## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bimzelx 160 mg, solution injectable en seringue préremplie
Bimzelx 320 mg, solution injectable en seringue préremplie
Bimzelx 160 mg, solution injectable en stylo prérempli
Bimzelx 320 mg, solution injectable en stylo prérempli

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bimzelx 160 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 160 mg de bimekizumab dans 1 mL.

Bimzelx 320 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 320 mg de bimekizumab dans 2 mL.

Bimzelx 160 mg, solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 160 mg de bimekizumab dans 1 mL.

Bimzelx 320 mg, solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 320 mg de bimekizumab dans 2 mL.

Le bimekizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé, produit dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO) génétiquement modifiée par technologie d'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)
La solution est limpide à légèrement opalescente et, incolore à jaune-brun pâle.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

## 4.1 Indications thérapeutiques

Psoriasis en plaques

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

Rhumatisme psoriasique

Bimzelx, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate ou ayant été intolérant à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs).

Spondyloarthrite axiale

*Spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA)*

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

*Spondylarthrite ankylosante (SA, spondyloarthrite axiale radiographique)*

Bimzelx est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez des adultes qui ont obtenu une réponse inadéquate ou sont intolérants au traitement conventionnel.

Hidradénite suppurée (HS)

Bimzelx est indiqué pour le traitement de l'hidradénite suppurée active modérée à sévère (maladie de Verneuil) chez les adultes présentant une réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS (voir rubrique 5.1).

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles il est indiqué.

Posologie

*Psoriasis en plaques*

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 ou 1 injection sous-cutanée de 320 mg) aux semaines 0, 4, 8, 12, 16 et toutes les 8 semaines par la suite.

*Rhumatisme psoriasique*

La dose recommandée pour les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif est de 160 mg (administrée en 1 injection sous-cutanée de 160 mg) toutes les 4 semaines.
Pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique et présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant, la dose recommandée est la même que pour le psoriasis en plaques [320 mg (administrés en 2 injections sous-cutanées de 160 mg ou 1 injection sous-cutanée de 320 mg) aux semaines 0, 4, 8, 12, 16, puis toutes les 8 semaines]. Après 16 semaines, une évaluation usuelle de l'efficacité est recommandée et si une réponse clinique suffisante au niveau des articulations ne peut être maintenue, un passage à 160 mg toutes les 4 semaines peut être envisagé.

*Spondyloarthrite axiale (nr-axSpA et SA)*

La dose recommandée pour les patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale est de 160 mg (administrée sous forme d'1 injection sous-cutanée de 160 mg) toutes les 4 semaines.

*Hidradénite suppurée*

La dose recommandée pour les patients adultes atteints d'hidradénite suppurée est de 320 mg (administrée en 2 injections sous-cutanées de 160 mg ou 1 injection sous-cutanée de 320 mg) toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 16 puis toutes les 4 semaines.

Pour les indications ci-dessus, il convient d'envisager l'interruption du traitement chez les patients qui n'ont montré aucune amélioration après 16 semaines de traitement.

Populations particulières

*Patients en surpoids atteints de psoriasis en plaques*

Chez certains patients atteints de psoriasis en plaques (incluant le rhumatisme psoriasique avec psoriasis modéré à sévère concomitant), 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 encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ce médicament est administré par injection sous-cutanée. Une dose de 320 mg peut être administrée sous forme de 2 injections sous-cutanées de 160 mg ou d'1 injection sous-cutanée de 320 mg.

Les zones d'injection adaptées comprennent la cuisse, l'abdomen et la partie supérieure du bras. Les sites d'injection doivent être alternés et les injections ne doivent pas être administrées dans les plaques de psoriasis ni dans des zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou indurée. L'administration dans la partie supérieure du bras ne peut être effectuée que par un professionnel de la santé ou un soignant.
La seringue préremplie ou le stylo prérempli ne doivent pas être agités.
Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients pourront s'auto-injecter Bimzelx au moyen d'une seringue préremplie ou d'un stylo prérempli si leur médecin estime cela approprié, en association avec un suivi médical si nécessaire. Les patients doivent être informés qu'ils doivent s'injecter la totalité de Bimzelx, conformément aux instructions d'utilisation fournies dans la notice.

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infections actives cliniquement importantes (par exemple : tuberculose active ; voir rubrique 4.4).

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Infections

Le bimekizumab peut augmenter le risque d'infections, telles que les infections des voies respiratoires supérieures et la candidose buccale (voir rubrique 4.8).

Des précautions d'emploi doivent être observées lorsque l'utilisation du bimekizumab est envisagée chez les patients présentant une infection chronique ou des antécédents d'infection récidivante. Le traitement par bimekizumab ne doit pas être instauré chez les patients présentant une infection active cliniquement importante tant que l'infection n'est pas résolue ou n'a pas été convenablement traitée (voir rubrique 4.3).

Les patients traités par bimekizumab doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une infection. En cas d'apparition d'une infection, le patient doit être attentivement surveillé. Si l'infection s'aggrave ou ne répond pas au traitement standard, le traitement doit être interrompu jusqu'à la résolution de l'infection.

Évaluation de la tuberculose (TB) avant le traitement

Un dépistage de la tuberculose doit être effectué avant l'instauration du traitement par bimekizumab. Le bimekizumab ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une tuberculose active (voir rubrique 4.3). Les patients traités par bimekizumab doivent être placés sous surveillance pour déceler des signes et symptômes de tuberculose active. Un traitement antituberculeux doit être envisagé avant d'instaurer le traitement par bimekizumab chez les patients présentant des antécédents de tuberculose latente ou active et chez lesquels l'administration d'un traitement approprié ne peut être confirmée.

Maladie inflammatoire de l'intestin

Des cas d'apparition ou d'exacerbation d'une maladie inflammatoire de l'intestin ont été rapportés avec le bimekizumab (voir rubrique 4.8). Le bimekizumab n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin. Si un patient développe des signes et des symptômes de maladie inflammatoire de l'intestin, ou présente une exacerbation d'une maladie inflammatoire de l'intestin préexistante, le bimekizumab doit être arrêté et une prise en charge médicale appropriée doit être instaurée.

Hypersensibilité

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

Vaccinations

Avant l'instauration du traitement par bimekizumab, l'administration de tous les vaccins nécessaires appropriés à l'âge doit être envisagée, conformément aux recommandations en vigueur en matière de vaccination.

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux patients traités par bimekizumab.

Les patients traités par bimekizumab peuvent recevoir des vaccins inactivés ou non vivants. Des personnes en bonne santé ayant reçu une seule dose de 320 mg de bimekizumab deux semaines avant une vaccination par un vaccin contre la grippe saisonnière inactivé ont obtenu des réponses des anticorps similaires à celles de personnes n'ayant pas reçu de bimekizumab avant la vaccination.

Excipients à effet notoire

*Polysorbate 80*
Ce médicament contient 0,4 mg de polysorbate 80 par mL de solution. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

*Sodium*
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Il n'existe aucune preuve directe du rôle de l'IL-17A ou de l'IL-17F dans l'expression des enzymes du CYP450. La formation de certaines enzymes du CYP450 est supprimée par des taux accrus de cytokines pendant une inflammation chronique. Ainsi, les traitements anti-inflammatoires, notamment par le bimekizumab inhibiteur de l'IL-17A et de l'IL-17F, peuvent entraîner une normalisation des taux du CYP450 associée à une diminution de l'exposition des médicaments métabolisés par le CYP450. Par conséquent, un effet cliniquement pertinent sur les substrats du CYP450 à marge thérapeutique étroite, pour lesquels la dose est ajustée individuellement (par exemple, warfarine) ne peut être exclu. À l'instauration du traitement par bimekizumab chez les patients traités par ces types de médicaments, une surveillance thérapeutique doit être envisagée.

Les analyses des données pharmacocinétiques (PK) de population ont indiqué que l'administration concomitante de traitements de fond antirhumatismaux conventionnels (cDMARDs), dont le méthotrexate, ou une exposition antérieure à des agents biologiques n'affectait pas de manière cliniquement significative la clairance du bimekizumab.

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de manière concomitante avec le bimekizumab (voir rubrique 4.4).

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 17 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du bimekizumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Bimzelx pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le bimekizumab est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Bimzelx en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L'effet du bimekizumab sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Bimzelx n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées étaient les infections des voies respiratoires supérieures (14,5 %, 14,6 %, 16,3 %, 8,8 % dans le psoriasis en plaques (PSO), le rhumatisme psoriasique (RP), la spondyloarthrite axiale (axSpA) et l'hidradénite suppurée (HS), respectivement) et la candidose buccale (7,3 %, 2,3 %, 3,7 %, 5,6 % dans le PSO, le RP, l'axSpA et l'HS, respectivement).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables observés lors des études cliniques et issus des rapports post-commercialisation (Tableau 1) sont répertoriés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent

(≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Un total de 5 862 patients ont été traités par bimekizumab dans le cadre d'études cliniques réalisées en aveugle et en ouvert portant sur le psoriasis en plaques , le rhumatisme psoriasique , la spondyloarthrite axiale (spondyloarthrite axiale non radiographique [nr-axSpA] et spondylarthrite ankylosante [SA]) et l'hidradénite suppurée (HS) représentant 11 468,6 patients-années d'exposition. Parmi ceux-ci, plus de 4 660 patients ont été exposés au bimekizumab pendant au moins un an. Globalement, le profil de sécurité du bimekizumab est cohérent sur l'ensemble des indications.

**Tableau 1 : Liste des effets indésirables**

| **Classe de systèmes d'organes** | **Fréquence** | **Effet indésirable** |
|---|---|---|
| Infections et infestations | Très fréquent | Infections des voies respiratoires supérieures |
| | Fréquent | Candidose buccale<br>Dermatophytose<br>Infections de l'oreille<br>Infections à herpès simplex<br>Candidose oropharyngée<br>Gastro-entérite<br>Folliculite<br>Mycose vulvovaginale (y compris candidose vulvovaginale) |
| | Peu fréquent | Candidose cutanée et des muqueuses (comprenant la candidose œsophagienne)<br>Conjonctivite |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Peu fréquent | Neutropénie |
| Affections du système nerveux | Fréquent | Maux de tête |
| Affections gastro-intestinales | Peu fréquent | Maladie inflammatoire de l'intestin |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Fréquent | Éruption cutanée, dermatite et eczéma<br>Acné |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent | Réactions au site d'injection[a]<br>Fatigue |

a) Comprend : érythème, réaction, œdème, douleur, gonflement, hématome au site d'injection.

Description d'effets indésirables particuliers

*Infections*

Pendant la période contrôlée par placebo des études cliniques de phase III sur le psoriasis en plaques, des infections ont été signalées chez 36,0 % des patients traités par bimekizumab pendant un maximum de 16 semaines, par rapport à 22,5 % des patients traités par placebo. Des infections graves sont survenues chez 0,3 % des patients traités par bimekizumab et 0 % des patients traités par placebo.

Les infections comprenaient en majorité des infections non graves, légères à modérées, des voies respiratoires supérieures, comme la rhinopharyngite. Des taux plus élevés de candidose buccale et oropharyngée ont été observés chez les patients traités par bimekizumab, ce qui est cohérent avec le mécanisme d'action (7,3 % et 1,2 % respectivement, par rapport à 0 % pour les patients traités par placebo). Plus de 98 % des cas étaient non graves, de sévérité légère ou modérée, et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Une incidence légèrement plus élevée de candidose buccale a été rapportée chez les patients < 70 kg (8,5 % par rapport à 7,0 % chez les patients ≥ 70 kg).

Sur toute la période de traitement des études de phase III sur le psoriasis en plaques, des infections ont été signalées chez 63,2 % des patients traités par bimekizumab (120,4 pour 100 patients-années). Des infections graves ont été signalées chez 1,5 % des patients traités par bimekizumab (1,6 pour 100 patients-années) (voir rubrique 4.4).

Les taux d'infection observés chez les patients traités par bimekizumab dans les études cliniques de phase III sur le RP et l'axSpA (nr-axSpA et SA) étaient similaires à ceux observés dans les études portant sur le psoriasis en plaques, en dehors des taux de candidose buccale et oropharyngée qui étaient moins élevés, à 2,3 % et 0 % respectivement dans le RP et à 3,7 % et 0,3 % respectivement dans l'axSpA comparativement à 0 % avec le placebo.

Les taux d'infection observés dans les études cliniques de phase III sur l'HS étaient similaires à ceux observés dans les autres indications. Au cours de la période contrôlée contre placebo, les taux de candidose buccale et oropharyngée chez les patients traités par bimekizumab étaient de 7,1 % et 0 %, respectivement, comparés à 0 % avec le placebo.

*Neutropénie*

Une neutropénie a été observée avec le bimekizumab dans les études cliniques de phase III sur le psoriasis en plaques. Sur toute la période de traitement des études de phase III, une neutropénie de grade 3/4 a été observée chez 1 % des patients traités par bimekizumab.

La fréquence de neutropénie dans les études cliniques sur le RP, l'axSpA (nr-axSpA et SA) et l'HS était similaire à celle observée dans les études sur le psoriasis en plaques. .

Plus de 80% des cas étaient transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Aucune infection grave n'a été associée à la neutropénie.

*Hypersensibilité*

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions anaphylactiques, ont été observées avec les inhibiteurs d'IL-17 (voir rubrique 4.4).

*Immunogénicité*

*Psoriasis en plaques (PSO)*

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.

*Rhumatisme psoriasique (RP)*

Environ 31 % des patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par bimekizumab aux schémas posologiques recommandés (160 mg toutes les 4 semaines) jusqu'à 16 semaines, ont développé des anticorps anti-médicament. Parmi les patients présentant des anticorps anti-médicament, environ 33 % (10 % de tous les patients traités par bimekizumab) présentaient des anticorps classés comme neutralisants. À la semaine 52, environ 47 % des patients atteints de rhumatisme psoriasique, naïfs de traitement biologique antirhumatismal modificateur de la maladie (bDMARD) dans l'étude BE OPTIMAL traités par bimekizumab au schéma posologique recommandé (160 mg toutes les 4 semaines) ont développé des anticorps anti-médicament. Parmi les patients qui ont développé des anticorps anti-médicament, environ 38 % (18 % de tous les patients de l'étude BE OPTIMAL traités par bimekizumab) présentaient des anticorps classés comme neutralisants.

*Spondyloarthrite axiale (nr-axSpA et SA)*

Environ 57 % des patients atteints de nr-axSpA traités par bimekizumab au schéma posologique recommandé (160 mg toutes les 4 semaines) jusqu'à 52 semaines ont développé des anticorps anti-médicament. Parmi les patients présentant des anticorps anti-médicament, environ 44 % (25 % de tous les patients traités par bimekizumab) présentaient des anticorps classés comme neutralisants.

Environ 44 % des patients atteints de SA traités par bimekizumab au schéma posologique recommandé (160 mg toutes les 4 semaines) jusqu'à 52 semaines ont développé des anticorps anti-médicament. Parmi les patients présentant des anticorps anti-médicament, environ 44 % (20 % de tous les patients traités par bimekizumab) présentaient des anticorps classés comme neutralisants.

*Hidradénite suppurée (HS)*

Environ 59 % des patients atteints d'HS traités par bimekizumab pendant une durée allant jusqu'à 48 semaines au schéma posologique recommandé (320 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 16 puis 320 mg toutes les 4 semaines par la suite) ont développé des anticorps anti-médicament. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 63 % (37 % de tous les patients traités par bimekizumab) présentaient des anticorps classés comme neutralisants.

