

Medicinrådets vurdering af ibrugtagning af biosimilært adalimumab i dermatologien, gastroenterologien og reumatologien

Handelsnavn	Amgevita og Imraldi
Generisk navn	Adalimumab
Referencelægemiddel	Humira
Firma	Amgevita: Amgen Imraldi: Biogen
ATC kode	L04AB04
Virkningsmekanisme	Adalimumab binder det proinflammatoriske cytokin TNF (Tumor Necrosis Factor), der spiller en vigtig rolle i den autoimmune inflammation. Herved hindres stimulation af immunologiske målceller og udvikling i den autoimmune inflammation.
Administration/dosis	<u>Flere indikationer med forskellig dosis (se afsnit 2.5)</u>
Vurderet population ved Medicinrådet	<ul style="list-style-type: none">a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med referencelægemidlet.b) Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling.c) Patienter, som er i igangværende behandling med referencelægemidlet.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se afsnit 8)	16. august 2018 16. august 2018 24889 1.0

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at biosimilært adalimumab i dermatologien, gastroenterologien og reumatologien kan tages i brug til alle referencelægemidlets indikationer, til følgende patientgrupper:

- a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med adalimumab.
- b) Patienter, der tidligere har været i behandling med adalimumab, som får tilbagefald af sygdom og skal genoptage adalimumab behandling.
- c) Patienter, som er i igangværende behandling med adalimumab.

Desuden vurderer Medicinrådet, at der ikke er faglige grunde til at begrænse antallet af efterfølgende skift mellem biosimilære adalimumabpræparater, men at antallet af skift bør minimeres af ressourcemæssige hensyn og patienthensyn. Endelig er det Medicinrådets vurdering, at god patientinformation er vigtig for implementeringen.

Grundlaget for Medicinrådets vurdering:

Vurderingen af biosimilære lægemidler behandles i Rådets fagudvalg for de(t) relevante terapiområde(r). I tilfælde af at der ikke eksisterer et fagudvalg, som kan varetage opgaven, nedsættes et nyt. Til denne vurdering er der nedsat et tværfagligt fagudvalg af medlemmer fra tre eksisterende fagudvalg, der repræsenterer de områder, der primært behandler patienter med adalimumab; gigtssygdomme, psoriasis og psoriasis med ledgener samt inflammatoriske tarmsygdomme.

Medicinrådet vurderer overordnet muligheden for at ibrugtage biosimilære lægemidler til tre grupper af patienter:

- a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med referencelægemidlet.
- b) Patienter der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling.
- c) Patienter, som er i igangværende behandling med referencelægemidlet.

Desuden tages stilling til, hvor ofte patienter kan skifte mellem biosimilære lægemidler og mellem biosimilære lægemidler og referencelægemidlet.

Udgangspunktet for Medicinrådets vurdering er, at biosimilære lægemidler ikke adskiller sig fra referencelægemidlet, hvad angår effekt, sikkerhed og kvalitet [1]. Medicinrådets vurdering er en sundhedsfaglig vurdering af, til hvilke patienter og under hvilke forhold det biosimilære lægemiddel kan ibrugtages. Vurderingen af ibrugtagning foretages ud fra en helhedsvurdering af fordele og ulemper for patienterne og sundhedsvæsenet. De konkrete problemstillinger vil variere på tværs af lægemidler og indikationer.

Fagudvalgets opgave er dermed at undersøge, om der er tungtvejende patienthensyn, som taler imod, at specifikke grupper behandles med eller skiftes til det biosimilære lægemiddel.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, der vurderer, om nye lægemidler tilbyder patienter en bedre behandling end den behandling, som i forvejen er tilgængelig i Danmark. Medicinrådets opgave er at sikre hurtig og ensartet ibrugtagning af nye sygehuslægemidler. Medicinrådet består af tre enheder: Rådet, fagudvalgene/faglige fora og sekretariatet. Fagudvalgene/faglige fora bidrager til udarbejdelse af protokol og vurderingerne af klinisk merværdi. Rådet træffer beslutninger om anbefaling af ibrugtagning af nye lægemidler og nye indikationer som standardbehandling, og sekretariatet er overordnet metodeansvarlige og supporterer de forskellige fagudvalg/faglige fora samt Rådet.

Forkortelser

ACR20/50/70: American College of Rheumatology 20 %/50 %/70 % forbedringskriterier

ADA: Anti-lægemiddel antistof (*anti-drug antibody*)

ADCC: *Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*

AUC: Arealet under plasmakoncentrationstidskurven

CDC: *Complement dependent cytotoxicity*

Cmax: Maksimal plasmakoncentration

CHMP: *The Committee for Medicinal Products for Human Use*

DAS28: *Disease activity score 28* (værktøj til vurdering af sygdomsaktivitet)

EMA: Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency*)

EPAR: *European public assessment report*

FcRn: *Neonatal Fc receptor*

FcγR: *Fc gamma receptor*

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index* (værktøj til vurdering af psoriasis' sværhedsgrad)

PD: Farmakodynamik

PK: Farmakokinetik

RA: Reumatoid arthritis

RADS: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

RCT: Randomiseret kontrolleret studie

S.c.: Subkutan

TNF: *Tumor Necrosis Factor*

Indhold

1	Formål.....	6
2	Baggrund.....	6
2.1	Definition af biosimilære lægemidler.....	6
2.2	EMAs procedure til godkendelse af biosimilære lægemidler	6
2.3	Tidligere erfaringer med skift til biosimilære lægemidler	7
2.4	Anvendelse af adalimumab	7
2.5	Indikationer og behandlingsforløb	8
3	Metode	10
3.1	Patientgrupperne i dermatologien, gastroenterologien og reumatologien	10
4	Fagudvalgets vurdering.....	10
4.1	Nye patienter, som ikke før har været i behandling med referencelægemidlet	11
4.2	Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling	11
4.3	Patienter, som er i igangværende behandling	11
5	Sammenligningsgrundlag.....	11
6	Andre overvejelser.....	11
7	Rådets vurdering.....	12
8	Referencer	13
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	15
10	Bilag 1 Sekretariatets gennemgang af EMA-godkendelsen af Amgevita	16
11	Bilag 2 Sekretariatets gennemgang af EMA-godkendelsen af Imraldi	21

1 Formål

Formålet er at vurdere ibrugtagning af biosimilære lægemidler indeholdende adalimumab i dermatologien, gastroenterologien og reumatologien. Herunder behandling af patienter med:

- Reumatoid arthritis (RA)
- Aksiale spondylartropatier
- Psoriasis artrit
- Psoriasis
- Crohns sygdom
- Colitis ulcerosa
- Hidrosadenitis suppurativa
- Uveitis
- Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis/aktiv enthesitis-relateret arthritis

Denne vurdering af biosimilært adalimumab gælder for biosimilært adalimumab generelt.

2 Baggrund

2.1 Definition af biosimilære lægemidler

Et biosimilært lægemiddel er et lægemiddel, der har samme aktive indholdsstof som et andet biologisk lægemiddel, og som kommer på markedet, efter patentet på det originale biologiske lægemiddel (også kaldet referencelægemidlet) er udløbet. Et biosimilært lægemiddel har samme dispenseringsform og styrke som referencelægemidlet.

2.2 EMAs procedure til godkendelse af biosimilære lægemidler

For at blive godkendt som et biosimilært lægemiddel i Europa har producenten af lægemidlet en tæt dialog med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) om, hvilke analyser, der skal foretages for at dokumentere, at det biosimilære lægemiddel er tilsvarende referencelægemidlet (highly similar). EMA arbejder med en metode, de kalder "Totality of Evidence", som er en skræddersyet proces, hvor data fra de første fysisk-kemiske analyser bestemmer, hvilke analyser, der skal udføres efterfølgende. Alle biosimilære lægemidler skal derfor ikke nødvendigvis levere de samme analyser [2][3].

Biosimilariteten vurderes på baggrund af en *comparability exercise*, der gør rede for lægemidlets primære, sekundære og tertiære struktur samt posttranslationelle modifikationer og den biologiske aktivitet. Desuden udføres toksikologiske og kliniske forsøg med det bio-similære lægemiddel for at vise samme farmakokinetik (PK), farmakodynamik (PD), effekt og sikkerhed som referencelægemidlet. Der skal udføres et klinisk forsøg i den population, der betragtes som den mest sensitive [2]. EMA stiller specifikke krav til fremstilling og produktionsproces, præklinisk farmakologi, toksikologi, PD og PK samt kliniske studier, hvor det biosimilære lægemiddel sammenlignes med referencelægemidlet med hensyn til effekt, sikkerhed og immunogenicitet. Godkendelsen beror til sidst på en samlet vurdering af de fremstillingsprocesbeskrivende, fysisk-kemiske, biologiske, prækliniske og kliniske data, der foreligger [3,4]. Processen indeholder foruden mere dybdegående analyser de samme trin, som producenten af et biologisk lægemiddel skal dokumentere, når de f.eks. foretager ændringer i deres fremstillingsproces.

Variationen mellem et biosimilært lægemiddel og et referencelægemiddel overskrider ikke den variation, der kan forekomme mellem to forskellige batches af et referencelægemiddel. EMAs krav til *comparability exercise* og kliniske studier fremgår af tabel 1 [4].

TABEL 1. EMAS KRAV TIL KARAKTERISTIK OG KLINISKE STUDIER VED GODKENDELSE AF BIOSIMILÆRE LÆGEMIDLER

Comparability exercise	EMA krav til karakteristik af struktur og biologisk funktion
Primær aminosyresekvens	En afvigelse på én aminosyre i aminosyresekvensen udelukker biosimilaritet
Potens	Skal matche referencelægemidlet
Sekundær og højere struktur, posttranslationelle modifikationer og andre variationer	Skal være så ens som muligt med referenceproduktet, og egnede analyser skal demonstrere, at variationer ikke påvirker klinisk effekt, sikkerhed og immunogenicitet
Kliniske studier	EMA krav til kliniske studier
Farmakokinetik (PK)	Enkeldosis komparative humane studier
Farmakodynamik (PD)	Kombination med PK-studier, hvor et klinisk relevant PD-endepunkt er tilgængeligt. Alternativt er en ikke-klinisk evaluering nødvendig
Effekt	Højsensitive dosis-komparative PD-studier kan være tilstrækkelige. Alternativt mindst ét ækvivalensstudie med tilstrækkelig statistisk styrke
Sikkerhed	Mindst ét ækvivalensstudie med tilstrækkelig statistisk styrke
Immunogenicitet	Skal vurderes i sikkerhedsstudiet

2.3 Tidligere erfaringer med skift til biosimilære lægemidler

Nogle af de første biosimilære lægemidler, der er blevet godkendt og taget i brug, er lægemidler til behandling af inflammatoriske sygdomme. Erfaringer med skift findes derfor især indenfor reumatoid arthritis (RA), psoriasis, spondyloarthritis, ankyloserende spondylitis, colitis ulcerosa og Crohns sygdom. Studier, der beskriver skift fra referencelægemidler til tilsvarende biosimilære lægemidler indeholdende infliximab, etanercept og adalimumab, er beskrevet i to reviews, der også beskriver de studiedesigns, der anvendes til at undersøge betydningen af at skifte mellem referencelægemidler og biosimilære lægemidler [5,6].

I Danmark indførte Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) i 2015 skift fra referencelægemidlet Remicade til det biosimilære Remsima og siden til Inflectra (infliximab) og fra Enbrel til Benepali (etanercept) i 2016 [3]. Betydningen af de skift er undersøgt ved at sammenligne sygdomsaktiviteten 3 mdr. før og 3 mdr. efter skiftet i patienter med RA, psoriasis og spondylarthritis. Resultaterne er publiceret og viser, at skiftet ikke har medført ændringer i sygdomsaktivitet eller forekomst af bivirkninger [7,8]. Et andet stort studie, finansieret af den norske stat, undersøger skift af patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom fra Remicade til Remsima sammenlignet med patienter, der forbliver på Remicade. Her findes ingen forskelle i sygdomsaktivitet eller bivirkninger i de to arme [9]. En nylig rapport fra Lægemiddelstyrelsen viser også at skift til biosimilære lægemidler generelt ikke medfører øget risiko for bivirkninger [10].

2.4 Anvendelse af adalimumab

Adalimumab er en TNF-alfa hæmmer, der blev godkendt i 2003 af EMA til subkutan behandling af RA under handelsnavnet Humira i den anbefalede dosis 40 mg (pr. 0,8 ml). Efterfølgende blev Humira godkendt til flere indikationer indenfor reumatologi, dermatologi og gastroenterologi (se afsnit 2.5). Humira er siden

juni 2016 markedsført som injektionsvæske i hætteglas, forfyldt pen og forfyldt sprøjte i en opløsning af 40 mg/0,4 ml.

Biosimilært adalimumab med handelsnavn Amgevita fik EMA-godkendelse i marts 2017. Amgevita er godkendt i formuleringerne forfyldt pen og forfyldt sprøjte til de samme indikationer som Humira.

Biosimilært adalimumab med handelsnavn Imraldi fik EMA-godkendelse i august 2017. Imraldi er godkendt i formuleringerne forfyldt pen og forfyldt sprøjte til de samme indikationer som Humira.

Vurderingen af biosimilært adalimumab er baseret på disse to lægemidler, da disse er godkendt af EMA til alle Humiras indikationer. Andre biosimilære adalimumablægemidler har fået markedsføringstilladelse i EU til undergrupper af Humiras indikationer, og forventes markedsført i Danmark. Denne vurdering gælder alle fremtidige biosimilære adalimumablægemidler, der markedsføres i Danmark til de vurderede indikationer, og som er godkendt af EMA uden forbehold.

2.5 Indikationer og behandlingsforløb

I behandlingen af RA, aksiale spondylartropatier og psoriasis arthritis doseres adalimumab subkutant hver anden uge [11]:

- Voksne og børn >13 år: 40 mg s.c. hver 2. uge. Behandlingsrespons ses oftest inden for 12 ugers behandling.

I behandlingen af psoriasis doseres adalimumab subkutant hver anden uge. Dosis afhænger af alder, legemsoverflade og respons [11]:

- Voksne: Initialdosis 80 mg givet s.c. efterfulgt af 40 mg s.c. hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Patienter med utilstrækkeligt respons efter 16 ugers behandling eller mere, kan have fordel af en øgning i doseringshyppighed til 40 mg hver uge. Fordele og risici ved fortsat ugentlig behandling skal overvejes nøje hos disse patienter. Hvis der opnås tilstrækkeligt respons med en øget doseringshyppighed, kan dosis efterfølgende reduceres til 40 mg hver anden uge.
- Børn >4 år: 0,8 mg pr. kg legemsvægt (op til maksimalt 40 mg pr. dosis) s.c administreret ugentligt de første to doser og derefter hver anden uge. Hvis der ikke er respons inden for 16 uger, skal videre behandling nøje overvejes.

I behandlingen af Crohns sygdom doseres adalimumab subkutant hver anden uge. Dosis afhænger af alder, vægt og respons [11]:

- Voksne og børn ≥ 40 kg: Induktionsbehandling 80 mg s.c. Behandlingen gentages efter to uger med 40 mg s.c. Hvis der er behov for hurtigere respons, kan behandlingen evt. indledes med 160 mg initialt og 80 mg efter to uger, herefter 40 mg s.c. hver anden uge (hvilket den gældende lægemiddelrekommandation anbefaler [12]). Ved nedsat respons kan dosis evt. øges til 40 mg ugentlig.
- Børn <40 kg: Induktionsbehandling 40 mg s.c. Behandlingen gentages efter 2 uger med 20 mg s.c. Hvis der er behov for hurtigere respons, kan behandlingen evt. indledes med 80 mg initialt og 40 mg efter 2 uger (hvilket den gældende lægemiddelrekommandation anbefaler [12]). Herefter 20 mg s.c. hver 2. uge. Ved nedsat respons kan dosis evt. øges til 20 mg ugentlig.

I behandlingen af Colitis ulcerosa doseres adalimumab subkutant hver anden uge. Dosis afhænger af respons [11]:

- Startdosis 160 mg s.c., efterfulgt af 80 mg s.c. efter to uger. Derefter 40 mg s.c. hver anden uge. Ved manglende respons kan vedligeholdelsesdosis gives hyppigere.

I behandlingen af hidrosadenitis suppurativa doseres adalimumab subkutant hver eller hver anden uge. Dosis afhænger af alder og respons [11]:

- Voksne: Initialdosis 160 mg s.c. på dag 1 (4 x 40 mg på en dag eller 2 x 40 mg pr. dag over to dage). Den gældende lægemiddelrekommandation anbefaler dosering over én dag [13]. Herefter 80 mg s.c. på dag 15. Herefter 40 mg hver uge. Ved manglende respons skal behandling ud over 12 uger nøje overvejes.
- Børn: Initialt 80 mg s.c. i uge 0. Efterfulgt af 40 mg s.c. hver anden uge med start 1 uge efter den første dosis. Ugentlig dosering kan overvejes hos unge med utilstrækkeligt respons på behandling hver anden uge. Ved manglende respons skal behandling ud over 12 uger nøje overvejes.

I behandlingen af uveitis doseres adalimumab subkutant hver anden uge [11]:

- Voksne: Initialdosis 80 mg efterfulgt af 40 mg hver 2. uge med start en uge efter den første dosis. Der er begrænset erfaring med initiering af behandling med adalimumab alene, men det kan med fordel kombineres med kortikosteroider og/eller andre ikke biologiske immunmodulerende lægemidler. I overensstemmelse med klinisk praksis kan samtidig steroidbehandling nedtrappes med start to uger efter initiering af behandling med adalimumab.

I behandlingen af polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis doseres adalimumab subkutant hver anden uge. Dosis afhænger af alder og legemsoverflade [11]:

- Voksne og børn >13 år: 40 mg s.c. hver anden uge. Behandlingsrespons ses oftest inden for 12 ugers behandling.
- Børn 2-12 år: 24 mg/m² legemsoverflade s.c. hver anden uge. Maksimal dosis 20 mg (børn <4 år) hhv. 40 mg (børn >4 år).
- Erfaring savnes vedr. børn <2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis

I behandlingen af aktiv enthesitis-relateret arthritis doseres adalimumab subkutant hver anden uge [11]:

- Børn >6 år: 24 mg/m² legemsoverflade s.c. hver anden uge. Maksimal dosis 40 mg.

Fælles for alle indikationer og behandlingsforløb er, at biosimilært adalimumab gives på samme måde som referencelægemidlet. For alle indikationer gælder, at behandling med adalimumab opstartes af speciallæger eller efter konference med speciallæger. Patienterne kan efter oplæring i injektionsteknik selv stå for den subkutane administration af adalimumab.

For yderligere information om kriterier for opstart, skift af behandling, kombinationsterapi og seponering af behandling med adalimumab ift. ovenstående indikationer henvises til de regionale behandlingsvejledninger på området.

3 Metode

Vurderingen af biosimilære lægemidler behandles i Rådets fagudvalg for de(t) relevante terapiområde(r). I tilfælde af, at der ikke eksisterer et fagudvalg, som kan varetage opgaven, nedsættes et nyt. I dette tilfælde er der nedsat et tværfagligt fagudvalg af medlemmer fra tre eksisterende fagudvalg, der repræsenterer de områder, der primært behandler patienter med adalimumab; gigtsygdomme, psoriasis og psoriasis med ledgener samt inflammatoriske tarmsygdomme.

Medicinrådet vurderer overordnet muligheden for at ibrugtage biosimilære lægemidler til tre grupper af patienter:

- a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med referencelægemidlet.
- b) Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling.
- c) Patienter, som er i igangværende behandling med referencelægemidlet.

Derudover tages stilling til, hvor ofte patienter kan skifte mellem biosimilære lægemidler og mellem biosimilære lægemidler og referencelægemidlet.

Udgangspunktet for Medicinrådets vurdering er, at biosimilære lægemidler ikke adskiller sig fra referencelægemidlet, hvad angår effekt, sikkerhed og kvalitet [1]. Medicinrådets vurdering er en sundhedsfaglig vurdering af, til hvilke patienter og under hvilke forhold det biosimilære lægemiddel kan ibrugtages. Vurderingen af ibrugtagning foretages ud fra en helhedsvurdering af fordele og ulemper for patienterne og sundhedsvæsenet. De konkrete problemstillinger vil variere på tværs af lægemidler og indikationer.

Fagudvalgets opgave er dermed at undersøge, om der er tungtvejende patienthensyn, som taler imod, at specifikke grupper behandles med eller skiftes til det biosimilære lægemiddel.

3.1 Patientgrupperne i dermatologien, gastroenterologien og reumatologien

- a) Nye patienter med inflammatoriske sygdomme, som ikke før har modtaget behandling med adalimumab.
- b) Patienter, der tidligere har været i behandling med adalimumab, som får tilbagefald af sygdom og skal genoptage adalimumab behandling.
- c) Patienter, som er i igangværende behandling med adalimumab.

4 Fagudvalgets vurdering

Fagudvalget anerkender EMA's vurdering af ligestilling mellem biosimilært adalimumab og Humira (se bilag 1 og bilag 2).

Fagudvalget vurderer endvidere, at biosimilært adalimumab er at betragte som klinisk ligestillet med referencelægemidlet og derfor kan tages i brug til behandling af alle tre patientgrupper.

Ved ibrugtagning af biosimilært adalimumab skal patienten nøje informeres om, at et præparatskift ikke forventes at være årsag til en anden bivirkningsprofil eller andet behandlingsrespons. Ved præparatskift forstås både skift mellem præparater, der har forskelligt handelsnavn samt forskellige administrationsformer. Fagudvalget vurderer, at der ikke er lægefaglige grunde til at begrænse antallet af

skift mellem biosimilære adalimumabpræparater og mellem biosimilære adalimumabpræparater og referencelægemidlet.

Fagudvalget bemærker dog, at skift mellem præparater kan være forbundet med øget ressourceforbrug grundet behov for undervisning af og information til patienter vedrørende korrekt anvendelse af de forskellige producenters forfyldte sprøjter og penne. Sammenholdt med, at præparatskift under igangværende behandling potentielt kan skabe utryghed hos nogle patienter, anbefaler fagudvalget, at antallet af skift mellem præparater så vidt muligt minimeres.

Ved præparatskift skal patienterne tilbydes mundtlig og skriftlig information om biosimilære lægemidler. Lægemiddelstyrelsen og EMA har udarbejdet informationsmateriale, der kan anvendes til dette formål.

4.1 Nye patienter, som ikke før har været i behandling med referencelægemidlet

Fagudvalget vurderer, at der ikke findes tungtvejende argumenter imod at ibrugtage biosimilær adalimumab til nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med adalimumab.

4.2 Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling

Fagudvalget vurderer, at der ikke findes tungtvejende argumenter imod at ibrugtage biosimilær adalimumab til patienter, der tidligere har været i behandling med adalimumab, som får tilbagefald af sygdom og skal genoptage behandling med adalimumab.

4.3 Patienter, som er i igangværende behandling

Fagudvalget vurderer, at der ikke findes tungtvejende argumenter imod at ibrugtage biosimilær adalimumab til patienter, som er i igangværende behandling med adalimumab, uanset om igangværende behandling gives som pen eller sprøjte.

Der kan forekomme situationer, hvor helt særlige individuelle patienthensyn forhindrer et skift.

5 Sammenligningsgrundlag

Fagudvalget vurderer, at der ikke er yderligere omkostninger forbundet med brugen af biosimilært adalimumab sammenlignet med referencelægemidlet.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget vurderer, at der vil være omkostninger forbundet med at skifte patienter fra Humira til biosimilært adalimumab, da skiftet indebærer, at patienterne undervises i brug af nye forfyldte sprøjter og penne samt modtager information om biosimilære lægemidler generelt. Det forventes, at information og undervisning gives af sygeplejersker.

Fagudvalget er opmærksomme på, at injektionsvolumenet i de biosimilære adalimumabpræparater er 0,8 ml, mens Humiras nuværende markedsførte produkter har et injektionsvolumen på 0,4 ml, og at indholdet af hjælpestoffer er forskelligt. Humira blev oprindeligt markedsført med samme injektionsvolumen som de biosimilære adalimumabpræparater markedsføres med i dag, og fagudvalget er ikke bekendt med, at administration af Humira i det oprindelige volumen (0,8 ml) var forbundet med gener. Derudover er forekomsten af lokalreaktioner efter injektion af Humira i forvejen lav, og forekomsten af lokalreaktioner i de kliniske studier af de biosimilære lægemidler er ligeledes meget lav. Fagudvalget vurderer derfor, at forskellene i volumen og hjælpestoffer ikke har indflydelse på ligestillingen af referencelægemidlet og biosimilært adalimumab.

7 Rådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at biosimilært adalimumab i dermatologien, gastroenterologien og reumatologien kan tages i brug til alle referencelægemidlets indikationer, til følgende patientgrupper:

- a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med adalimumab.
- b) Patienter, der tidligere har været i behandling med adalimumab, som får tilbagefald af sygdom og skal genoptage adalimumab behandling.
- c) Patienter, som er i igangværende behandling med adalimumab.

Desuden vurderer Medicinrådet, at der ikke er faglige grunde til at begrænse antallet af efterfølgende skift mellem biosimilære adalimumabpræparater, men at antallet af skift bør minimeres af ressourcemæssige hensyn og patienthensyn. Endelig er det Medicinrådets vurdering, at god patientinformation er vigtig for implementeringen.

