

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Skyrizi 75 mg, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 75 mg de risankizumab dans 0,83 ml de solution.

Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) dirigé sélectivement contre la protéine interleukine-23 (IL-23) et produit par des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 68,0 mg de sorbitol pour une dose de 150 mg.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 150 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est incolore à légèrement jaune et limpide à légèrement opalescente.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Skyrizi est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis.

Posologie

La dose recommandée est de 150 mg (soit deux injections de 75 mg) administrée en injection sous-cutanée à la semaine 0, à la semaine 4, puis toutes les 12 semaines.

Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines.

Oubli de dose

Si l'administration d'une dose a été oubliée, la dose doit être administrée dès que possible. L'administration doit ensuite reprendre selon le schéma habituel prévu.

Populations particulières

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2). Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées.

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique de Skyrizi. Ces affections ne sont généralement pas susceptibles d'avoir un impact significatif sur le profil pharmacocinétique des anticorps monoclonaux, aucune adaptation de la dose n'est jugée nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Skyrizi chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Il n'est pas justifié d'utiliser Skyrizi chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication du psoriasis en plaques modéré à sévère.

Patients en surpoids

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Skyrizi est administré par injection sous-cutanée. Pour chaque dose, les injections doivent être pratiquées dans des zones anatomiques différentes (telle que les cuisses ou l'abdomen) et jamais dans des zones où la peau est sensible, présente une ecchymose, un érythème, une induration ou des lésions psoriasiques. Seul un professionnel de santé ou un aidant peut administrer Skyrizi dans la partie supérieure externe du bras.

Les patients peuvent s'injecter eux-mêmes Skyrizi après avoir été formés à la technique d'injection sous-cutanée. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter le contenu de 2 seringues préremplies afin d'administrer la dose complète de 150 mg et de la nécessité de lire les « Instructions d'utilisation » figurant dans la notice avant l'administration.

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

Risankizumab peut augmenter le risque d'infection.

Chez les patients présentant une infection chronique, des antécédents d'infection récurrente, ou des facteurs de risque connus pour les infections, risankizumab doit être utilisé avec précaution. Le traitement par risankizumab ne doit pas être initié chez les patients avec une infection active cliniquement importante tant que l'infection n'est pas guérie ou convenablement traitée.

Les patients traités par risankizumab doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une infection aiguë ou chronique cliniquement importante. En cas de développement d'une infection de ce type ou d'absence de réponse au traitement standard de l'infection, le patient doit être étroitement surveillé et risankizumab ne doit pas être administré jusqu'à la guérison de l'infection.

Tuberculose

Un dépistage de la tuberculose (TB) doit être effectué préalablement à l'instauration du traitement par risankizumab. Les patients traités par risankizumab doivent être placés sous surveillance pour déceler des signes et symptômes de tuberculose active. Un traitement antituberculeux doit être envisagé avant de débiter le traitement par risankizumab chez les patients présentant des antécédents de tuberculose latente ou active et chez lesquels l'administration d'un traitement approprié ne peut être confirmée.

Vaccins

Avant l'initiation du traitement par risankizumab, l'administration de tous les vaccins nécessaires doit être envisagée conformément aux recommandations en vigueur en matière de vaccination. Si un patient a reçu un vaccin vivant (viral ou bactérien), il est recommandé d'attendre au moins 4 semaines avant de débiter le traitement par risankizumab. Les patients traités par risankizumab ne doivent pas recevoir de vaccins vivants pendant le traitement et au moins 21 semaines après l'arrêt du traitement (voir rubrique 5.2).

Hypersensibilité

En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité grave, l'administration du risankizumab doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 68,0 mg de sorbitol pour une dose de 150 mg. Les effets cumulés avec des produits contenant du sorbitol (ou du fructose) administrés de manière concomitante ainsi que l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doivent être pris en considération.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 150 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le risankizumab n'est pas supposé être métabolisé par les enzymes hépatiques ou éliminé par voie rénale. Aucune interaction médicamenteuse n'est attendue entre le risankizumab et les inhibiteurs, inducteurs ou substrats des enzymes de métabolisation des médicaments ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Traitement immunosuppresseur ou photothérapie concomitant(e)

La tolérance et l'efficacité du risankizumab en association avec les immunosuppresseurs, y compris les agents biologiques, ou la photothérapie, n'ont pas été évaluées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 21 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données (moins de 300 grossesses survenues) concernant l'utilisation du risankizumab chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du risankizumab pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le risankizumab est excrété dans le lait maternel. Les IgG humaines sont connues pour être excrétées dans le lait maternel durant les premiers jours qui suivent l'accouchement avant de diminuer pour atteindre de faibles concentrations peu après ; par conséquent, un risque pour le nourrisson allaité durant cette courte période ne peut être exclu. Une décision doit être prise d'interrompre le traitement, ou de s'abstenir de traiter par risankizumab, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par risankizumab pour la femme.