Dans l'ensemble des indications, aucun impact cliniquement significatif sur la réponse clinique n'a été associé au développement d'anticorps anti-bimekizumab, et il n'a pas été clairement établi d'association entre l'immunogénicité et les événements indésirables apparus au cours du traitement.

*Patients âgés (≥ 65 ans)*
L'exposition est limitée au sein de la population de 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.

Pendant la période contrôlée par placebo des études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, une candidose buccale a été observée chez 7,0 % des patients âgés de ≥ 65 ans par rapport à 1,6 % chez les < 65 ans ; une dermatite et un eczéma ont été observés chez 1,2 % des patients âgés de ≥ 65 ans par rapport à 2,0 % chez les < 65 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

**Belgique**
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

**Luxembourg**
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

## 4.9 Surdosage

Des doses uniques de 640 mg par voie intraveineuse ou de 640 mg par voie sous-cutanée, suivies de doses de 320 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines pour un total de cinq doses, ont été administrées dans des études cliniques sans observer de toxicité limitant la dose. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe et symptôme d'effet indésirable et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

# 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs d'interleukines, Code ATC : L04AC21

Mécanisme d'action

Le bimekizumab est un anticorps monoclonal IgG1/κ humanisé qui se lie de manière sélective aux cytokines IL-17A, IL-17F et IL-17AF avec une affinité élevée, bloquant leur interaction avec le complexe récepteur IL-17RA/IL-17RC. Des concentrations élevées d'IL-17A et d'IL-17F ont été impliquées dans la pathogenèse de plusieurs maladies inflammatoires à médiation immunitaire, dont le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique, la spondyloarthrite axiale et l'hidradénite suppurée. L'IL-17A et IL-17F coopèrent et/ou agissent en synergie avec d'autres cytokines inflammatoires afin d'induire l'inflammation. L'IL-17F est produite en quantité importante par les cellules de l'immunité innée. Cette production peut être indépendante de l'IL-23. Le bimekizumab inhibe ces cytokines pro-inflammatoires, ce qui entraîne la normalisation de l'inflammation cutanée et une diminution importante de l'inflammation locale et systémique, et par conséquent une amélioration des signes et symptômes cliniques associés au psoriasis, au rhumatisme psoriasique, à la spondyloarthrite axiale et à l'hidradénite suppurée. À partir de modèles *in vitro*, il a été démontré que le bimekizumab inhibe l'expression des gènes liés au psoriasis, la production de cytokines, la migration des cellules inflammatoires et l'ostéogenèse pathologique dans une plus grande mesure que l'inhibition de l'IL-17A seule.

Efficacité et sécurité cliniques

*Psoriasis en plaques*

La sécurité d'emploi et l'efficacité du bimekizumab ont été évaluées chez 1 480 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère dans trois études de phase III multicentriques, randomisées, contrôlées par placebo et/ou par comparateur actif. Les patients étaient âgés d'au moins 18 ans, avaient un score PASI (indice d'étendue et de sévérité du psoriasis [*Psoriasis Area and Severity Index*]) ≥ 12 et une surface corporelle (BSA, *Body Surface Area*) affectée par le psoriasis (PSO) ≥ 10 %, un score d'évaluation globale des investigateurs (*Investigators Global Assessment*, IGA) ≥ 3 sur une échelle de 5 points et étaient candidats pour un traitement systémique du psoriasis et/ou une photothérapie. L'efficacité et la sécurité d'emploi du bimekizumab ont été évaluées *versus* placebo et ustékinumab (BE VIVID – PS0009), *versus* placebo (BE READY – PS0013) et *versus* adalimumab (BE SURE - PS0008).

L'étude BE VIVID a évalué 567 patients pendant 52 semaines au cours desquelles les patients ont été randomisés afin de recevoir du bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines, de l'ustékinumab (45 mg ou 90 mg, en fonction du poids du patient, à l'inclusion et à la semaine 4, puis toutes les 12 semaines) ou un placebo pendant une période initiale de 16 semaines, puis du bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines.

L'étude BE READY a évalué 435 patients pendant 56 semaines. Les patients ont été randomisés afin de recevoir du bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines ou un placebo. À la semaine 16, les patients ayant obtenu une réponse PASI 90 sont entrés dans une période randomisée permettant un retrait de 40 semaines. Les patients initialement randomisés pour recevoir du bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines ont été de nouveau randomisés afin de recevoir du bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines, du bimekizumab 320 mg toutes les 8 semaines ou un placebo (c'est-à-dire, retrait du bimekizumab). Les patients initialement randomisés pour recevoir un placebo ont continué à recevoir le placebo s'ils étaient répondeurs PASI 90. Les patients n'ayant pas obtenu une réponse PASI 90 à la semaine 16 sont entrés dans un bras d'échappement en ouvert et ont reçu du bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines pendant 12 semaines. Les patients en rechute (qui n'ont pas obtenu de réponse PASI 75) pendant la période randomisée permettant un retrait sont également entrés dans le bras d'échappement de 12 semaines.

L'étude BE SURE a évalué 478 patients pendant 56 semaines. Les patients ont été randomisés pour recevoir du bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 56, du bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 16 puis du bimekizumab 320 mg toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 56 ou de l'adalimumab selon la recommandation autorisée jusqu'à la semaine 24 puis du bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 56.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient homogènes sur l'ensemble des 3 études : les patients étaient essentiellement de sexe masculin (70,7 %) et blancs (84,1 %), l'âge moyen étant de 45,2 ans (de 18 à 83 ans), et 8,9 % étaient âgés de ≥ 65 ans. La surface corporelle BSA médiane à l'inclusion était de 20 %, le score PASI médian à l'inclusion était de 18 et le score IGA à l'inclusion était sévère chez 33 % des patients. Les scores médians à l'inclusion des éléments douleur, démangeaisons et desquamation du Journal des Symptômes du Patient (JSP) étaient compris entre 6 et 7 sur une échelle de 0 à 10 points et le score total de l'indice de qualité de vie en dermatologie (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) était de 9.

Dans les 3 études, 38 % des patients avaient reçu un traitement biologique antérieur ; 23 % avaient reçu au moins un agent anti-IL17 (les échecs d'anti-IL17 primaires étaient exclus) et 13 % avaient reçu au moins un anti-TNF. Vingt-deux pour cent étaient naïfs de tout traitement systémique (biologique et non biologique) et 39 % des patients avaient précédemment reçu une photothérapie ou une photochimiothérapie.

L'efficacité du bimekizumab a été évaluée en termes d'impact sur la maladie cutanée globale, au niveau de régions corporelles spécifiques (cuir chevelu, ongles, paume des mains et plante des pieds), de symptômes rapportés par les patients et d'impact sur la qualité de vie. Les deux co-

critères d'évaluation principaux dans les 3 études étaient la proportion de patients ayant obtenu 1) une réponse PASI 90 et 2) une réponse IGA « blanchi ou quasiment blanchi » (IGA 0/1 avec au moins deux points d'amélioration par rapport à l'inclusion) à la semaine 16. La réponse PASI 100, IGA 0 à la semaine 16 ainsi que la réponse PASI 75 à la semaine 4 étaient des critères d'évaluation secondaires dans les 3 études.

*Maladie cutanée globale*

Le traitement par bimekizumab a entraîné une amélioration significative des critères d'évaluation de l'efficacité par rapport au placebo, à l'ustékinumab ou à l'adalimumab à la semaine 16. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Résumé des réponses cliniques dans les études BE VIVID, BE READY et BE SURE**

| | **BE VIVID** | | | **BE READY** | | **BE SURE** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo** | **Bimekizumab 320 mg /4 sem.** | **Ustékinumab** | **Placebo** | **Bimekizumab 320 mg /4 sem.** | **Bimekizumab 320 mg /4 sem.** | **Adalimumab** |
| | **(N = 83)** | **(N = 321)** | **(N = 163)** | **(N = 86)** | **(N = 349)** | **(N = 319)** | **(N = 159)** |
| | **n (%)** | **n (%)** | **n (%)** | **n (%)** | **n (%)** | **n (%)** | **n (%)** |
| **PASI 100**<br>Semaine 16 | 0 (0,0) | 188 (58,6)[a] | 34 (20,9) | 1 (1,2) | 238 (68,2)[a] | 194 (60,8)[a] | 38 (23,9) |
| **PASI 90**<br>Semaine 16 | 4 (4,8) | 273 (85,0)[a, b] | 81 (49,7) | 1 (1,2) | 317 (90,8)[a] | 275 (86,2)[a] | 75 (47,2) |
| **PASI 75**<br>Semaine 4<br>Semaine 16 | 2 (2,4)<br>6 (7,2) | 247 (76,9)[a, b]<br>296 (92,2) | 25 (15,3)<br>119 (73,0) | 1 (1,2)<br>2 (2,3) | 265 (75,9)[a]<br>333 (95,4) | 244 (76,5)[a]<br>295 (92,5) | 50 (31,4)<br>110 (69,2) |
| **IGA 0**<br>Semaine 16 | 0 (0,0) | 188 (58,6)[a] | 36 (22,1) | 1 (1,2) | 243 (69,6)[a] | 197 (61,8) | 39 (24,5) |
| **IGA 0/1**<br>Semaine 16 | 4 (4,8) | 270 (84,1)[a, b] | 87 (53,4) | 1 (1,2) | 323 (92,6)[a] | 272 (85,3)[a] | 91 (57,2) |
| **PASI absolu ≤ 2**<br>Semaine 16 | 3 (3,6) | 273 (85,0) | 84 (51,5) | 1 (1,2) | 315 (90,3) | 280 (87,8) | 86 (54,1) |
| **Amélioration de la douleur JSP ≥ 4 (N)**<br>Semaine 16 | **(N = 48)**<br>5 (10,4) | **(N = 190)**<br>140 (73,7) | **(N = 90)**<br>54 (60,0) | **(N = 49)**<br>0 (0,0) | **(N = 209)**<br>148 (70,8) | **(N = 222)**<br>143 (64,4) | **(N = 92)**<br>43 (46,7) |
| **Amélioration des démangeaisons JSP ≥ 4 (N)**<br>Semaine 16 | **(N = 53)**<br>6 (11,3) | **(N = 222)**<br>151 (68,0) | **(N = 104)**<br>57 (54,8) | **(N = 60)**<br>0 (0,0) | **(N = 244)**<br>161 (66,0) | **(N = 248)**<br>153 (61,7) | **(N = 107)**<br>42 (39,3) |
| **Amélioration de la desquamation JSP ≥ 4 (N)**<br>Semaine 16 | **(N = 56)**<br>6 (10,7) | **(N = 225)**<br>171 (76,0) | **(N = 104)**<br>59 (56,7) | **(N = 65)**<br>1 (1,5) | **(N = 262)**<br>198 (75,6) | **(N = 251)**<br>170 (67,7) | **(N = 109)**<br>42 (38,5) |

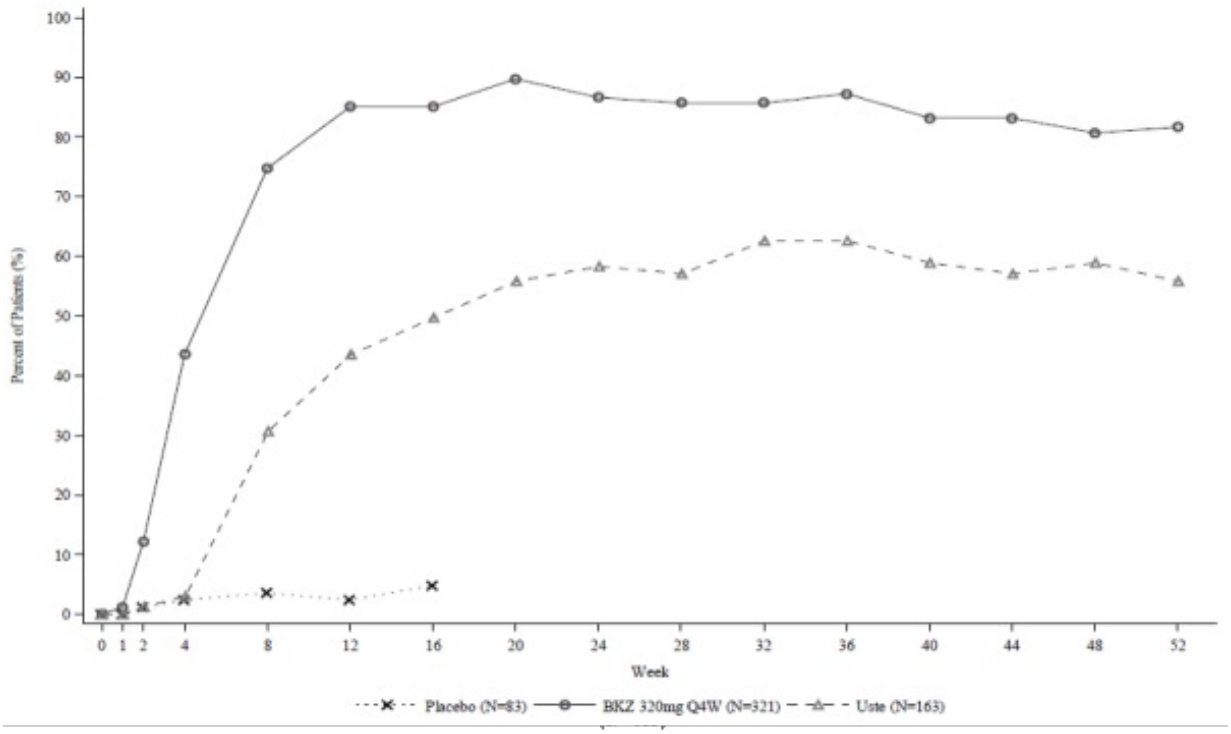
Bimekizumab 320 mg /4 sem. = bimekizumab toutes les 4 semaines. L'imputation des non-répondeurs (NRI) est utilisée.
La réponse IGA 0/1 était définie comme Blanchi (0) ou Quasiment blanchi (1) avec une amélioration d'au moins 2 catégories entre l'inclusion et la semaine 16. La réponse IGA 0 était définie comme Blanchi (0) avec une amélioration d'au moins 2 catégories entre l'inclusion et la semaine 16.
JSP est un Journal des symptômes du patient, également dénommé mesure des symptômes et de l'impact du psoriasis (P-SIM, *Psoriasis Symptoms and Impacts Measure*), mesurant la sévérité des symptômes du psoriasis sur une échelle allant de 0 (aucun symptôme) à 10 (symptômes très graves). La réponse est définie comme une réduction ≥ 4 entre l'inclusion et la semaine 16 pour la douleur, les démangeaisons et la desquamation sur une échelle allant de 0 à 10.
a) $p < 0,001$ *versus* placebo (BE VIVID et BE READY), *versus* adalimumab (BE SURE), ajusté pour la multiplicité.
b) $p < 0,001$ *versus* ustékinumab (BE VIVID), ajusté pour la multiplicité.

Le bimekizumab a été associé à une apparition rapide de l'efficacité. Dans l'étude BE VIVID, aux semaines 2 et 4, les taux de réponse PASI 90 étaient significativement plus élevés chez les patients traités par bimekizumab (12,1 % et 43,6 % respectivement) par rapport à ceux traités par placebo (1,2 % et 2,4 % respectivement) et par ustékinumab (1,2 % et 3,1 % respectivement).

Dans l'étude BE VIVID, à la semaine 52, les patients traités par bimekizumab (toutes les 4 semaines) ont obtenu des taux de réponse

significativement plus élevés que ceux traités par ustékinumab pour les critères d'évaluation du PASI 90 (81,9 % sous bimekizumab vs 55,8 % sous ustékinumab, p < 0,001), de l'IGA 0/1 (78,2 % sous bimekizumab vs 60,7 % sous ustékinumab, p < 0,001) et du PASI 100 (64,5 % sous bimekizumab vs 38,0 % sous ustékinumab).

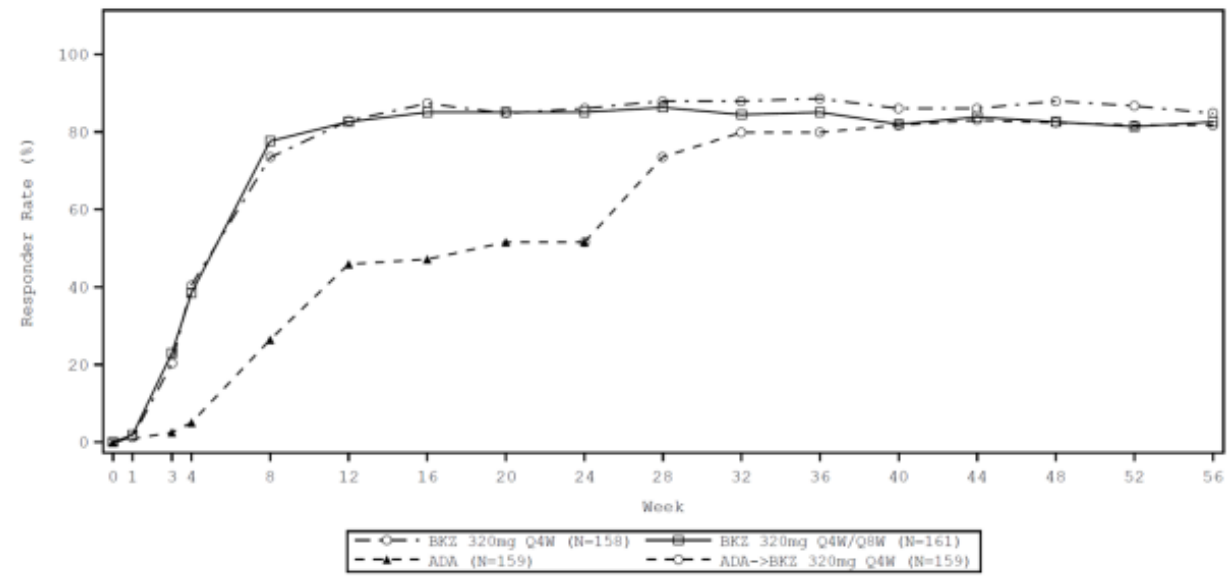
**Figure 1 : Taux de répondeurs PASI 90 au fil du temps dans l'étude BE VIVID**




BKZ 320 mg /4 sem. = bimekizumab toutes les 4 semaines ; Usté = ustékinumab. La NRI est utilisée.

Dans l'étude BE SURE à la semaine 24, un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par bimekizumab (bras posologiques combinés /4 sem./4 sem et /4 sem./8 sem.) ont obtenu des réponses PASI 90 et IGA 0/1 par rapport à l'adalimumab (85,6 % et 86,5 % respectivement vs 51,6 % et 57,9 % respectivement, p < 0,001). À la semaine 56, 70,2 % des patients traités par bimekizumab 8 sem. ont obtenu une réponse PASI 100. Parmi les 65 non-répondeurs à l'adalimumab à la semaine 24 (PASI < 90), 78,5% ont obtenu une réponse PASI 90 après 16 semaines de traitement par bimekizumab. Le profil de sécurité d'emploi observé chez les patients qui sont passés de l'adalimumab au bimekizumab sans période de sevrage était semblable à celui observé chez les patients qui ont initié un traitement par bimekizumab après une période de sevrage de traitements systémiques antérieurs.

**Figure 2 : Taux de répondeurs PASI 90 au fil du temps dans l'étude BE SURE**




BKZ 320 mg /4 sem. = bimekizumab toutes les 4 semaines ; BKZ 320 mg /8 sem. = bimekizumab toutes les 8 semaines ; ADA = adalimumab.

Les patients du groupe BKZ /4 sem./8 sem. sont passés d'une administration /4 sem. à /8 sem. à la semaine 16. Les patients dans le groupe ADA/BKZ 320 mg /4 sem. sont passés de l'ADA au BKZ /4 sem. à la semaine 24. La NRI est utilisée.

L'efficacité du bimekizumab a été démontrée, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de la durée de la maladie, du poids corporel, de la sévérité PASI à l'inclusion et d'un traitement antérieur par un agent biologique. Le bimekizumab a été efficace chez les patients exposés à un

agent biologique antérieur, notamment un anti-TNF/anti-IL-17 ainsi que chez les patients naïfs de traitement systémique. L'efficacité chez les patients présentant un échec primaire à un anti-IL17 n'a pas été étudiée.

Compte-tenu de l'analyse PK/PD de la population, et étayée par les données cliniques, les patients avec un poids corporel plus élevé (≥ 120 kg) qui n'ont pas obtenu un blanchiment cutané complet à la semaine 16 ont bénéficié de la poursuite du bimekizumab 320 mg toutes les quatre semaines (/4 sem.) après les 16 premières semaines de traitement. Dans l'étude BE SURE, les patients ont reçu du bimekizumab 320 mg /4 sem. jusqu'à la semaine 16, puis une administration /4 sem. ou toutes les huit semaines (/8 sem.) jusqu'à la semaine 56, indépendamment du statut de répondeur à la semaine 16. Les patients du groupe ≥ 120 kg (N = 37) traités par le schéma d'entretien /4 sem. ont présenté une amélioration plus importante du PASI 100 entre la semaine 16 (23,5 %) et la semaine 56 (70,6 %) par rapport à ceux traités par le schéma d'entretien 8 sem. (semaine 16 : 45,0% vs semaine 56 : 60,0 %).

Des améliorations du psoriasis du cuir chevelu, des ongles, de la paume des mains et de la plante des pieds ont été observées chez les patients traités par bimekizumab à la semaine 16 (voir Tableau 3).

**Tableau 3 : Réponses du cuir chevelu, palmo-plantaire et des ongles dans les études BE VIVID, BE READY et BE SURE à la semaine 16**

| | **BE VIVID** | | | **BE READY** | | **BE SURE** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo** | **Bimekizumab 320 mg / 4 sem.** | **Ustékinumab** | **Placebo** | **Bimekizumab 320 mg / 4 sem.** | **Bimekizumab 320 mg / 4 sem.** | **Adalimumab** |
| **IGA cuir chevelu** (N)[a]<br>IGA 0/1 cuir chevelu, n (%) | (72)<br>11 (15,3) | (285)<br>240 (84,2)[b] | (146)<br>103 (70,5) | (74)<br>5 (6,8) | (310)<br>286 (92,3)[b] | (296)<br>256 (86,5) | (138)<br>93 (67,4) |
| **IGA-pp** (N)[a]<br>IGA-pp 0/1, n (%) | (29)<br>7 (24,1) | (105)<br>85 (81,0) | (47)<br>39 (83,0) | (31)<br>10 (32,3) | (97)<br>91 (93,8) | (90)<br>75 (83,3) | (34)<br>24 (70,6) |
| **mNAPSI 100** (N)[a]<br>mNAPSI 100, n (%) | (51)<br>4 (7,8) | (194)<br>57 (29,4) | (109)<br>15 (13,8) | (50)<br>3 (6,0) | (210)<br>73 (34,8) | (181)<br>54 (29,8) | (95)<br>21 (22,1) |

Bimekizumab 320 mg /4 sem. = bimekizumab toutes les 4 semaines. L'imputation des non-répondeurs (NRI) est utilisée.
Les réponses IGA 0/1 pour le cuir chevelu et palmo-plantaire (IGA-pp 0/1) ont été définies comme Blanchi (0) ou Quasiment blanchi (1) avec une amélioration d'au moins 2 catégories par rapport à l'inclusion.
a) Comprend uniquement les patients avec une évaluation globale de l'investigateur (IGA) du cuir chevelu de 2 ou plus, une IGA palmo-plantaire de 2 ou plus et un score de l'Indice modifié de gravité du psoriasis unguéal (*modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI) > 0 à l'inclusion.
b) p < 0,001 *versus* placebo, ajusté pour la multiplicité.

Les réponses IGA du cuir chevelu et IGA palmo-plantaire chez les patients traités par bimekizumab se sont maintenues jusqu'à la semaine 52/56. Le psoriasis unguéal a continué à s'améliorer au-delà de la semaine 16. Dans l'étude BE VIVID, à la semaine 52, 60,3 % des patients traités par bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines ont obtenu une disparition complète du psoriasis unguéal (mNAPSI 100). Dans l'étude BE READY, à la semaine 56, 67,7 % et 69,8 % des répondeurs PASI 90 à la semaine 16 ont obtenu une disparition complète du psoriasis unguéal sous respectivement bimekizumab 320 mg toutes les 8 semaines et bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines.

*Maintien de la réponse*

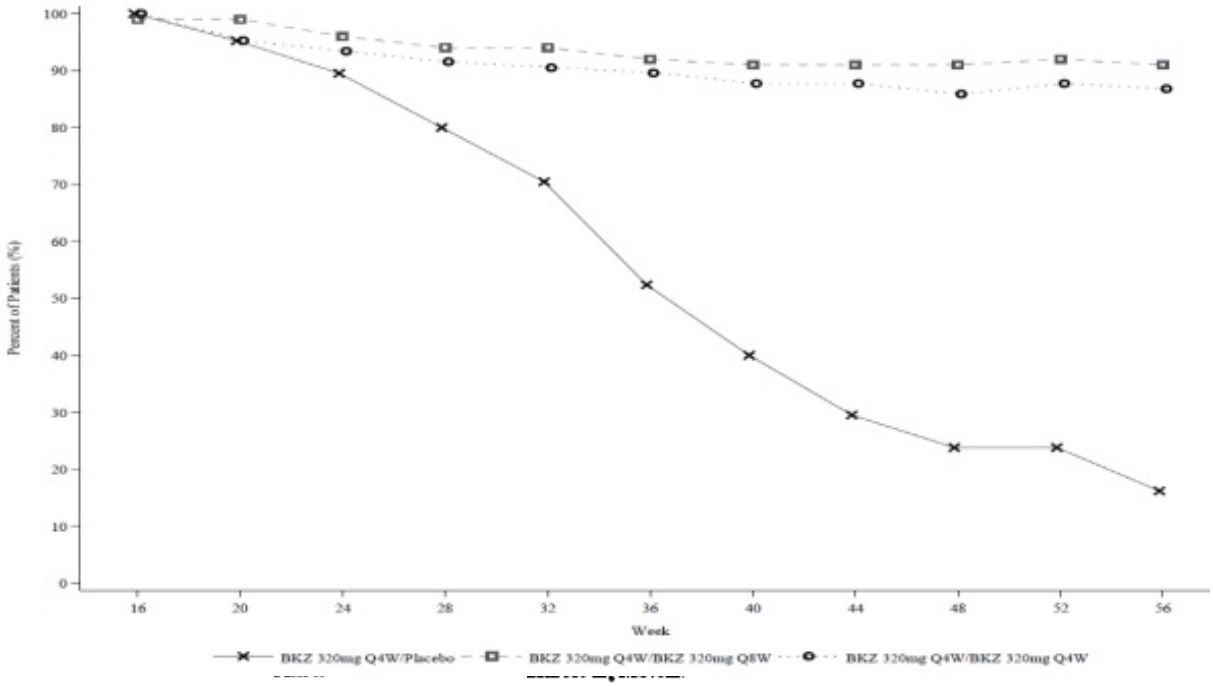
**Tableau 4 : Maintien des réponses par bimekizumab à la semaine 52 chez les répondeurs PASI 100, PASI 90, IGA 0/1 et PASI absolu ≤ 2 à la semaine 16***

| **PASI 100** | | **PASI 90** | | **IGA 0/1** | | **PASI absolu ≤ 2** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **320 mg / 4 sem. (N = 355) n (%)** | **320 mg / 8 sem. (N = 182) n (%)** | **320 mg / 4 sem. (N = 516) n (%)** | **320 mg / 8 sem. (N = 237) n (%)** | **320 mg / 4 sem. (N = 511) n (%)** | **320 mg / 8 sem. (N = 234) n (%)** | **320 mg / 4 sem. (N = 511) n (%)** | **320 mg / 8 sem. (N = 238) n (%)** |
| 295 (83,1) | 161 (88,5) | 464 (89,9) | 214 (90,3) | 447 (87,5) | 214 (91,5) | 460 (90,0) | 215 (90,3) |

* Analyse intégrée des études BE VIVID, BE READY et BE SURE. La NRI est utilisée.
320 mg /4 sem. : bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines, puis bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines à partir de la semaine 16.
320 mg /8 sem. : bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines, puis bimekizumab 320 mg toutes les 8 semaines à partir de la semaine 16.

*Durabilité de la réponse (après l'arrêt du bimekizumab)*

**Figure 3 : Taux de répondeurs PASI 90 au fil du temps pour les répondeurs PASI 90 à la semaine 16 – Période randomisée permettant un retrait de l'étude BE READY**




La NRI est utilisée.

À la semaine 16, 105 participants de l'étude ont débuté la période randomisée permettant un retrait dans le groupe bimekizumab 320 mg /4 sem./placebo, 100 dans le groupe bimekizumab 320 mg /4 sem./8 sem. et 106 dans le groupe bimekizumab 320 mg /4 sem./4 sem.

Dans l'étude BE READY, pour les répondeurs PASI 90 à la semaine 16 qui ont été à nouveau randomisés afin de recevoir le placebo et de retirer le bimekizumab, le délai médian jusqu'à la rechute, définie comme une perte de réponse PASI 75, était d'environ 28 semaines (32 semaines après la dernière dose de bimekizumab). Parmi ces patients, 88,1 % ont de nouveau obtenu une réponse PASI 90 dans les 12 semaines suivant la reprise du traitement par bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines.

*Qualité de vie/Résultats rapportés par le patient*

Dans les 3 études, le psoriasis n'a présenté aucun impact sur la qualité de vie, mesurée par l'indice de la qualité de vie en dermatologie (DLQI) chez une plus grande proportion de patients traités par bimekizumab par rapport aux patients traités par le placebo ou par un comparateur actif à la semaine 16 (Tableau 5).

**Tableau 5 : Qualité de vie dans les études BE VIVID, BE READY et BE SURE**

| | **BE VIVID** | | | **BE READY** | | **BE SURE** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N = 83) n (%)** | **Bimekizumab 320 mg / 4 sem. (N = 321) n (%)** | **Ustékinumab (N = 163) n (%)** | **Placebo (N = 86) n (%)** | **Bimekizumab 320 mg / 4 sem. (N = 349) n (%)** | **Bimekizumab 320 mg / 4 sem. (N = 319) n (%)** | **Adalimumab (N = 159) n (%)** |
| **DLQI 0/1[a]** à l'inclusion | 3 (3,6) | 16 (5,0) | 5 (3,1) | 4 (4,7) | 11 (3,2) | 10 (3,1) | 13 (8,2) |
| **DLQI 0/1[a]** à la semaine 16 | 10 (12,0) | 216 (67,3) | 69 (42,3) | 5 (5,8) | 264 (75,6) | 201 (63,0) | 74 (46,5) |

a) Un score absolu DLQI de 0 ou 1 indique une absence d'impact de la maladie sur la qualité de vie liée à la santé. La NRI est utilisée.

Les réponses DLQI 0/1 ont continué à augmenter au-delà de la semaine 16, puis se sont maintenues jusqu'à la semaine 52/56. Dans l'étude BE VIVID, le taux de réponse DLQI 0/1 à la semaine 52 était de 74,8 % chez les patients traités par bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines. Dans l'étude BE SURE, le taux de réponse DLQI 0/1 à la semaine 56 était de 78,9 % et de 74,1 % chez les patients traités par bimekizumab 320 mg toutes les 8 semaines et par bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines, respectivement.