8 Referencer

1. Lægemiddelstyrelsen. Spørgsmål og svar om biologiske og biosimilære lægemidler. København: Lægemiddelstyrelsen; 2015.
2. Markus R, Liu J, Ramchandani M, Landa D, Born T, Kaur P. Developing the Totality of Evidence for Biosimilars: Regulatory Considerations and Building Confidence for the Healthcare Community. *BioDrugs*. 2017;31(3):175–87.
3. RADS (Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin). RADS informerer – Biosimilære biologiske lægemidler – fokus på infliximab og etanercept. København: RADS (Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin); 2016.
4. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, Ferraccioli G, Isaacs JD, Kvien TK, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):322–8.
5. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, Dörner T, Mahgoub E, Mysler E, et al. Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(6).
6. Faccin F, Tebbey P, Alexander E, Wang X, Cui L, Faccin F, et al. Expert Opinion on Biological Therapy The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;16(12):1445–53.
7. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2017;annrheumdis-2016-210742.
8. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Esbesen J, Lindegaard H, Jensen D V, et al. FRI0190 Clinical outcomes from a nationwide non-medical switch from originator to biosimilar etanercept in patients with inflammatory arthritis after 5 months follow-up. results from the danbio registry. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):553 LP-554.
9. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304–16.
10. Lægemiddelstyrelsen. Bivirkningsindberetninger om og forbrug af udvalgte biologiske lægemidler. 2018;(december 2017):1–30.
11. Humira [internet]. Pro.medicin.dk. 2018 [citeret 27. juni 2018]. Tilgængelig fra: <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/3237>
12. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Lægemiddelrekommandation med dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme (IBD). 2017.
13. Sygehusmedicin D, Andre S, Udarbejdet DS, Behandlingsvejledning R. Behandlingsvejledning inklusive lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af hidrosadenitis suppurativa (HS). 2017;(august):1–2.
14. CHMP. EPAR Amgevita. 2017;44(January).

15. Kaur P, Chow V, Zhang N, Moxness M, Kaliyaperumal A, Markus R. A randomised, single-blind, single-dose, three-arm, parallel-group study in healthy subjects to demonstrate pharmacokinetic equivalence of ABP 501 and adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):526–33.
16. Cohen S, MC G, Choy E, Perez-Ruiz F, Matsumoto A, Pavelka K, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1679–87.
17. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, Foley P, Gooderham M, Kaur P, et al. Clinical similarity of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab after single transition: long-term results from a randomized controlled, double-blind, 52-week, phase III trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;177(6):1562–74.
18. Shin D, Lee Y, Kim H, Körnicke T, Fuhr R. A randomized phase I comparative pharmacokinetic study comparing SB5 with reference adalimumab in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(6):672–8.
19. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Dokoupilova E, Zielinska A, Jaworski J, Racewicz A, et al. Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis: Fifty-Two-Week Phase III Randomized Study Results. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2018;70(6):832–40.
20. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Niebrzydowski J, Dokoupilova E, Zielinska A, Jaworski J, et al. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2018;70(1):40–8.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende biosimilære lægemidler i dermatologien, gastroenterologien og reumatologien

<i>Formand</i>	<i>Udpeget af</i>
Ulrik Tarp <i>Overlæge, dr.med.</i>	Medicinrådet
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Jens Kjeldsen <i>Professor, overlæge, ph.d.</i>	Medicinrådet
Lars Erik Bryld <i>Overlæge, lektor, ph.d.</i>	Medicinrådet
Annemarie Lyng Svensson <i>Konstitueret overlæge, ph.d.</i>	Medicinrådet
Jan Fallingborg <i>Ledende overlæge</i>	Medicinrådet
Flemming Andersen <i>Ledende overlæge</i>	Medicinrådet
Per Damkier <i>Professor, overlæge, dr.med., ph.d.</i>	Medicinrådet
Mikala Vasehus Holck <i>Klinisk farmaceut</i>	Medicinrådet
Andreas Hvirgel Moesgaard Jensen <i>Patient</i>	Medicinrådet
Charlotte Nielsen <i>Patient</i>	Medicinrådet
To patienter/patientrepræsentanter	Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jeppe Schultz Christensen (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Pernille Skaarup Arrevad (sundhedsvidenskabelig konsulent) Tenna Bekker (teamleder)

10 Bilag 1 Sekretariatets gennemgang af EMA-godkendelsen af Amgevita

Biosimilært adalimumab – Amgevita

Navn: Amgevita

Godkendt i EMA: marts 2017

Subkutan injektion:

- 20 mg i en forfyldt enkelt dosis sprøjte, som indeholder 20 mg af adalimumab i en 0,4 ml (50 mg/ml) opløsning.
- 40 mg i en forfyldt enkelt dosis sprøjte eller forfyldt enkelt dosis pen (SureClick), som hver indeholder 40 mg adalimumab i en 0,8 ml (50 mg/ml) opløsning.

Amgevita indeholder hjælpestofferne iseddike, sucrose, polysorbate 80, natriumhydroxid og vand til injektioner.

Markedsføringsindehaver i Danmark: Amgen

Referencelægemiddel: Humira

Godkendelsen af Amgevita i EMA [14] :

Der er blevet foretaget et omfattende sammenligningsstudie for at vurdere den biosimilære sammenlignelighed mellem Amgevita og Humira. Studiet inkluderer strukturkarakterer, fysisk-kemiske og biologiske egenskaber for Amgevita i side-by-side assays overfor Humira.

Det ikke-kliniske sammenligningsprogram består af in vitro farmakodynamiske studier (i cellebaserede og bindings-assays), der vurderer den biologiske aktivitet af Amgevita i forhold til Humira.

Det kliniske studieprogram, som blev udført til at vurdere biosimilariteten mellem Amgevita og Humira var baseret på tre studier:

- Studie 20110217, fase 1 PK-studie i raske frivillige [15].
- Studie 20120262, fase 3 studie med voksne med moderat til svær reumatoid arthritis [16]
- Studie 20120263, fase 3 studie med patienter med moderat til svær psoriasis [17] .

Data og overvejelser vedr. vurdering af sammenlignelighed er gennemgået i EPAR for Amgevita og kort resumeret nedenfor:

Comparability exercise (sammenlignelighedsstudie)

Der er foretaget omfattende analytisk vurdering af similariteten og i EPAR'en er følgende fremhævet for Amgevita sammenlignet med Humira; ens biologisk aktivitet, samme aminosyresekvens og ens struktur, samme styrke, samme glycanstruktur (kun få kvantitative forskelle, som ikke vurderes betydningsfulde af EMA), samme profil for størrelses- og ladningsvarians, samme partikelprofil, samme termale nedbrydningsprofil, samme generelle egenskaber samt ingen signifikante forskelle i de procesrelaterede urenheder.

Konklusion - sammenlignelighedsstudier:

I EPAR konkluderes det samlet, at Amgevita – i et kvalitetsperspektiv – kan vurderes biosimilær til EU Humira.

Ikke-kliniske aspekter (farmakodynamisk sammenligning)

Der er i vurderingen af biosimilære lægemidler ikke krav om sekundære farmakodynamiske, sikkerheds- og interaktionsstudier. Farmakologisk aktivitet, farmakokinetisk og toksikologisk karakter for Amgevita er foretaget som en del af den trinvis vurdering af similaritet. I sammenligningen med Amgevita er der anvendt batches fra både EU Humira og US Humira grundet et globalt perspektiv fra ansøgers side. EMA godkendte dette under forudsætning af, at der i sammenligningen blev anvendt et tilstrækkeligt antal EU batches.

Der er i vurderingen inkluderet in vitro studier (potens assay, neonatal Fc receptor (FcRn)-binding, Fc gamma receptor (FcγRIIIa)-binding, antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)- og complement dependent cytotoxicity (CDC) aktivitet) og ex-vivo farmakologiske undersøgelser for at evaluere bindingen, neutralisering, specificitet og effektor funktionalitet for Amgevita.

Derudover blev der udført toksicitetsanalyse ved hjælp af cynomolgus aber, og der blev ikke fundet betydningsfulde forskelle i de toksiske parametre, eller uventet toksicitet mellem dyr doseret med Amgevita og US Humira. Det er ikke et krav fra EMA's side at udføre denne evaluering.

Konklusion – ikke-kliniske aspekter:

Den sammenlignende analysestrategi blev af EMA vurderet som tilstrækkelig, og resultaterne fra de ikke-kliniske studier understøtter vurderingen af biosimilaritet mellem Amgevita og EU Humira.

Kliniske studier

Tabel 2 summerer de kliniske studier, der indgår i det kliniske udviklingsprogram og EMAs godkendelsesproces.

TABEL 2. KLINISKE STUDIER DER INDGÅR I EMAS VURDERING AF AMGEVITA.

Studie NCT#	Fase	Design	Population	Lægemidler	Formål	ITT population (Antal patienter)
EudraCT number 2012-000785-37	1	RCT Enkelt-blindet 3 arme	Raske personer	Amgevita® (40 mg, s.c) enkelt dosis	Sammenligning af PK-profiler	203 (Amgevita 67; US Humira 69; EU Humira 67)
NCT01970488	3	RCT Dobbelt-blindet, 2 arme. Re- randomisering i 16 uge.	Moderat til svær psoriasis	Amgevita® (80 mg s.c. første uge, derefter 40 mg s.c. hver 2. uge) i 52 uger	Demonstrere sammenlignelig klinisk effekt	350 (Amgevita 175: Humira 175)
NCT01970475	3	RCT, dobbelt- blinder, 2 arme	Moderat til svær RA	Amgevita® (40 mg s.c/2. uge) i 26 uger	Demonstrere sammenlignelig klinisk effekt	526 (264 Amgevita, 262 Humira)

Farmakokinetisk sammenligning:

Data til den farmakokinetiske sammenligning kommer fra et single-dosis PK-studie udført 203 på raske frivillige mænd (116) og kvinder (87). Hver person modtog en subkutan injektion på 40 mg (0,8 ml) af enten Amgevita, EU Humira eller US Humira. Der blev taget blodprøver til analyse af den aktive substans og til analyse for antistoffer. Det primære mål i studiet var at undersøge og sammenligne den farmakokinetiske profil (serumkoncentration (AUC_{inf}) og C_{max}) mellem Amgevita og Humira (EU og US-batches). Det sekundære mål var at undersøge og sammenligne sikkerhed og immunogenicitet. Proteinindholdet var på 95,8 % og 106,6 % i henholdsvis Amgevita og EU-Humira batches. Ved yderligere gennemgang af data, hvor der blev justeret for proteinindholdet, blev der vist en højere AUC_{inf} for Amgevita end for Humira (både EU og US-batches). Ansøger redegjorde for, at det lille antal inkluderede forsøgspersoner sandsynligvis havde indflydelse på forskellen i proteinindhold ved at inkludere data fra tidligere ekskluderede forsøgspersoner. Hermed blev der konkluderet similaritet.

Resultaterne er beskrevet i et publiceret studie [15], og demonstrerer farmakokinetisk ækvivalens (inkl. udvikling af anti-lægemiddel antistoffer (ADA) efter enkeltdosis injektion på 40 mg af Amgevita, EU Humira eller US Humira.

De farmakokinetiske resultater fra de to fase 3 studier understøttede similariteten mellem Amgevita og Humira.

EMA's konklusion:

Ansøger har forklaret og redegjort tilstrækkeligt for forskellene i AUC_{inf} korrigeret for proteinindhold, hvorfor EMA konkluderer, at der er biosimilaritet i et klinisk farmakologisk perspektiv.

Sammenligning af klinisk ækvivalens:

Data til sammenligning af den kliniske ækvivalens kommer fra to fase 3 studier, et med RA-patienter og et med psoriasis-patienter.

Reumatoid arthritis:

Data til sammenligning af den kliniske ækvivalens kommer fra et dobbelt-blindet fase 3-studie (20120262) med patienter med moderat til svær reumatoid arthritis. Studiets varighed var 26 uger. Det var et krav, at patienterne skulle have haft moderat til svær RA i mindst tre måneder, og været i behandling med methotrexat (MTX) i mindst 12 uger op til studiets start. Det var tilladt at have været i behandling med et enkelt biologisk lægemiddel tidligere. Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten Amgevita 40 mg s.c. eller Humira 40 mg s.c. hver anden uge i 22 uger, og stratificering skete på baggrund af geografisk placering og tidligere brug af biologiske lægemidler til behandling af RA.

Det primære mål var at vurdere effekten af Amgevita overfor Humira. Det sekundære mål var at vurdere sikkerhed og immunogenicitet. Derudover var det også et mål at vurdere smerte ved injektionsstedet samt vurdere den gennemsnitlige serumkoncentration. Der blev yderligere foretaget en sensitivitetanalyse for det primære endepunkt (RR for ACR20 ved uge 24).

Resultaterne er beskrevet i et publiceret studie [16] og demonstrerer ækvivalens mellem Amgevita og Humira i forhold til klinisk effekt, farmakokinetik, bivirkningsprofil og immunogenicitet.

Det bliver af EMA fremhævet, at ACR20-resultater for besøg ved uge 2 viser en signifikant forskel, hvilket kan tyde på en hurtigere tilstedeværelse af effekt for Amgevita, som kunne sætte spørgsmålstegn ved biosimilariteten. Dog tilføjer EMA, at disse resultater ikke er set for DAS28, ACR50 eller ACR70, hvorfor det konkluderes, at forskellen ved uge 2 for ACR20 snarere er et tilfældigt fund end en sand forskel. Det fremhæves også, at behandlingen med MTX (grundet dets immunmodulerende effekt) kan sløre evalueringen af immunogenicitet. EMA nævner dog, at studiet med psoriasispatienter kan tilføje yderligere til resultaterne for immunogenicitet, da de ikke er i behandling med MTX.

Et ublindt opfølgingsstudie (op til 72 uger) er i gang (NCT02114931) og vil tilføje yderligere data om effekt og sikkerhed for behandling med Amgevita hos patienter med moderat til svær RA:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02114931?term=ABP+501&rank=1>

Psoriasis:

Data til sammenligning af den kliniske ækvivalens kommer fra et fase 3-studie (20120263) med patienter med moderat til svær psoriasis. Studiets varighed var 52 uger.

Det var et krav, at patienterne havde stabil moderat til svær plaque psoriasis i mindst 6 måneder. Patienter som tidligere havde været i behandling med adalimumab (inkl. biosimilære) eller mindst to andre biologiske lægemidler til psoriasis var ekskluderet.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til behandling med Amgevita eller Humira i 16 uger. Begge grupper fik en initialdosis på 80 mg s.c. i uge 1 efterfulgt af en dosis på 40 mg hver anden uge i i alt 16 uger. I uge 16 blev alle patienter med ≥ 50 % forbedring fra baseline i PASI-score tilbudt at fortsætte i studiet og blev genrandomiseret til at fortsætte indtil uge 52. Patienter i behandling med Amgevita fortsatte denne behandling, men patienter i behandling med Humira blev genrandomiseret.

Det primære mål i studiet var at vurdere effekten af Amgevita overfor Humira vha. PASI-score. De sekundære mål var at vurdere sikkerhed og immunogenicitet. Der blev yderligere foretaget en sensitivitetsanalyse af PASI-resultaterne.

Resultaterne blev beskrevet i et publiceret studie [17] og demonstrerer ækvivalens mellem Amgevita og Humira i forhold til klinisk effekt, farmakokinetik, bivirkningsprofil og immunogenicitet.

Det bemærkes af EMA, at ADA-rate var høj gennem hele psoriasis-studiet (68,4 %, 74,7 % og 72,7 % for henholdsvis Amgevita/Amgevita, Humira/Humira og Humira/Amgevita grupperne). Der var dog ingen indikation på en øget forekomst af ADAs efter skifte fra Humira til Amgevita, og ingen stigning i kliniske hypersensitivitetsreaktioner i Humira/Amgevita-gruppen.

Fælles for de to fase 3 studier:

I både RA og psoriasis-studierne oplevede flere patienter i behandling med Humira reaktion ved injektionsstedet indtil uge 16. EMA konkluderer dog, at det ikke påvirker vurderingen af biosimilaritet, da det højst sandsynligt skyldes forskelle i hjælpestoffer.

EMA's konklusion for klinisk ækvivalens:

Baseret på de samlede analyser og i forhold til vurderingen af kvalitet, ikke-kliniske aspekter, farmakokinetikken, klinisk effekt og sikkerhed, vurderer EMA derfor, at biosimilariteten for Amgevita er tilstrækkeligt sammenlignet med Humira.

Konklusion

Samlet vurderer EMA, at der er biosimilaritet mellem Amgevita og Humira [14].

11 Bilag 2 Sekretariatets gennemgang af EMA-godkendelsen af Imraldi

Biosimilært adalimumab – Imraldi

Navn: Imraldi

Godkendt i EMA: august 2017

Imraldi kommer til subkutan injektion:

- 40 mg i en forfyldt enkeltdosis sprøjte eller forfyldt enkeltdosis pen, som hver indeholder 40 mg adalimumab i en 0,8 ml opløsning.

Imraldi indeholder hjælpestofferne: natriumcitrat, citronsyremonohydrat, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, SorbitolPolysorbat 20, vand til injektionsvæsker

Producent: Samsung Bioepis UK Limited

Markedsføringsindehaver i Danmark: Biogen

Referencelægemiddel: Humira 40 mg

Godkendelsen af Imraldi i EMA [14] :

Der er blevet fortaget et omfattende sammenligningsstudie for at vurdere den biosimilære sammenlignelighed mellem Imraldi og Humira. Studiet inkluderer strukturkarakterer, fysisk-kemiske og biologiske egenskaber for Imraldi i side-by-side assays overfor Humira.

Det ikke-kliniske sammenligningsprogram består af in vitro farmakodynamiske studier (i cellebaserede og bindings-assays), der vurderer den biologiske aktivitet af Imraldi i forhold til Humira.

Det kliniske studieprogram, som blev udført til at vurdere biosimilariteten mellem Imraldi og Humira var baseret på to studier:

- Studie SB5-G11-HNV, fase 1 PK-studie i raske frivillige [18].
- Studie SB5-G31-RA, fase 3 studie med voksne med moderat til svær reumatoid arthritis [19].

Data og overvejelser vedr. vurdering af sammenlignelighed er gennemgået i EPAR for Imraldi og kort resumeret nedenfor:

Comparability exercise (sammenlignelighedsstudie)

Der er foretaget omfattende analytisk vurdering af similariteten. Der er kigget på biologisk aktivitet, aminosyresekvens, molekylestruktur, glycanstruktur (glycosyleringsprofil), størrelses- og ladningsvarians, partikkelprofil, nedbrydningsprofil, generelle egenskaber samt procesrelaterede urenheder. EMA finder få kvantitative forskelle, men de vurderes ikke at være klinisk betydningsfulde.

Konklusion - sammenlignelighedsstudier:

I EPAR konkluderes det samlet, at Imraldi – i et kvalitetsperspektiv – kan vurderes biosimilær til EU Humira.

