



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHESE D'AVIS 23 MARS 2022

risankizumab

SKYRIZI 75 mg et 150 mg, solution injectable en seringue préremplie
SKYRIZI 150 mg, solution injectable en stylo prérempli

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les recommandations en vigueur de la Société Française de Rhumatologie (SFR) actualisées en 2022, l'objectif de la prise en charge est l'obtention ou le maintien d'une rémission clinique ou à défaut d'un faible niveau d'activité de la maladie dans l'optique d'améliorer la qualité de vie, contrôler les symptômes et l'inflammation, prévenir les dommages structuraux, préserver ou restaurer les capacités fonctionnelles, l'autonomie et l'insertion socioprofessionnelle des patients.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (jusqu'à la dose maximale autorisée) constituent le traitement symptomatique de référence de première intention. Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, en association aux autres traitements. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées, notamment en cas de localisation unique

En 1^{ère} ligne de traitement de fond, les traitements de fond conventionnels synthétiques csDMARD (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Les traitements de fond conventionnels n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou en cas d'enthésite ou dactylite isolée.

En 2^{ème} ligne de traitement de fond, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux csDMARD, des traitements de fond biologiques ou biothérapies (bDMARD) ainsi que des thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) peuvent être envisagés.

Les biothérapies actuellement disponibles comprennent les anti-TNF et les inhibiteurs d'interleukines, à savoir :

- cinq anti-TNF : l'adalimumab, l'étaNERcept, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pégol, qui disposent d'une AMM dans le RP en cas d'échec au moins un traitement de fond,
- un inhibiteur des interleukines 12 et 23 qui dispose d'une AMM dans le RP en cas d'échec des traitements de fond non biologiques : l'ustékinumab (STELARA),
- deux inhibiteurs de l'interleukine 17, le sécukinumab (COSENTYX) et l'ixékizumab (TALTZ) qui disposent d'une AMM en cas d'échec des traitements de fond (biologiques ou non),
- un inhibiteur de l'interleukine 23 qui dispose d'une AMM dans le RP en cas d'échec d'au moins un traitement de fond : guselkumab (TREMFA)

Les anti-TNF et les anti-interleukines (anti-IL12/23, anti-IL23 et anti-IL17) ont une AMM superposable à partir de la 2^{ème} ligne, néanmoins la Commission a recommandé que ces derniers soient utilisés préférentiellement en cas d'échec des anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).

A noter que les recommandations de l'EULAR dans leur dernière version ne font plus de hiérarchie entre ces traitements. Elles évoquent néanmoins un profil de tolérance à long terme rassurant et bien connu des anti-TNF, certaines incertitudes en termes de tolérance avec les anti-IL17 ainsi qu'une efficacité qui semble inférieure sur la destruction articulaire avec l'anti-IL12/23. Les recommandations de la SFR précisent quant à elles que les anti-TNF et les anti-IL17 doivent être privilégiés en 1^{ère} intention dans certains cas (les anti-TNF doivent être privilégiés en cas de MICI ou d'uvéite tandis qu'il faut préférer les anti-IL17 en cas d'atteinte cutanée associée).

De plus, deux inhibiteurs de Janus Kinase (anti-JAK, appartenant aux tsDMARD), XELJANZ (tofacitinib) et RINVOQ (upadacitinib) sont également disponibles dans le RP en échec d'au moins un traitement de fond conventionnel (soit à partir de la 2^{ème} ligne). Tout comme pour les anti-interleukines, la Commission a considéré que les anti-TNF devaient être privilégiés à ce stade de la maladie compte tenu de l'absence d'étude comparative. La place des anti-JAK se situe donc en échec d'au moins un anti-TNF (soit à partir de la 3^{ème} ligne). A ce stade de la stratégie thérapeutique, la Commission a également précisé que leur place par rapport aux autres traitements disponibles (anti-interleukines) ne pouvait être précisée. Les recommandations de l'EULAR, indiquent que chez les patients ayant une réponse inadéquate à au moins un traitement de fond conventionnel et au moins un biomédicament, ou lorsque l'utilisation d'un biomédicament n'est pas appropriée un inhibiteur de JAK peut être envisagé.

A noter enfin que chez les patients atteints de formes non-sévères et peu actives, ayant eu une réponse inadéquate à au moins un csDMARD et chez qui ni les bDMARD ni les inhibiteurs de JAK sont appropriés, l'aprémilast (OTEZLA), un inhibiteur des PDE4, peut être envisagé.

Place du médicament

SKYRIZI (risankizumab), anti-IL23, est un traitement de fond du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte de 2^{ème} ligne et plus après échec d'une 1^{ère} ligne de traitement de fond conventionnel.

Comme pour les autres anti-interleukines, compte tenu :

- de l'absence de données comparatives directes versus les anti-TNF,
- du recul de plus de 15 ans avec ces médicaments (AMM de l'etanercept datant de 2003),
- de la démonstration de leur efficacité sur la destruction articulaire,

la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2^{ème} ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de SKYRIZI (risankizumab) se situe donc principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).

En l'absence de comparaison directe du risankizumab aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (anti-interleukines et anti-JAK), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.

► Recommandations particulières

Compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le risankizumab par voie sous-cutanée mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

La Commission rappelle également qu'il est important de prendre en charge les facteurs de risque cardiovasculaires compte tenu du risque cardiovasculaire majoré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr