

RISANKIZUMAB (Skyrizi®)

Cette fiche rédigée et revue en mars 2023 par les gastroentérologues du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) a pour but de mieux faire connaître au patient le traitement qui lui est proposé.

Elle est destinée aux patients atteints de maladie de Crohn car elle tient compte des modalités spécifiques d'utilisation des médicaments dans cette maladie.

Elle constitue un complément à la fiche légale présente dans chaque lot de médicament.

Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org)

Indication et efficacité

Comment le risankinumab agit-il ?

Le risankizumab est un anticorps monoclonal thérapeutique. Un anticorps monoclonal est un anticorps conçu pour reconnaître et fixer une structure spécifique (appelée antigène) située dans l'organisme.

Le risankizumab se lie et bloque l'action de l'interleukine 23 (IL-23), une cytokine impliquée dans l'inflammation du tube digestif au cours de la maladie de Crohn.

Quelles études ont été menées, et quel est le bénéfice démontré par le risankinumab au cours de ces études ?

Différentes études menées ont montré que le risankizumab, administré par voie intraveineuse était plus efficace que le placebo pour induire et maintenir une rémission clinique et endoscopique au cours de la maladie de Crohn. Les essais sont en cours dans la RCH

Deux études principales portant sur 1 549 patients ont évalué l'efficacité en induction et en entretien du risankizumab au cours de la maladie de Crohn. En induction, 35 % des patients à la semaine 8 étaient en rémission contre 19 % dans le groupe placebo et 29 % présentaient une réponse endoscopique (11 % dans le groupe placebo). A la semaine 52, 44 % des patients répondeurs à l'induction étaient en rémission clinique (22 % dans le groupe placebo).

Une AMM et un remboursement a été obtenu dans la prise en charge du psoriasis et du rhumatisme psoriasique et une AMM européenne a été obtenue en novembre 2022 pour la maladie de Crohn.

Modalités d'utilisation

Le risankizumab est administré selon un schéma initial dit « d'induction » puis un schéma d'entretien. Dans le cadre de l'accès compassionnel (actuellement fermé), l'administration du risankizumab pendant la **phase d'induction** se fait en milieu hospitalier, par voie intraveineuse aux semaines 0, 4 et 8, avec une posologie fixe à 600mg pour la **maladie de Crohn** et 1200mg pour la **rectocolite hémorragique**.

Le schéma d'administration du **traitement d'entretien** débute à la semaine 12 (soit 4 semaines après la phase d'induction) et s'administre par voie sous-cutanée (SC) à la posologie est de 360mg (SC) toutes les 8 semaines.

Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients de plus 65 ans ou les patients obèses. Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du risankizumab, l'élimination des anticorps restant indépendante de ces deux organes.

Pour les injections sous-cutanées, un injecteur spécifique permet de réaliser l'injection d'une cartouche contenant 360 mg de risankizumab.

Précautions d'emploi et contre-indications :

Il n'existe que deux contre-indications formelles au risankizumab :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Infections actives

En conséquence certaines précautions particulières seront prises avant de débiter le traitement :

- **S'assurer de l'absence d'une infection évolutive.**

Les IL-23 participent à la lutte contre les infections et l'administration du risankizumab pourrait aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection évolutive. Par analogie aux autres biothérapies, on recherche aussi des infections latentes : virus de l'hépatite B, hépatite C et le VIH. Votre médecin s'assure également de l'absence de signe en faveur d'une **tuberculose** passée inaperçue par la réalisation d'un test cutané (intra-dermo réaction à la tuberculine) ou sanguin (Quantiferon®) et une radiographie pulmonaire ; et d'un **cancer au cours des 5 dernières années** (précaution systématique pour un traitement immunosuppresseur).

L'instauration d'un traitement par risankizumab est l'occasion de vérifier que les vaccins sont à jour, et d'effectuer les rappels utiles. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle, rotavirus. Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 4 semaines avant le début du traitement.

- En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, de l'hépatite B ou du Pneumocoque peuvent être réalisés (pour toute vaccination, consultez votre médecin qui sera en mesure de vous conseiller).

Précaution pour la grossesse et l'allaitement :

- 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. En attendant de nouvelles études, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant 21 semaines après l'arrêt du traitement.

L'excrétion du Risankinumab dans le lait maternel est inconnue. Les IgG humaines sont connues pour être excrétées dans le lait maternel durant les premiers jours qui suivent l'accouchement avant de diminuer.

Par conséquent, une exposition du nourrisson allaité durant cette courte période ne peut être exclue. 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 mère.

Effets indésirables

1. L'hypersensibilité au risankizumab

Dans les études cliniques du risankizumab, il n'a pas été observé d'éruption cutanée ni d'urticaire de type allergique.

2. Les infections

Le risankizumab agit en diminuant l'action de l'IL-23, molécule jouant un rôle dans l'inflammation digestive mais également dans la lutte contre certaines infections.

Dans les études comparant le risankizumab au placebo chez des patients atteints de maladie de Crohn, les taux d'infections sévères sont similaires entre les patients recevant du risankizumab ou du placebo. Des infections ont été observées sous risankizumab sans qu'il soit toujours certain qu'elles soient directement en rapport avec ce traitement. D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou l'utilisation concomitante d'autres traitements, tels que les corticoïdes ou les immunosuppresseurs, peuvent favoriser la survenue d'infections. Il s'agit habituellement d'infections courantes : infections dentaires, infections virales des voies aériennes, rhinopharyngites, sinusites.

Dans de rares cas, il peut s'agir d'infections plus graves en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. On parle alors d'infections opportunistes. Un avis médical auprès de votre généraliste et/ou gastroentérologue est donc nécessaire en cas de fièvre.

3. Autres effets indésirables

Des céphalées (maux de tête), des vertiges, des nausées, peuvent survenir après les injections. Ils sont passagers et peuvent nécessiter la prise ponctuelle de traitements symptomatiques.

Comme tous les immunosuppresseurs, le risankizumab pourrait théoriquement augmenter le risque de cancer. Les patients ayant reçu le risankizumab dans les études cliniques n'ont pas développé plus de tumeurs malignes que les patients qui recevaient le placebo.

Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver la cartouche dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. La cartouche de Skyrizi® peut être conservée en dehors du réfrigérateur (jusqu'à un maximum de 25 °C) pendant 24 heures maximum dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. N'utilisez pas ce médicament si la solution est trouble ou contient des flocons ou de grosses particules.

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.

Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin.

La prise régulière et scrupuleuse de tout traitement est souvent nécessaire à son efficacité. Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, n'hésitez pas à en parler à votre médecin

Déclarer les effets indésirables : Les effets indésirables liés au traitement - et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou sur votre notice – doivent être déclarés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) directement sur le site www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente.