

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
11 juillet 2018*****adalimumab*****IMRALDI 40 mg, solution injectable en seringue préremplie**

B/1 seringue préremplie de 0,8 mL (CIP : 34009 301 437 1 1)

B/2 seringues préremplies de 0,8 mL (CIP : 34009 301 437 2 8)

IMRALDI 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

B/1 stylo prérempli de 0,8 mL (CIP : 34009 301 441 1 4)

B/2 stylos préremplis de 0,8 mL (CIP : 34009 301 441 2 1)

Laboratoire BIOGEN FRANCE

Code ATC	L04AB04 (anti-TNFα)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« L'ensemble des indications de l'AMM : - Pour l'adulte : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale et psoriasis en plaques, hidrosadénite suppurée, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, uvéite - Pour l'enfant : arthrite juvénile idiopathique, psoriasis en plaques, maladie de Crohn. »

02 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	24/08/2017 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle et prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en gastroentérologie et hépatologie, en dermatologie ou en ophtalmologie. Plan de Gestion des Risques Médicament biosimilaire (spécialité de référence : HUMIRA) ¹ .
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF- α L04AB04 Adalimumab

03 CONTEXTE

IMRALDI est le deuxième biosimilaire² d'HUMIRA qui a obtenu une AMM européenne en août 2017 par procédure centralisée dans toutes les indications d'HUMIRA sauf l'uvéite de l'enfant et de l'adolescent³.

A noter que les présentations proposées pour IMRALDI sous forme de seringues et de stylos préremplis dosés à 40 mg/0,8 ml sont différentes de celles actuellement disponibles pour HUMIRA principalement en raison de différences en termes de volume à injecter. En effet, les présentations d'HUMIRA en seringues et stylos dosées à 40 mg/0,8 ml qui étaient identiques à celles d'IMRALDI ont été radiées (avis du 21/06/2017). De plus, HUMIRA dispose de 2 dosages supplémentaires par rapport à IMRALDI, 20 mg/0,2 ml et 80 mg/0,8 ml et d'une présentation supplémentaire spécifiquement destinée à l'usage pédiatrique.

Présentations actuellement disponibles pour HUMIRA	Présentations proposées pour IMRALDI
HUMIRA 20 mg/0,2 ml , solution injectable en seringue préremplie (boîte de 2)	
HUMIRA 40 mg/0,4 ml , solution injectable en seringue préremplie (boîte de 2) HUMIRA 40 mg/0,4 ml , solution injectable en stylo prérempli (boîte de 2)	IMRALDI 40 mg/0,8 ml , solution injectable en seringue préremplie (boîte de 1 et 2) IMRALDI 40 mg/0,8 ml , solution injectable en stylo prérempli (boîte de 1 et 2)
HUMIRA 40 mg/0,8 ml, solution injectable pour usage pédiatrique (étui de 2 boîtes)	
HUMIRA 80 mg/0,8 ml , solution injectable en seringue préremplie (boîte de 1) HUMIRA 80 mg/0,8 ml , solution injectable en stylo prérempli (boîte de 1)	

¹ ANSM. Liste des médicaments biosimilaires. Dernière mise à jour du 22/06/2018.

² Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (issu de la biotechnologie) dit de référence (dont le brevet est tombé dans le domaine public). À la différence des génériques, les biosimilaires sont des médicaments complexes issus de la biotechnologie jugés similaires mais pas identiques aux biothérapies de référence ayant déjà l'AMM.

« ... tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence (...) qui ne peut pas être considéré comme une spécialité générique (...) en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires. »

³ HUMIRA a obtenu cette extension d'indication le 05/09/2017 soit après l'octroi de l'AMM du biosimilaire.

La Commission rappelle que compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'adalimumab sous-cutané 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.

04 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Polyarthrite rhumatoïde

IMRALDI en association au méthotrexate est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.

IMRALDI peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

IMRALDI ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

IMRALDI en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. IMRALDI peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée (pour l'efficacité en monothérapie, voir rubrique 5.1 du RCP). L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

Arthrite liée à l'enthésite

IMRALDI est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (voir rubrique 5.1 du RCP).

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

IMRALDI est indiqué pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

IMRALDI est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Rhumatisme psoriasique

IMRALDI est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.

IMRALDI ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1 du RCP) et améliore les capacités fonctionnelles.

Psoriasis

IMRALDI est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

IMRALDI est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.

Hidrosadénite suppurée (HS)

IMRALDI est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.

Maladie de Crohn

IMRALDI est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

IMRALDI est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention, un corticoïde et un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Rectocolite hémorragique

IMRALDI est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Uvéite

IMRALDI est indiqué dans le traitement de l'uvéite non-infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée.

05 RESUME DES DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES AVEC IMRALDI⁴

L'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire d'adalimumab (IMRALDI 40 mg, solution injectable en seringue préremplie, SB5) par rapport à la biothérapie adalimumab de référence (HUMIRA UE et HUMIRA US) a été démontrée dans une étude de phase I d'équivalence pharmacocinétique en dose unique (SB5-G11-NHV), chez 189 volontaires sains.

La similarité clinique d'IMRALDI (SB5) par rapport à HUMIRA UE a été démontrée dans une étude d'équivalence d'efficacité de phase III, randomisée, en double aveugle réalisée chez 544 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate au méthotrexate (SB5-G31-RA). Le taux de réponse ACR 20 à la semaine 24 (critère de jugement principal) a été de 72,4% dans le groupe SB5 et de 72,2% dans le groupe HUMIRA, soit une

⁴ EPAR IMRALDI. Disponible en ligne : <http://www.ema.europa.eu/ema/>

différence de 0,1% (IC 95% [-7,83% ; 8,13%]) comprise dans la marge d'équivalence prédéfinie [-15 ; +15], l'analyse PP a été confirmée par l'analyse FAS (Full Analysis Set).

La tolérance d'IMRALDI, incluant l'immunogénicité, a été comparable à celle d'HUMIRA.

Le CHMP a considéré que la démonstration de similarité entre IMRALDI et HUMIRA avait été faite de manière convaincante sur la base des données disponibles et que par conséquent il était justifié d'extrapoler l'AMM d'IMRALDI aux autres indications d'HUMIRA⁵.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

06.1 Service Médical Rendu

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :
Le service médical rendu par IMRALDI est identique à celui d'HUMIRA dans chacune de ses indications, à savoir :**

Le service médical rendu est important dans l'indication de l'AMM dans le traitement :

- de l'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 2 ans et arthrite liée à l'enthésite à partir de 6 ans),
- de la spondylarthrite ankylosante,
- du rhumatisme psoriasique,
- de la maladie de Crohn active chez l'adulte
- de la rectocolite hémorragique de l'adulte,
- de l'uvéite de l'adulte.

Le service médical rendu est important dans un périmètre restreint dans le traitement :

- de la polyarthrite rhumatoïde en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate,
- du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :
 - o un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie,
 - o et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important,
- du psoriasis en plaques de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :
 - o un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie,
 - o et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important,
- de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un

⁵ Pour mémoire, un biosimilaire peut bénéficier d'une extrapolation à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence si cela est justifié par des preuves scientifiques montrant leur comparabilité (qualité, préclinique et clinique). Plus précisément, parmi les conditions nécessaires :

- la démonstration de la similarité clinique (en termes de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité) dans une indication considérée comme suffisamment sensible pour détecter une différence d'efficacité si elle existe entre le biosimilaire et le biomédicament de référence et
- le mode d'action doit être similaire dans les différentes indications
- le rapport bénéfice/risque est similaire dans les différentes indications.

corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués,

Le service médical rendu est insuffisant dans le traitement :

- de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate,
- du psoriasis en plaques pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement,
- de l'hydrosadénite suppurée.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription des spécialités IMRALDI sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le périmètre de l'indication de l'AMM dans les indications suivantes :

- l'arthrite juvénile idiopathique (polyarticulaire et liée à l'enthésite),
- la spondylarthrite ankylosante,
- du rhumatisme psoriasique,
- la maladie de Crohn chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent,
- la rectocolite hémorragique de l'adulte,
- l'uvéite de l'adulte

Dans un périmètre restreint tel que défini dans le présent avis :

- traitement de la polyarthrite rhumatoïde, modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate est inadéquate,
- traitement du psoriasis de l'adulte, de l'enfant et l'adolescent, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère.

et un avis défavorable à l'inscription sur ces listes dans :

- la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate,
- le psoriasis chez les autres patients ne répondant pas aux critères de mise sous traitement définis dans le présent avis,
- l'hydrosadénite suppurée.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

06.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En tant que médicament biosimilaire, IMRALDI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la biothérapie de référence, HUMIRA.

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission attire l'attention sur le fait qu'il existe des différences entre les présentations du biosimilaire IMRALDI et celles actuellement remboursables d'HUMIRA notamment en termes de volume d'injection.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission recommande de donner à cette spécialité le statut de médicament d'exception.