

Adalimumab– vurdering av byttbarhet

Preparat (referanse og biotilsvarende)	Referanse <i>Humira</i> Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn, 40 mg og 80 mg <i>Humira</i> injeksjonsvæske. Oppløsning i ferdigfylt sprøyte 20 mg og 40 mg. Oppbevaringsbetingelser: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Kan oppbevares ved temperaturer opptil maks. 25°C for en periode på opptil 14 dager	Biotilsvarende <i>Amgevita</i> Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn, 40 mg <i>Amgevita</i> Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte, 20 mg og 40 mg. Oppbevaringsbetingelser: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Kan oppbevares ved temperaturer opptil maks. 25°C for en periode på opptil 14 dager	Biotilsvarende <i>Hyrimoz</i> Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn, 40 mg <i>Hyrimoz</i> Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte, 20 mg og 40 mg Oppbevaringsbetingelser: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Kan oppbevares ved temperaturer opp til maks. 25°C for en periode på opptil 21 dager	Biotilsvarende <i>Idacio</i> Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn og sprøyte, 40 mg Oppbevaringsbetingelser: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Kan oppbevares ved høyst 25°C i opptil 28 dager, og kastes hvis den ikke brukes innen 28 dager.
	Biotilsvarende <i>Imraldi</i> Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn og sprøyte, 40 mg Oppbevaringsbetingelser: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Kan oppbevares ved høyst 25°C i opptil 28 dager, og kastes hvis den ikke brukes innen 28 dager.	Biotilsvarende <i>Yuflyma</i> Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn og sprøyte, 40 mg og 80 mg Oppbevaringsbetingelser: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Kan oppbevares ved høyst 25°C i opptil 31 dager, og kastes hvis den ikke brukes innen 31 dager.	Biotilsvarende <i>Hulio</i> Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn og sprøyte, 20 mg og 40 mg Oppbevaringsbetingelser: Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Kan oppbevares ved temperaturer opptil høyst 25 °C i en periode på opptil 8 uker.	
Virkestoff	Adalimumab (rekombinant humant monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster)			
ATC-kode	L04AB04			
Søkergrunnlag	Artikkel 10(4) biotilsvarende søknad			

Kvalitativ sammensetning (fra SPC)	Humira Mannitol Polysorbat 80 Vann til injeksjonsvæsker	Amgevita Iseddik Sukrose Polysorbat 80 Natriumhydroksid (til pH-justering) Vann til injeksjonsvæsker	Hyrimoz Adipinsyre Mannitol (E 421) Polysorbat 80 (E 433) Saltsyre (til justering av pH) (E 507) Natriumhydroksid (til justering av pH) (E 524) Vann til injeksjonsvæsker	Idacio Natriumdihydrogenfosfatdihydrat Dinatriumfosfatdihydrat Mannitol Natriumklorid Sitronsyremonohydrat Natriumsitrat Polysorbat 80 Natriumhydroksid (til pH-justering) Vann til injeksjonsvæsker
	Imraldi Natriumfosfatmonobasisk monohydrat Natriumfosfatdibasisk heptahydrat Ravsyre Dibasisk Natriumsuksinat Histidin Histidinhydrokloridmonohydrat Mannitol Polysorbat 20 Vann til injeksjonsvæsker	Yuflyma Eddiksyre Natriumacetattri-hydrat Glycin Polysorbat 80 Vann for injeksjoner	Hulio Mononatriumglutamat Sorbitol (E 420) Metionin Polysorbat 80 Saltsyre (til pH-justering) Vann til injeksjonsvæsker	
Indikasjon/pasientgruppene	<u>Revmatoid artritt</u> Yuflyma i kombinasjon med metotreksat er indisert for: • behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter når responsen på sykdomsmodifiserende antireumatiske legemidler inkludert metotreksat ikke har vært tilstrekkelig. • behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat. Yuflyma kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet. Gitt i kombinasjon med metotreksat har adalimumab vist seg å redusere progresjonshastighet av leddskade, målt ved røntgenundersøkelser, og å forbedre fysisk funksjon.			

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Yuflyma i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på et eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Yuflyma kan gis som monoterapi i tilfelle intoleranse mot metotreksat, eller når fortsettelse av behandling med metotreksat ikke er hensiktsmessig. Adalimumab er ikke studert hos pasienter under 2 år.

Entesittrelatert artritt

Yuflyma er indisert til behandling av aktiv entesittrelatert artritt hos pasienter over 6 år, som har respondert utilstrekkelig på eller som er intolerante overfor konvensjonell behandling.

Aksial spondylartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

Yuflyma er indisert til behandling av voksne med alvorlig aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), og som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.

Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Yuflyma er indisert til behandling av voksne med alvorlig aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, men med objektive tegn på inflammasjon vist ved økt CRP og/eller MRI, som har respondert utilstrekkelig eller er intolerante overfor ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Psoriasisartritt

Yuflyma er indisert til behandling av aktiv og progredierende psoriasisartritt hos voksne når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler ikke har vært tilfredsstillende. Adalimumab har vist å redusere progresjonshastighet av perifer leddskade, målt ved røntgen, hos pasienter med polyartikulære, symmetriske undergrupper av sykdommen og å forbedre fysisk funksjon.

