

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 septembre 2018

*adalimumab***HYRIMOZ 40 mg, solution injectable en seringue préremplie**

B/2 seringues préremplies de 0,8 mL (CIP : 34009 301 550 8 0)

HYRIMOZ 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

B/2 stylos préremplis de 0,8 mL (CIP : 34009 301 550 9 7)

Laboratoire SANDOZ S.A.S.

Code ATC	L04AB04 (anti-TNF α)
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 polyarticulaire à partir de 2 ans, arthrite liée à l'enthésite à partir de 6 ans, psoriasis en plaques à partir de 4 ans, maladie de Crohn à partir de 6 ans, uvéite à partir de 2 ans, hidrosadénite suppurée chez les adolescents à partir de 12 ans. »

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	26/07/2018 (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

CONTEXTE

HYRIMOZ est le troisième biosimilaire² d'HUMIRA examiné par la Commission. Il a obtenu une AMM européenne en juillet 2018 par procédure centralisée dans toutes les indications d'HUMIRA y compris l'uvéite de l'enfant et de l'adolescent et la maladie de Verneuil de l'adolescent à partir de 12 ans³. A noter que les présentations proposées pour HYRIMOZ sous forme de seringues et de stylos pré-remplies 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'HYRIMOZ ont été radiées (avis du 21/06/2017). De plus, HUMIRA dispose de 2 dosages supplémentaires par rapport à HYRIMOZ, 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 HYRIMOZ
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)	HYRIMOZ 40 mg/0,8 ml , solution injectable en seringue préremplie (boîte de 2)
HUMIRA 40 mg/0,4 ml , solution injectable en stylo prérempli (boîte de 2)	HYRIMOZ 40 mg/0,8 ml , solution injectable en stylo prérempli (boîte de 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 Contrairement aux biosimilaires imraldi et amgevita qui ont obtenu leur AMM avant l'octroi de cette extension d'indication à HUMIRA.

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.

Le laboratoire n'a pas sollicité l'inscription dans la polyarthrite rhumatoïde chez les patients non précédemment traités par le méthotrexate ni dans l'hydrosadénite suppurée de l'adulte et de l'adolescent.

Cependant, dans le cadre d'une première inscription, la Commission de la Transparence doit se prononcer sur l'ensemble des indications de l'AMM (art. R. 163-18 du code de la sécurité sociale).

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Polyarthrite rhumatoïde

HYRIMOZ 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.

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

Il a été montré que l'adalimumab 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

HYRIMOZ 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. HYRIMOZ 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

HYRIMOZ 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)

HYRIMOZ 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

HYRIMOZ 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

HYRIMOZ 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.

Il a été montré que l'adalimumab 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

HYRIMOZ 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

HYRIMOZ 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)

HYRIMOZ est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans, ayant une réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.

Maladie de Crohn

HYRIMOZ 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

HYRIMOZ 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/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Rectocolite hémorragique

HYRIMOZ 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

HYRIMOZ 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.

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

HYRIMOZ est indiqué dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

RESUME DES DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES AVEC HYRIMOZ⁴

L'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire d'adalimumab (HYRIMOZ 40 mg, solution injectable en seringue préremplie) par rapport à la biothérapie adalimumab de référence (HUMIRA UE, HUMIRA US, au mode d'administration en seringue préremplie ou stylo prérempli, à l'usine de production US ou Autriche) a été évaluée dans quatre études de phase I d'équivalence pharmacocinétique en dose unique menées sur un total de 823 volontaires sains.

Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Dans l'étude GP17-101, si la bioéquivalence du biosimilaire HYRIMOZ par rapport à HUMIRA US a été démontrée, sa bioéquivalence à HUMIRA EU n'a pas pu être démontrée. De même, la bioéquivalence d'HUMIRA US et HUMIRA EU n'a pas été démontrée.

Dans l'étude GP17-102, la bioéquivalence de deux dispositifs d'administration différents : un auto-injecteur (AI) et une seringue préremplie (SP) a été démontrée.

Dans l'étude GP17-103, la bioéquivalence de HYRIMOZ produit à partir de deux usines, l'une aux US et l'autre en Autriche a été évaluée, seul l'intervalle de confiance de la moyenne géométrique de la C_{max} (1,0322 [0,9692-1,0993]) était compris dans l'intervalle de bioéquivalence standard compris entre 0,80 et 1,25, tandis que ceux de l'ASC₀-dernière (1,1745 [1,0558-1,3066]) et de l'ASC₀-inf (1,1275 [1,0125-1,2555]) étaient supérieurs à 1,25. Ce résultat a été attribué à l'effet d'immunogénicité. Le développement d'anticorps anti-adalimumab a entraîné une diminution plus rapide des concentrations d'adalimumab chez les patients positifs à ces anticorps.

Enfin dans l'étude GP17-104 réalisé sur un échantillon plus important afin d'augmenter la puissance, la bioéquivalence de HYRIMOZ à HUMIRA EU a été démontrée.

Étude clinique		Résultats			
Nom	Population de l'étude	Groupes de traitement	Paramètres évalués	Ratio (IC 90%)	Atteinte de la marge de bioéquivalence
GP17-101	219 volontaires sains ; dose unique de 40 mg SC	HYRIMOZ vs. HUMIRA US	C _{max} AUC ₀ -dernière AUC ₀ -inf	1,05 (0,97 ; 1,14) 0,99 (0,88 ; 1,12) 0,94 (0,83 ; 1,07)	Oui Oui Oui
		HYRIMOZ vs. HUMIRA EU	C _{max} AUC ₀ -dernière AUC ₀ -inf	1,15 (1,06 ; 1,25) 1,23 (1,08 ; 1,38) 1,16 (1,12 ; 1,31)	Oui Non Non
		HUMIRA US vs. HUMIRA EU	C _{max} AUC ₀ -dernière AUC ₀ -inf	1,09 (1,01 ; 1,18) 1,24 (1,10 ; 1,40) 1,23 (1,08 ; 1,40)	Oui Non Non
GP17-102 Dispositif d'administration	108 volontaires sains ; dose unique de 40 mg SC	HYRIMOZ Auto-Injecteur vs. Seringue-Préremplie	C _{max} AUC _{0-360h}	0,95 (0,88 ; 1,03) 0,92 (0,85 ; 0,99)	Oui Oui
GP17-103 Site de production	178 volontaires sains ; dose unique de 40 mg SC	HYRIMOZ US vs. HYRIMOZ-Autriche	C _{max} AUC ₀ -inf AUC ₀ -dernière	1,03 (0,97 ; 1,10) 1,13 (1,01 ; 1,26) 1,17 (1,06 ; 1,31)	Oui Non Non
GP17-104	318 volontaires sains ; dose unique de 40 mg SC	HYRIMOZ vs. HUMIRA EU	C _{max} AUC ₀ -inf	1,05 (0,99 ; 1,11) 1,04 (0,96 ; 1,13)	Oui Oui
		HYRIMOZ vs. HUMIRA US	C _{max} AUC ₀ -inf	0,95 (0,90 ; 1,01) 1,04 (0,96 ; 1,13)	Oui Oui

La similarité clinique d'HYRIMOZ par rapport à HUMIRA UE a été démontrée dans une étude d'équivalence d'efficacité de phase III, randomisée, en double aveugle réalisée chez 448 patients

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

atteints de psoriasis chronique en plaques (ADACCESS). L'amélioration du score PASI 75 à la semaine 16 par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) a été de 66,8% dans le groupe HYRIMOZ et de 65% dans le groupe HUMIRA, soit une différence de 1,8% (IC 95% [-7,46 ; 11,15]) comprise dans la marge d'équivalence prédéfinie [-18 ; 18], analyse PP. La tolérance, incluant l'immunogénicité, d'HYRIMOZ a été comparable à celle d'HUMIRA.

Le CHMP a considéré que la démonstration de similarité entre HYRIMOZ 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'HYRIMOZ aux autres indications d'HUMIRA⁵.

CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

05.1 Service Médical Rendu

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :
Le service médical rendu par HYRIMOZ 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 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 modéré dans un périmètre restreint :

- en association au méthotrexate, dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse associée à une arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

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 de l'adulte,
- des autres cas d'uvéite antérieure chronique non infectieuse de l'enfant et l'adolescent.

Le service médical rendu n'a pas été évalué dans le traitement de l'hydrosadénite suppurée chez les adolescents à partir de 12 ans car l'inscription dans cette indication n'a pas été sollicitée pour la spécialité de référence HUMIRA.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription des spécialités HYRIMOZ 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 de l'adulte.

La spécialité de référence HUMIRA n'étant ni remboursable ni agréée aux collectivités dans cette indication, la Commission précise qu'HYRIMOZ n'est ni remboursable ni agréé aux collectivités dans « le traitement de l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS ».

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

05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

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 HYRIMOZ 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.