Fertilité

L'effet du risankizumab sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité.

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

Risankizumab 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 tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les infections des voies respiratoires supérieures, survenues chez 13 % des patients.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables du risankizumab observés lors des études cliniques (Tableau 1) sont répertoriés par classe de systèmes-organes selon la classification MedDRA et suivent la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1 : Liste des effets indésirables observés dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures ^a
	Fréquent	Dermatophytoses ^b
	Peu fréquent	Folliculite
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée ^c
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue ^d Réactions au site d'injection ^e
^a Inclus: infection de l'appareil respiratoire (virale, bactérienne ou non précisée), sinusite (notamment aiguë), rhinite, rhinopharyngite, pharyngite (notamment virale), angine ^b Inclus: pied d'athlète, eczéma marginé de Hebra, dermatophytose de la peau glabre, pityriasis versicolor, tinea manuum, onychomycose ^c Inclus: céphalée, céphalée de tension, céphalée d'origine sinusienne ^d Inclus: fatigue, asthénie ^e Inclus: au niveau du site d'injection : contusion, érythème, hématome, hémorragie, irritation, douleur, prurit, réaction, tuméfaction		

Description des effets indésirables sélectionnés

Infections

Sur l'ensemble du programme d'études cliniques dans le psoriasis incluant une exposition prolongée au risankizumab, le taux d'infections était de 75,5 évènements pour 100 patient-années. La majorité des cas étaient non graves et d'intensité faible à modérée et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par risankizumab. Le taux d'infections graves était de 1,7 évènements pour 100 patient-années (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec risankizumab. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test.

Chez les patients traités par risankizumab à la dose clinique recommandée pendant une période pouvant aller jusqu'à 52 semaines lors des essais cliniques dans le psoriasis, des anticorps anti-médicament et anticorps neutralisants développés sous traitement ont été détectés chez respectivement 24 % (263/1 079) et 14 % (150/1 079) des patients évalués.

Chez la plupart des patients, les anticorps anti-risankizumab (anticorps neutralisants inclus) n'ont pas été associés à des modifications de la réponse clinique ou de la tolérance. Parmi les quelques patients (approximativement 1% ; 7/1 000 à la semaine 16 et 6/598 à la semaine 52) avec des dosages d'anticorps élevés (>128), la réponse clinique semblait réduite. L'incidence des réactions au site d'injection était numériquement plus élevée dans le groupe positif aux anticorps anti-médicament comparé au groupe négatif aux anticorps anti-médicaments sur des périodes de traitement à court terme (à 16 semaines : 2,7% vs 1,3%) et à plus long terme (>52 semaines : 5,0% vs 3,3%). Toutes les réactions au site d'injection étaient faibles à modérées, aucune n'a été grave et aucune n'a conduit à l'arrêt du traitement par risankizumab.

Patients âgés

Les données de tolérance sont limitées chez les sujets âgés de plus de 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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet indésirable et d'initier immédiatement un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs d'interleukines ; code ATC : L04AC18

Mécanisme d'action

Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) qui se lie sélectivement et avec une forte affinité à la sous-unité p19 de la cytokine humaine interleukine-23 (IL-23) sans se lier à l'IL-12, ce qui inhibe l'interaction avec le complexe récepteur de l'IL-23. L'IL-23 est une cytokine impliquée dans les réponses immunitaires et inflammatoires. En empêchant la liaison de l'IL-23 à son récepteur, le risankizumab inhibe la voie de signalisation cellulaire de l'IL-23 et la libération des cytokines pro-inflammatoires.

Effets pharmacodynamiques

Lors d'une étude menée chez des patients atteints de psoriasis, l'expression des gènes associés à l'axe IL-23/IL-17 au niveau cutané a été diminuée suite à des doses uniques de risankizumab. Des réductions de l'épaisseur de l'épiderme, de l'infiltration des cellules inflammatoires et de l'expression des marqueurs de la pathologie psoriasique ont également été observées au niveau des lésions psoriasiques.

Efficacité clinique et tolérance

L'efficacité et la tolérance du risankizumab ont été évaluées chez 2 109 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère au cours de quatre études multicentriques randomisées en double aveugle (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMCHANCE et IMMVENT). Les patients inclus étaient âgés de 18 ans et plus et présentaient un psoriasis en plaques avec une surface corporelle atteinte (SCA) ≥ 10 %, un score sPGA (*Static Physician Global Assessment*) ≥ 3 dans l'évaluation globale du psoriasis (épaisseur/induration des plaques, érythèmes et desquamation) sur une échelle de sévérité de 0 à 4, un score PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 et étaient candidats à un traitement systémique ou à la photothérapie.

Globalement, les patients présentaient à l'inclusion un score PASI médian de 17,8, une SCA médiane de 20,0 % et un score DLQI de 13,0. Le score sPGA initial était sévère chez 19,3 % des patients et modéré chez 80,7% des patients. Au total, 9,8 % des patients de l'étude présentaient des antécédents de rhumatisme psoriasique diagnostiqué.

Sur l'ensemble des études, 30,9 % des patients étaient naïfs de tout traitement systémique (incluant traitements non biologiques et biologiques), 38,1 % avaient déjà reçu une photothérapie ou une puvathérapie, 48,3 % avaient déjà reçu un traitement systémique non-biologique, 42,1 % avaient déjà reçu un traitement biologique et 23,7 % avaient reçu au moins un agent anti-TNF alpha pour le traitement du psoriasis.