Psoriasis

Yuflyma er indisert til behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne pasienter som er kandidater for systemisk behandling.

Pediatrisk plakkpsoriasis

Yuflyma er indisert til behandling av alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos barn og ungdom over 4 år, som har respondert utilstrekkelig på eller som er uegnede kandidater for topikal behandling og lysbehandling.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Yuflyma er indisert til behandling av aktiv moderat til alvorlig hidrosadenitt (svettekjertelbetennelse) hos voksne og ungdom over 12 år, som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell systemisk behandling av HS.

	<u>Crohns sykdom</u> Yuflyma er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos voksne pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat behandling med kortikosteroid og/eller immunsuppressivt legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slik behandling. <u>Pediatrisk Crohns sykdom</u> Yuflyma er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos pediatriske pasienter (over 6 år), som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling inkludert primær ernæringsterapi og et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger. <u>Ulcerøs kolitt</u> Yuflyma er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på konvensjonell behandling inklusive kortikosteroider og 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger. <u>Pediatrisk ulcerøs kolitt</u> Yuflyma er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos pediatriske pasienter (over 6 år) som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling inkludert kortikosteroider og/eller 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger. <u>Uveitt</u> Yuflyma er indisert til behandling av ikke-infeksiøs intermediaær, posterior og panuveitt hos voksne pasienter som har utilstrekkelig respons på kortikosteroider, hos pasienter med behov for kortikosteroid-sparende midler eller hos pasienter der behandling med kortikosteroid ikke er egnet. <u>Pediatrisk uveitt</u> Yuflyma er indisert til behandling av pediatrisk kronisk ikke-infeksiøs fremre uveitt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor konvensjonell behandling, eller der konvensjonell behandling ikke er hensiktsmessig.
Farmakologiske egenskaper	Farmakoterapeutisk gruppe: Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere. Farmakodynamiske egenskaper: Adalimumab binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten.

	Adalimumab modulerer også biologiske responser som induseres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlig for leukocyttmigrasjonen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC50 på 0,1-0,2 nM). Farmakokinetiske egenskaper: Etter administrasjon av 24 mg/m² (maksimum 40 mg) subkutant annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt fra uke 20 til 48) på $5,6 \pm 5,6$ mikrog/ml (102 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og $10,9 \pm 5,2$ mikrog/ml (47,7 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat. Hos pasienter med polyartikulær JIA i alderen 2 til < 4 år eller fra 4 år og oppover og med kroppsvekt < 15 kg dosert med 24 mg/m², var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state på $6,0 \pm 6,1$ mikrog/ml (101 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og $7,9 \pm 5,6$ mikrog/ml (71,2 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat. Etter administrasjon av 24 mg/m² (maksimum 40 mg) subkutant annenhver uke hos pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt ved uke 24) på $8,8 \pm 6,6$ mikrog/ml uten samtidig bruk av metotreksat og $11,8 \pm 4,3$ mikrog/ml ved samtidig bruk av metotreksat. Etter subkutan administrasjon av 0,8 mg/kg (maksimum 40 mg) annenhver uke hos pediatriske pasienter med kronisk plakkpsoriasis, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab ved steady-state ca. $7,4 \pm 5,8$ mikrog/ml (79 % CV). Eliminasjon: Farmakokinetiske populasjonsanalyser med data fra over 1300 RA-pasienter viste en tendens mot høyere tilsynelatende clearance av adalimumab med økende kroppsvekt. Etter korrigering for vektforskjeller, syntes kjønn og alder å ha minimal effekt på clearance av adalimumab. Serumnivåene av fritt adalimumab (ikke bundet til antistoffer mot adalimumab, AAA) ble observert å være lavere hos pasienter med målbart AAA.
--	--

Opptak på byttelisten i henhold til retningslinjene	Legemidlene er godkjent i EU som biotilsvarende produkter til Humira. Iht. vedtak fra EMA er biotilsvarende legemidler som er godkjent i EU byttbare med referanseproduktet og med tilsvarende biotilsvarende produkter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf Amgevita Amgevita, INN-adalimumab (europa.eu) Hyrimoz Hyrimoz; INN-adalimumab (europa.eu) Idacio h-4475-PAR-en (europa.eu) Imraldi Imraldi; INN-adalimumab (europa.eu) Yuflyma h-5188-par-en (europa.eu) Hulio https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hulio-epar-public-assessment-report_en.pdf Etter opplæring kan pasienten selv injisere dersom det vurderes som forsvarlig, og nødvendig medisinsk oppfølging gis. Grunnet søkergrunnlaget biotilsvarende søknad tas saken opp i Byttegruppen iht. gjeldende retningslinjer.
--	---