*Étude d'extension de phase III en ouvert*

Les patients ayant terminé l'une des études pivots de phase III (« études mères ») pouvaient participer à une étude d'extension en ouvert de 144 semaines (PS0014) visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme du bimekizumab.

344 patients traités par 320 mg de bimekizumab toutes les 8 semaines (BKZ 320 mg 1x/8 sem.) ou toutes les 4 semaines (BKZ 320 mg 1x/4 sem.) au cours de l'étude mère et ayant obtenu un score PASI 90 à la fin de celle-ci, ont reçu le bimekizumab 320 mg 1x/8 sem. pendant toute la durée de l'étude PS0014. Sur le total de ces patients, 293 (85,2 %) ont terminé les 144 semaines de traitement par bimekizumab 320 mg 1x/8 sem. 48 patients (14,0 %) ont arrêté l'étude pendant la période de traitement, dont 21 (6,1 %) en raison d'un événement indésirable et 4 (1,2 %) en raison d'un manque d'efficacité.

Parmi les patients restés dans l'étude, les améliorations obtenues avec le bimekizumab sur les critères d'évaluation de l'efficacité PASI 90 et IGA 0/1 dans les études mères ont été maintenues pendant les 144 semaines supplémentaires du traitement en ouvert.

*Étude comparative directe de phase IIIb versus secukinumab*

L'efficacité et la sécurité d'emploi du bimekizumab ont également été évaluées dans une étude en double aveugle comparée au secukinumab, un inhibiteur d'IL-17A (BE RADIANT – PS0015). Les patients ont été randomisés afin de recevoir du bimekizumab (N = 373, 320 mg aux semaines 0, 4, 8, 12 et 16 (/4 sem.) suivi par 320 mg toutes les quatre semaines (/4 sem./4 sem.)) ou 320 mg toutes les 8 semaines (/4 sem./8 sem.) ou du secukinumab (N = 370, 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3, 4 suivi par 300 mg toutes les 4 semaines). Les caractéristiques à l'inclusion étaient cohérentes avec une population de patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère avec une surface corporelle BSA médiane de 19 % et un score PASI médian de 18.

Les patients traités par bimekizumab ont obtenu des taux de réponse significativement supérieurs comparativement au secukinumab pour le critère d'évaluation principal PASI 100 (blanchiment cutané complet) à la semaine 16. Des taux de réponse significativement supérieurs ont également été obtenus avec bimekizumab pour le critère d'évaluation secondaire PASI 100 à la semaine 48 (pour les deux schémas thérapeutiques (/4 sem./4 sem. et /4 sem./8 sem.). Les taux de réponse PASI comparatifs sont présentés dans le tableau 6.
Des différences de taux de réponse entre les patients traités par bimekizumab et ceux traités par secukinumab ont été observées dès la semaine 1 pour le PASI 75 (7,2 % et 1,4 % respectivement) et dès la semaine 2 pour le PASI 90 (7,5 % et 2,4 % respectivement).

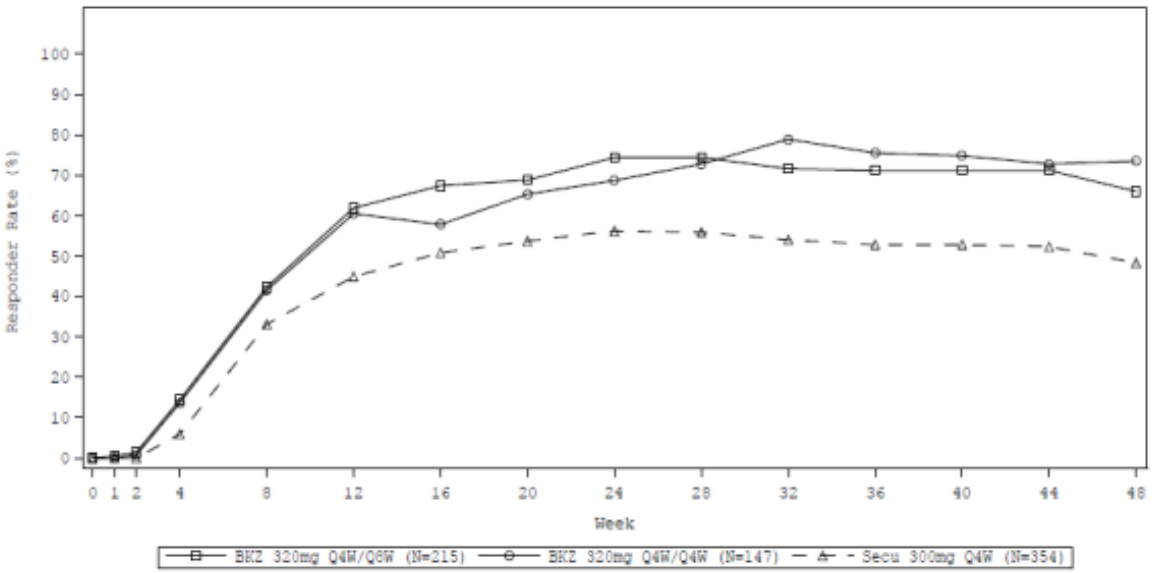
**Tableau 6 : Taux de réponse PASI de BE RADIANT – bimekizumab et secukinumab**

| | **Semaine 4** | | **Semaine 16** | | **Semaine 48[a)]** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Bimekizumab 320 mg /4 sem** | **Secukinumab** | **Bimekizumab 320 mg /4 sem** | **Secukinumab** | **Bimekizumab 320 mg / 4 sem./4 sem.** | **Bimekizumab 320 mg 4 sem./8 sem.** | **Secukinumab** |
| | (N = 373) n (%) | (N = 370) n (%) | (N = 373) n (%) | (N = 370) n (%) | (N = 147) n (%) | (N = 215) n (%) | (N = 354) n (%) |
| PASI 100 | 52 (13,9) | 23 (6,2) | 230 (61,7)* | 181 (48,9) | 108 (73,5)* | 142 (66,0)* | 171 (48,3) |
| PASI 90 | 134 (35,9) | 65 (17,6) | 319 (85,5) | 275 (74,3) | 126 (85,7) | 186 (86,5) | 261 (73,7) |
| PASI 75 | 265 (71,0)* | 175 (47,3) | 348 (93,3) | 337 (91,1) | 134 (91,2) | 196 (91,2) | 301 (85,0) |
| PASI absolu <2 | 151 (40,5) | 75 (20,3) | 318 (85,3) | 283 (76,5) | 127 (86,4) | 186 (86,5) | 269 (76,0) |

a) Les données sont issues des périodes d'entretien pendant lesquelles les patients ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude à la semaine 16 ou ultérieurement
*p < 0,001 *versus* secukinumab, ajusté pour la multiplicité. L'imputation des non-répondeurs (NRI) est utilisée.

Les taux de réponse PASI 100 du bimekizumab et du secukinumab jusqu'à la semaine 48 sont présentés dans la Figure 4.

**Figure 4 : Taux de réponse PASI 100 au fil du temps dans BE RADIANT**




L'imputation des non-répondeurs (NRI) est utilisée. Les périodes d'entretien sont celles pendant lesquelles les patients ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude à la semaine 16 ou ultérieurement.

L'efficacité du bimekizumab dans BE RADIANT était cohérente avec BE VIVID, BE READY et BE SURE.

*Période d'extension de la phase IIIb en ouvert*

À la semaine 48, les patients pouvaient participer à une période d'extension en ouvert (*open-label extension*, OLE) de 96 semaines et commencer ou continuer le traitement par bimekizumab 320 mg 1x/4 semaines ou 320 mg 1x/8 semaines en fonction de leur statut de répondeur PASI 90 à la semaine 48. Les participants à l'étude qui avaient initialement reçu le bimekizumab 320 mg 1x/4 semaines au cours de la phase OLE étaient passés sous bimekizumab 320 mg 1x/8 semaines à la semaine 72 ou plus tard.

231 patients qui avaient été traités par bimekizumab 320 mg 1x/8 semaines ou bimekizumab 320 mg 1x/4 semaines et qui avaient obtenu un score PASI 90 à la semaine 48 ont reçu du bimekizumab 320 mg 1x/8 semaines pendant toute la période OLE. Parmi ces patients, 31 (13,4 %) ont arrêté l'étude pendant la période OLE, dont 10 (4,3 %) ont arrêté à cause d'un événement indésirable et 1 (0,4 %) en raison d'un manque d'efficacité.

116 patients qui avaient été traités par le secukinumab et qui avaient obtenu un score PASI 90 à la semaine 48 ont reçu du bimekizumab 320 mg 1x/8 semaines pendant toute la période OLE. Parmi ces patients, 16 (13,8 %) ont arrêté l'étude pendant la période OLE, dont 6 (5,2 %) ont arrêté à cause d'un événement indésirable et 1 (0,9 %) en raison d'un manque d'efficacité.

Chez les patients restant dans l'étude, les améliorations obtenues à la semaine 48 avec le bimekizumab ou le secukinumab pour les critères d'évaluation de l'efficacité suivants, les scores PASI 100, PASI 90, PASI 75 et la réponse PASI ≤ 2, ont été maintenues sous traitement par bimekizumab 320 mg 1x/8 semaines pendant 96 semaines supplémentaires de traitement en ouvert.

Le profil de sécurité du bimekizumab jusqu'à la semaine 144 était cohérent avec le profil de sécurité observé pendant 48 semaines.

*Rhumatisme psoriasique (RP)*

La sécurité et l'efficacité du bimekizumab ont été évaluées chez 1 112 patients adultes (âgés d'au moins 18 ans) atteints de rhumatisme psoriasique (RP) actif, dans deux études multicentriques, randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre placebo (PA0010 – BE OPTIMAL et PA0011 – BE COMPLETE). L'étude BE OPTIMAL comprenait un bras de traitement de référence actif (adalimumab) (N = 140).

Pour les deux études, les patients avaient reçu un diagnostic de rhumatisme psoriasique actif depuis au moins 6 mois, basé sur les Critères de classification du rhumatisme psoriasique (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR) et présentaient une maladie active avec un nombre d'articulations douloureuses (NAD) ≥ 3 et un nombre d'articulations gonflées (NAG) ≥ 3. Les patients avaient reçu un diagnostic de RP depuis, 3,6 ans en médiane dans BE OPTIMAL et 6,8 ans dans BE COMPLETE. Des patients présentant plusieurs sous-types de RP ont été inclus dans ces études, dont l'arthrite symétrique polyarticulaire, l'arthrite asymétrique oligoarticulaire, une atteinte prédominante des articulations interphalangiennes distales, une atteinte prédominante axiale et l'arthrite mutilante. À l'inclusion, 55,9 % des patients présentaient ≥ 3 % de la surface corporelle (SCo) atteinte par un psoriasis en plaques actif. 10,4 % des patients étaient atteints d'un psoriasis en plaque modéré à sévère et 31,9 % et 12,3 % étaient atteints d'enthésite et de dactylite à l'inclusion, respectivement. Le critère d'évaluation principal dans les deux études était la réponse ACR 50 (*American College of Rheumatology)* à la semaine 16.

L'étude BE OPTIMAL a évalué 852 patients naïfs de toute exposition à un traitement biologique (bDMARDs) pour le traitement du rhumatisme psoriasique ou du psoriasis. Les patients ont été randomisés (selon un rapport de 3:2:1) afin de recevoir bimekizumab 160 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52 ou le placebo jusqu'à la semaine 16, suivi par bimekizumab 160 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52 ou ont été affectés à un bras de traitement de référence actif (adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines) jusqu'à la semaine 52. Dans cette étude, 78,3 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par ≥ 1 cDMARDs et 21,7 % des patients étaient naïfs de traitement antérieur par cDMARDs. À l'inclusion, 58,2 % des patients recevaient un traitement concomitant par méthotrexate (MTX), 11,3 % recevaient un traitement concomitant par d'autres cDMARDs que le MTX, et 30,5 % ne recevaient aucun cDMARDs.

L'étude BE COMPLETE a évalué 400 patients présentant une réponse inadéquate (manque d'efficacité) ou une intolérance au traitement par 1 ou 2 inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (patients anti-TNFα-IR) pour le rhumatisme psoriasique ou le psoriasis. Les patients ont été randomisés (selon un rapport de 2:1) pour recevoir bimekizumab 160 mg toutes les 4 semaines ou le placebo jusqu'à la semaine 16. À l'inclusion, 42,5 % des patients recevaient un traitement concomitant par MTX, 8,0 % recevaient un traitement concomitant par d'autres cDMARDs que le MTX, et 49,5 % ne recevaient aucun cDMARDs. Dans cette étude, 76,5 % des participants ont présenté une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNFα, 11,3% ont présenté une réponse inadéquate à 2 inhibiteurs du TNFα et 12,3 % étaient intolérants aux inhibiteurs du TNFα.

*Signes et symptômes*

Chez les patients naïfs de bDMARDs (BE OPTIMAL) et chez les patients anti-TNFα IR (BE COMPLETE), le traitement par bimekizumab s'est traduit par une amélioration significative des signes et symptômes et des mesures de l'activité de la maladie comparativement au placebo à la semaine 16, avec des taux de réponse similaires observés dans les deux populations de patients (voir le Tableau 7). Les réponses cliniques ont été maintenues jusqu'à la semaine 52 dans BE OPTIMAL, selon l'évaluation par ACR 20, ACR 50, ACR 70, MDA, PASI 90, PASI 100 et ACR 50 / PASI 100.

