant une définition des formes sévères proche des critères de sévérité retenus par la Commission, un effectif de 38 200 patients.

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer le pourcentage de patients en échec des traitements systémiques, intolérants ou pour lesquels existe une contre-indication. Cependant, une estimation de cette population peut être approchée en appliquant les taux de réponses moyens aux traitements systémiques conventionnels.

Selon les taux d'efficacité des traitements systémiques conventionnels¹⁷ (50 % sur le PASI 75 et 18 % sur le PASI 90 pour le méthotrexate, 60 à 88 % sur le PASI 75 et 29 % sur le PASI 90 avec la ciclosporine, 60 à 80 % sur le PASI 75 avec la photothérapie et 30 % sur le PASI 75 avec l'acitrétine), il peut être considéré qu'environ 50 à 88 % des patients auront une amélioration importante (au moins 75 % d'amélioration) de leur symptomatologie avec un au moins des traitements systémiques conventionnels ou la photothérapie donc 12 à 50 % des patients peuvent être considérés en échec de leur traitement. Si l'on considère le PASI 90, il peut être considéré que seulement 18 à 29 % des patients auront une guérison quasi complète de leurs lésions et que par conséquent, environ 70 à 80 % des patients peuvent être considérés en échec de leur traitement systémique conventionnel. En faisant la moyenne des pourcentages de patients en échec des traitements systémiques conventionnels selon les deux appréciations de l'efficacité, il peut être considéré qu'environ la moitié des patients sont en échec à un traitement systémique conventionnel ou à la photothérapie, soit environ 14 000 patients. Si l'on considère uniquement les patients en échec à au moins 2 traitements parmi les traitements systémique et la photothérapie, le nombre de patients concernés sera plus faible. A titre indicatif, dans l'étude PSOBIOTEQ 1¹⁸, réalisés chez des patients mis sous traitement biologiques, le pourcentage de patients ayant au moins un traitement systémique conventionnel était de 86 % en moyenne et le pourcentage de patients ayant un antécédent de traitement par photothérapie de 72 % en moyenne.

Conclusion

Sur ces bases, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par BIMZELX (bimekizumab) peut être estimé à moins de **14 000 patients**.

► Dans l'indication non retenue pour le remboursement

Sans objet.

¹⁴ Richard M-A, Paul C, De Pourville G et al. Out-of-pocket expenditures in France to manage psoriasis in adult patients: results from an observational, cross-sectional, non-comparative, multicenter study. JEA VD 2021;35,912-918

¹⁵ Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. British Journal of Dermatology 2006;155:729-736.

¹⁶ Wolkenstein P, Revuz J, Roujeau JC, Bonnelye G, Grob JJ, Bastuji-Garin S. Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case-control study based on a large community survey. Dermatology 2009;218:103-109.

¹⁷ Amatore F et al. (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. JEA VD. 2019.

¹⁸ Voir les avis de la Commission de la Transparence relatifs à la réévaluation des spécialités ENBREL (etanercept), HUMIRA (adalimumab), REMICADE (infliximab) et STELARA (ustekinumab) en date du 5 mai 2021.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande d'attribuer à BIMZELX (bimekizumab) le statut de médicament d'exception en cohérence avec celui des autres biothérapies SC.

► Autre recommandation

Dans un objectif continu d'amélioration des pratiques et d'optimisation de la stratégie thérapeutique dans le psoriasis, la Commission encourage la génération de données en vie réelle pour le suivi de toutes les biothérapies, y compris BIMZELX (bimekizumab), utilisées dans cette maladie via la cohorte française PSOBIOTEQ.

La Commission souhaite être destinataire des résultats définitifs de l'étude de tolérance à long terme BE BRIGHT (données attendues pour janvier 2023) et de ceux de l'étude observationnelle de tolérance à long terme demandée dans le Plan de gestion des risques (données attendues pour décembre 2033).

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 21/09/2021 Date d'examen et d'adoption : 09/02/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (France Psoriasis)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>BIMZELX 160 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Conditionnement 1 B/2 seringues préremplies (CIP : 34009 302 372 4 3) <u>BIMZELX 160 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> B/2 stylos préremplis (CIP : 34009 302 372 5 0 :)
Demandeur	LABORATOIRE UCB
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 20/08/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.
Code ATC	L04AC21

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire