RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SKYRIZI® 150 mg, solution injectable en stylo prérempli. Boite de 1 stylo prérempli.
SKYRIZI® 150 mg, solution injectable en seringue préremplie. Boite de 1 seringue préremplie.

2. COMPOSITION

Skyrizi 150 mg, solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 150 mg de risankizumab dans 1 mL de solution.

Skyrizi 150 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 150 mg de risankizumab dans 1 mL de solution.

Composant	Quantité (mg/stylo)
Risankizumab	150

Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) produit par des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Liste des excipients :

Acétate de sodium trihydraté

Acide acétique

Tréhalose dihydraté

Polysorbate 20

Eau pour préparations injectables

Excipients à effet notoire *:*

Ce médicament contient 0,2 mg de polysorbate 20 par dose de 150 mg.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Solution injectable

Skyrizi 150 mg solution injectable **en stylo prérempli** et en seringue préremplie, Boite de 1

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

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Psoriasis en plaques

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

Rhumatisme psoriasique

Skyrizi, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD).

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 Skyrizi est indiqué.

Posologie

La dose recommandée est de 150 mg administré en injection sous-cutanée à la semaine 0, à la semaine 4, puis toutes les 12 semaines (soit sous la forme de deux injections de 75 mg en seringues préremplies ou d'une injection de 150 mg **en un stylo prérempli** ou seringue préremplie).

Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients atteints de psoriasis en plaques 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

Personnes âgées

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 du risankizumab. 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 du risankizumab chez les enfants et adolescents âgés de 5 à moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du risankizumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication du psoriasis en plaques modéré à sévère ou chez les enfants âgés de moins de 5 ans dans l'indication du rhumatisme psoriasique.

Patients en surpoids

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

Mode d'administration

Skyrizi est administré par injection sous-cutanée.

L'injection doit être administrée dans la cuisse ou l'abdomen. Les patients ne doivent pas s'injecter dans des zones où la peau est sensible, présente une ecchymose, un érythème, une induration ou des lésions psoriasiques.

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 de lire les « Instructions d'utilisation » figurant dans la notice avant l'administration.

Seul un professionnel de santé ou un aidant peut administrer Skyrizi dans la partie supérieure externe du bras.

Skyrizi 75 mg, solution injectable en seringue préremplie

Le contenu des deux seringues préremplies doit être injecté afin d'administrer la dose complète de 150 mg. Les deux injections doivent être pratiquées dans des zones anatomiques différentes.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2.

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 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 d'infections, le risankizumab doit être utilisé avec précaution. Le traitement par risankizumab ne doit pas être initié chez les patients présentant une infection active cliniquement importante tant que l'infection n'est pas guérie ou correctement 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 le 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 afin de rechercher les signes et symptômes de tuberculose active. Un traitement antituberculeux doit être envisagé avant le début du 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 commencer 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

Des réactions d'hypersensibilité graves, incluant l'anaphylaxie, ont été rapportées avec l'utilisation du risankizumab (voir rubrique 4.8). 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

Polysorbate

Ce médicament contient 0,2 mg de polysorbate 20 par dose de 150 mg. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par **stylo prérempli** ou seringue préremplie, 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 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 une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 21 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du risankizumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence 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, l'excrétion diminuant jusqu'à 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 / de s'abstenir de traiter par le 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 effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité.

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

Le 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 (13,0 % dans le psoriasis).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables du risankizumab observés lors des études cliniques (Tableau 1) sont répertoriés par classe de systèmes d'organes MedDRA 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). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 : Liste des effets indésirables

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 Eruption cutanée Eczéma
	Peu fréquent	Urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue[d] Réactions au site d'injection[e]
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions anaphylactiques

[a] *Inclut : infection de l'appareil respiratoire (virale, bactérienne ou non précisée), sinusite (notamment aiguë), rhinite, rhinopharyngite, pharyngite (notamment virale), angine, laryngite, trachéite.*

[b] *Inclut : pied d'athlète, eczéma marginé de Hebra, dermatophytose de la peau glabre, pityriasis versicolor, tinea manuum, onychomycose, infection cutanée fongique.*

[c] *Inclut : céphalée, céphalée de tension, céphalée d'origine sinusienne.*

[d] *Inclut : fatigue, asthénie.*

[e] *Inclut : au niveau du site d'injection : contusion, érythème, hématome, hémorragie, irritation, douleur, prurit, réaction, tuméfaction, induration, éruption cutanée.*

Description des effets indésirables sélectionnés

Infections

Le taux d'infections était de 75,5 évènements pour 100 patients-année pour les études cliniques dans le psoriasis et de 43,0 évènements pour 100 patients-année pour les études cliniques dans le rhumatisme psoriasique, incluant une exposition prolongée au risankizumab. La majorité des cas étaient non graves et d'intensité légère à modérée et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par risankizumab. Le taux d'infections graves était de 1,7 évènement pour 100 patients-année

pour les études cliniques dans le psoriasis et 2,6 évènements pour 100 patients-année pour les études cliniques dans le rhumatisme psoriasique (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

Chez les patients traités par risankizumab à la dose clinique recommandée pendant une période pouvant aller jusqu'à 52 semaines lors des études 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 les patients exposés à un traitement de longue durée par le risankizumab (jusqu'à 204 semaines dans l'étude d'extension), le profil d'immunogénicité observé était similaire à celui des 52 premières semaines de traitement.

Chez la plupart des patients atteints de psoriasis, 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) ayant des titres 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 pour les anticorps anti-médicament comparé au groupe négatif pour les 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 d'intensité légère à modérée, aucune n'a été grave et aucune n'a conduit à l'arrêt du traitement par risankizumab.

Chez les patients traités par risankizumab à la dose clinique recommandée pendant une période pouvant aller jusqu'à 28 semaines lors des études cliniques dans le rhumatisme psoriasique, des anticorps anti-médicament et des anticorps neutralisants ont été détectés chez respectivement 12,1 % (79/652) et 0 % (0/652) des patients étudiés. Les anticorps anti-risankizumab n'ont pas été associés à des modifications de la réponse clinique ou de la tolérance dans le rhumatisme psoriasique.

Rhumatisme psoriasique

Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par risankizumab était similaire à celui observé chez les patients atteints de psoriasis en plaques.

Personnes âgées

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 au service de pharmacovigilance Maphar : tel : +212 522 34 79 14 fax : +212 522 34 79 84 e-mail :

pharmacovigilance.maphar@maphar.ma ou via le système national de déclaration : Agence Marocaine du Médicament et des Produits de santé (AMMPS) - Site internet : https://ammps.gov.ma/

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.

Lors d'une étude menée chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique, une réduction statistiquement et cliniquement significative par rapport à l'inclusion a été observée à la semaine 24 pour les biomarqueurs associés à l'IL-23 et l'IL-17, notamment l'IL-17A, l'IL-17F et l'IL-22 plasmatiques, à la suite d'un traitement par risankizumab 150 mg par voie sous-cutanée à la semaine 0, à la semaine 4, puis toutes les 12 semaines.

Efficacité clinique et tolérance

Psoriasis en plaques

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, IMMHANCE 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. Les patients ayant terminé ces études et d'autres études de phase 2/3 ont eu la possibilité de participer à une étude d'extension en ouvert, l'étude LIMMITLESS.

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 dans les études ULTIMMA-1 et 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)	--

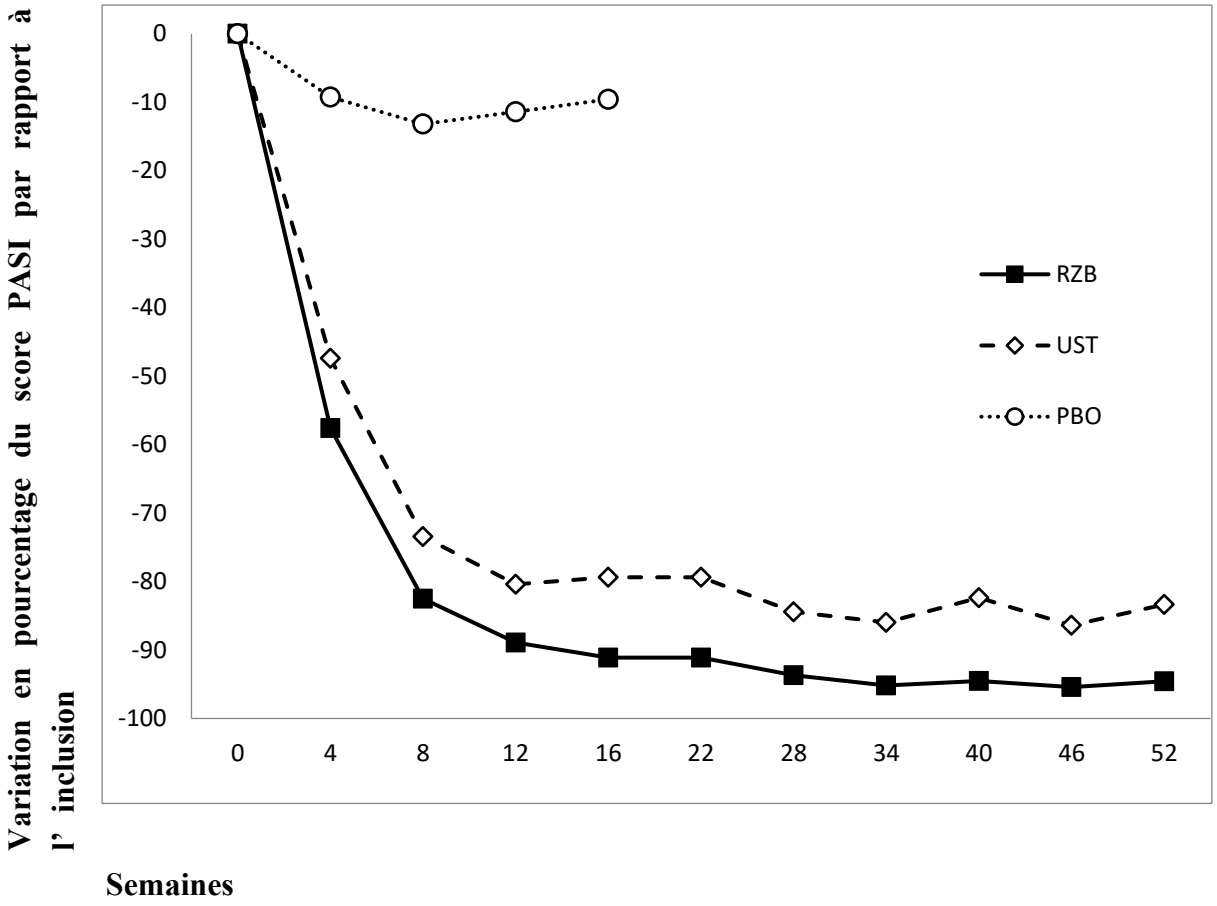
Toutes les comparaisons du risankizumab versus ustekinumab et placebo ont obtenu une valeur p < 0,001, excepté pour le score PASI 75 à la semaine 52 dans ULTIMMA-2 avec une valeur p = 0,001.

[a] *Co-critères principaux d'évaluation versus placebo.*

[b] *Pas d'impact sur la qualité de vie liée à la santé.*

[c] *Échelle des symptômes du psoriasis (PSS), 0 signifiant l'absence des symptômes de douleur, démangeaisons, 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 d'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 (ES)	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 (ES)	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 (ES)	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 (ES)	N = 178 ; -15,7 (0,94)	-	N = 183 ; -16,7 (0,85)	-	-	-
PPASI : variation à la semaine 52 (ES)	N = 95 ; -6,16 (0,296)	-	N = 89 ; -8,35 (0,274)	-	-	-
PSSI : variation à la semaine 52 (ES)	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 (ES).

*** P < 0,01 pour la comparaison avec le risankizumab.*

**** P < 0,001 pour la comparaison avec le 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 groupe placebo à la semaine 16.

Maintien de la réponse

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

Dans LIMMITLESS, les taux de réponse chez les patients qui ont terminé ULTIMMA-1 et ULTIMMA-2 et qui ont poursuivi le traitement par risankizumab se sont maintenus jusqu'à la semaine 160, avec 88% (460/525) ayant atteint un PASI 90 et 88% (462/525) ayant atteint une réponse sPGA blanchi ou presque blanchi.

Pour les patients initialement traités par ustekinumab puis passés sous risankizumab à partir de la semaine 52, les scores PASI 90 et la réponse sPGA blanchi ou presque blanchi ont augmenté de la semaine 52 à la semaine 76 et se sont ensuite maintenus jusqu'à la semaine 160.

Le profil de tolérance du risankizumab avec plus de 5 ans 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 le risankizumab toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 88 (avec un suivi de 16 semaines après l'administration de la dernière dose de risankizumab) ou pour arrêter le traitement.

À la semaine 16, le 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 IMMHANCE 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 IMMHANCE, cette réponse était maintenue à la semaine 104 chez 81,1 % (90/111) des patients re-randomisés pour poursuivre le traitement par risankizumab comparé à 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.

Parmi les patients ayant obtenu un score sPGA « blanchi » ou « minime » à la semaine 28 et dont le score est revenu à un niveau « modéré » ou « sévère » suite à l'arrêt du traitement par risankizumab, 83,7 % (128/153) ont de nouveau obtenu un score sPGA « blanchi » ou « minime » après 16 semaines de retraitement. Une perte du score sPGA « blanchi » ou « minime » était observée dès 12 semaines après un oubli de dose. Parmi les patients re-randomisés pour arrêter le traitement, 80,9 % (182/225) ont rechuté, et le délai médian de rechute était de 295 jours. Aucune caractéristique permettant de prédire le délai jusqu'à la perte de réponse ou la propension à présenter de nouveau une réponse n'a été identifiée au niveau individuel.

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.*		

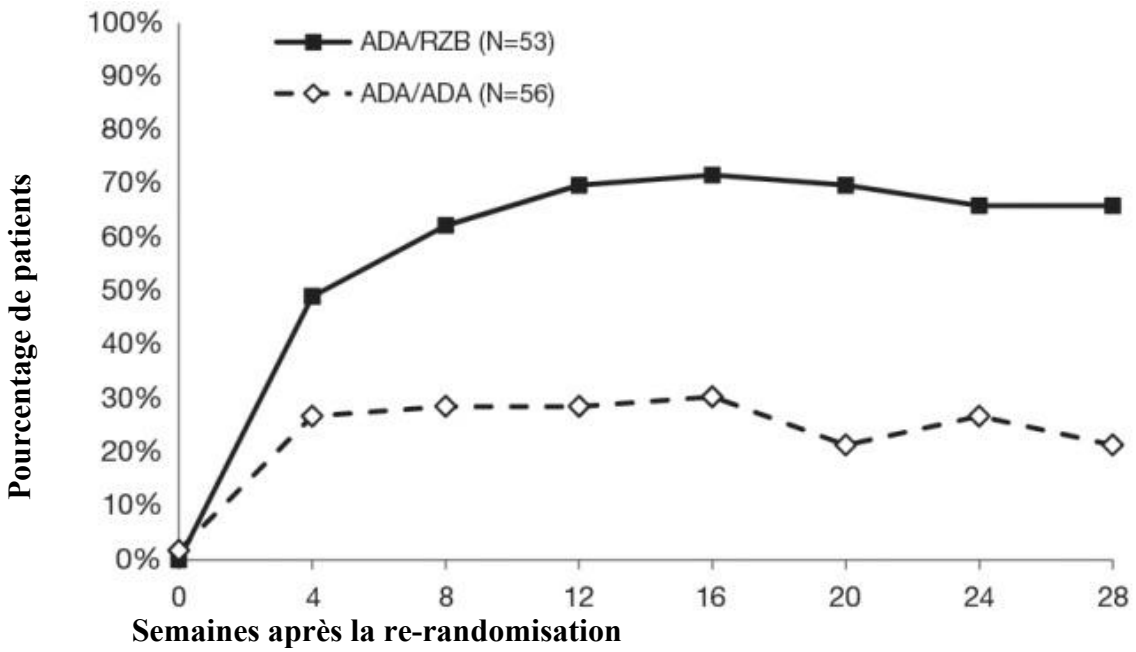
Chez les patients sous adalimumab ayant obtenu un score PASI 50 à < PASI 90 à la semaine 16 et ayant été re-randomisés, les écarts entre les taux des réponses PASI 90 pour ceux passant au risankizumab et ceux poursuivant l'adalimumab ont été observés 4 semaines après la re-randomisation (respectivement 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 score 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 temps d'évaluation à partir de la semaine 8.

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

Psoriasis en plaques touchant le cuir chevelu ou la région génitale

L'efficacité et la tolérance du risankizumab ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo (UNLIMMITED) menée chez des patients âgés de 18 ans et plus présentant un psoriasis du cuir chevelu modéré à sévère (UNLIMMITED-S), défini par un score PSSI (*Psoriasis Scalp Severity Index*) ≥ 12 et un score d'évaluation globale du cuir chevelu par l'investigateur (*scalp Investigator Global Assessment* – scalp-IGA) ≥ 3 avec ≥ 30 % du cuir chevelu atteint, ou un psoriasis génital modéré à sévère (UNLIMMITED-G), défini par un score sPGA-G (*static Physician's Global Assessment of Genitali*a) ≥ 3 à l'inclusion. Tous les patients présentaient une surface corporelle atteinte (SCA) ≥ 1 % et un score sPGA ≥ 3 lors de l'inclusion.

Dans l'étude UNLIMMITED, les patients ont été randomisés pour recevoir 150 mg de risankizumab ou du placebo par voie sous cutanée à la semaine 0 et 4. A partir de la semaine

16, tous les patients ont reçu 150 mg de risankizumab toutes les 12 semaines jusqu'à la dernière dose à la semaine 40.

Cuir chevelu (UNLIMMITED-S)

105 patients ont été inclus dans l'étude UNLIMMITED-S. À l'inclusion, la surface corporelle atteinte était ≥ 10 % chez 61,9 % des patients et < 10 % chez 38,1% des patients. La SCA moyenne à l'inclusion était de 16,8 %. A l'inclusion, 76,2% des patients avaient un sPGA = 3 et 23,8% avaient un sPGA = 4.

A l'inclusion, 54,3 % des patients étaient naïfs de tout traitement systémique (incluant traitements non biologiques et biologiques), aucun patient n'avait reçu une photothérapie, 15,2 % avaient déjà reçu un traitement systémique non biologique et 37,1 % avaient déjà reçu un traitement biologique.

Les résultats pour le critère principal et pour les principaux critères secondaires sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6. Résultats d'efficacité à la semaine 16 dans l'étude UNLIMMITED-S chez des adultes présentant un psoriasis du cuir chevelu

Critère d'évaluation	**Risankizumab (N = 51) n (%)**	**Placebo (N = 54) n (%)**	**Différence entre les traitements(IC à 95 %)**
scalp-IGA « blanchi » ou « minime » (0 ou 1) [a]	31 (60,8)	7 (13,0)	47,0 [31,2 ; 62,8]
PSSI 75[b]	38 (74,5)	12 (22,2)	52,9 [37,5 ; 68,3]
PSSI 90[c]	27 (52,9)	7 (13,0)	39,8 [24,4 ; 55,2]
PSS 100[d]	23 (45,1)	7 (13,0)	31,2 [15,4 ; 46,9]
Variation moyenne du score PSS par rapport à l'inclusion	N = 44 -6,0	N=49 -1,0	-5,0 [-6,6 ; -3,3]

Toutes les comparaisons ont obtenu une valeur p < 0,001 ; différence entre les traitements ajustée (IC à 95 %).
[a] Critère d'évaluation principal.
[b] Obtention d'une amélioration ≥ 75 % du score PSSI par rapport à l'inclusion.
[c] Obtention d'une amélioration ≥ 90 % du score PSSI par rapport à l'inclusion.
[d] Obtention d'une amélioration de 100 % du score PSSI par rapport à l'inclusion.

À la semaine 16, le pourcentage de patients ayant obtenu un score scalp-IGA de 0 était plus élevé dans le groupe traité par risankizumab que dans le groupe recevant le placebo (41,2 % *vs* 11,1 % respectivement).

À la semaine 16, le pourcentage de patients présentant une réponse, définie comme l'obtention d'une amélioration (réduction) ≥ 4 points sur l'échelle numérique (EN) d'évaluation du prurit du cuir chevelu chez les patients qui avaient un score ≥ 4 à l'inclusion, était plus élevé dans le groupe traité par risankizumab que dans le groupe recevant le placebo (50,0 % *vs* 11,1 % respectivement).

Un pourcentage plus élevé de patients traités par risankizumab que de patients recevant le placebo avaient obtenu à la semaine 16 un score DLQI de 0 ou 1 (pas de retentissement sur la qualité de vie liée à la santé), 47,1 % *versus* 11,1 % respectivement.

Région génitale (UNLIMMITED-G)

109 patients ont été inclus dans l'étude UNLIMMITED-G. À l'inclusion, la surface corporelle atteinte était ≥ 10 % chez 63,3 % des patients et < 10 % chez 36,7 %. La SCA moyenne à l'inclusion était de 17,2 %. A l'inclusion, 80,7% des patients avaient un sPGA = 3 et 19,3% avait un sPGA = 4.

A l'inclusion, 61,5 % des patients étaient naïfs de tout traitement systémique (incluant traitements non biologiques et biologiques), 2,8 % des patients avaient déjà reçu une photothérapie, 16,5 % avaient déjà reçu un traitement systémique non biologique et 25,7 % avaient déjà reçu un traitement biologique.

Les résultats pour le critère principal et pour tous les critères secondaires sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7. Résultats d'efficacité à la semaine 16 dans l'étude UNLIMMITED-G chez des adultes présentant un psoriasis génital

Critère d'évaluation	**Risankizumab (N = 55) n (%)**	**Placebo (N = 54) n (%)**	**Différence entre les traitements (IC à 95 %)**
sPGA-G « blanchi » ou « minime » (0 ou 1) [a]	38 (69,1)	7 (13,0)	57,0 [42,3 ; 71,7]
sPGA-G « blanchi » (0)	28 (50,9)	3 (5,6)	46,7 [32,6 ; 60,8]
DLQI 0 ou 1[b]	33 (60,0)	2 (3,7)	56,5 [43,0 ; 70,0]
Réduction ≥ 4 points par rapport à l'inclusion du score de l'échelle GPI-NRS[c]	N=41 20 (48,8)	N=45 3 (6,7)	43,0 [26,6 ; 59,3]
Score de 0 (jamais) ou 1 (rarement) pour l'item 2 du questionnaire GenPs-SFQ[d,e]	N=31 22 (71,0)	N=32 7 (21,9)	46,1 [26,7 ; 65,6]

Toutes les comparaisons ont obtenu une valeur p < 0,001 ; différence entre les traitements ajustée (IC à 95 %).

[a] *Critère d'évaluation principal.*

[b] *Un score DLQI total de 0 ou 1 indique que la dermatose n'a pas de retentissement sur la qualité de vie liée à la santé du patient.*

[c] *Amélioration de la sévérité du prurit génital mesurée par une réduction d'au moins 4 points sur l'échelle numérique d'évaluation du psoriasis génital GPI-NRS (Genital Psoriasis Itch Numeric Rating Scale) de l'échelle GPSS (Genital Psoriasis Symptom Scale) chez les patients ayant un score ≥ 4 lors de l'inclusion.*

[d] *L'item 2 du questionnaire Gen-OSFQ (Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire) mesure le retentissement perçu par le patient du psoriasis génital sur la fréquence des activités sexuelles (rapports ou autres) au cours de la semaine précédente (échelle de 0 à 4 ; plus le score est élevé, plus les limitations sont importantes).*

[e] *Chez les patients ayant un score ≥ 2 à l'inclusion.*

Les patients traités par risankizumab ont obtenu une réduction plus importante de la sévérité des symptômes du psoriasis dans la région génitale (démangeaison, douleur, gêne, picotements, brûlure, rougeur, desquamation et fissures) par rapport à l'inclusion, telle que mesurée par le score GPSS à la semaine 16. Les variations du score GPSS total à la semaine 16 par rapport à l'inclusion étaient respectivement de -26,5 et-1,0 dans les groupes risankizumab et placebo.

Une plus grande proportion de patients ont obtenu une diminution d'au moins 2 points sur l'échelle d'évaluation globale du psoriasis génital par le patient (PatGA-Genital) dans le groupe risankizumab par rapport au placebo, parmi les patients ayant eu un score initial ≥2 (71,7 % vs 22,9 %, respectivement).

Le profil de tolérance du risankizumab dans les études UNLIMMITED-S et UNLIMMITED-G était similaire à celui observé dans les études précédentes chez les patients atteints de psoriasis en plaques.

Rhumatisme psoriasique

Il a été montré que le risankizumab améliore les signes et symptômes, la capacité fonctionnelle, la qualité de vie liée à la santé et la proportion de patients sans progression radiographique chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique (RP) actif.

L'efficacité et la tolérance du risankizumab ont été évaluées chez 1 407 patients atteints de RP actif au cours de 2 études randomisées en double aveugle contrôlées *versus* placebo (964 dans KEEPSAKE1 et 443 dans KEEPSAKE2).

Les patients inclus dans ces études présentaient un diagnostic de RP depuis au moins 6 mois selon les critères de classification du rhumatisme psoriasique (CASPAR), une durée médiane de RP de 4,9 ans à l'inclusion, ≥ 5 articulations douloureuses et ≥ 5 articulations gonflées, et un psoriasis en plaques actif ou un psoriasis unguéal à l'inclusion. 55,9 % des patients présentaient un psoriasis en plaques actif avec une surface corporelle atteinte (SCA) ≥ 3 %. Des enthésites et des dactylites étaient présentes chez respectivement 63,4 % et 27,9 % des patients. Dans l'étude KEEPSAKE1, au cours de laquelle le psoriasis unguéal a été plus spécifiquement évalué, 67,3 % des patients présentaient un psoriasis unguéal.

Dans les deux études, les patients ont été randomisés pour recevoir 150 mg de risankizumab ou un placebo aux semaines 0, 4 et 16. À partir de la semaine 28, tous les patients ont reçu du risankizumab toutes les 12 semaines.

Dans l'étude KEEPSAKE1, tous les patients présentaient des antécédents de réponse inadéquate ou d'intolérance à un traitement par DMARD non biologique et étaient naïfs de traitement biologique. Dans l'étude KEEPSAKE2, 53,5 % des patients présentaient des antécédents de réponse inadéquate ou d'intolérance à un traitement par DMARD non biologique et 46,5 % des patients présentaient des antécédents de réponse inadéquate ou d'intolérance à un traitement biologique.

Dans les deux études, 59,6 % des patients recevaient un traitement concomitant par méthotrexate (MTX), 11,6 % un traitement concomitant par DMARD non biologique autre que le MTX et 28,9 % le risankizumab en monothérapie.

Réponse clinique

Le traitement par risankizumab a entraîné une amélioration significative des indicateurs de l'activité de la maladie par rapport au placebo à la semaine 24. Dans les deux études, le critère principal d'évaluation était la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20 selon les critères de l'American College of Rheumatology à la semaine 24. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8. Résultats d'efficacité dans les études KEEPSAKE1 et KEEPSAKE2

	KEEPSAKE1		**KEEPSAKE2**	
Critère d'évaluation	**Placebo N = 481** n (%)	**Risankizumab N = 483** n (%)	**Placebo N = 219** n (%)	**Risankizumab N = 224** n (%)
Réponse ACR20				
Semaine 16	161 (33,4)	272 (56,3) [a]	55 (25,3)	108 (48,3) [a]
Semaine 24	161 (33,5)	277 (57,3) [a]	58 (26,5)	115 (51,3) [a]
Semaine 52*	-	338/433 (78,1)	-	131/191 (68,6)
Réponse ACR50				
Semaine 24	54 (11,3)	162 (33,4) [b]	20 (9,3)	59 (26,3) [b]
Semaine 52*	-	209/435 (48,0)	-	72/192 (37,5)
Réponse ACR70				
Semaine 24	23 (4,7)	74 (15,3) [b]	13 (5,9)	27 (12,0) [c]
Semaine 52*	-	125/437 (28,6)	-	37/192 (19,3)
Résolution des enthésites (LEI = 0)				
Semaine 24*	156/448 (34,8) [d]	215/444 (48,4) [a, d]	-	-
Semaine 52*	-	244/393 (62,1) [d]	-	-

Résolution des dactylites (LDI = 0)				
Semaine 24*	104/204 (51,0) [e]	128/188 (68,1) [a, e]	-	-
Semaine 52*	-	143/171 (83,6) [e]	-	-
Réponse MDA (activité minimale de la maladie)				
Semaine 24	49 (10,2)	121 (25,0) [a]	25 (11,4)	57 (25,6) [a]
Semaine 52*	-	183/444 (41,2)	-	61/197 (31,0)

**Patients pour lesquels les données sont disponibles, données présentées sous la forme n/N observé (%).*

a) *Valeur p ≤ 0,001 avec contrôle de multiplicité, comparaison risankizumab versus placebo.*

b) *Valeur p nominale ≤ 0,001, comparaison risankizumab versus placebo.*

c) *Valeur p nominale ≤ 0,05, comparaison risankizumab versus placebo.*

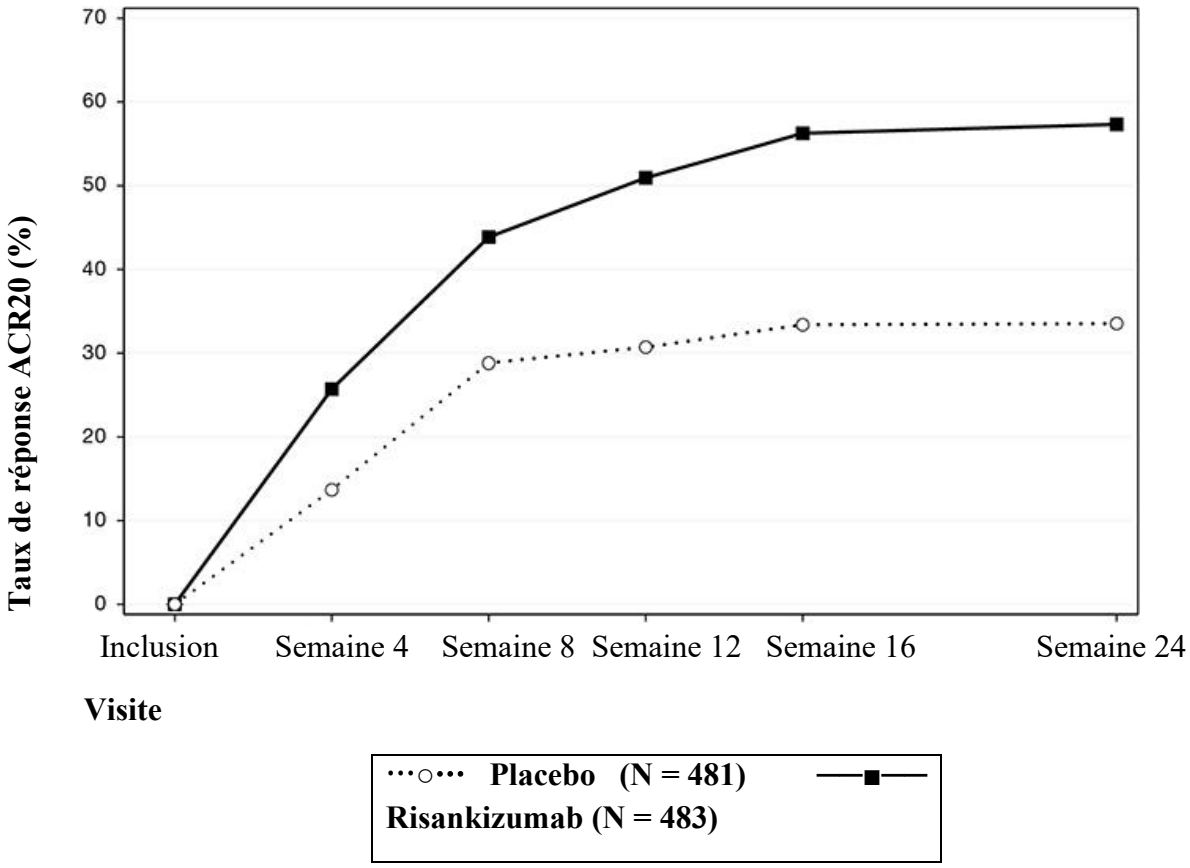
d) *Synthèse d'après des données poolées des études KEEPSAKE1 et KEEPSAKE2 pour les patients avec une valeur LEI > 0 à l'inclusion.*

e) *Synthèse d'après des données poolées des études KEEPSAKE1 et KEEPSAKE2 pour les patients avec une valeur LDI > 0 à l'inclusion.*

Réponse au cours du temps

Dans l'étude KEEPSAKE1, une réponse ACR20 plus importante a été observée dans le groupe risankizumab par rapport au groupe placebo dès la semaine 4 (25,7 %) et la différence en fonction du traitement s'est maintenue dans le temps jusqu'à la semaine 24 (Figure 3).

Figure 3. Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR20 dans l'étude KEEPSAKE1 jusqu'à la semaine 24



Une réponse ACR20 plus importante avec le risankizumab *versus* placebo a été observée dès la semaine 4 chez 19,6 % des patients dans l'étude KEEPSAKE2.

Les réponses observées dans les groupes risankizumab étaient similaires indépendamment de l'utilisation de DMARD non biologiques, du nombre de DMARD non biologiques antérieurs, de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique et de l'IMC. Dans l'étude KEEPSAKE2, les réponses observées étaient indépendantes du traitement biologique antérieur.

Le profil de tolérance du risankizumab jusqu'à 52 semaines d'exposition était similaire à celui observé jusqu'à 24 semaines.

Dans les deux études, la proportion de patients ayant obtenu une réponse basée sur le score PsARC modifié à la semaine 24 était plus élevée chez les patients recevant le risankizumab que chez ceux recevant le placebo. En outre, à la semaine 24, les patients recevant le risankizumab avaient obtenu une amélioration plus importante du score de l'activité de la maladie (28 articulations) mesuré à l'aide de la CRP (DAS28-CRP) par rapport aux patients recevant le placebo. Les améliorations des scores PsARC et DAS28-CRP ont été maintenues jusqu'à la semaine 52.

Le traitement par risankizumab a permis une amélioration de chaque composante de l'ACR, de l'indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle (HAQ-DI), de l'évaluation de la douleur et de la protéine C réactive ultrasensible (hsCRP) par rapport au placebo.

Le traitement par risankizumab a permis une amélioration statistiquement significative des manifestations cutanées du psoriasis chez les patients atteints de RP.

Le traitement par risankizumab a permis une amélioration statistiquement significative de l'indice modifié de sévérité du psoriasis unguéal (mNAPSI) et du score d'évaluation globale par le médecin de la sévérité du psoriasis des ongles et des mains sur une échelle de 5 points (PGA-F) chez les patients atteints de psoriasis unguéal à l'inclusion (67,3 %) dans l'étude KEEPSAKE1. Cette amélioration s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 (voir Tableau 9).

Tableau 9. Résultats d'efficacité dans le psoriasis unguéal dans l'étude KEEPSAKE1

	Placebo N = 338	**Risankizumab N = 309**
Variation du score mNAPSI par rapport à l'inclusion [a]		
Semaine 24	-5,57	-9,76 [b]
Semaine 52	-	-13,64
Variation du score PGA-F par rapport à l'inclusion [a]		
Semaine 24	-0,4	-0,8 [b]
Semaine 52	-	-1,2
PGA-F blanchi/minimal et amélioration de grade ≥ 2 [c]		
Semaine 24 n (%)	30 (15,9)	71 (37,8) [d]
Semaine 52 n (%)	-	105 (58,0)

a) Synthèse pour les patients atteints de psoriasis unguéal à l'inclusion (placebo N = 338 ; risankizumab N = 309 ; à la semaine 52, pour mNAPSI, risankizumab N (observé) = 290, pour PGA-F, risankizumab N (observé) = 291).

b) Valeur p ≤ 0,001 avec contrôle de multiplicité, comparaison risankizumab versus placebo.

c) Synthèse pour les patients atteints de psoriasis unguéal et présentant un score d'évaluation globale PGA-F « léger », « modéré » ou « sévère » à l'inclusion (placebo N = 190 ; risankizumab N = 188, à la semaine 52 risankizumab N (observé) = 181).

d) *Valeur p nominale ≤ 0,001, comparaison risankizumab versus placebo.*

Réponse radiographique

Dans l'étude KEEPSAKE1, l'inhibition de la progression des lésions structurales a été évaluée par radiographie et exprimée en termes de variation du score total de Sharp modifié (mTSS) à la semaine 24, par rapport à l'inclusion. Le score mTSS a été modifié pour le RP en ajoutant les articulations interphalangiennes distales (IPD) de la main. À la semaine 24, la progression moyenne des lésions structurales avec le risankizumab (score mTSS moyen 0,23) par rapport

au placebo (score mTSS moyen 0,32) n'était pas statistiquement significative. À la semaine 24, la proportion de patients ne présentant pas de progression radiographique (définie comme une modification du score mTSS par rapport à l'inclusion ≤ 0) était plus importante avec le risankizumab (92,4 %) par rapport au placebo (87,7 %). Cette réponse s'est maintenue jusqu'à la semaine 52.

Capacité fonctionnelle et qualité de vie liée à la santé

Dans les deux études, les patients traités par risankizumab ont montré une amélioration statistiquement significative de la capacité fonctionnelle par rapport à l'inclusion, évaluée par le score HAQ-DI à la semaine 24 (KEEPSAKE1 (-0,31) par rapport aux patients recevant le placebo (-0,11) ($p \leq 0,001$)), (KEEPSAKE2 (-0,22) par rapport aux patients recevant le placebo (-0,05) ($p \leq 0,001$)). À la semaine 24, une plus grande proportion de patients avaient obtenu une diminution cliniquement significative d'au moins 0,35 du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion, dans le groupe risankizumab par rapport au placebo. Les améliorations de la capacité fonctionnelle ont été maintenues jusqu'à la semaine 52.

Dans les deux études, les patients traités par risankizumab présentaient des améliorations significatives des valeurs des composantes physiques du score SF-36 V2 et du score FACIT-fatigue à la semaine 24 par rapport aux patients recevant le placebo, avec des améliorations maintenues jusqu'à la semaine 52.

À l'inclusion, une atteinte axiale a été signalée chez 19,6 % (7,9 % diagnostiquée par radiographie ou IRM) des patients de l'étude KEEPSAKE1 et 19,6 % (5 % diagnostiquée par radiographie ou IRM) des patients de l'étude KEEPSAKE2. Les patients ayant une atteinte axiale cliniquement évaluée traités par risankizumab ont montré des améliorations par rapport à l'inclusion de l'indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante (BASDAI) à la semaine 24 par rapport aux patients recevant le placebo. Les améliorations ont été maintenues jusqu'à la semaine 52. En raison du faible nombre de patients étudiés, les preuves de l'efficacité du risankizumab chez les patients souffrant de RP avec atteinte axiale confirmée par radiographie ou IRM, sont insuffisantes.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Skyrizi dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du psoriasis en plaques et du rhumatisme psoriasique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du risankizumab était similaire chez les patients atteints de psoriasis en plaques et les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Absorption

Le profil pharmacocinétique du risankizumab s'est avéré linéaire avec une augmentation de l'exposition proportionnelle à la dose dans les 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 1200 mg et 0,01 mg/kg à 5 mg/kg en administration intraveineuse.

Après administration du risankizumab par voie sous-cutanée, 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 à l'état d'équilibre estimées ont été respectivement de 12 µg/mL et 2 µg/mL.

La bioéquivalence entre une injection unique de risankizumab 150 mg et deux injections de risankizumab 75 mg en seringue préremplie a été démontrée. La bioéquivalence entre le risankizumab 150 mg solution injectable en seringue préremplie et **en stylo prérempli** a également été démontrée.

Distribution

La valeur moyenne (± écart-type) du volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ee}) du risankizumab était de 11,4 (± 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 de la même façon 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 (± écart-type) du risankizumab était de 0,3 L/jour (± 0,1) dans les études de phase III menées chez des patients atteints de psoriasis. La demi-vie d'élimination terminale moyenne du risankizumab était 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 volontaires sains ou des patients atteints de psoriasis.

Interactions

Une étude d'interaction 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 du 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 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 utilisés par certains patients atteints de psoriasis en plaques ou de rhumatisme psoriasique et inclus dans les études cliniques.

Populations particulières

Population pédiatrique

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

Personnes âgées

Sur l'effectif de 2 234 patients atteints de psoriasis en plaques et exposés à risankizumab, 243 étaient âgés de 65 ans et plus et 24 de 75 ans et plus. Sur 1 542 patients atteints de rhumatisme psoriasique et exposés au risankizumab, 246 étaient âgés de 65 ans et plus et 34 patients de 75 ans et plus. 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'avaient pas d'effet significatif sur la clairance du risankizumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques ou de rhumatisme psoriasique.

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

La clairance du risankizumab ainsi que son volume de distribution augmentent avec l'augmentation du poids, ce qui peut induire une efficacité réduite chez les patients ayant un poids 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.

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 ou de rhumatisme psoriasique. Lors d'une étude de pharmacocinétique clinique chez des volontaires sains, aucune différence cliniquement significative de l'exposition au risankizumab n'a été observée chez les sujets chinois ou japonais, comparativement aux sujets caucasiens.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée, incluant des études de pharmacologie de sécurité et une étude de toxicologie approfondie sur le développement pré- et post natal 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 [DMRH]), n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de mutagénèse ou de cancérogénèse n'a été réalisée avec le risankizumab. Au cours d'une étude de toxicité 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 Incompatibilités

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

6.2 Durée de conservation

2 ans

6.3 Précautions particulières de conservation

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

Conserver **le stylo prérempli** ou la (les) seringue(s) préremplie(s) dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Le stylo prérempli ou la seringue préremplie de Skyrizi 150 mg peut être conservé en dehors du réfrigérateur (à une température ne dépassant pas 25 °C) pendant 24 heures au maximum dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.4 Nature du conditionnement primaire

Skyrizi 150 mg, solution injectable en stylo prérempli

Seringue préremplie en verre intégrée dans un stylo prérempli avec un manchon automatique de protection de l'aiguille.

Skyrizi 150 mg, solution injectable en seringue préremplie

Seringue préremplie en verre de type I munie d'une aiguille fixe et d'un protège-aiguille, intégrés dans un système automatique de protection de l'aiguille.

Skyrizi 150 mg est disponible en boîtes contenant **1 stylo prérempli** ou 1 seringue préremplie.

6.5 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Skyrizi 150 mg, solution injectable en stylo prérempli

Avant l'injection, les patients doivent sortir la boîte du réfrigérateur et la laisser revenir à température ambiante à l'abri de la lumière directe du soleil (pendant 30 à 90 minutes) sans retirer le stylo prérempli de la boîte.

La solution doit être incolore à jaune et limpide à légèrement opalescente.

Skyrizi 150 mg, solution injectable en seringue préremplie

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 la seringue préremplie de la boîte.

La solution doit être incolore à jaune et limpide à légèrement opalescente.

Précautions particulières générales

Avant toute utilisation, un examen visuel de chaque **stylo prérempli** ou seringue préremplie est recommandé. La solution peut contenir quelques particules de produit, translucides à blanches. Skyrizi ne doit pas être utilisé si la solution est trouble, présente une couleur anormale ou contient de grosses particules. Ne pas agiter **le stylo prérempli** ou la seringue préremplie.

Les instructions complètes d'utilisation sont fournies dans la notice.

Chaque **stylo prérempli** ou seringue préremplie est à usage unique exclusivement.

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

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : MAPHAR S.A

Date de publication : Septembre 2026