**Tableau 7 : Réponse clinique dans les études BE OPTIMAL et BE COMPLETE**

| | BE OPTIMAL (naïfs de bDMARDs) | | | | BE COMPLETE (patients anti TNFα-IR) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N = 281)** n (%) | **BKZ 160 mg 1x/4 sem. (N = 431)** n (%) | **Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)[d]** | **Bras de référence[e] (Adalimumab) (N = 140)** n (%) | **Placebo (N = 133)** n (%) | **BKZ 160 mg 1x/4 sem. (N = 267)** n (%) | **Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)[d]** |
| **ACR 20**<br>Semaine 16<br>Semaine 24<br>Semaine 52 | 67 (23,8)<br>- | 268 (62,2)<br>282 (65,4)<br>307 (71,2) | 38,3 (31,4, 45,3) | 96 (68,6)<br>99 (70,7)<br>102 (72,9) | 21 (15,8) | 179 (67,0) | 51,2 (42,1, 60,4) |
| **ACR 50**<br>Semaine 16<br>Semaine 24<br>Semaine 52 | 28 (10,0)<br>- | 189 (43,9)*<br>196 (45,5)<br>235 (54,5) | 33,9 (27,4, 40,4) | 64 (45,7)<br>66 (47,1)<br>70 (50,0) | 9 (6,8) | 116 (43,4)* | 36,7 (27,7, 45,7) |
| **ACR 70**<br>Semaine 16<br>Semaine 24<br>Semaine 52 | 12 (4,3)<br>- | 105 (24,4)<br>126 (29,2)<br>169 (39,2) | 20,1 (14,7, 25,5) | 39 (27,9)<br>42 (30,0)<br>53 (37,9) | 1 (0,8) | 71 (26,6) | 25,8 (18,2, 33,5) |
| **MDA[a]**<br>Semaine 16<br>Semaine 24<br>Semaine 52 | 37 (13,2)<br>- | 194 (45,0)*<br>209 (48,5)<br>237 (55,0) | 31,8 (25,2, 38,5) | 63 (45,0)<br>67 (47,9)<br>74 (52,9) | 8 (6,0) | 118 (44,2)* | 38,2 (29,2, 47,2) |
| **Patients avec SCo ≥ 3 %** | **(N = 140)** | **(N = 217)** | | **(N = 68)** | **(N = 88)** | **(N = 176)** | |
| **PASI 90**<br>Semaine 16<br>Semaine 24<br>Semaine 52 | 4 (2,9)<br>- | 133 (61,3)*<br>158 (72,8)<br>155 (71,4) | 58,4 (49,9, 66,9) | 28 (41,2)<br>32 (47,1)<br>41 (60,3) | 6 (6,8) | 121 (68,8)* | 61,9 (51,5, 72,4) |
| **PASI 100**<br>Semaine 16<br>Semaine 24<br>Semaine 52 | 3 (2,1)<br>- | 103 (47,5)<br>122 (56,2)<br>132 (60,8) | 45,3 (36,7, 54,0) | 14 (20,6)<br>26 (38,2)<br>33 (48,5) | 4 (4,5) | 103 (58,5) | 54,0 (43,1, 64,8) |
| **ACR 50/ PASI 100**<br>Semaine 16<br>Semaine 24<br>Semaine 52 | 0<br>- | 60 (27,6)<br>68 (31,3)<br>102 (47,0) | NC (NC, NC) | 11 (16,2)<br>17 (25,0)<br>24 (35,3) | 1 (1,1) | 59 (33,5) | 32,4 (22,3, 42,5) |
| **Patients avec LDI>0 [b]** | **(N = 47)** | **(N = 90)** | | | | | |
| **Résolution totale dactylite[b]**<br>Semaine 16 | 24 (51,1) | 68 (75,6)*** | 24,5 (8,4, 40,6) | | | | |
| **Patients avec LEI>0 [c]** | **(N = 106)** | **(N = 249)** | | | | | |
| **Résolution totale enthésite[c]**<br>Semaine 16 | 37 (34,9) | 124 (49,8)** | 14,9 (3,7, 26,1) | | | | |

ACR 50/PASI 100 = réponse composite ACR 50 et PASI 100. BKZ 160 mg 1x/4 sem= bimekizumab 160 mg toutes les 4 semaines. IC = intervalle de confiance. NC = non calculable

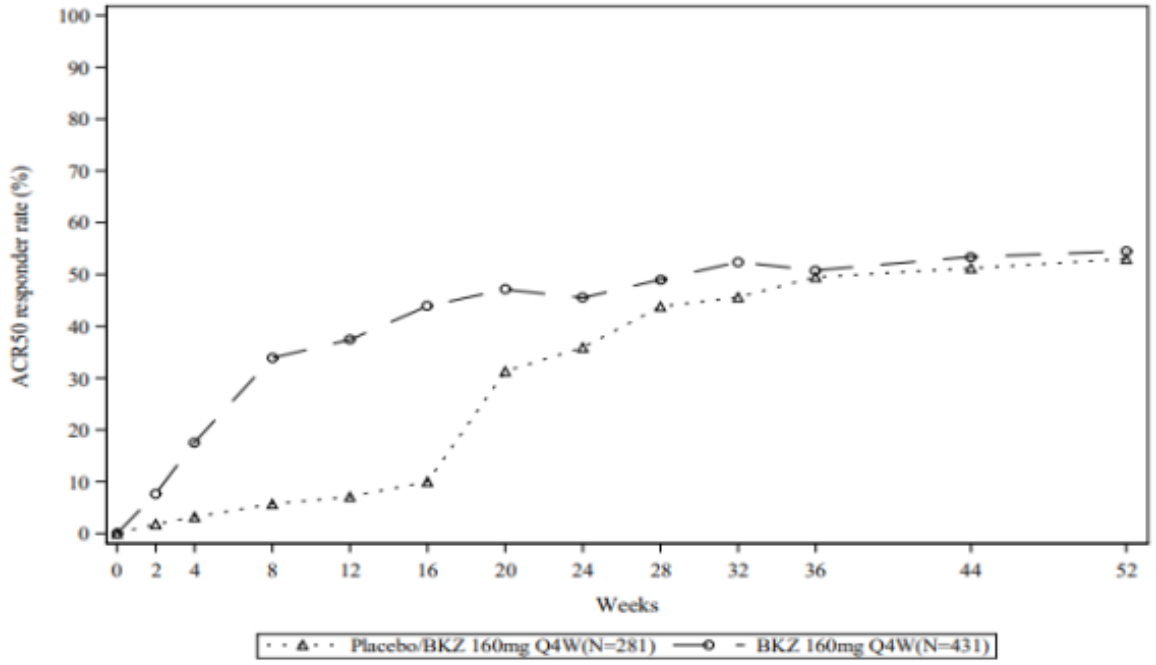
[a] Un patient était classé comme atteignant l'activité minimale de la maladie (MDA) lorsqu'il répondait à 5 des 7 critères suivants : nombre d'articulations douloureuses ≤ 1 ; nombre d'articulations gonflées ≤ 1 ; Indice d'activité et de sévérité du psoriasis ≤ 1 ou surface corporelle ≤ 3 ;

échelle analogique visuelle (EVA) de la douleur du patient ≤ 15 ; EVA de l'activité globale de la maladie du patient ≤ 20 ; Questionnaire d'évaluation de la santé- Indice d'invalidité(HAQ-DI) ≤ 0,5 ; points d'enthèse douloureux ≤ 1
(b) Basé sur les données regroupées des études BE OPTIMAL et BE COMPLETE pour les patients présentant un Indice de dactylite de Leeds (LDI) à l'inclusion > 0. La résolution totale de la dactylite correspond à un LDI = 0
(c) Basé sur les données regroupées des études BE OPTIMAL et BE COMPLETE pour les patients présentant un Indice d'enthésite de Leeds (LEI) à l'inclusion > 0. La résolution totale de l'enthésite correspond à un LEI = 0
(d) Les différences non ajustées sont présentées
(e) Aucune comparaison statistique avec le bimekizumab ou le placebo n'a été effectuée
* p < 0,001 *versus* placebo ajusté pour la multiplicité. ** p = 0,008 *versus* placebo ajusté pour la multiplicité. *** p = 0,002 *versus* placebo ajusté pour la multiplicité. La NRI est utilisée. Les autres critères d'évaluation à la semaine 16 et tous les critères d'évaluation aux semaines 24 et 52 ne faisaient pas partie de la hiérarchie des tests séquentiels et toutes les comparaisons sont nominales

Les améliorations par rapport à l'inclusion ont été observées pour chacune des composantes de l'ACR avec bimekizumab à la semaine 16 et ont été maintenues jusqu'à la semaine 52 dans l'étude BE OPTIMAL.

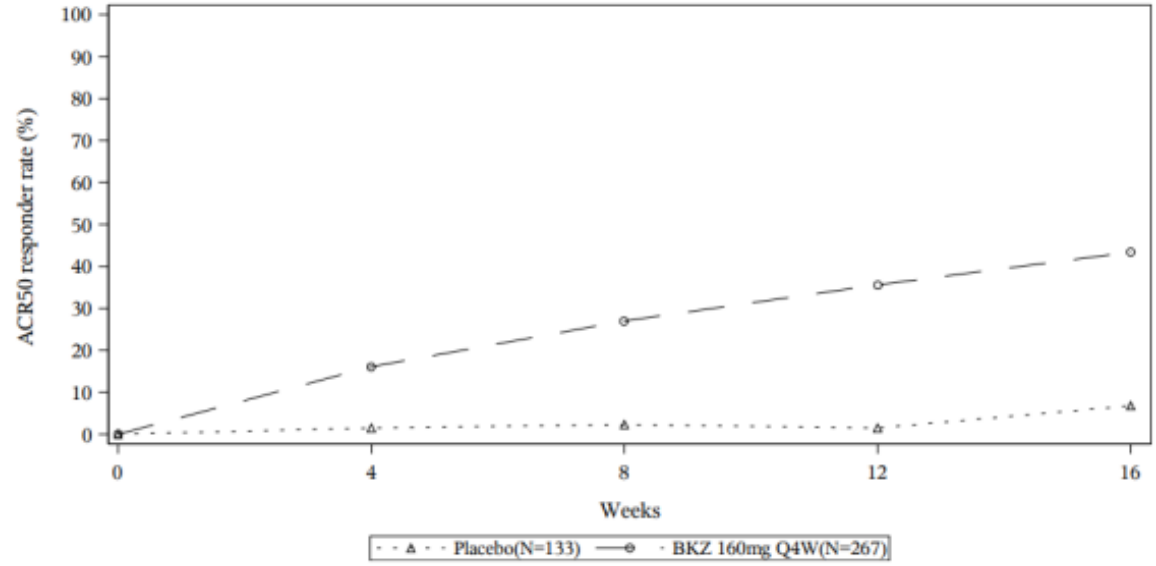
Les réponses au traitement par bimekizumab étaient significativement plus élevées que celles par placebo dès la semaine 2 pour l'ACR 20 (BE OPTIMAL, 27,1 % *versus* 7,8 %, $p_{nominal}$ < 0,001) et à la semaine 4 pour l'ACR 50 (BE OPTIMAL, 17,6 % *versus* 3,2 %, $p_{nominal}$ < 0,001 et BE COMPLETE, 16,1 % *versus* 1,5 %, $p_{nominal}$ < 0,001).

**Figure 5 : Réponse ACR 50 au fil du temps jusqu'à la semaine 52 dans BE OPTIMAL (NRI)**




Les patients sous placebo sont passés au bimekizumab 160 mg 1x/4 sem. à la semaine 16.

**Figure 6 : Réponse ACR 50 au fil du temps jusqu'à la semaine 16 dans BE COMPLETE (NRI)**




Pour les patients traités par bimekizumab ayant obtenu une réponse ACR 50 à la semaine 16 dans l'étude BE OPTIMAL, 87,2 % maintenaient cette réponse à la semaine 52.

L'efficacité et la sécurité du bimekizumab ont été démontrées indépendamment de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, du poids corporel à l'inclusion, de l'atteinte psoriasique à l'inclusion, de la CRP à l'inclusion, de la durée de la maladie et de l'utilisation antérieure de cDMARDs. Dans les deux études, des réponses similaires ont été observées avec bimekizumab que les patients soient sous traitement concomitant par cDMARDs, comprenant du MTX, ou non.

Le critère modifié de réponse du rhumatisme psoriasique (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) est un indice de réponse composite spécifique, comprenant le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, l'évaluation globale du patient et du médecin. La proportion de patients atteignant le PsARC modifié à la semaine 16 était supérieur chez les patients traités par bimekizumab comparativement au placebo (80,3 % *versus* 40,2 % respectivement dans l'étude BE OPTIMAL et 85,4 % *versus* 30,8 % respectivement dans l'étude BE COMPLETE). La réponse PsARC était maintenue jusqu'à la semaine 52 dans l'étude BE OPTIMAL.

*Réponse radiographique*

Dans l'étude BE OPTIMAL, l'inhibition de la progression des atteintes structurales a été évaluée radiographiquement et exprimée en variation par rapport à l'inclusion, du score total de Sharp modifié par Van der Heijde (vdHmTSS) et ses composants, le score d'érosion (SE) et le score de pincement articulaire (JSN) à la semaine 16 (voir le Tableau 8).

**Tableau 8 : variation du score vdHmTSS dans l'étude BE OPTIMAL à la semaine 16**

| | **Placebo** | **BKZ 160 mg 1x/4 sem.** | **Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)[a)]** |
|---|---|---|---|
| **Population avec une CRP-us et/ou au moins une érosion osseuse à l'inclusion** | **(N = 227)** | **(N = 361)** | |
| Variation moyenne par rapport à l'inclusion (SE) | 0,36 (0,10) | 0,04 (0,05)* | -0,32 ( -0,35, -0,30) |
| **Population globale** | **(N = 269)** | **(N = 420)** | |
| Variation moyenne par rapport à l'inclusion (SE) | 0,32 (0,09) | 0,04 (0,04)* | -0,26 ( -0,29, -0,23) |

*p = 0,001 *versus* placebo. Les valeurs de p s'appuient sur une imputation basée sur l'inclusion en utilisant la différence de la moyenne des moindres carrés utilisant un modèle ANCOVA avec le traitement, l'érosion osseuse à l'inclusion et la région comme effets fixes et le score à l'inclusion comme covariable.
Les données récapitulatives de la semaine 16 s'appuient sur le premier ensemble d'interprétations de l'analyse primaire.
a) Les différences non ajustées sont présentées

Le bimekizumab a significativement inhibé la progression des dommages articulaires à la semaine 16, à la fois dans la population présentant une CRP-us élevée et/ou au moins 1 érosion osseuse à l'inclusion et dans la population globale, comparativement au placebo. Bien que l'imputation basée sur l'inclusion ait été précisée comme étant la méthode de traitement des données manquantes dans la procédure des tests statistiques comparant le bimekizumab au placebo, les modifications par rapport à l'inclusion ont également été calculées au moyen de l'imputation multiple standard dans les deux populations, celle présentant une CRP-us élevée et/ou au moins 1 érosion osseuse à l'inclusion et la population globale à la semaine 16 dans le bras bimekizumab (modification moyenne par rapport à l'inclusion de 0,01 et 0,01, respectivement) et le bras adalimumab (modification moyenne par rapport à l'inclusion de -0,05 et -0,03, respectivement). L'inhibition de la progression des dommages articulaires a été maintenue à la fois parmi la population présentant une CRP-us élevée et/ou au moins 1 érosion osseuse à l'inclusion et parmi la population globale à la semaine 52, tant dans le bras bimekizumab (modification moyenne par rapport à l'inclusion de 0,10 et 0,10, respectivement) que dans le bras adalimumab (modification moyenne par rapport à l'inclusion de -0,17 et -0,12, respectivement).

Le pourcentage observé de patients ne présentant pas de progression radiographique des dommages articulaires (définie comme une variation du mTSS ≤ 0,5 par rapport à l'inclusion) depuis la randomisation jusqu'à la semaine 52 était de 87,9 % (N = 276/314) pour bimekizumab, de 84,8 % (N = 168/198) pour les participants à l'étude sous placebo et passés au bimekizumab et de 94,1 % (N = 96/102) pour l'adalimumab dans la population présentant une CRP-us élevée et/ou au moins 1 érosion osseuse. Des taux similaires ont été observés dans la population globale (89,3 % (N = 326/365) pour bimekizumab, 87.3 % (N = 207-237) pour les participants à l'étude sous placebo et passé au bimekizumab, et 94,1% (N = 111/118) pour l'adalimumab).

*Fonction physique et autres résultats de santé*

A la fois les patients naïfs de bDMARDs (BE OPTIMAL) et ceux antiTNFα-IR (BE COMPLETE) recevant bimekizumab ont montré par rapport à l'inclusion une amélioration significative de la fonction physique comparativement aux patients sous placebo à la semaine 16 ($p < 0,001$) selon l'évaluation HAQ-DI (variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion : - 0,3 *versus* – 0,1 dans l'étude BE OPTIMAL et – 0,3 *versus* 0 dans l'étude BE COMPLETE, respectivement). Dans les deux études, une plus grande proportion de patients a obtenu une réduction cliniquement significative par rapport à l'inclusion, d'au moins 0,35 du score HAQ-DI dans le groupe bimekizumab comparé au groupe placebo à la semaine 16.

Les patients traités par bimekizumab ont rapporté une amélioration significative par rapport à l'inclusion de la composante physique du score SF-36 PCS (*Short-Form 36 item - Health Survey Physical Component Summary*) à la semaine 16 comparativement au placebo (variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion : 6,3 *versus* 1,9, $p < 0,001$ dans l'étude BE OPTIMAL et 6,2 *versus* 0,1, $p < 0,001$ dans l'étude BE COMPLETE).

Dans les deux études, les patients traités par bimekizumab ont rapporté une réduction significative par rapport à l'inclusion de la fatigue, mesurée par le score FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* -Fatigue) à la semaine 16 comparativement au placebo. Une amélioration significative par rapport à l'inclusion a également été observée pour le score PsAID-12 (*Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12*) dans le groupe traité par bimekizumab comparativement au groupe placebo à la semaine 16.

Les patients présentant une atteinte axiale à l'inclusion, environ 74 % des patients, (définie comme un score BASDAI ≥ 4 [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*]) ont montré une amélioration plus élevée du score BASDAI par rapport à l'inclusion comparativement au placebo à la semaine 16.

Les améliorations obtenues à la semaine 16 dans toutes les mesures de la fonction physique et autres résultats de santé mentionnées ci-dessus (scores HAQ-DI, SF-36 PCS, FACIT-Fatigue, PsAID-12 et BASDAI) ont été maintenues jusqu'à la semaine 52 dans l'étude BE OPTIMAL.

Dans l'étude BE OPTIMAL, à la semaine 52, 65,5 % des patients traités par bimekizumab ont obtenu une résolution unguéale complète (mNAPSI=0 [Indice de sévérité du psoriasis unguéal modifié] chez les patients présentant un mNAPSI supérieur à 0 à l'inclusion).

*Spondyloarthrite axiale (nr-axSpA et SA)*

La sécurité et l'efficacité du bimekizumab ont été évaluées chez 586 patients adultes (âgés d'au moins 18 ans) atteints de spondyloarthrite axiale (axSpA) active, dans deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, l'une menée sur la spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA) et l'autre menée sur la spondylarthrite ankylosante (SA), également appelée axSpA radiographique. Le critère d'évaluation principal dans les deux études était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse à *l'Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) 40 à la semaine 16. Des résultats cohérents ont été observés dans les deux populations de patients.

L'étude BE MOBILE 1 (AS0010) a évalué 254 patients atteints de nr-axSpA active. Les patients avaient une axSpA (âge d'apparition des symptômes < 45 ans) répondant aux critères de classification de l'ASAS et avaient une maladie active, telle que définie par un indice BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ≥ 4 et une douleur rachidienne ≥ 4 sur une échelle de notation numérique (ENN) de 0 à 10 (d'après le 2ème Item du BASDAI 2) et aucune preuve d'évolution radiographique au niveau des articulations sacro-iliaques susceptible de répondre aux critères de New York modifiés pour la SA. Les patients présentaient également des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par des concentrations élevées de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes de sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), ainsi que des antécédents de réponse inadéquate à 2 anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) différents ou une intolérance ou une contre-indication aux AINS. Les patients ont été randomisés (selon un rapport de 1:1) pour recevoir bimekizumab 160 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52 ou du placebo jusqu'à la semaine 16, suivi par bimekizumab 160 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52. Lors de la visite d'inclusion, les patients présentaient des symptômes de nr-axSpA en moyenne depuis 9 ans (médiane de 5,5 ans). 10,6 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par anti-TNFα.

L'étude BE MOBILE 2 (AS0011) a évalué 332 patients atteints de SA active, documentée par des preuves radiologiques (radiographie) répondant aux critères de New York modifiés pour la SA. Les patients étaient atteints d'une maladie active, telle que définie par un BASDAI ≥ 4 et une douleur rachidienne ≥ 4 sur une échelle de notation numérique (ENN) de 0 à 10 (d'après le 2ème Item du BASDAI). Les patients devaient avoir des antécédents de réponse inadéquate à 2 AINS différents, ou une intolérance ou une contre-indication aux AINS. Les patients ont été randomisés (selon un rapport de 2:1) pour recevoir bimekizumab 160 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52 ou du placebo jusqu'à la semaine 16 suivi par bimekizumab 160 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52. Lors de la visite d'inclusion, les patients présentaient des symptômes de SA en moyenne depuis 13,5 ans (médiane de 11 ans). 16,3 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par anti-TNFα.

*Réponse clinique*

Le traitement par bimekizumab s'est traduit par une amélioration significative des signes et des symptômes et des mesures de l'activité de la maladie par rapport au placebo à la semaine 16 dans les populations de patients nr-axSpA et SA (voir Tableau 9). Les réponses cliniques ont été maintenues jusqu'à la semaine 52 dans les deux populations de patients, comme montré par tous les critères mesurés présentés dans le Tableau 9.

**Tableau 9 : Réponses cliniques dans les études BE MOBILE 1 et BE MOBILE 2**

| | BE MOBILE 1 (nr-axSpA) | | | BE MOBILE 2 (SA) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N = 126) n (%)** | **BKZ 160 mg 1×/4 sem (N = 128) n (%)** | **Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)[a)]** | **Placebo (N = 111) n (%)** | **BKZ 160 mg 1×/4 sem (N = 221) n (%)** | **Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)[a)]** |
| **ASAS 40**<br>Semaine 16<br><br>Semaine 52 | 27 (21,4) | 61 (47,7)*<br>78 (60,9) | 26,2 (14,9, 37,5) | 25 (22,5) | 99 (44,8)*<br>129 (58,4) | 22,3 (11,5, 33,0) |
| **ASAS 40 chez les patients naïfs d'anti-TNFα**<br>Semaine 16<br><br>Semaine 52 | (N=109)<br>25 (22,9) | (N= 118)<br>55 (46,6)<br><br>73 (61,9) | 24,8 (12,4, 37,1) | (N=94)<br>22 (23,4) | (N=184)<br>84 (45,7)*<br>108 (58,7) | 22,3 (10,5, 34,0) |
| **ASAS 20**<br>Semaine 16<br><br>Semaine 52 | 48 (38,1) | 88 (68,8)*<br>94 (73,4) | 30,7 (19,0, 42,3) | 48 (43,2) | 146 (66,1)*<br>158 (71,5) | 22,8 (11,8, 33,8) |
| **ASAS-rémission partielle**<br>Semaine 16<br><br>Semaine 52 | 9 (7,1) | 33 (25,8)*<br>38 (29,7) | 18,6 (9,7, 27,6) | 8 (7,2) | 53 (24,0)*<br>66 (29,9) | 16,8 (8,1, 25,5) |
| **ASDAS-amélioration majeure**<br>Semaine 16<br><br>Semaine 52 | 9 (7,1) | 35 (27,3)*<br>47 (36,7) | 20,2 (11,2, 29,3) | 6 (5,4) | 57 (25,8)*<br>71 (32,1) | 20,4 (11,7, 29,1) |
| **BASDAI-50**<br>Semaine 16<br><br>Semaine 52 | 27 (21,4) | 60 (46,9)<br><br>69 (53,9) | 25,3 (14,0, 36,6) | 29 (26,1) | 103 (46,6)<br>119 (53,8) | 20,5 (9,6, 31,4) |

BKZ 160 mg 1×/4 sem = bimekizumab 160 mg toutes les 4 semaines. ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.
La NRI est utilisée.
a) Les différences non ajustées sont présentées.
*p < 0,001 versus placebo, ajusté pour la multiplicité.

La proportion de patients dans l'étude BE MOBILE 1 atteignant un score ASDAS < 2,1 (combinant ASDAS-inactive disease [maladie inactive ; ID] et ASDAS-low disease [faible activité de la maladie ; LD] à la semaine 16 était de 46,1 % dans le groupe bimekizumab contre 21,1 % dans le groupe placebo (imputation multiple). A la semaine 52, 61,6 % des patients du groupe bimekizumab ont obtenu un score ASDAS < 2,1, dont 25,2 % étaient en état de maladie inactive (score ASDAS < 1,3).

La proportion de patients dans l'étude BE MOBILE 2 atteignant un score ASDAS < 2,1 (combinant ASDAS-ID et ASDAS-LD) à la semaine 16 était de 44,8 % dans le groupe bimekizumab contre 17,4 % dans le groupe placebo (imputation multiple). A la semaine 52, 57,1 % des patients dans le groupe bimekizumab ont obtenu un score ASDAS < 2,1, dont 23,4 % étaient en état de maladie inactive (score ASDAS < 1,3).

Les quatre composantes de l'ASAS 40 (douleur rachidienne totale, raideur matinale, indice de fonction BASFI [*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*] et PGADA [évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient]) ont été améliorées avec le traitement par bimekizumab et ont contribué à la réponse ASAS 40 globale à la semaine 16 ; ces améliorations ont été maintenues jusqu'à la semaine 52 dans les deux populations de patients.

Les améliorations d'autres critères d'efficacité sont présentées dans le Tableau 10.

**Tableau 10 : Autres critères d'efficacité dans les études BE MOBILE 1 et BE MOBILE 2**

| | BE MOBILE 1 (nr-axSpA) | | BE MOBILE 2 (SA) | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N = 126)** | **BKZ 160 mg 1×/4 sem (N = 128)** | **Placebo (N = 111)** | **BKZ 160 mg 1×/4 sem (N = 221)** |
| **Douleur rachidienne nocturne**<br>Inclusion<br>Variation moyenne entre l'inclusion et la Semaine 16<br>Variation moyenne entre l'inclusion et la Semaine 52 | <br>6,7<br>-1,7 | <br>6,9<br>-3,6*<br>-4,3 | <br>6,8<br>-1,9 | <br>6,6<br>-3,3*<br>-4,1 |
| **BASDAI**<br>Inclusion<br>Variation moyenne entre l'inclusion et la Semaine 16<br>Variation moyenne entre l'inclusion et la Semaine 52 | 6,7<br>-1,5 | 6,9<br>-3,1*<br>-3,9 | 6,5<br>-1,9 | 6,5<br>-2,9*<br>-3,6 |
| **BASMI**<br>Inclusion<br>Variation moyenne entre l'inclusion et la Semaine 16<br>Variation moyenne entre l'inclusion et la Semaine 52 | 3,0<br>-0,1 | 2,9<br>-0,4<br>-0,6 | 3,8<br>-0,2 | 3,9<br>-0,5**<br>-0,7 |
| **CRP-us (mg/L)**<br>Inclusion (moyenne géométrique)<br>Ratio entre l'inclusion et la Semaine 16<br>Ratio entre l'inclusion et la Semaine 52 | <br>5,0<br>0,8 | <br>4,6<br>0,4<br>0,4 | <br>6,7<br>0,9 | <br>6,5<br>0,4<br>0,3 |

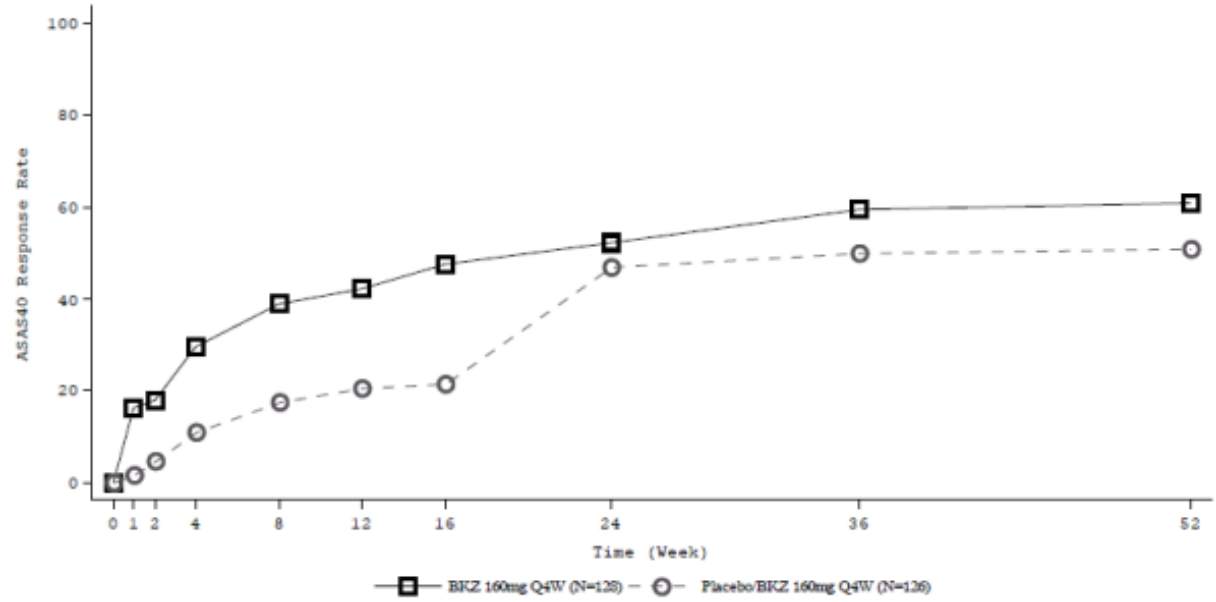
BASMI = *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*. CRP-us = protéine C-réactive ultra sensible
L'IM est utilisée.
*p < 0,001 imputation basée à l'inclusion, versus placebo, ajustée pour la multiplicité. ** p < 0,01 imputation basée à l'inclusion, versus placebo, ajustée pour la multiplicité.

Le bimekizumab était associé à une apparition rapide de l'efficacité dans les populations de patients atteints de nr-axSpA et de SA.

Les réponses au traitement chez les patients traités par bimekizumab pour l'ASAS 40 étaient supérieures à celles des patients sous placebo dès la semaine 1 dans l'étude BE MOBILE 1 (16,4 % vs. 1,6 %, $p_{nominal} < 0,001$) et dès la semaine 2 dans l'étude BE MOBILE 2 (16,7 % vs. 7,2 %, $p_{nominal} = 0,019$).

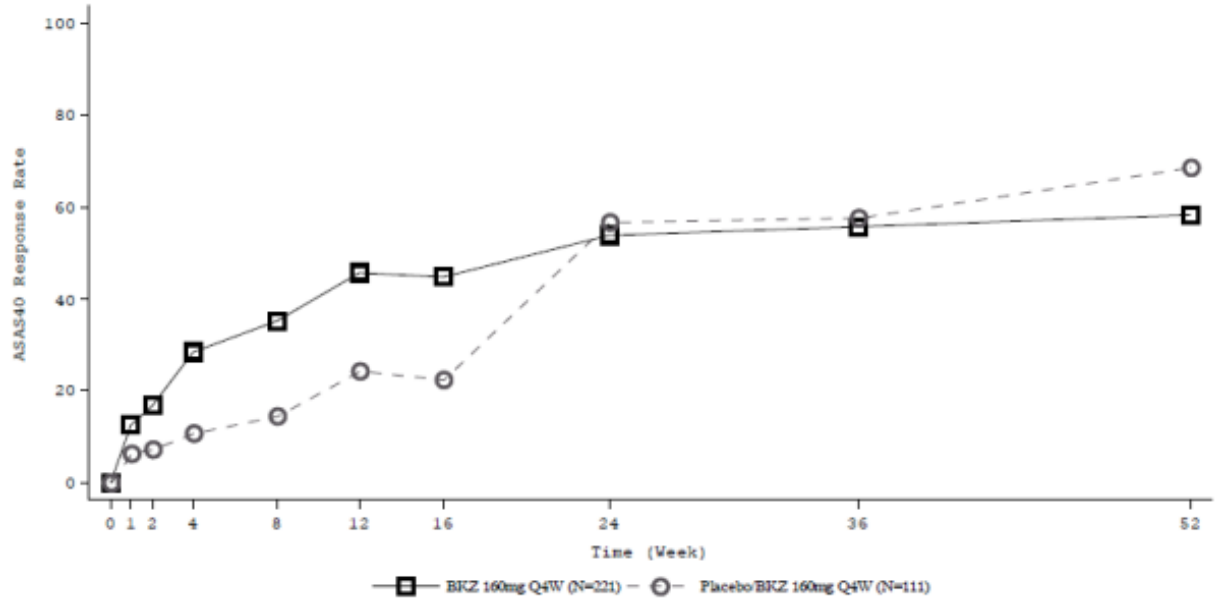
Le bimekizumab était également associé à une diminution rapide de l'inflammation systémique, mesurée par des niveaux de CRP-us, dès la semaine 2 aussi bien dans la population de patients atteints de nr-axSpA que dans la population de patients atteints de SA, avec des valeurs $p_{nominales} < 0,001$ dans les deux études.

