

HULIO^{MC}

Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de l'arthrite psoriasique, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis en plaques et de la spondylarthrite ankylosante

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marque de commerce : Hulio

Dénomination commune : Adalimumab

Fabricant : BGP Pharma

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)

Teneur : 50 mg/ml (0,4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une nouvelle teneur à Hulio^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp), l'arthrite psoriasique, la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis en plaques et la spondylarthrite ankylosante, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indications reconnues

Il s'agit des mêmes libellés que ceux qui figurent sur les listes pour l'adalimumab pour les indications visées.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hulio^{MC} est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira^{MC}. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie de façon compétitive au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Plusieurs biosimilaires de l'adalimumab sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments, sous certaines conditions, pour le traitement de plusieurs pathologies impliquant une réaction inflammatoire chronique telle que l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp), l'arthrite psoriasique,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis en plaques et la spondylarthrite ankylosante. Hulio^{MC} à la teneur de 50 mg/ml (0,8 ml) est déjà inscrit sur les listes des médicaments, et ce, sous forme de seringue préremplie et de stylo ([INESSS 2021](#)). Le fabricant demande l'inscription de la seringue préremplie à la teneur de 50 mg/ml (0,4 ml), selon les mêmes indications de paiement que celles actuellement en vigueur pour les biosimilaires d'adalimumab. Il s'agit de la première évaluation d'Hulio^{MC} pour cette teneur par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Conformément au processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 24 novembre 2020. Il vient confirmer qu'Hulio^{MC} et Humira^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique d'Hulio^{MC} est donc reconnue.

Un dosage simplifié en fonction du poids est recommandé pour l'AJIp, soit 20 mg toutes les 2 semaines pour les enfants d'un poids corporel situé entre 10 et 30 kg, et de 40 mg toutes les 2 semaines pour les enfants de 30 kg ou plus ([AbbVie 2021](#)). De plus, la posologie recommandée pour le traitement d'entretien chez les enfants atteints de la maladie de Crohn est de 20 mg toutes les 2 semaines. Ainsi, le format de 0,4 ml d'Hulio^{MC} est pertinent.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie d'Hulio^{MC} contenant 20 mg d'adalimumab est de 235,64 \$. Il est identique à celui des biosimilaires d'adalimumab actuellement inscrits sur les listes pour cette teneur (Abrilada^{MC}, Amgevita^{MC} et Hyrimoz^{MC}).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée qui a pour but de comparer le coût de traitement par patient avec la seringue préremplie d'Hulio^{MC} à celui avec Amgevita^{MC} et Hyrimoz^{MC}. Il ressort de cette analyse qu'Hulio^{MC} a un coût identique à celui de ses comparateurs inscrits depuis plus d'un mois pour les indications reconnues faisant l'objet de cet avis. L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée et il adhère à ses conclusions.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Hulio^{MC} remplace le produit de référence (switch). Les résultats d'une étude d'équivalence réalisée sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de forme modérée à sévère (Genovese 2019, Genovese 2020, Alten 2020) ne montrent aucune différence cliniquement significative en ce qui a trait à l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité chez les patients ayant reçu Humira^{MC}, et Hulio^{MC}, et ceux ayant effectué un transfert de traitement entre le produit de référence et le biosimilaire (switch).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

La formulation d'Hulio^{MC} ne contient pas de citrate de sodium ni d'acide citrique susceptible de causer de l'irritation et de la douleur au site d'injection (Brandelli 2019, Gely 2020, Nash 2016, Yoshida 2019) et d'affecter l'observance thérapeutique. Pour ces raisons, il est probable que les cliniciens privilégient des formulations sans citrate, particulièrement chez la clientèle pédiatrique. Selon eux, les formulations sans citrate d'adalimumab sont jugées indispensables chez les enfants.

De l'avis d'experts provenant d'une consultation antérieure, le recours à un nombre restreint de biosimilaires est souhaitable afin de minimiser les risques d'erreurs et de faciliter la gestion des stocks. Toutefois, les caractéristiques spécifiques (présence ou non de citrate, formats disponibles, présence ou non de latex) de ces premiers biosimilaires d'adalimumab ainsi que la volonté de minimiser le nombre de transferts entre ces formulations pourraient amener certains établissements à recourir à plus d'une formulation.

Analyse d'impact budgétaire

Le prix de la seringue préremplie d'Hulio^{MC} étant identique à celui des biosimilaires d'adalimumab actuellement inscrits sur les listes pour cette teneur (Abrilada^{MC}, Amgevita^{MC} et Hyrimoz^{MC}), aucun impact sur le budget de la RAMQ n'est attendu à la suite de son inscription sur les listes des médicaments pour les indications reconnues faisant l'objet de cet avis.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Hulio^{MC} et Humira^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- La seringue préremplie se détaille au même prix que celui des biosimilaires d'adalimumab actuellement inscrits sur les listes pour cette teneur (Abrilada^{MC}, Amgevita^{MC} et Hyrimoz^{MC}). De ce fait, il est considéré comme efficient et aucune incidence budgétaire n'est attendue à la suite de son inscription sur les listes.
- Notons qu'Abrilada^{MC}, Amgevita^{MC} et Hyrimoz^{MC} ont fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle. Afin que ces constats économiques demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ces produits devrait s'appliquer à ce nouveau produit.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alten R, Markland C, Boyce M, et coll.** Immunogenicity of an adalimumab biosimilar, FKB327, and its reference product in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2020 Nov;23(11):1514-25.
- **Brandelli YN, Chambers CT, Tutelman PR, et coll.** Parent pain cognitions and treatment adherence in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Psychol.* 2019 Oct 1;44(9):1111-9.
- **Corporation AbbVie** – Monographie Humira (2021). Disponible à : https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/HUMIRA_PM_FR.pdf.
- **Gely C, Marín L, Gordillo J, et coll.** Impact of pain associated with the subcutaneous administration of adalimumab. *Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;43(1):9-13.
- **Genovese MC, Glover J, Greenwald M, et coll.** FKB327, an adalimumab biosimilar, versus the reference product: results of a randomized, Phase III, double-blind study, and its open-label extension. *Arthritis Res Ther.* 2019 Dec 12;21(1):281

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Genovese MC, Kellner H, Arai Y, et coll.** Long-term safety, immunogenicity and efficacy comparing FKB327 with the adalimumab reference product in patients with active rheumatoid arthritis: data from randomised double-blind and open-label extension studies. *RMD Open*. 2020 Apr;6(1): e000987.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Hulo^{MC} - Indications diverses. Québec, Qc INESSS; 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Hulo_2021_01.pdf
- **Nash P, Vanhoof J, Hall S, et coll.** Randomized crossover comparison of injection site pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2016 Dec;3(2):257-70.
- **Pilunni D, Santuccio C, Sottosanti L, et coll.** Relationship between injection site reactions and different adalimumab formulations. Analysis of the adverse events reported in Italy in the period 2016-2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(8):3300-5.
- **Yoshida T, Otaki Y, Katsuyama N, Seki M, Kubota J.** New adalimumab formulation associated with less injection site pain and improved motivation for treatment. *Mod Rheumatol*. 2019 Nov;29(6):949-53.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (mai 2022)

	Produit de référence		Médicaments biosimilaires																
Marque de commerce	Humira ^{MC}		Abrilada ^{MC}	Amgevita ^{MC}	Hadlima ^{MC} et Hadlima ^{MC} PushTouch ^{MC}	Hulio ^{MC}	Hyrimoz ^{MC}	Idacio ^{MC}	Simlandi ^{MC}	Yuflyma ^{MC}									
Fabricant	AbbVie		Pfizer	Amgen	Organon	BGP	Sandoz	Fresenius	Jamp	Celltrion									
Teneur	50 mg/ml		50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	100 mg/ml									
Formats disponibles																			
Présentation	Seringue préremplie	Stylo (SureClick ^{MC})	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo (SureClick ^{MC})	Seringue préremplie	Stylo (PushTouch ^{MC})	Seringue préremplie	Stylo (Ypsomate ^{MC})	Seringue préremplie	Stylo (Sensoready ^{MC})	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo	
80 mg (0,8 ml)																	✓		
40 mg (0,4 ml)																	✓	✓	✓
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie			✓		✓				✓										
Formulation^a																			
	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate	Sans citrate	Sans citrate	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate	Avec acide citrique	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate	Sans citrate									
Indications de paiement évaluées																			
	APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA
Présence de latex ou d'un dérivé du latex^b																			
	Non	Non	Oui (capuchon d'aiguille)	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Prix unitaire ^c																		
80 mg (0,8 ml)	s. o.	942,54 \$	s. o.	s. o.	s. o.													
40 mg (0,4 ml)	s. o.	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$													
40 mg (0,8 ml)	714,24 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.	235,64 \$	s. o.	235,64 \$	s. o.	s. o.	s. o.	235,64 \$	s. o.	235,64 \$	s. o.							

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaque; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec douleur et inconfort à l'injection.

b Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

c Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 13 avril 2022 ou prix soumis par le fabricant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).