

## Sammendrag av bytte – Movymia og Forsteo

|                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Preparat<br>(biotilsvarende og referanse)                                                                                                                  | <p><b>Biotilsvarende:</b> Movymia<br/>injeksjonsvæske, oppløsning i ampuller</p> <p>Terrosa leveres i pakninger med 1 eller 3 sylind rampulle(r).<br/>Hver ampulle inneholder 2,4 ml injeksjonsvæske tilsvarende 28 doser à 20 mikrogram teriparatid (per 80 mikroliter).</p> <p>Terrosa Start er en startpakke som inkluderer sylind rampulle og penn:<br/>Pakningen inneholder 1 Terrosa sylind rampulle og 1 Terrosa penn.</p> <p>Styrke: 20 mikrogram/80 mikroliter<br/>MT inneholder: Stada Arzneimittel AG</p> <p><b>Referanse:</b> Forsteo<br/>injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn</p> <p>Forsteo leveres i pakningsstørrelse på 1 eller 3 penner.<br/>Hver penn inneholder 28 doser à 20 mikrogram teriparatid (per 80 mikroliter).</p> <p>Styrke: 20 mikrogram/80 mikroliter<br/>MT inneholder: Eli Lilly</p> |
| Virkestoff                                                                                                                                                 | <p>Teriparatid</p> <p><i>Den aktive substansen i både Movymia og Forsteo er produsert i E. coli ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ATC-kode                                                                                                                                                   | H05AA02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Søkegrunnlag                                                                                                                                               | Artikkel 10(4) - biotilsvarende søknad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>Biotilsvarende vurdering (EPAR* – studier)</p> <p>(<a href="#">Movymia, INN-teriparatide (europa.eu)</a>)</p> <p>*European Public Assessment Report</p> | <p>The clinical development programme to show biosimilarity between RGB-10 (teriparatide 20 µg/80 µL solution for injection) and Forsteo consists of a single comparative pharmacokinetic (PK) study in 54 healthy women (Study RGB-10-001). Primary PK parameters was AUC<sub>0-tlast</sub> and C<sub>max</sub>.</p> <p>During the procedure, the applicant provided supportive data from the PK study, where increases in serum calcium upon teriparatide application were measured as part of the safety assessments and could be evaluated as a PD parameter.</p>                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                              | Clinical safety data are only available from Study RGB-10-001.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Indikasjon / pasientgruppe<br>(identisk for biotilsvarende og referanse)                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner og hos menn med økt risiko for frakturer..</li> <li>• Behandling av osteoporose assosiert med vedvarende systemisk glukokortikoidbehandling hos kvinner og menn med økt risiko for frakturer</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Farmakologiske egenskaper (tatt fra SPC)                                                     | <p><b>Farmakoterapeutisk gruppe:</b> Kalsium homeostase, parathyreoideahormoner og analoger</p> <p><b>Farmakodynamiske egenskaper:</b> teriparatid er et bendannende middel til behandling av osteoporose. Virkningen av teriparatid på benvevet er avhengig av doseringsmønster. Administrering av teriparatid en gang om dagen øker avsetning av nytt benvev på trabekulære og kortikale benoverflater ved stimulering av osteoblastisk aktivitet fremfor osteoklastisk aktivitet.</p> <p><b>Farmakokinetiske egenskaper:</b> Distribusjonsvolumet er ca. 1,7 l/kg. Halveringstiden for teriparatid er ca.1 time ved subkutan administrering. Det er ikke foretatt metabolisme- eller ekskresjonsstudier med teriparatid, men den perifere metabolismen av paratyreoideahormon antas å foregå hovedsakelig i lever og nyre. Teriparatid elimineres ved hepatisk og ekstrahepatisk clearance (ca. 62 l/time hos kvinner og 94 l/time hos menn).</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Kvalitativ sammensetning                                                                     | <p><b>Movymia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iseddik</li> <li>• Mannitol</li> <li>• Metakresol</li> <li>• Natriumacetattrihydrat</li> <li>• Saltsyre (for pH-justering)</li> <li>• Natriumhydroksid (for pH-justering)</li> <li>• Vann til injeksjonsvæsker</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p><b>Forsteo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iseddik</li> <li>• Natriumacetat (vannfri)</li> <li>• Mannitol</li> <li>• Metakresol</li> <li>• Saltsyre (for pH-justering)</li> <li>• Natriumhydroksid (for pH-justering)</li> <li>• Vann til injeksjonsvæsker</li> </ul> |