**Figure 7 : réponse ASAS 40 au fil du temps jusqu'à la semaine 52 dans BE MOBILE 1 (NRI)**




Les patients sous placebo sont passés au bimekizumab 160 mg 1×/4 sem à la semaine 16.

**Figure 8 : réponse ASAS 40 au fil du temps jusqu'à la semaine 52 dans BE MOBILE 2 (NRI)**




Les patients sous placebo sont passés au bimekizumab 160 mg 1×/4 sem. à la semaine 16.

Dans une analyse groupée des études BE MOBILE 1 et BE MOBILE 2, parmi les patients traités par bimekizumab qui ont obtenu une réponse ASAS 40 à la semaine 16, 82,1 % ont maintenu cette réponse à la semaine 52.

L'efficacité du bimekizumab a été démontrée quels que soient l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la durée de la maladie, le statut inflammatoire à l'inclusion, le score ASDAS à l'inclusion, et les traitements concomitants par cDMARDs.
Une réponse ASAS 40 similaire a été observée chez les patients, indépendamment de l'exposition antérieure à un anti-TNFα .

A la semaine 16, parmi les patients atteints d'enthésite à l'inclusion, la proportion de patients (NRI) présentant une résolution enthésitique évaluée selon l'indice MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis*) était supérieure avec bimekizumab par rapport au placebo (BE MOBILE 1 : 51,1 % versus 23,9 % et BE MOBILE 2 : 51,5 % versus 32,8 %). La résolution enthésitique avec bimekizumab s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 dans les deux études (BE MOBILE 1 : 54,3 % et BE MOBILE 2 : 50,8 %).

*Réduction de l'inflammation*

Bimekizumab a réduit l'inflammation évaluée par la CRP-us (voir Tableau 10) et par IRM dans une sous-étude d'imagerie. Les signes d'inflammation ont été évalués par IRM à l'inclusion et à la semaine 16 et exprimés en variation par rapport à l'inclusion du score SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pour les articulations sacro-iliaques et du score ASspiMRI-a (*Ankylosing Spondylitis spine Magnetic Resonance Imagine-activity*, score modifié de Berlin) pour le rachis. Une réduction des signes d'inflammation a été observée à la fois dans les articulations sacro-iliaques et le rachis chez les patients traités par bimekizumab comparativement au placebo (voir Tableau 11). La réduction de l'inflammation mesurée par la CRP-us et par IRM a été maintenue jusqu'à la semaine 52.

**Tableau 11 : Réduction de l'inflammation, évaluée par IRM dans BE MOBILE 1 et BE MOBILE 2**

| | BE MOBILE 1 (nr-axSpA) | | BE MOBILE 2 (SA) | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo** | **BKZ 160 mg 1×/4 sem** | **Placebo** | **BKZ 160 mg 1×/4 sem** |
| **Score SPARCC**<br>Variation moyenne entre l'inclusion [a)] et la semaine 16<br><br>Variation moyenne entre l'inclusion [a)] et la semaine 52 | -1,56<br>(N = 62) | -6,15<br>(N = 78)<br><br>-7,57<br>(N = 67) | 0,59<br>(N = 46) | -4,51<br>(N = 81)<br><br>-4,67<br>(N = 78) |
| **Score ASspiMRI-a (Berlin modifiés)**<br>Variation moyenne entre l'inclusion [a)] et la semaine 16<br><br>Variation moyenne entre l'inclusion [a)] et la semaine 52 | 0,03<br>(N = 60) | -0,36<br>(N = 74)<br><br>-0,70<br>(N = 65) | -0,34<br>(N = 46) | -2,23<br>(N = 81)<br><br>-2,38<br>(N = 77) |

[a)] Les valeurs de variation par rapport à l'inclusion sont basées sur les cas observés évalués par une interprétation centralisée de l'ensemble des données à la semaine 52

*Fonction physique et autres résultats de santé*

Les patients traités par bimekizumab ont montré une amélioration significative par rapport à l'inclusion de la fonction physique évaluée par l'indice BASFI par rapport au placebo (Variation de la moyenne des moindres carrés entre l'inclusion et la semaine 16 dans BE MOBILE 1 : -2,4 versus -0,9, $p < 0,001$ et dans BE MOBILE 2 : -2,0 versus -1,0, $p < 0,001$). Les patients traités par bimekizumab ont rapporté une amélioration significative par rapport à l'inclusion du score SF-36 PCS par rapport aux patients traités par placebo (Variation de la moyenne des moindres carrés entre l'inclusion et la semaine 16 dans BE MOBILE 1 : 9,3 versus 5,4, $p < 0,001$ et dans BE MOBILE 2 : 8,5 versus 5,2, $p < 0.001$).

Les patients traités par bimekizumab ont rapporté une amélioration significative par rapport à l'inclusion en termes de qualité de vie liée à la santé mesurée par le questionnaire ASQoL (*AS Quality of Life Questionnaire*) par rapport aux patients sous placebo (variation de la moyenne des moindres carrés entre l'inclusion et la semaine 16 dans BE MOBILE 1 : -4,9 versus -2,3, $p < 0,001$ et dans BE MOBILE 2 : -4,6 versus -3,0, $p < 0,001$) ainsi qu'une réduction significative de la fatigue, évaluée par le score FACIT-Fatigue (variation moyenne entre l'inclusion et la semaine 16 dans BE MOBILE 1 : 8,5 pour bimekizumab versus 3,9 pour le placebo et dans BE MOBILE 2 : 8,4 pour bimekizumab versus 5,0 pour le placebo).

Les améliorations obtenues à la semaine 16 dans toutes les mesures de la fonction physique et autres résultats de santé mentionnées ci-dessus (BASFI, SF-36 PCS, ASQoL et FACIT-Fatigue) ont été maintenues jusqu'à la semaine 52 dans les deux études.

*Manifestation extra-articulaire*

Dans les données groupées de BE MOBILE 1 (nr-axSpA) et BE MOBILE 2 (SA), à la semaine 16, la proportion de patients développant un événement d'uvéite était inférieure avec bimekizumab (0,6 %) par rapport au placebo (4,6 %). L'incidence d'uvéite est restée faible avec le traitement à long-terme par bimekizumab (1,2/100 patient-années dans les études groupées de phase II/III).

*Hidradénite suppurée*

La sécurité et l'efficacité du bimekizumab ont été évaluées chez 1 014 patients adultes (âgés d'au moins 18 ans) atteints d'hidradénite suppurée (HS) modérée à sévère dans deux études de phase III, multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (HS0003 – BE HEARD I et HS0004 – BE HEARD II). Les patients avaient reçu un diagnostic de HS depuis au moins 6 mois avec une maladie de stade II ou III selon la classification de Hurley, présentaient ≥ 5 lésions inflammatoires (c-à-d., nombre d'abcès plus nombre de nodules inflammatoires) et avaient des antécédents de réponse insuffisante à une cure d'antibiotiques systémiques pour le traitement de l'HS.

Dans les deux études, les patients ont été randomisés (2:2:2:1) pour recevoir le bimekizumab 320 mg toutes les 2 semaines pendant 48 semaines (320 mg 1x/2 sem. puis 1x/2 sem.) ou le bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines pendant 48 semaines (320 mg 1x/4 sem. puis 1x/4 sem.) ou le bimekizumab 320 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 16 suivi par 320 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48 (320 mg 1x/2 sem. puis 1x/4 sem.) ou le placebo jusqu'à la semaine 16 suivi par le bimekizumab 320 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 48. Le recours à un antibiotique oral concomitant était autorisé si le patient était traité selon un schéma posologique stable de doxycycline, minocycline, ou une tétracycline systémique équivalente pendant 28 jours avant l'inclusion.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les deux études était la Réponse clinique de 50 % de l'hidradénite suppurée (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response 50*, $HiSCR_{50}$) à la semaine 16, c-à-d., une réduction d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès ou de fistules drainantes par rapport à l'inclusion.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient cohérentes entre les deux études, et reflétaient une population avec une HS modérée à sévère. Les patients présentaient une durée médiane de la maladie de 5,3 ans (moyenne de 8,0 ans). Les proportions de patients au stade II et III de la classification de Hurley étaient de 55,7 % (50,3 % dans l'étude HS0003 et 61,1 % dans l'étude HS0004) et de 44,3 % (49,7 % dans l'étude HS0003 et 38,9 % dans l'étude HS0004) respectivement, et 8,5 % recevaient un traitement antibiotique concomitant pour l'HS. Le score total moyen de l'indice de qualité de vie en dermatologie (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) à l'inclusion était de 11,4. 56,8 % des patients étaient des femmes et l'âge moyen de tous les patients était de 36,6 ans. 79,7 % des patients étaient blancs, et 10,8 % étaient noirs ou afro-américains. 45,6 % des patients étaient fumeurs actifs.

*Réponse clinique*

Le traitement par bimekizumab a donné lieu, à la semaine 16, à une amélioration cliniquement significative de l'activité de la maladie comparé au placebo. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans les tableaux 12 et 13. Les résultats du tableau 12 tiennent compte de l'analyse principale prédéfinie dans laquelle l'utilisation de tout antibiotique systémique avant la semaine 16 a entraîné une imputation de non réponse. Dans le tableau 13, seule l'utilisation d'antibiotique systémique considérée par l'investigateur comme traitement de secours pour l'HS a entraîné une imputation de non réponse.

**Tableau 12 : Réponse dans les études BE HEARD I et BE HEARD II à la semaine 16 – analyse principale[a]**

| | **BE HEARD I** | | | **BE HEARD II** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N = 72)** | **BKZ 320 mg 1x/4 sem. (N = 144)** | **BKZ 320 mg 1x/2 sem. (N = 289)** | **Placebo (N = 74)** | **BKZ 320 mg 1x/4 sem. (N = 144)** | **BKZ 320 mg 1x/2 sem. (N = 291)** |
| **$HiSCR_{50}$, % (IC à 95%)** | 28,7 (18,1, 39,3) | 45,3 (36,8, 53,8) | 47,8* (41,8, 53,7) | 32,2 (21,4, 42,9) | 53,8* (45,4, 62,1) | 52,0* (46,1, 57,8) |
| **$HiSCR_{75}$, % (IC à 95%)** | 18,4 (9,3, 27,5) | 24,7 (17,3, 32,1) | 33,4* (27,8, 39,1) | 15,6 (7,2, 24,0) | 33,7* (25,7, 41,7) | 35,7* (30,1, 41,3) |
| **HSSDD réponse de la pire douleur cutanée[b] % (IC à 95%)** | 15,0 (3,6, 26,5) | 22,1 (12,7, 31,4) | 32,3 (25,1, 39,5) | 10,9 (1,7, 20,1) | 28,6 (19,5, 37,8) | 31,8 (25,1, 38,4) |

a) Les patients qui prennent des antibiotiques systémiques pour toute raison ou qui arrêtent en raison d'événement indésirable ou d'un manque d'efficacité sont traités comme non-répondeurs lors de toutes les visites ultérieures et ce pour les variables des répondeurs (ou font l'objet d'une imputation multiple pour les variables continues). Les autres données manquantes sont imputées via l'imputation multiple.
b) Réponse de la douleur cutanée, basée sur le seuil de variation cliniquement significative par patient (définie comme une diminution d'au moins 3 points à la semaine 16, par rapport à l'inclusion, du score hebdomadaire de la pire douleur cutanée dans le Journal quotidien des symptômes d'hidradénite suppurée [*Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary*, HSSDD]) parmi les participants à l'étude ayant un score ≥ 3 à l'inclusion. Pour l'étude BE HEARD I : N = 46 pour le placebo, N = 103 pour le BKZ 1x /4 sem. et N = 190 pour le BKZ. 1x/2 sem. ; BE HEARD II : N = 49 pour le placebo, N = 108 pour le BKZ 1x/4 sem. et N = 209 pour le BKZ 1x/2 sem.
*p < 0,025 versus placebo, ajusté pour la multiplicité.

**Tableau 13 : Réponse dans les études BE HEARD I et BE HEARD II à la semaine 16 – analyse auxiliaire[a]**

| | **BE HEARD I** | | | **BE HEARD II** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N = 72)** | **BKZ 320 mg 1x/4 sem. (N = 144)** | **BKZ 320 mg 1x/2 sem. (N = 289)** | **Placebo (N = 74)** | **BKZ 320 mg 1x/4 sem. (N = 144)** | **BKZ 320 mg 1x/2 sem. (N = 291)** |
| **$HiSCR_{50}$, % (IC à 95%)** | 34,0 (23,0, 45,1) | 53,5 (45,0, 62,0) | 55,2 (49,2, 61,1) | 32,3 (21,5, 43,1) | 58,5 (50,2, 66,8) | 58,7 (53,0, 64,5) |
| **$HiSCR_{75}$, % (IC à 95%)** | 18,3 (9,3, 27,3) | 31,4 (23,5, 39,4) | 38,7 (32,9, 44,5) | 15,7 (7,2, 24,1) | 36,4 (28,3, 44,5) | 39,7 (34,0, 45,5) |
| **HSSDD réponse de la pire douleur cutanée[b] % (IC à 95%)** | 16,1 (4,5, 27,8) | 25,3 (16,0, 34,7) | 36,7 (29,4, 44,1) | 11,1 (1,8, 20,4) | 32,9 (23,5, 42,4) | 36,7 (29,8, 43,6) |

a) Analyse *post-hoc* (imputation modifiée des non-répondeurs [*modified nonresponder imputation,* mNRI]) : les patients qui prennent des antibiotiques systémiques comme traitement de secours pour l'HS, tel que défini par l'investigateur, ou qui arrêtent en raison d'un événement indésirable ou d'un manque d'efficacité sont traités comme non-répondeurs à toutes les visites ultérieures pour les variables des répondeurs (ou font l'objet d'une imputation multiple pour les variables continues). Les autres données manquantes ont été imputées via une imputation multiple.
b) Réponse de la douleur cutanée, basée sur le seuil de variation cliniquement significative par patient (définie comme une diminution d'au moins 3 points à la semaine 16, par rapport à l'inclusion, du score hebdomadaire de la pire douleur cutanée dans le Journal quotidien des symptômes d'hidradénite suppurée [HSSDD]) parmi les participants à l'étude ayant un score ≥ 3 à l'inclusion. Pour l'étude BE HEARD I : N = 46 pour le placebo,

N = 103 pour le BKZ 1x/4 sem. et N = 190 pour le BKZ 1x/2 sem. ; BE HEARD II : N = 49 pour le placebo, N = 108 pour le BKZ 1x/4 sem. et N = 209 pour le BKZ 1x/2 sem.

Dans les deux études, l'effet du bimekizumab a été observé dès la 2ème semaine.

L'efficacité du bimekizumab a été démontrée indépendamment d'un traitement biologique antérieur et d'une antibiothérapie systémique à l'inclusion.

Les réponses cliniques ont été maintenues jusqu'à la semaine 48 dans les deux études (voir Tableau 14).

**Tableau 14 : Réponse dans les études BE HEARD I et BE HEARD II à la semaine 48 (mNRI*)**

| | **BE HEARD I** | | | **BE HEARD II** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **BKZ 320 mg 1x/4 sem. suivi de 1x/4 sem. (N = 144)** | **BKZ 320 mg 1x/2 sem. suivi de 1x/4 sem. (N = 146)** | **BKZ 320 mg 1x/2 sem. suivi de 1x/2 sem. (N = 143)** | **BKZ 320 mg 1x/4 sem. suivi de 1x/4 sem. (N = 144)** | **BKZ 320 mg 1x/2 sem. suivi de 1x/4 sem. (N = 146)** | **BKZ 320 mg 1x/2 sem. suivi de 1x/2 sem. (N = 145)** |
| **$HiSCR_{50}$, %** | 52,7 | 61,4 | 60,6 | 63,2 | 63,8 | 60,6 |
| **$HiSCR_{75}$, %** | 40,5 | 44,7 | 47,6 | 53,9 | 48,8 | 47,3 |

*mNRI (imputation modifiée des non-répondeurs) : les patients qui prennent des antibiotiques systémiques comme traitement de secours pour l'HS tel que défini par l'investigateur, ou qui arrêtent en raison d'un événement indésirable ou d'un manque d'efficacité sont traités comme non-répondeurs lors de toutes les visites ultérieures pour les variables des répondeurs (ou font l'objet d'une imputation multiple pour les variables continues). Les autres données manquantes ont été imputées via une imputation multiple. Cette approche exploratoire du traitement des données manquantes a été effectuée *post-hoc*.

*Qualité de vie liée à la santé*

Dans les deux études, les patients traités par bimekizumab ont rapporté, par rapport aux patients traités par placebo, une amélioration significative plus importante de leur qualité de vie liée à la santé, telle que mesurée par le DLQI dermatologique standard (Tableau 15).

**Tableau 15 : Qualité de vie liée à la santé dans les études BE HEARD I et BE HEARD II à la semaine 16**

| | **BE HEARD I** | | | **BE HEARD II** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N = 72)** | **BKZ 320 mg 1x/4 sem. (N = 144)** | **BKZ 320 mg 1x/2 sem. (N = 289)** | **Placebo (N = 74)** | **BKZ 320 mg 1x/4 sem. (N = 144)** | **BKZ 320 mg 1x/2 sem. (N = 291)** |
| **Score total DLQI** vdi moyenne[a] (ET) | -2,9 (0,8) | -5,4 (0,6) | -5,0 (0,4) | -3,2 (0,6) | -4,5 (0,5) | -4,6 (0,3) |

Le score total DLQI est compris entre 0 et 30, des scores plus élevés indiquant une mauvaise qualité de vie liée à la santé (*Health-related quality of life*, HRQoL).
Les patients qui prennent des antibiotiques systémiques comme traitement de secours pour l'HS, tel que défini par l'investigateur, ou qui arrêtent en raison d'un événement indésirable ou d'un manque d'efficacité font l'objet d'une imputation multiple. Les autres données manquantes ont été imputées via une imputation multiple.
a) vdi : variation depuis l'inclusion

L'amélioration obtenue à la semaine 16 dans les mesures de la qualité de vie liée à la santé avec le bimekizumab a été maintenue jusqu'à la semaine 48.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Bimzelx dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le psoriasis, l'arthrite juvénile idiopathique chronique et l'hidradénite suppurée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques (PK) du bimekizumab étaient similaires chez les patients atteints de psoriasis en plaques, de rhumatisme psoriasique et de spondyloarthrite axiale (nr-axSpA et SA).

D'après les analyses PK de population et en utilisant un poids corporel de référence de 90 kg, la clairance apparente et le volume de distribution du bimekizumab chez les patients atteints d'hidradénite suppurée étaient respectivement estimés à des valeurs environ 31 et 18 % plus élevées que pour les indications mentionnées ci-dessus, avec une demi-vie estimée de 20 jours pour l'HS. Par conséquent, la concentration résiduelle médiane à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose de 320 mg toutes les 4 semaines était inférieure d'environ 40 % dans l'HS comparativement aux autres indications.

Absorption

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, suite à une seule dose sous-cutanée de 320 mg administrée à des patients atteints de psoriasis en plaques, le bimekizumab a atteint une concentration plasmatique maximale médiane (2,5ème - 97,5ème percentiles) de 25 (12 - 50) µg/mL, entre 3 et 4 jours après l'administration de la dose.

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que le bimekizumab était absorbé avec une biodisponibilité absolue moyenne de 70,1 % chez des volontaires en bonne santé.

D'après des données simulées, les concentrations maximale et résiduelle médianes (2,5ème - 97,5ème percentiles) à l'état d'équilibre après l'administration sous-cutanée de 320 mg toutes les 4 semaines s'élèvent à 43 (20 - 91) µg/mL et 20 (7 - 50) µg/mL, respectivement, et l'état d'équilibre est atteint après environ 16 semaines avec un schéma posologique toutes les 4 semaines. Par rapport à l'exposition après une dose unique, l'analyse de pharmacocinétique de population a montré que les concentrations plasmatiques maximales et l'aire sous la courbe (*Area Under the Curve*, AUC) étaient multipliées par 1,74 chez les patients après une administration répétée toutes les quatre semaines.

Après le passage du schéma posologique de 320 mg toutes les 4 semaines au schéma posologique de 320 mg toutes les 8 semaines à la semaine 16, l'état d'équilibre est atteint environ 16 semaines après le changement. Les concentrations plasmatiques maximale et résiduelle médianes (2,5ème - 97,5ème percentiles) sont de 30 (14 - 60) µg/mL et 5 (1 - 16) µg/mL, respectivement.

Distribution

D'après les analyses de pharmacocinétique de population, le volume de distribution (V/F) médian (coefficient de variation en %) à l'état d'équilibre était de 11,2 (30,5 %) litres chez les patients atteints de psoriasis en plaques.

Biotransformation

Le bimekizumab est un anticorps monoclonal qui devrait être dégradé en petits peptides et acides aminés par des voies cataboliques de la même manière que les immunoglobulines endogènes.

Élimination

D'après les analyses de pharmacocinétique de population, la clairance apparente (CL/F) médiane (coefficient de variation en %) du bimekizumab était de 0,337 litre/jour (32,7 %) et la demi-vie d'élimination terminale moyenne du bimekizumab était de 23 jours dans les études cliniques menées sur des patients atteints de psoriasis en plaques.

Linéarité/non-linéarité

Le bimekizumab présentait une pharmacocinétique proportionnelle à la dose chez les patients atteints de psoriasis en plaques sur un intervalle de dose de 64 mg à 480 mg après plusieurs administrations sous-cutanées, la clairance apparente (CL/F) étant indépendante de la dose.

Relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

Un modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique de population a été développé à l'aide de toutes les données disponibles concernant des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. L'analyse a montré que des concentrations supérieures de bimekizumab sont liées à un meilleur indice d'étendue et de gravité du psoriasis (PASI) et à une meilleure évaluation globale des investigateurs (IGA). Il a été montré qu'une dose de 320 mg toutes les 4 semaines est appropriée pour la période de traitement initiale et qu'une dose de 320 mg toutes les 8 semaines par la suite est appropriée pour la période d'entretien chez la majeure partie des patients atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère (voir Populations particulières, Poids corporel).

Populations particulières

*Poids corporel*
Une modélisation de pharmacocinétique de population a montré que l'exposition diminuait à mesure que le poids corporel augmentait. La concentration plasmatique moyenne chez des patients adultes pesant ≥ 120 kg après une injection sous-cutanée de 320 mg devrait être au moins 30 % plus faible que chez des patients adultes pesant 90 kg. Un ajustement posologique peut être approprié chez certains patients (voir rubrique 4.2).

*Personnes âgées*
D'après l'analyse de pharmacocinétique de population avec un nombre limité de patients âgés (n = 355 pour un âge ≥ 65 ans et n = 47 pour un âge ≥ 75 ans), la clairance apparente (CL/F) chez les patients âgés et les patients âgés de moins de 65 ans était similaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2).

*Insuffisance rénale ou insuffisance hépatique*
Aucune étude spécifique n'a été menée pour déterminer l'effet de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du bimekizumab. L'élimination rénale du bimekizumab intact, un anticorps monoclonal de type IgG, devrait être faible et d'importance mineure. De même, les IgG humaines sont principalement éliminées par catabolisme intracellulaire et une insuffisance hépatique ne devrait pas influencer la clairance du bimekizumab. D'après les analyses de pharmacocinétique de population, les marqueurs de la fonction hépatique (ALAT/bilirubine) n'avaient pas d'impact sur la clairance du bimekizumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques.

*Origine ethnique*
Lors d'une étude de pharmacocinétique clinique, aucune différence cliniquement significative d'exposition au bimekizumab n'a été observée chez des patients japonais ou chinois par rapport à des patients de type européen. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

*Sexe*
Une modélisation de pharmacocinétique de population a montré que la clairance apparente (CL/F) des femmes peut être 10 % plus rapide que celle des hommes, et cette différence n'est pas cliniquement significative. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour l'être humain, d'après le test de réactivité croisée tissulaire, des études de toxicité à doses répétées (comprenant des critères d'évaluation pharmacologique de la sécurité et l'analyse des critères d'évaluation liés à la fertilité) et l'évaluation du développement pré- et postnatal chez le singe cynomolgus.

Chez le singe cynomolgus, les effets associés au bimekizumab étaient limités à des variations cutanéo-muqueuses cohérents avec la modulation pharmacologique de la microflore commensale.

Aucune étude de mutagénicité ni de carcinogénicité n'a été menée avec le bimekizumab. Cependant, les anticorps monoclonaux ne devraient pas endommager l'ADN ou les chromosomes. Dans une étude de toxicologie chronique de 26 semaines chez le singe cynomolgus, aucune lésion pré-néoplasique ou néoplasique n'a été observée à une dose correspondant à 109 fois l'exposition humaine à 320 mg toutes les 4 semaines.

Dans une étude sur le développement pré- et postnatal chez le singe cynomolgus, le bimekizumab n'a montré aucun effet sur la gestation, la parturition, la survie du nourrisson, le développement fœtal et postnatal lorsqu'il est administré tout au long de l'organogenèse jusqu'à la parturition, à une dose correspondant à 27 fois l'exposition humaine à 320 mg toutes les 4 semaines en prenant en compte l'aire sous la courbe (*Area Under the Curve*, AUC). À la naissance, les concentrations sériques de bimekizumab chez les petits macaques étaient comparables à celles mesurées chez les mères.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Glycine
Acétate de sodium trihydraté
Acide acétique glacial
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

### 6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

## 6.4 Précautions particulières de conservation

Bimzelx 160 mg, solution injectable en seringue préremplie

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

La seringue préremplie peut être conservée à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant une période unique de 25 jours au maximum, à l'abri de la lumière. Une fois sortie du réfrigérateur et conservée dans ces conditions, jeter après 25 jours ou à la date de péremption imprimée sur le contenant, selon la première éventualité. Un champ pour la date est fourni sur la boîte afin de consigner la date de retrait du réfrigérateur.

Bimzelx 320 mg, solution injectable en seringue préremplie

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

La seringue préremplie peut être conservée à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant une période unique de 25 jours au maximum, à l'abri de la lumière. Une fois sortie du réfrigérateur et conservée dans ces conditions, jeter après 25 jours ou à la date de péremption imprimée sur le contenant, selon la première éventualité. Un champ pour la date est fourni sur la boîte afin de consigner la date de retrait du réfrigérateur.

Bimzelx 160 mg, solution injectable en stylo prérempli

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Le stylo prérempli peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant une période unique de 25 jours au maximum, à l'abri de la lumière. Une fois sorti du réfrigérateur et conservé dans ces conditions, jeter après 25 jours ou à la date de péremption imprimée sur le contenant, selon la première éventualité. Un champ pour la date est fourni sur la boîte afin de consigner la date de retrait du réfrigérateur.

Bimzelx 320 mg, solution injectable en stylo prérempli

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Le stylo prérempli peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant une période unique de 25 jours au maximum, à l'abri de la lumière. Une fois sorti du réfrigérateur et conservé dans ces conditions, jeter après 25 jours ou à la date de péremption imprimée sur le contenant, selon la première éventualité. Un champ pour la date est fourni sur la boîte afin de consigner la date de retrait du réfrigérateur.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Bimzelx 160 mg, solution injectable en seringue préremplie

Seringue préremplie de 1 mL (verre de Type I) avec un bouchon en caoutchouc de bromobutyle recouvert de fluoropolymère, munie d'une aiguille fine de calibre 27G, de ½ pouce et d'un capuchon protecteur d'aiguille rigide (composé d'un système de protection de l'aiguille en élastomère thermoplastique et d'une protection rigide en polypropylène), assemblés dans un système automatique de protection de l'aiguille.

Conditionnement de 1 seringue préremplie.
Conditionnement de 2 seringues préremplies.
Conditionnement multiple contenant 3 seringues préremplies (3 boîtes de 1).
Conditionnement multiple contenant 4 seringues préremplies (2 boîtes de 2).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Bimzelx 320 mg, solution injectable en seringue préremplie

Seringue préremplie de 2 mL (verre de Type I) avec un bouchon en caoutchouc de bromobutyle recouvert de fluoropolymère, munie d'une aiguille fine de calibre 27G, de ½ pouce et d'un capuchon protecteur d'aiguille rigide (composé d'un système de protection de l'aiguille en élastomère thermoplastique et d'une protection rigide en polypropylène) assemblés dans un système automatique de protection de l'aiguille.

Conditionnement de 1 seringue préremplie.
Conditionnement multiple contenant 3 seringues préremplies (3 boîtes de 1).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Bimzelx 160 mg, solution injectable en stylo prérempli

Stylo prérempli de 1 mL contenant une seringue préremplie (verre de Type I) avec un bouchon en caoutchouc de bromobutyle recouvert de fluoropolymère, munie d'une aiguille fine de calibre 27G, de ½ pouce et d'un capuchon protecteur d'aiguille rigide composé d'un système de protection de l'aiguille en élastomère thermoplastique et d'une protection rigide en polypropylène.

Conditionnement de 1 stylo prérempli.
Conditionnement de 2 stylos préremplis.
Conditionnement multiple contenant 3 stylos préremplis (3 boîtes de 1).
Conditionnement multiple contenant 4 stylos préremplis (2 boîtes de 2).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Bimzelx 320 mg, solution injectable en stylo prérempli

Stylo prérempli de 2 mL contenant une seringue préremplie (verre de Type I) avec un bouchon en caoutchouc de bromobutyle recouvert de fluoropolymère, munie d'une aiguille fine de calibre 27G, de ½ pouce et d'un capuchon protecteur d'aiguille rigide composé d'un système de protection de l'aiguille en élastomère thermoplastique et d'une protection rigide en polypropylène.

Conditionnement de 1 stylo prérempli.
Conditionnement multiple contenant 3 stylos préremplis (3 boîtes de 1).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

# 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgique

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bimzelx 160 mg, solution injectable en seringue préremplie
EU/1/21/1575/001
EU/1/21/1575/002
EU/1/21/1575/003
EU/1/21/1575/004

Bimzelx 320 mg, solution injectable en seringue préremplie
EU/1/21/1575/009
EU/1/21/1575/010

Bimzelx 160 mg, solution injectable en stylo prérempli
EU/1/21/1575/005
EU/1/21/1575/006
EU/1/21/1575/007
EU/1/21/1575/008

Bimzelx 320 mg, solution injectable en stylo prérempli
EU/1/21/1575/011
EU/1/21/1575/012

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 août 2021
Date du dernier renouvellement :

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.