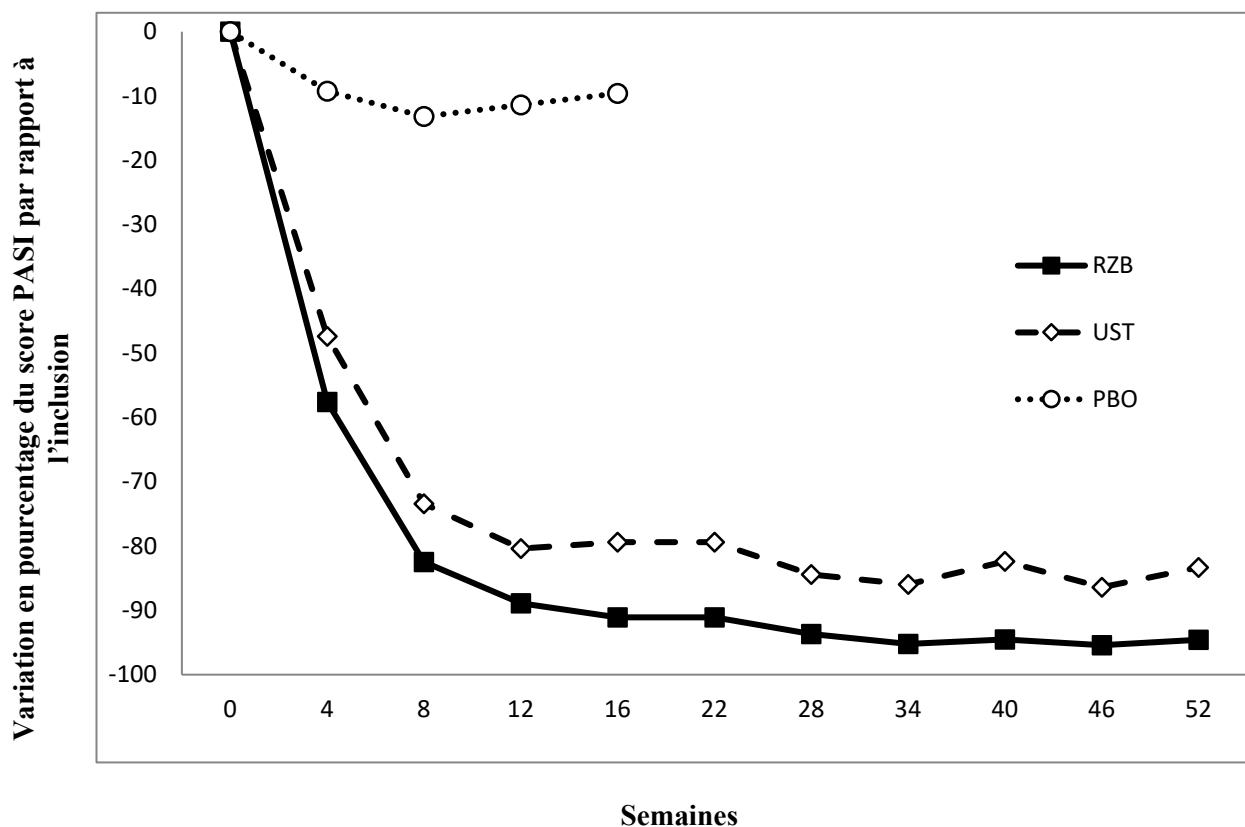
ULTIMMA-1 et ULTIMMA-2

Les études ULTIMMA-1 et ULTIMMA-2 ont inclus 997 patients (598 patients randomisés dans le groupe risankizumab 150 mg, 199 dans le groupe ustekinumab 45 mg ou 90 mg [en fonction du poids à l'inclusion] et 200 dans le groupe placebo). Les patients ont reçu le traitement à la semaine 0, à la semaine 4, puis toutes les 12 semaines. Dans ULTIMMA-1 et ULTIMMA-2, les deux co-critères principaux d'évaluation étaient la proportion de patients ayant obtenu 1) une réponse PASI 90 et 2) un score sPGA « blanchi » ou « minime » (sPGA 0 ou 1) à la semaine 16, *versus* placebo. Les résultats pour les co-critères principaux ainsi que pour les autres critères sont présentés dans le Tableau 2 et la Figure 1.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité et de qualité de vie des études ULTIMMA-1 and ULTIMMA-2 chez des adultes atteints de psoriasis en plaques

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	Risankizumab (N = 304) n (%)	Ustekinumab (N = 100) n (%)	Placebo (N = 102) n (%)	Risankizumab (N = 294) n (%)	Ustekinumab (N = 99) n (%)	Placebo (N = 98) n (%)
sPGA « blanchi » ou « minime » (0 ou 1)						
Semaine 16^a	267 (87,8)	63 (63,0)	8 (7,8)	246 (83,7)	61 (61,6)	5 (5,1)
Semaine 52	262 (86,2)	54 (54,0)	--	245 (83,3)	54 (54,5)	--
sPGA « blanchi » (0)						
Semaine 16	112 (36,8)	14 (14,0)	2 (2,0)	150 (51,0)	25 (25,3)	3 (3,1)
Semaine 52	175 (57,6)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
PASI 75						
Semaine 12	264 (86,8)	70 (70,0)	10 (9,8)	261 (88,8)	69 (69,7)	8 (8,2)
Semaine 52	279 (91,8)	70 (70,0)	--	269 (91,5)	76 (76,8)	--
PASI 90						
Semaine 16^a	229 (75,3)	42 (42,0)	5 (4,9)	220 (74,8)	47 (47,5)	2 (2,0)
Semaine 52	249 (81,9)	44 (44,0)	--	237 (80,6)	50 (50,5)	--
PASI 100						
Semaine 16	109 (35,9)	12 (12,0)	0 (0,0)	149 (50,7)	24 (24,2)	2 (2,0)
Semaine 52	171 (56,3)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
DLQI 0 ou 1^b						
Semaine 16	200 (65,8)	43 (43,0)	8 (7,8)	196 (66,7)	46 (46,5)	4 (4,1)
Semaine 52	229 (75,3)	47 (47,0)	-	208 (70,7)	44 (44,4)	-
PSS 0 (sans symptômes)^c						
Semaine 16	89 (29,3)	15 (15,0)	2 (2,0)	92 (31,3)	15 (15,2)	0 (0,0)
Semaine 52	173 (56,9)	30 (30,0)	-	160 (54,4)	30 (30,3)	-
Toutes les comparaisons de risankizumab <i>versus</i> ustekinumab et placebo ont obtenu une valeur p < 0,001, excepté pour le score PASI 75 à la semaine 52 dans ULTIMMA-2 avec une valeur p = 0,001.						
^a Co-critères principaux d'évaluation <i>versus</i> placebo						
^b Pas d'impact sur la qualité de vie liée à la santé						
^c Echelle des symptômes du psoriasis (PSS), 0 signifiant l'absence des symptômes de douleur, démangeaison, rougeur et brûlure au cours des dernières 24h.						

Figure 1 : Variation moyenne en pourcentage du score PASI au cours du temps par rapport à l'inclusion dans ULTIMMA-1 et ULTIMMA-2



RZB : risankizumab
 UST : ustekinumab
 PBO : placebo
 p<0,001 à chaque point de mesure

La prise en compte de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, du poids corporel ≤ 130 kg, du score PASI à l'inclusion, d'un rhumatisme psoriasique concomitant, de traitements systémiques non biologiques antérieurs, de traitements biologiques antérieurs et de précédents échecs à une biothérapie n'a pas mis en évidence de différence dans la réponse à risankizumab selon les sous-groupes considérés.

Des améliorations du psoriasis ont été constatées, notamment au niveau du cuir chevelu, des ongles, de la paume de la main et de la plante des pieds à la semaine 16 et à la semaine 52 chez les patients traités par risankizumab.

Tableau 3 : Variations moyennes des scores NAPSI, PPASI, et PSSI par rapport à l'inclusion

	ULTIMMA-1		ULTIMMA-2		IMMHANCE	
	Risankizumab	Placebo	Risankizumab	Placebo	Risankizumab	Placebo
NAPSI: Variation à la semaine 16 (SE)	N=178; -9,0 (1,17)	N=56; 2,1 (1,86) ***	N=177; -7,5 (1,03)	N=49; 3,0 (1,76) ***	N=235; -7,5 (0,89)	N=58; 2,5 (1,70) ***
PPASI: Variation à la semaine 16 (SE)	N=95; -5,93 (0,324)	N=34; -3,17 (0,445) ***	N=86; -7,24 (0,558)	N=23; -3,74 (1,025) **	N=113; -7,39 (0,654)	N=26; -0,27 (1,339) ***
PSSI: Variation à la semaine 16 (SE)	N=267; -17,6 (0,47)	N=92; -2,9 (0,69) ***	N=252; -18,4 (0,52)	N=83; -4,6 (0,82) ***	N=357; -20,1 (0,40)	N=88; -5,5 (0,77) ***
NAPSI: Variation à la semaine 52 (SE)	N=178; -15,7 (0,94)	-	N=183; -16,7 (0,85)	-	-	-
PPASI: Variation à la semaine 52 (SE)	N=95; -6,16 (0,296)	-	N=89; -8,35 (0,274)	-	-	-
PSSI: Variation à la semaine 52 (SE)	N=269; -17,9 (0,34)	-	N=259; -18,8 (0,24)	-	-	-
Index de sévérité du psoriasis de l'ongle (NAPSI), Index de sévérité du psoriasis palmo-plantaire (PPASI), Index de sévérité du psoriasis du cuir chevelu (PSSI), et erreur standard (SE) ** P < 0,01 pour la comparaison avec risankizumab *** P < 0,001 pour la comparaison avec risankizumab						

L'anxiété et la dépression mesurées à l'aide de l'échelle HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) se sont améliorées dans le groupe risankizumab par rapport au placebo à la semaine 16.

Maintien de la réponse

Dans une analyse combinée des patients recevant risankizumab dans ULTIMMA-1 et ULTIMMA-2 concernant les répondeurs PASI 100 à la semaine 16, 79,8 % (206/258) des patients ayant poursuivi le traitement par risankizumab ont maintenu la réponse à la semaine 52. Concernant les répondeurs PASI 90 à la semaine 16, 88,4 % (398/450) d'entre eux ont maintenu la réponse à la semaine 52.

Le profil de tolérance du risankizumab jusqu'à 77 semaines d'exposition était similaire à celui observé à 16 semaines.

IMMHANCE

L'étude IMMHANCE a inclus 507 patients (407 patients randomisés dans le groupe risankizumab 150 mg et 100 dans le groupe placebo). Les patients ont reçu le traitement à la semaine 0, à la semaine 4, puis toutes les 12 semaines. Les patients ayant été initialement randomisés dans le groupe

risankizumab et ayant obtenu une réponse sPGA « blanchi » ou « minime » à la semaine 28 ont été de nouveau randomisés pour recevoir risankizumab toutes les 12 semaines ou pour arrêter le traitement.

A la semaine 16, risankizumab s'est montré supérieur au placebo sur les deux co-critères principaux d'évaluation, à savoir un score sPGA « blanchi » ou « minime » (83,5 % dans le groupe risankizumab vs 7,0 % dans le groupe placebo) et un score PASI 90 (73,2 % dans le groupe risankizumab vs 2,0 % dans le groupe placebo).

Sur les 31 patients de l'étude IMMSTANCE atteints d'une tuberculose (TB) latente et n'ayant pas reçu de traitement prophylactique durant l'étude, aucun n'a développé de TB active au cours de la période de suivi d'une durée moyenne de 55 semaines sous risankizumab.

Parmi les patients ayant obtenu un score sPGA « blanchi » ou « minime » à la semaine 28 dans IMMSTANCE, 81,1 % (90/111) des patients re-randomisés pour poursuivre le traitement par risankizumab ont maintenu cette réponse à la semaine 104 contre 7,1 % (16/225) de ceux re-randomisés pour arrêter le traitement par risankizumab. Parmi ces patients, 63,1% (70/111) des patients re-randomisés pour poursuivre le traitement par risankizumab ont obtenu un score PGA « blanchi » à la semaine 104 comparé à 2,2% (5/225) de ceux re-randomisés pour arrêter le traitement par risankizumab.

IMMVENT

L'étude IMMVENT a inclus 605 patients (301 patients randomisés dans le groupe risankizumab et 304 dans le groupe adalimumab). Les patients randomisés dans le groupe risankizumab ont reçu 150 mg du traitement à la semaine 0, à la semaine 4, puis toutes les 12 semaines. Les patients randomisés dans le groupe adalimumab ont reçu 80 mg à la semaine 0, 40 mg à la semaine 1, puis 40 mg une semaine sur deux jusqu'à la semaine 15. À partir de la semaine 16, les patients sous adalimumab ont poursuivi ou changé de traitement selon la réponse obtenue :

- réponse < PASI 50 : passage au traitement par risankizumab
- réponse PASI 50 à < PASI 90 : re-randomisation pour poursuivre l'adalimumab ou passer à risankizumab
- réponse PASI 90 : poursuite du traitement par adalimumab

Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité et de qualité de vie à la semaine 16 chez des adultes atteints de psoriasis en plaques dans l'étude IMMVENT

	Risankizumab (N = 301) n (%)	Adalimumab (N = 304) n (%)
sPGA « blanchi » ou « minime »^a	252 (83,7)	183 (60,2)
PASI 75	273 (90,7)	218 (71,7)
PASI 90^a	218 (72,4)	144 (47,4)
PASI 100	120 (39,9)	70 (23,0)
DLQI 0 ou 1^b	198 (65,8)	148 (48,7)
Toutes les comparaisons ont obtenu une valeur p < 0,001		
^a Co-critères principaux d'évaluation		
^b Pas d'impact sur la qualité de vie liée à la santé		

Chez les patients sous adalimumab ayant obtenu un score PASI 50 à < PASI 90 à la semaine 16 et ayant été re-randomisés, les écarts entre les taux des réponses PASI 90 pour ceux passant à risankizumab et ceux poursuivant l'adalimumab ont été observés 4 semaines après la re-randomisation (respectivement 49,1 % vs 26,8 %).

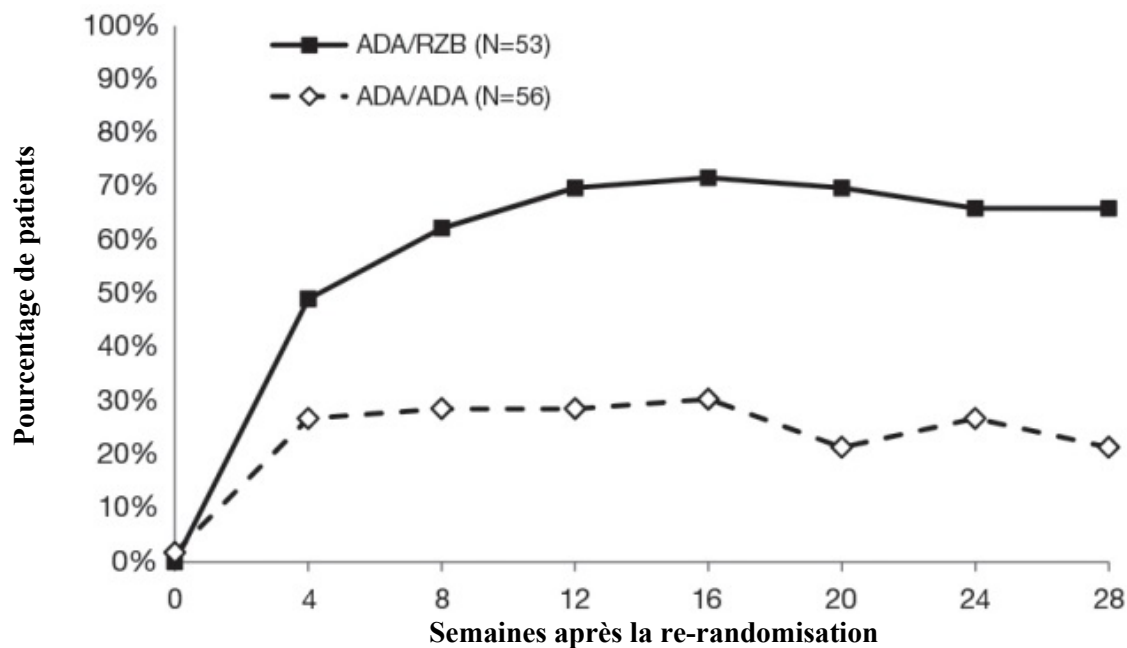
Les résultats à 28 semaines après re-randomisation sont présentés dans le tableau 5 et la figure 2.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité à 28 semaines après re-randomisation dans IMMVENT

	Relais par Risankizumab (N=53) n (%)	Poursuite avec Adalimumab (N=56) n (%)
PASI 90	35 (66,0)	12 (21,4)
PASI 100	21 (39,6)	4 (7,1)

p < 0,001 pour toutes les comparaisons

Figure 2 : Évolution au cours du temps du pourcentage d'atteinte du PASI 90 après re-randomisation dans IMMVENT



ADA/ADA : Patients randomisés dans le groupe adalimumab et poursuivant le traitement par adalimumab

ADA/RZB : Patients randomisés dans le groupe adalimumab et passant au traitement par risankizumab

p < 0,05 à la semaine 4, puis p < 0,001 à chaque point de mesure à partir de la semaine 8

Chez les 270 patients passés de l'adalimumab à risankizumab sans sevrage thérapeutique (*washout*), le profil de tolérance du risankizumab s'est avéré similaire à celui observé chez les patients ayant débuté le traitement par risankizumab après une période de sevrage thérapeutique de tous traitements systémiques antérieurs.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études portant sur risankizumab au sein d'un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du psoriasis en plaques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le profil pharmacocinétique du risankizumab s'est avéré linéaire avec une augmentation de l'exposition proportionnelle à la dose pour des intervalles de dose allant de 18 mg à 300 mg et de 0,25 mg/kg à 1 mg/kg en administration sous-cutanée, et de 200 mg à 1 200 mg et 0,01 mg/kg à 5 mg/kg en administration intraveineuse.

Après administration du risankizumab en sous-cutané, les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes en 3 à 14 jours avec une biodisponibilité absolue estimée à 89 %. Lors de l'administration d'une dose de 150 mg à la semaine 0, à la semaine 4, puis toutes les 12 semaines, les concentrations plasmatiques maximale et minimale estimées à l'état d'équilibre ont été respectivement de 12 µg/ml et 2 µg/ml.

Distribution

La valeur moyenne (\pm écart-type) du volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ec}) du risankizumab était de 11,4 (\pm 2,7) L dans les études de phase III menées chez des patients atteints de psoriasis, ce qui montre que la distribution du risankizumab est essentiellement confinée aux espaces interstitiels et vasculaires.

Biotransformation

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques IgG sont généralement dégradés en petits peptides et acides aminés par des voies cataboliques au même titre que les IgG endogènes. Il n'est pas attendu que le risankizumab soit métabolisé par les enzymes du cytochrome CYP450.

Élimination

La clairance (CL) systémique moyenne (\pm écart-type) du risankizumab était de 0,3 L/jour (\pm 0,1) dans les études de phase III menées chez des patients atteints de psoriasis. La demi-vie d'élimination terminale moyenne du risankizumab a varié de 28 à 29 jours dans les études de phase III menées chez des patients atteints de psoriasis.

En tant qu'anticorps monoclonal IgG1, le risankizumab ne devrait pas faire l'objet d'une filtration glomérulaire rénale ni d'une excrétion sous forme inchangée dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

Le profil pharmacocinétique du risankizumab s'est avéré linéaire avec des augmentations approximativement dose-proportionnelles en matière d'exposition systémique (C_{max} et ASC) dans les intervalles de dose évalués, à savoir 18 à 300 mg ou 0,25 à 1 mg/kg en administration sous-cutanée, chez des sujets sains ou atteints de psoriasis.