| Biotilsvarende vurdering (EPAR – resultater):<br><br>(Movymia, INN-teriparatide (europa.eu)) | <p><b>Kvalitet</b><br/>The biosimilarity exercise is robust and that there are no residual uncertainties arising from the quality comparison. Based on the results from the comparability exercise it can be concluded that Movymia is similar to Forsteo, from a quality perspective</p> <p><b>Farmakokinetikk</b><br/>The demonstration of clinical similarity is based on a comparative single-dose, cross-over PK study comparing single subcutaneous doses of RGB-10 and Forsteo. In principle, this was considered acceptable in the particular case of a small and simple biological such as teriparatide, if the PK study showed robust evidence for comparability. The observed difference in Cmax and AUC between</p>                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | <p>RGB-10 and Forsteo likely became detectable (i.e. reached statistical significance) by an overestimation of the sample size for the first stage of the study (which is per se not a justification for the existence of a difference). Judging from available literature for Forsteo with regard to the impact of body weight and administration site on clinical outcomes, the clinical impact of the observed difference, however, was considered to be negligible. No major differences were identified by further analyzing delivered volumes, active content, structure of the active substance and the PK assay. Therefore RGB-10 and Forsteo were considered to be similar from a pharmacological perspective</p> <p><b>Farmakodynamikk</b></p> <p>Statistical analysis of all serum calcium PD parameters showed close similarity between RGB-10 and Forsteo® with GMRs very close to 100% for AUC and Cmax and median difference close to zero for tmax. This, together with the high similarity between PK and PD profiles illustrated above support the conclusion of the two treatments having equivalent PK/PD relationships</p> <p><b>Sikkerhet</b></p> <p>Based on the limited amount of safety data available and the cross-over design of the PK-study the confirmatory assessment of similarity on the safety level largely relies on the demonstration of comparability on the physicochemical, biological and non-clinical level, which supports biosimilarity between the two products.</p> <p><b>Immunogenisitet</b></p> <p>No analysis of immunogenicity parameters has been performed, because the Applicant is of the opinion that a clinically relevant immunogenic potential of RGB-10 appears to be highly unlikely, as the immunogenic potential of Forsteo has proved to be negligible in the clinical studies for registration purposes as well as over the past ten years on the market.</p> <p>A plan for post-marketing evaluation of immunogenicity was laid out by the Applicant. Immunogenicity data from an ongoing Japanese efficacy/safety study comparing RGB-10 and Forteo (teriparatide; Japan) will be provided after its completion. The proposal of submitting supportive immunogenicity data from a large phase III study to provide additional data on immunogenicity was deemed acceptable.</p> |
| Opptak på byttelisten i henhold til retningslinjene | <p>Movymia er vurdert av EMA å være biotilsvarende med Forsteo. Komparabilitets- og funksjonelle analyser viser at teriparatid i Livogiva og Forsteo er meget like både mht. kvalitet, biologisk funksjon og klinikk</p> <p>Kommentar om administrasjonsutstyret: Movymia foreligger som sylinderampulle som administreres i en flerbrukspenn. En sylinderampulle rekker til 28 dagers forbruk. Forsteo administreres via en ferdigfylt penn som inneholder 28 doser, tilstrekkelig for 28 dagers forbruk. Administrasjonsutstyret for Movymia er identisk Terrosa, som allerede er på byttelisten.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|  |                                                                                                                                            |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <b>Konklusjon:</b><br>Byttegruppen ved Legemiddelverket mener at legemidlene er medisinsk likeverdige, og anbefaler opptak på byttelisten. |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|