

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
4 DECEMBRE 2019

adalimumab
IMRALDI 40 mg, solution injectable

Nouvelle indication

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement uniquement en association au méthotrexate, dans le traitement, chez les enfants de plus de 2 ans et des adolescents, de l'uvéite chronique non infectieuse associée à une arthrite juvénile idiopathique en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence HUMIRA.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande de modification des conditions d'inscription de la spécialité **IMRALDI 40 mg, solution injectable**, suite à son extension d'indication obtenue le 12 février 2019 dans « le traitement de l'uvéïte 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 ».

Cette spécialité est le deuxième biosimilaire¹ autorisé d'HUMIRA. Il a en effet obtenu une AMM européenne en août 2017 par procédure centralisée dans toutes les indications d'HUMIRA à l'exception de l'uvéïte de l'enfant et de l'adolescent.

En effet, HUMIRA a obtenu cette extension d'indication le 05/09/2017 soit après l'octroi de l'AMM du biosimilaire. Dans la mesure où l'évaluation dans cette indication pédiatrique reposait uniquement sur les données de l'étude SYCAMORE dans l'uvéïte chronique non infectieuse associée à une arthrite juvénile idiopathique (AJI), la Commission a considéré dans son avis² que le service médical rendu (SMR) par HUMIRA était modéré, en association au méthotrexate, dans cette sous-population et que l'amélioration du service médical rendu était mineure (ASMR IV). Elle a également jugé que le SMR était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres cas d'uvéïte antérieure chronique non infectieuse.

A noter que les présentations proposées pour IMRALDI 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'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. A noter enfin qu'HUMIRA et IMRALDI disposent d'une présentation supplémentaire spécifiquement destinée à l'adaptation posologique lors d'un usage pédiatrique (flacon de 40 mg). Néanmoins seul HUMIRA a demandé l'inscription sur les listes de ce conditionnement. A ce jour, aucune demande d'inscription de ce nouveau conditionnement pour IMRALDI n'a été déposée par le laboratoire.

Présentations remboursables pour HUMIRA	Présentations remboursables 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)	IMRALDI 40 mg/0,8 ml , solution injectable en seringue préremplie (boîtes de 1, 2, 4 et 6)
HUMIRA 40 mg/0,4 ml , solution injectable en stylo prérempli (boîte de 2)	IMRALDI 40 mg/0,8 ml , solution injectable en stylo prérempli (boîtes de 1, 2, 4 et 6)
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)	

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.

¹ 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.

² HAS – Avis de la commission de la Transparence du 13 juin 2018 pour HUMIRA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16820_HUMIRA_EIT_uveiteEnfant_Avis2_CT16820.pdf

A noter enfin que les conditions de prescription et de délivrance (CPD) de certaines biothérapies et notamment des spécialités à base d'adalimumab ont été modifiées par l'ANSM en juillet 2019. Désormais, bien que l'initiation d'un traitement par ces spécialités demeure réservée à un médecin hospitalier spécialiste de la pathologie concernée, il n'apparaît plus nécessaire que le traitement soit réévalué au moins annuellement en milieu hospitalier par ce même spécialiste. A ce jour, aucune demande de modification des conditions d'inscription relative à cette modification des CPD n'a été soumise par le laboratoire.

02 MODIFICATIONS APPORTEES

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes :

- ▶ « 4.1. Indications thérapeutiques »
- ▶ « 4.2. Posologie et mode d'administration »
- ▶ « 4.8. Effets indésirables »
- ▶ « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques »
- ▶ « 5.2. Propriétés pharmacocinétiques »
- ▶ « 7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché »

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par IMRALDI est identique à celui d'HUMIRA dans cette extension d'indication, à savoir :

- **modéré**, 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 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 ;
- **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres cas d'uvéite antérieure chronique non infectieuse.

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 un périmètre restreint de l'AMM à savoir 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 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.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

03.2 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, 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.

04 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements en boîtes de 4 sont particulièrement adaptés aux conditions de prescription, la posologie et la durée de traitement en gastro-entérologie. Les conditionnements en boîte de 6 sont adaptés à 3 mois de traitement.

La Commission recommande la mise à disposition du conditionnement en flacon de 40 mg spécifiquement adapté à l'usage pédiatrique pour l'adaptation posologique.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande de donner à ces spécialités le statut de médicament d'exception.

05 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 4 décembre 2019										
Présentations concernées	<p><u>IMRALDI 40 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 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) B/4 seringues préremplies de 0,8 mL (CIP : 34009 301 437 3 5) B/6 seringues préremplies de 0,8 mL (CIP : 34009 301 437 4 2)</p> <p><u>IMRALDI 40 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 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) B/4 stylos préremplis de 0,8 mL (CIP : 34009 301 441 3 8) B/6 stylos préremplis de 0,8 mL (CIP : 34009 301 441 4 5)</p>										
Demandeur	Laboratoire BIOGEN										
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)										
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 24/08/2017 Rectificatif d'AMM faisant l'objet du présent avis : 12/02/2019										
Classification ATC	<table> <tr> <td>L</td> <td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td> </tr> <tr> <td>L04</td> <td>Immunosuppresseurs</td> </tr> <tr> <td>L04A</td> <td>Immunosuppresseurs</td> </tr> <tr> <td>L04AB</td> <td>Anti TNF-α</td> </tr> <tr> <td>L04AB04</td> <td>Adalimumab</td> </tr> </table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L04	Immunosuppresseurs	L04A	Immunosuppresseurs	L04AB	Anti TNF- α	L04AB04	Adalimumab
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L04	Immunosuppresseurs										
L04A	Immunosuppresseurs										
L04AB	Anti TNF- α										
L04AB04	Adalimumab										

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE IMRALDI

RCP Octobre 2018	RCP Avril 2019
<p>(...)</p> <p>4. INFORMATIONS CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques <u>Polyarthrite rhumatoïde</u> (...)</p> <p><u>Uvéite</u> 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.</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration <u>Uvéite</u> Chez les patients adultes atteints d'uvéite, la posologie recommandée d'Imraldi est d'une dose initiale de 80 mg suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la première dose. L'expérience sur l'instauration du traitement par Imraldi en monothérapie est limitée. Le traitement par Imraldi peut être débuté en association avec une corticothérapie et/ou avec d'autres traitements immunomodulateurs non biologiques. La dose de corticoïdes associée peut être progressivement diminuée conformément à la pratique clinique, en débutant deux semaines après l'instauration du traitement par Imraldi.</p> <p>Une réévaluation annuelle des bénéfices et des risques associés au traitement continu à long terme est recommandée (voir rubrique 5.1).</p> <p><u>Populations particulières</u> <u>Sujets âgés</u> Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.</p>	<p>(...)</p> <p>4. INFORMATIONS CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques <u>Polyarthrite rhumatoïde</u> (...)</p> <p><u>Uvéite</u> 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.</p> <p><u>Uvéite chez l'enfant et l'adolescent</u> Imraldi 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.</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration <u>Uvéite</u> Chez les patients adultes atteints d'uvéite, la posologie recommandée d'Imraldi est d'une dose initiale de 80 mg suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la première dose. L'expérience sur l'instauration du traitement par Imraldi en monothérapie est limitée. Le traitement par Imraldi peut être débuté en association avec une corticothérapie et/ou avec d'autres traitements immunomodulateurs non biologiques. La dose de corticoïdes associée peut être progressivement diminuée conformément à la pratique clinique, en débutant deux semaines après l'instauration du traitement par Imraldi.</p> <p>Une réévaluation annuelle des bénéfices et des risques associés au traitement continu à long terme est recommandée (voir rubrique 5.1).</p> <p><u>Populations particulières</u> <u>Sujets âgés</u> Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.</p>

Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

L'adalimumab n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Il n'est pas possible de recommander des posologies.

Population pédiatrique

Imraldi est disponible uniquement en seringue préremplie et en stylo prérempli de 40 mg. Par conséquent, il n'est pas possible d'administrer Imraldi à des patients pédiatriques qui demandent une dose inférieure à 40 mg. Si une dose alternative est nécessaire, d'autres produits à base d'adalimumab offrant une telle option doivent être utilisés.

Uvéite pédiatrique

~~La sécurité et l'efficacité de l'adalimumab chez les enfants âgés de 2 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.~~
(...)

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

L'adalimumab n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Il n'est pas possible de recommander des posologies.

Population pédiatrique

Imraldi est disponible uniquement en seringue préremplie et en stylo prérempli de 40 mg. Par conséquent, il n'est pas possible d'administrer Imraldi à des patients pédiatriques qui demandent une dose inférieure à 40 mg. Si une dose alternative est nécessaire, d'autres produits à base d'adalimumab offrant une telle option doivent être utilisés.

Uvéite pédiatrique

La posologie recommandée d'Imraldi pour les enfants et les adolescents atteints d'uvéite à partir de l'âge de 2 ans dépend du poids corporel (tableau 5). Imraldi est administré en injection sous-cutanée.

Dans l'uvéite chez l'enfant et l'adolescent, aucun essai clinique n'a été conduit avec l'adalimumab sans traitement concomitant par le méthotrexate.

Tableau 5. Posologie d'Imraldi chez les enfants et les adolescents atteints d'uvéite

Poids du patient	Schéma posologique
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg toutes les deux semaines en association avec du méthotrexate

- Non applicable, Imraldi est disponible uniquement en seringue préremplie et en stylo prérempli de 40 mg.

Lors de l'instauration du traitement par Imraldi, une dose de charge de 40 mg pour les patients < 30 kg ou de 80 mg pour les patients ≥ 30 kg peut être administrée une semaine avant le début du traitement d'entretien. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'une dose de charge d'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans (voir rubrique 5.2).

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

Une réévaluation annuelle des bénéfices et des risques associés au traitement continu à long terme est recommandée (voir rubrique 5.1).
(...)

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV) (voir rubrique 4.4).

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

Imraldi peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Des vertiges et des troubles visuels peuvent survenir après l'administration d'Imraldi (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Population pédiatrique

En général, la fréquence et le type des événements indésirables observés chez l'enfant et l'adolescent ont été comparables à ceux observés chez les patients adultes.

Hidrosadénite suppurée (HS)

Le profil de sécurité chez les patients atteints d'HS traités par l'adalimumab de façon hebdomadaire correspond au profil de sécurité connu de l'adalimumab.

Uvéite

Le profil de sécurité chez les patients atteints d'uvéite traités par l'adalimumab toutes les deux semaines correspond au profil de sécurité connu de l'adalimumab.

Description des effets indésirables sélectionnés

(...)

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Aucun cas de cancer n'a été observé chez 249 patients pédiatriques représentant une exposition de 655,6 patients-années lors des études de l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite). De plus, aucun cas de cancer n'a été observé chez 192 patients pédiatriques représentant une exposition de 498,1 patient-années lors des études avec l'adalimumab dans la maladie de Crohn pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 77 patients pédiatriques correspondant à une exposition de 80 patients-années lors d'une étude avec l'adalimumab dans le psoriasis en plaques chronique pédiatrique.

(...)

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Uvéite

Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV) (voir rubrique 4.4).

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

Imraldi peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Des vertiges et des troubles visuels peuvent survenir après l'administration d'Imraldi (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Population pédiatrique

En général, la fréquence et le type des événements indésirables observés chez l'enfant et l'adolescent ont été comparables à ceux observés chez les patients adultes.

Hidrosadénite suppurée (HS)

Le profil de sécurité chez les patients atteints d'HS traités par l'adalimumab de façon hebdomadaire correspond au profil de sécurité connu de l'adalimumab.

Uvéite

Le profil de sécurité chez les patients atteints d'uvéite traités par l'adalimumab toutes les deux semaines correspond au profil de sécurité connu de l'adalimumab.

Description des effets indésirables sélectionnés

(...)

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Aucun cas de cancer n'a été observé chez 249 patients pédiatriques représentant une exposition de 655,6 patients-années lors des études de l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite). De plus, aucun cas de cancer n'a été observé chez 192 patients pédiatriques représentant une exposition de 498,1 patient-années lors des études avec l'adalimumab dans la maladie de Crohn pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 77 patients pédiatriques correspondant à une exposition de 80 patients-années lors d'une étude avec l'adalimumab dans le psoriasis en plaques chronique pédiatrique. **Aucun cas de cancer n'a été observé chez 60 patients pédiatriques représentant une exposition de 58,4 patient-années lors d'une étude avec l'adalimumab dans l'uvéite pédiatrique.**

(...)

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Uvéite

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

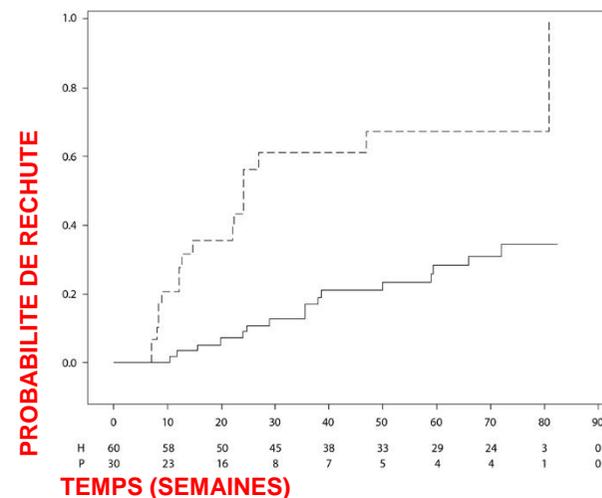
La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, conduite chez 90 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans atteints d'uvéite active antérieure non infectieuse associée à une AJI qui étaient réfractaires à un traitement d'au moins 12 semaines par le méthotrexate. Les patients ont reçu soit un placebo soit 20 mg d'adalimumab (s'ils pesaient < 30 kg) ou 40 mg d'adalimumab (s'ils pesaient ≥ 30 kg) toutes les deux semaines en association avec leur dose initiale de méthotrexate.

Le critère principal d'évaluation était le « délai de survenue de la rechute ». Les critères déterminant la rechute étaient une aggravation ou l'absence prolongée d'amélioration de l'inflammation oculaire, une amélioration partielle avec le développement de comorbidités oculaires prolongées ou l'aggravation des comorbidités oculaires, l'utilisation non autorisée de médicaments concomitants et la suspension du traitement sur une durée de temps prolongée.

Réponse clinique

L'adalimumab a retardé de manière significative le délai de survenue de la rechute *versus* placebo (voir figure 3, $p < 0,0001$, test de *log rank*). Le délai médian de survenue de la rechute était de 24,1 semaines pour les patients recevant le placebo, tandis que le délai médian de survenue de la rechute n'a pas pu être estimé pour les patients traités par l'adalimumab car moins de la moitié de ces patients a présenté une rechute. L'adalimumab a diminué de manière significative le risque de rechute de 75 % *versus* placebo, comme le montre le hazard ratio (HR = 0,25 [IC à 95 % : 0,12 ; 0,49]).

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier illustrant le délai de survenue de la rechute dans l'étude sur l'uvéite pédiatrique



<p><u>Immunogénicité</u> Des anticorps anti-adalimumab peuvent se développer pendant le traitement par l'adalimumab. La formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à une augmentation de la clairance et à une diminution de l'efficacité de l'adalimumab. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et la survenue d'effets indésirables.</p> <p><u>Population pédiatrique</u> L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant de l'adalimumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique et l'uvéïte non infectieuse (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).</p> <p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques <u>Absorption et distribution</u> Chez les patients adultes atteints d'uvéïte, la dose d'induction de 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 a permis d'obtenir des concentrations sériques moyennes d'adalimumab à l'état d'équilibre d'environ 8 à 10 µg/ml.</p> <p>Une modélisation et une simulation pharmacocinétiques et pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont prédit une exposition et une efficacité comparables chez les patients traités par 80 mg toutes les deux semaines en comparaison avec 40 mg toutes les semaines (y compris les patients adultes atteints de PR, HS, RCH, MC ou Ps, les adolescents atteints d'HS, et les patients pédiatriques ≥ 40 kg atteints de MC).</p> <p><u>Relation exposition-réponse dans la population pédiatrique</u> Sur la base des données des essais cliniques chez les patients atteints d'AJI (AJI polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite), une relation exposition-réponse a été démontrée entre les concentrations plasmatiques et la réponse ACR Péd. 50. La</p>	<p>Traitement - - - - Placebo ——— Adalimumab Remarque : P = Placebo (Nombre de patients à risque) ; H = Adalimumab (Nombre de patients à risque).</p> <p><u>Immunogénicité</u> Des anticorps anti-adalimumab peuvent se développer pendant le traitement par l'adalimumab. La formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à une augmentation de la clairance et à une diminution de l'efficacité de l'adalimumab. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et la survenue d'effets indésirables.</p> <p><u>Population pédiatrique</u> L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant de l'adalimumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).</p> <p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques <u>Absorption et distribution</u> Chez les patients adultes atteints d'uvéïte, la dose d'induction de 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 a permis d'obtenir des concentrations sériques moyennes d'adalimumab à l'état d'équilibre d'environ 8 à 10 µg/ml.</p> <p>L'exposition à l'adalimumab chez les patients atteints d'uvéïte pédiatrique a été prédite en utilisant une modélisation pharmacocinétique de population et une simulation basée sur la pharmacocinétique observée dans différentes indications pédiatriques (psoriasis pédiatrique, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Crohn pédiatrique et arthrite liée à l'enthésite). Aucune donnée d'exposition clinique n'est disponible sur l'utilisation d'une dose de charge chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Les expositions prévisibles indiquent qu'en l'absence de méthotrexate, une dose de charge peut entraîner une augmentation initiale de l'exposition systémique.</p> <p>Une modélisation et une simulation pharmacocinétiques et pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont prédit une exposition et une efficacité comparables chez les patients traités par 80 mg toutes les deux semaines en comparaison avec 40 mg toutes les semaines (y compris les patients adultes atteints de PR, HS, RCH, MC ou Ps, les adolescents atteints d'HS, et les patients pédiatriques ≥ 40 kg atteints de MC).</p> <p><u>Relation exposition-réponse dans la population pédiatrique</u> Sur la base des données des essais cliniques chez les patients atteints d'AJI (AJI polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite), une relation exposition-réponse a été démontrée entre les concentrations plasmatiques et la réponse ACR Péd. 50. La</p>
---	--

concentration plasmatique d'adalimumab apparente produisant la moitié de la probabilité maximale de réponse ACR Péd. 50 (CE50) était de 3 µg/ml (IC à 95 % : 1-6 µg/ml).

Des relations exposition-réponse entre la concentration d'adalimumab et l'efficacité chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques sévère ont été établies pour les résultats PASI 75 et PGA « clair ou minimal », respectivement. Les taux de résultats PASI 75 et PGA « clair ou minimal » ont augmenté à mesure de l'augmentation des concentrations d'adalimumab, avec une CE50 apparente similaire d'environ 4,5 µg/ml (IC à 95 % respectifs de 0,4-47,6 et 1,9-10,5) dans les deux cas.

Elimination

Les analyses pharmacocinétiques de populations portant sur des données recueillies chez plus de 1300 patients atteints de PR, ont révélé une tendance à une augmentation de la clairance apparente de l'adalimumab avec une augmentation du poids corporel. Après ajustement en fonction des différences pondérales, le sexe et l'âge ont semblé avoir peu d'effet sur la clairance de l'adalimumab. Il a été observé que les taux sériques d'adalimumab libre (non lié aux anticorps anti-adalimumab, AAA) étaient plus bas chez les patients dont les AAA étaient mesurables.

Insuffisance hépatique ou rénale

L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration unique, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une étude de toxicité portant sur le développement embryo-fœtal et le développement périnatal a été réalisée chez des singes cynomolgus à 0,30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe) ; elle n'a pas révélé de signe de foeto-toxicité de l'adalimumab. Ni une étude du pouvoir carcinogène, ni une évaluation standard sur la fertilité et la toxicité postnatale n'ont été effectuées avec l'adalimumab en raison du manque de modèles appropriés pour un anticorps présentant une réactivité croisée limitée avec le TNF de rongeur et du développement d'anticorps neutralisants chez le rongeur.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium
Acide citrique monohydraté
Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Sorbitol
Polysorbate 20

concentration plasmatique d'adalimumab apparente produisant la moitié de la probabilité maximale de réponse ACR Péd. 50 (CE50) était de 3 µg/ml (IC à 95 % : 1-6 µg/ml).

Des relations exposition-réponse entre la concentration d'adalimumab et l'efficacité chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques sévère ont été établies pour les résultats PASI 75 et PGA « clair ou minimal », respectivement. Les taux de résultats PASI 75 et PGA « clair ou minimal » ont augmenté à mesure de l'augmentation des concentrations d'adalimumab, avec une CE50 apparente similaire d'environ 4,5 µg/ml (IC à 95 % respectifs de 0,4-47,6 et 1,9-10,5) dans les deux cas.

Elimination

Les analyses pharmacocinétiques de populations portant sur des données recueillies chez plus de 1300 patients atteints de PR, ont révélé une tendance à une augmentation de la clairance apparente de l'adalimumab avec une augmentation du poids corporel. Après ajustement en fonction des différences pondérales, le sexe et l'âge ont semblé avoir peu d'effet sur la clairance de l'adalimumab. Il a été observé que les taux sériques d'adalimumab libre (non lié aux anticorps anti-adalimumab, AAA) étaient plus bas chez les patients dont les AAA étaient mesurables.

Insuffisance hépatique ou rénale

L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration unique, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une étude de toxicité portant sur le développement embryo-fœtal et le développement périnatal a été réalisée chez des singes cynomolgus à 0,30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe) ; elle n'a pas révélé de signe de foeto-toxicité de l'adalimumab. Ni une étude du pouvoir carcinogène, ni une évaluation standard sur la fertilité et la toxicité postnatale n'ont été effectuées avec l'adalimumab en raison du manque de modèles appropriés pour un anticorps présentant une réactivité croisée limitée avec le TNF de rongeur et du développement d'anticorps neutralisants chez le rongeur.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium
Acide citrique monohydraté
Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Sorbitol
Polysorbate 20

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver la seringue préremplie ou le stylo prérempli dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.

~~Une seringue préremplie ou un stylo prérempli d'Imraldi peut être maintenu(e) à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant 14 jours maximum. La seringue ou le stylo doit être conservé(e) à l'abri de la lumière et jeté(e) si il/elle n'a pas été utilisé(e) dans un délai de 14 jours.~~

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

0,8 ml de solution injectable en seringue préremplie à usage unique (verre de type I) munie d'une aiguille en acier inoxydable, d'un capuchon protecteur d'aiguille rigide, d'un piston en caoutchouc (bromobutyl), d'une tige de piston, d'un corps de seringue avec protection de sécurité et d'une collerette pour l'utilisation par le patient.

Boîtes de :

- 1 seringue préremplie, avec deux tampons d'alcool
- 2 seringues préremplies, avec chacune un tampon d'alcool
- 4 seringues préremplies, avec chacune un tampon d'alcool
- 6 seringues préremplies, avec chacune un tampon d'alcool

Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

0,8 ml de solution injectable en stylo prérempli à usage unique contenant une seringue préremplie. La seringue située à l'intérieur du stylo est en verre de type I avec une aiguille en acier inoxydable, un capuchon protecteur d'aiguille rigide, un piston en caoutchouc (bromobutyl).

Boîtes de :

- 1 stylo prérempli, avec deux tampons d'alcool
- 2 stylos préremplis, avec chacun un tampon d'alcool
- 4 stylos préremplis, avec chacun un tampon d'alcool
- 6 stylos préremplis, avec chacun un tampon d'alcool

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver la seringue préremplie ou le stylo prérempli dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Une seringue préremplie ou un stylo prérempli d'Imraldi peut être maintenu(e) à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant 28 jours maximum. La seringue ou le stylo doit être conservé(e) à l'abri de la lumière et jeté(e) si il/elle n'a pas été utilisé(e) dans un délai de 28 jours

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

0,8 ml de solution injectable en seringue préremplie à usage unique (verre de type I) munie d'une aiguille en acier inoxydable, d'un capuchon protecteur d'aiguille rigide, d'un piston en caoutchouc (bromobutyl), d'une tige de piston, d'un corps de seringue avec protection de sécurité et d'une collerette pour l'utilisation par le patient.

Boîtes de :

- 1 seringue préremplie, avec deux tampons d'alcool
- 2 seringues préremplies, avec chacune un tampon d'alcool
- 4 seringues préremplies, avec chacune un tampon d'alcool
- 6 seringues préremplies, avec chacune un tampon d'alcool

Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

0,8 ml de solution injectable en stylo prérempli à usage unique contenant une seringue préremplie. La seringue située à l'intérieur du stylo est en verre de type I avec une aiguille en acier inoxydable, un capuchon protecteur d'aiguille rigide, un piston en caoutchouc (bromobutyl).

Boîtes de :

- 1 stylo prérempli, avec deux tampons d'alcool
- 2 stylos préremplis, avec chacun un tampon d'alcool
- 4 stylos préremplis, avec chacun un tampon d'alcool
- 6 stylos préremplis, avec chacun un tampon d'alcool

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

EU/1/17/1216/001
EU/1/17/1216/002
EU/1/17/1216/003
EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

EU/1/17/1216/005
EU/1/17/1216/006
EU/1/17/1216/007
EU/1/17/1216/008

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation: 24 août 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : ~~10/2018~~

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

6.6. Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

EU/1/17/1216/001
EU/1/17/1216/002
EU/1/17/1216/003
EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

EU/1/17/1216/005
EU/1/17/1216/006
EU/1/17/1216/007
EU/1/17/1216/008

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation: 24 août 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 02/2019

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.