Interactions médicamenteuses

Une étude d'interactions médicamenteuses a été menée chez des patients atteints de psoriasis en plaques pour évaluer l'effet de l'administration répétée du risankizumab sur la pharmacocinétique de substrats-tests sensibles au cytochrome P450 (CYP). Après administration du traitement par risankizumab, les expositions à la caféine (substrat du CYP1A2), à la warfarine (substrat du CYP2C9), à l'oméprazole (substrat du CYP2C19), au métoprolol (substrat du CYP2D6) et au midazolam (substrat du CYP3A) étaient comparables aux valeurs observées avant le traitement par risankizumab, ce qui indique l'absence d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec ces enzymes.

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'exposition au risankizumab n'était pas altérée par les traitements concomitants (metformine, atorvastatine, lisinopril, amlodipine, ibuprofène, acétylsalicylate et lévothyroxine) utilisés par certains patients atteints de psoriasis en plaques et inclus dans les études cliniques.

Populations particulières

Patients pédiatriques

La pharmacocinétique du risankizumab n'a pas été établie chez les patients pédiatriques.

Patients âgés

Sur l'effectif de 2 234 patients atteints de psoriasis en plaques et exposés à risankizumab, 243 étaient âgés de ≥ 65 ans et 24 de ≥ 75 ans. Dans l'ensemble, il n'y a pas de différence observée dans l'exposition au risankizumab entre les patients âgés et les patients plus jeunes qui recevaient risankizumab.

Insuffisants rénaux ou hépatiques

Aucune étude spécifique n'a été menée pour déterminer l'effet de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du risankizumab. Selon les analyses pharmacocinétiques de population, les taux de créatinine sérique, la clairance de la créatinine et les marqueurs de la fonction hépatique (ALAT/ASAT/bilirubine) n'ont pas eu d'effet significatif sur la clairance du risankizumab chez les patients atteints de psoriasis.

En tant qu'anticorps monoclonal IgG1, le risankizumab est essentiellement éliminé par catabolisme intracellulaire et ne devrait pas être métabolisé par les enzymes hépatiques du cytochrome P450 ni éliminé par voie rénale.

Poids corporel

La clairance du risankizumab ainsi que son volume de distribution augmentent avec l'augmentation du poids corporel ce qui peut induire une efficacité réduite chez les patients avec un poids corporel élevé (>130 kg). Cependant, cette observation est basée sur un nombre limité de sujets. Il n'y a actuellement pas d'adaptation posologique recommandée en fonction du poids corporel.

Sexe et origine ethnique

La clairance du risankizumab n'était pas significativement influencée par le sexe ou l'origine ethnique chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques. Lors d'une étude de pharmacocinétique clinique, aucune différence cliniquement significative de l'exposition au risankizumab n'a été observée chez les patients chinois ou japonais, comparativement aux patients caucasiens.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicité en administration répétée, notamment des évaluations pharmacologiques de la tolérance et une étude de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement chez les singes cynomolgus à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/semaine (induisant des expositions d'environ 70 fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme [DRMH]), n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de mutagenèse ou de cancérogénèse n'a été réalisée avec le risankizumab. Au cours d'une étude de toxicologie chronique de 26 semaines chez les singes cynomolgus à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/semaine (soit environ 70 fois l'exposition clinique à la DMRH), aucune lésion pré-néoplasique ou néoplasique, ni aucun effet indésirable immunotoxique ou de nature cardiovasculaire n'a été observé.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Succinate disodique hexahydraté
Acide succinique
Sorbitol
Polysorbate 20
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

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie en verre munie d'une aiguille fixe et d'un protège aiguille, intégrés dans un système automatique de protection de l'aiguille. Chaque seringue préremplie contient 75 mg de risankizumab dans 0,83 ml.

Skyrizi est disponible en boîte de 2 seringues préremplies et 2 compresses d'alcool.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant l'injection, les patients peuvent sortir la boîte du réfrigérateur et la laisser revenir à température ambiante à l'abri de la lumière directe du soleil (pendant 15 à 30 minutes) sans retirer les seringues préremplies de la boîte.

Avant toute utilisation, un examen visuel de chaque seringue préremplie est recommandé. La solution doit être incolore à légèrement jaune et limpide à légèrement opalescente. Elle peut contenir quelques particules de produit, translucides à blanches. Skyrizi ne doit pas être utilisé si la solution est trouble ou décolorée ou si elle contient de grosses particules.

Le contenu de deux seringues préremplies doit être injecté afin d'administrer une dose complète de 150 mg. Les instructions complètes d'utilisation sont fournies dans la notice.

Chaque seringue préremplie est à usage unique exclusivement.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne