

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 février 2019

*tériparatide***MOVYMIA 20 µg/80 µL, solution injectable**

B/1 cartouche en verre de 2,4 ml (CIP : 34009 301 193 1 0)

B/3 cartouches en verre de 2,4 ml (CIP : 34009 301 193 3 4)

Laboratoire EG LABO-LABORATOIRE EUROGENERICS

Code ATC	H05AA02 (hormones parathyroïdiennes et analogues)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« MOVYMIA est indiqué chez les adultes. - Traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture (voir rubrique 5.1 du RCP) : - ostéoporose post ménopausique et ostéoporose masculine. Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée. - traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale (voir rubrique 5.1 du RCP). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	11/01/2017 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament biosimilaire (spécialité de référence : FORSTEO) ¹ . PGR : Risques importants identifiés : <ul style="list-style-type: none">- Hypercalcémie- Hypotension orthostatique Risques importants potentiels : <ul style="list-style-type: none">- Ostéosarcome (risque potentiel issues de données non cliniques)- Calciphylaxie non urémique Information manquante : <ul style="list-style-type: none">- Immunogénicité L'utilisation de MOVYMIA nécessite celle d'un dispositif médical (stylo MOVYMIA Pen, pour auto-injection par voie sous-cutanée) ² .
Classification ATC	H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H05 Médicaments de l'équilibre calcique H05A Hormones parathyroïdiennes H05AA Hormones parathyroïdiennes et analogues H05AA02 Téréparatide

02 CONTEXTE

MOVYMIA est le premier biosimilaire³ de FORSTEO examiné par la Commission. Il a obtenu une AMM européenne en janvier 2017 par procédure centralisée dans toutes les indications de FORSTEO dans le traitement de l'ostéoporose (post-ménopausique, masculine et cortisonique) uniquement sur la base d'une étude d'équivalence pharmacocinétique. Aucune étude d'équivalence clinique n'a été exigée par l'EMA. Celle-ci a considéré que le téréparatide (principe actif de MOVYMIA) est une molécule relativement simple (enchaînement linéaire de 34 acides aminés) qui ne contient aucune glycosylation ni d'autres modifications post-traductionnelles⁴.

A noter que le téréparatide contenu dans FORSTEO et MOVYMIA est produit sur *E coli* par la technique de l'ADN recombinant mais les méthodes de production permettent également de le produire de façon chimique. Ces raisons expliquent que le programme de développement allégé ait été accepté par l'EMA.

Pour rappel, le téréparatide (FORSTEO) a le statut de médicament d'exception et son indication remboursable est restreinte aux ostéoporoses sévères, c'est-à-dire compliquées d'au moins deux fractures vertébrales. Dans le dernier avis rendu par la Commission pour FORSTEO du 17

¹ ANSM. Décision du 28 mars 2017.

² Demande de prise en charge en cours d'évaluation à la CNEDIMTS.

³ Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (issu de la biotechnologie) dit de référence (dont le brevet est tombé dans le domaine public). À la différence des génériques, les biosimilaires sont des médicaments complexes issus de la biotechnologie jugés similaires mais pas identiques aux biothérapies de référence ayant déjà l'AMM.

« ... tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence (...) qui ne peut pas être considéré comme une spécialité générique (...) en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires. »

⁴ EPAR MOVYMIA. Disponible en ligne : <http://www.ema.europa.eu/ema/>

septembre 2014 (renouvellement d'inscription), la Commission avait précisé que : « Selon le RCP, la durée maximale de traitement par FORSTEO est de **24 mois** non renouvelable. Le relais sera pris par un autre médicament en particulier un bisphosphonate. Depuis son précédent avis (22/07/2009), la Commission ne dispose toujours pas de données d'efficacité anti-fracturaire de FORSTEO au-delà de 18 mois de traitement, **c'est pourquoi elle maintient sa précédente recommandation, à savoir que le remboursement de FORSTEO soit limité à 18 mois de traitement.** »

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« MOVYMIA est indiqué chez les adultes. Traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture (voir rubrique 5.1 du RCP) :

- ostéoporose post ménopausique et ostéoporose masculine. Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.
- traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« La posologie recommandée de MOVYMIA est de 20 microgrammes administrés une fois par jour. Les patients doivent être supplémentés en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants. La durée totale maximale de traitement avec téraparatide doit être de 24 mois (voir rubrique 4.4 du RCP). Ce traitement de 24 mois par téraparatide ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d'un patient.

D'autres traitements de l'ostéoporose peuvent être utilisés par les patients après l'interruption du traitement par téraparatide. »

05 RESUME DES DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES AVEC MOVYMIA⁴

L'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire de téraparatide (MOVYMIA) par rapport à la biothérapie téraparatide de référence (FORSTEO) a été démontrée dans une étude de phase I d'équivalence pharmacocinétique en dose unique (20 µg/80 µl) chez 54 volontaires sains (femmes adultes). Aucune évaluation de l'immunogénicité n'a été effectuée dans cette étude.

A noter que cette étude pharmacocinétique a été considérée par le CHMP comme l'étude pivot du dossier, l'AMM a été accordée sur cette base. Cette approche simplifiée a été acceptée par le CHMP qui a considéré que :

- les données fournies indiquent que le processus de fabrication est capable de fournir un produit de qualité élevée et constante, pour lequel une similitude avec le produit de référence pourrait être démontrée.
- l'exercice de comparabilité n'était pas complet mais était acceptable compte tenu de la structure moléculaire simple du téraparatide (34 acides aminés sans liaison disulfure) et de son expression dans E. coli (pas de glycosylation, pas de modifications post-traductionnelles),
- les seules données cliniques à l'appui de la biosimilarité proviennent d'une étude pharmacocinétique comparative; aucune donnée clinique ou de données d'efficacité n'a été soumise.

La commission de la Transparence s'étonne de l'octroi de cette AMM par l'EMA uniquement sur la base d'une étude pharmacocinétique.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

06.1 Service Médical Rendu

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

Le service médical rendu par MOVYMIA est identique à celui de FORSTEO dans chacune de ses indications, à savoir :

Ostéoporose post-ménopausique

L'ostéoporose post-ménopausique est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.

MOVYMIA est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques vertébrales.

Son efficacité sur les fractures de la hanche n'a pas été établie.

Cette spécialité est un médicament de première ou de deuxième intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MOVYMIA est important dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales.

Ostéoporose masculine

L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.

Chez l'homme, MOVYMIA augmente la masse osseuse lombaire ; son efficacité anti-fracturaire n'a pas été démontrée.

MOVYMIA est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques chez les patients ayant une ostéoporose idiopathique ou associée à un hypogonadisme, lorsque le traitement étiologique de celle-ci est insuffisant ou inapproprié.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

MOVYMIA est un médicament de première ou de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MOVYMIA est important dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme ayant au moins deux fractures vertébrales.

Ostéoporose cortisonique

L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires. Elle est caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une altération de la microarchitecture de l'os, augmentant la fragilité osseuse et le risque fracturaire.

La perte osseuse est précoce et elle est particulièrement importante durant les premiers mois de traitement.

L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.

MOVYMIA est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques.

MOVYMIA augmente la masse osseuse lombaire ; son efficacité anti-fracturaire n'a pas été formellement démontrée.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

MOVYMIA est un médicament de première ou de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MOVYMIA est important dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture (c'est-à-dire avec antécédents d'au moins deux fractures vertébrales) recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

La Commission donne un avis **favorable** à l'inscription des spécialités MOVYMIA 20 µg/80 µL, solution injectable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le périmètre des indications suivantes :

- traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales ;
- traitement de l'ostéoporose chez l'homme ayant au moins deux fractures vertébrales ;
- traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture (c'est-à-dire avec antécédents d'au moins deux fractures vertébrales) recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

06.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En tant que médicament biosimilaire, MOVYMIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au médicament de référence, FORSTEO.

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission recommande de donner à cette spécialité le statut de médicament d'exception.
La Commission recommande que le remboursement soit limité à 18 mois de traitement.