Ikke-kliniske aspekter (farmakodynamisk sammenligning)

Der er i vurderingen af biosimilære lægemidler ikke krav om sekundære farmakodynamiske, sikkerheds- og interaktionsstudier. Farmakologisk aktivitet, farmakokinetisk og toksikologisk karakter for Imraldi er foretaget som en del af den trinvis vurdering af similaritet.

Der er i vurderingen inkluderet in vitro studier (potens assay, FcRn-binding, FcγRIIIa-binding, ADCC- og CDC aktivitet) og ex-vivo farmakologiske undersøgelser for at evaluere bindingen, neutralisering, specificitet og effektor funktionalitet for Imraldi.

Derudover blev der udført toksicitetsanalyse ved hjælp af cynomolgus aber, og der blev ikke fundet betydningsfulde forskelle i de toksiske parametre eller uventet toksicitet mellem dyr doseret med Imraldi og US Humira. Det er ikke et krav fra EMA's side at udføre denne evaluering.

Konklusion – ikke-kliniske aspekter:

Den sammenlignende analysestrategi blev af EMA vurderet som tilstrækkelig, og resultaterne fra de ikke-kliniske studier understøtter vurderingen af biosimilaritet mellem Imraldi og Humira.

Kliniske studier

Tabel 3 summerer de kliniske studier, der indgår i det kliniske udviklingsprogram og EMAs godkendelsesproces.

TABEL 3. KLINISKE STUDIER DER INDGÅR I EMAS VURDERING AF IMRALDI.

Studie NCT#	Fase	Design	Population	Lægemidler	Formål	ITT population Antal patienter
NCT02144714	1	RCT Single-blindet 3 arme	Raske personer	Imraldi® (40 mg, s.c) enkelt dosis af forfyldt sprøjte	Sammenligning af PK-profiler	189 (Imraldi 63; US Humira 63; EU Humira 63)
NCT02167139	3	RCT Dobbelt-blindet 2 arme. Re-randomisering i 16 uge.	Moderat til svær reumatoid arthritis (i MTX behandling)	Imraldi® (40 mg s.c. hver 2. uge) i 52 uger, forfyldt sprøjte	Demonstrere sammenlignelig klinisk effekt	544 (Imraldi 271; EU Humira 273)

Farmakokinetisk sammenligning:

Data til den farmakokinetiske sammenligning kommer fra et single-dosis PK-studie udført på 189 raske frivillige mænd (174) og kvinder (15) [18] og et randomiseret fase 3-studie med patienter med reumatoid arthritis-patienter [19,20].

I fase 1-studiet modtog hver forsøgsperson en subkutan injektion på 40 mg (0,8 ml) af enten Imraldi, EU Humira eller US Humira. Der blev taget blodprøver til analyse af den aktive substans og til analyse for antistoffer (før-dosis, dag 15 og dag 71).

Det primære mål i studiet var at undersøge og sammenligne den farmakokinetiske profil (serumkoncentration (AUC_{inf} og C_{max}) mellem Imraldi og Humira (EU og US-batches). Det sekundære mål var at undersøge og sammenligne sikkerhed og immunogenicitet. Der blev præsenteret data for proteinindholdet, og resultatet viste, at proteinindholdet i Imraldi og Humira-batches var ens.

Resultaterne er beskrevet i en publiceret artikel [18], og demonstrerer farmakokinetisk ækvivalens (inkl. udvikling af ADA) efter enkeltdosis injektion på 40 mg af Imraldi, EU Humira eller US Humira.

De farmakokinetiske resultater fra fase 3-studiet understøttede similariteten mellem Imraldi og Humira bl.a ved at vise, at den gennemsnitlige serumkoncentration op til uge 24 var sammenlignelig mellem Imraldi og Humira-grupperne hos de patienter med et negativt ADA-resultat og mellem grupperne med et positivt ADA-resultat. Inden for hver behandlingsgruppe var den gennemsnitlige serumkoncentration i forsøgspersonerne med positive ADA-resultater (op til uge 24) dog markant lavere end hos forsøgspersonerne med negative ADA-resultater (op til uge 24), hvilket er konsistent med Humiras SPC.

EMA's konklusion:

EMA konkluderer, at der er biosimilaritet i et klinisk farmakologisk perspektiv.

Sammenligning af klinisk ækvivalens:

Data til sammenligning af den kliniske ækvivalens kommer fra et dobbeltblindet fase 3-studie (SB5-G31-RA) med patienter med moderat til svær reumatoid arthritis, som er i behandling med MTX [19,20]. Studiets varighed var 52 uger. Det var et krav, at patienterne skulle have haft moderat til svær RA i mindst seks

måneder, og været i behandling med MTX i mindst seks måneder op til studiets start. Det var ikke tilladt at have været i behandling med biologiske lægemidler tidligere.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten forfyldt sprøjte Imraldi 40 mg s.c. eller Humira 40 mg s.c. hver anden uge i 22 uger. I uge 24 blev patienter i behandling med Humira genrandomiseret til enten fortsat Humira eller skift til Imraldi. Patienter i startbehandling med Imraldi fortsatte deres behandling (fortsat blindet).

Det primære mål var at vurdere effekten af Imraldi overfor Humira ved hjælp af ACR20-respons ved uge 24. Det sekundære mål var at vurdere sikkerhed og immunogenicitet både før og efter skift af behandling i uge 24. Der blev yderligere foretaget en sensitivetsanalyse for det primære endepunkt.

Resultaterne blev beskrevet i to publicerede artikler [18,19] og demonstrerer ækvivalens mellem Imraldi og Humira i forhold til klinisk effekt, farmakokinetik, bivirkningsprofil og immunogenicitet.

EMA fremhæver, at der i Imraldi-gruppen blev set en 20 % forskel i ACR20-respons rate ved uge 24 mellem ADA-positive og ADA-negative patienter, mens der i Humira-gruppen ikke blev set tilsvarende forskel afhængigt af ADA-status. Frekvensen af ADA-positivitet var ens mellem Imraldi og Humira-grupperne. Efter yderligere analyser har EMA dog vurderet, at den fundne forskel må betegnes som en tilfældighed, der ikke påvirker vurderingen af biosimilaritet.

EMA's konklusion for klinisk ækvivalens:

Baseret på de samlede analyser og i forhold til vurderingen af kvalitet, ikke-kliniske aspekter, farmakokinetikken, klinisk effekt og sikkerhed, vurderer EMA derfor, at biosimilariteten for Imraldi er vurderet tilstrækkeligt til at være sammenlignelige med Humira.

Konklusion

Samlet vurderer EMA, at der er biosimilaritet mellem Imraldi og Humira [14].