



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 AVRIL 2020

teriparatide
TERROSA 20 µg/80 µL, solution injectable

Mise à disposition d'un biosimilaire

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans :

- le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique des femmes ayant au moins deux fractures vertébrales,
- le traitement de l'ostéoporose chez l'homme ayant au moins deux fractures vertébrales,
- le traitement de l'ostéoporose chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture (antécédents d'au moins deux fractures vertébrales) recevant une corticothérapie au long cours.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence (FORSTEO 20 µg/80 µL, solution pour injection en stylo pré-rempli).

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité **TERROSA (tériparatide) 20 µg/80 µL, solution injectable**.

Cette spécialité est le 2^{ème} biosimilaire¹ évalué par la Commission de la spécialité de référence FORSTEO. TERROSA a obtenu une AMM européenne en janvier 2017 par procédure centralisée dans toutes les indications de FORSTEO, c'est-à-dire dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, masculine et cortisonique.

A noter que l'AMM a été octroyée uniquement sur la base d'une étude d'équivalence pharmacocinétique. Aucune étude d'équivalence clinique n'a été exigée par l'EMA, considérant que le tériparatide (principe actif de TERROSA) est une molécule relativement simple (enchaînement linéaire de 34 acides aminés) qui ne contient aucune glycosylation ni d'autres modifications post-traductionnelles².

A noter également que le tériparatide contenu dans FORSTEO et TERROSA (ainsi que dans MOVYMIA, le 1^{er} biosimilaire de FORSTEO évalué par la Commission) 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, 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 de renouvellement d'inscription de FORSTEO de septembre 2014, la Commission a en effet considéré que son Service Médical Rendu (SMR) restait important dans les 3 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.

La Commission a également 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.** »

A noter enfin que TERROSA, à l'instar de FORSTEO et MOVYMIA, doit être exclusivement utilisé à l'aide du système d'administration multidose réutilisable TERROSA Pen. Le conditionnement composé d'une cartouche et d'un stylo TERROSA Pen doit être utilisé pour l'instauration du traitement. Le stylo est théoriquement réutilisable toute la durée du traitement (les renouvellements devant être effectués avec les conditionnements en boîte de 1 cartouche et de 3 cartouches). A noter cependant qu'à ce jour, à l'inverse de MOVYMIA, le laboratoire n'a déposé aucune demande d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) auprès de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des technologies de Santé (CNEDiMTS) pour le dispositif médical TERROSA Pen, seul.

¹ 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.

² EMA. European Public Assessment Report. TERROSA. 10 November 2016. EMA/84371/2017. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/terrosa-epar-public-assessment-report_en.pdf

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Terrosa 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). »

03 POSOLOGIE

« Posologie

La posologie recommandée de Terrosa 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 tériparatide doit être de 24 mois (voir rubrique 4.4). Ce traitement de 24 mois par tériparatide 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 tériparatide.

[...]

Mode d'administration

Terrosa doit être administré une fois par jour par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen.

Il doit être administré exclusivement à l'aide du système d'administration multidose du médicament réutilisable Terrosa Pen et des aiguilles d'injection qui sont indiquées comme étant compatibles dans les instructions d'utilisation fournies avec le stylo. Le stylo et les aiguilles d'injection ne sont pas fournis avec Terrosa. Cependant, à l'instauration du traitement, un emballage de cartouche et stylo, contenant une boîte de cartouche Terrosa et une boîte de Terrosa Pen, doit être utilisé. Terrosa ne doit pas être utilisé avec un autre stylo. »

04 RESUME DES DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES AVEC TERROSA

04.1 Données fournies pour l'AMM²

L'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire de tériparatide (TERROSA) par rapport à la biothérapie tériparatide 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 tériparatide (34 acides aminés sans liaison disulfure) et de

son expression dans E. coli (pas de glycosylation, pas de modifications posttraductionnelles),

- 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.

04.2 Autres données

A noter que le laboratoire a également déposé les résultats de deux études cliniques :

- L'étude RGB1023O31, une étude de phase III d'équivalence multicentrique, randomisée, contrôlée, menée en simple aveugle et en groupes parallèle, qui avait pour objectifs de comparer l'efficacité (en termes de DMO = critère de jugement principal), la tolérance et l'immunogénicité du RGB-10 (tériparatide contenu dans TERROSA et MOVYMIA) par rapport à la spécialité de référence FORSTEO, administrés en injections quotidiennes sous-cutanées pendant 52 semaines, chez des patients japonais atteints d'une ostéoporose à haut risque de fracture.
- L'étude VERO, une étude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée, contrôlée, comparative, menée en double aveugle et en groupes parallèles, dont l'objectif était de comparer l'efficacité du tériparatide par rapport au risédronate administrés pendant 24 mois en termes d'incidence des nouvelles fractures chez des patientes ménopausées ayant des antécédents de fractures vertébrales quel que soit le traitement antérieur reçu.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

05.1 Service Médical Rendu

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

5.1.1 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.

TERROSA est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques vertébrales. Son efficacité sur les fractures de la hanche n'a pas été établie.

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

Il existe des alternatives médicamenteuses.

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

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

5.1.2 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, TERROSA augmente la masse osseuse lombaire ; son efficacité anti-fracturaire n'a pas été démontrée.

TERROSA 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.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

TERROSA est un médicament de première ou de deuxième intention.

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

5.1.3 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.

TERROSA est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques. TERROSA 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.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

TERROSA est un médicament de première ou de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TERROSA 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 TERROSA 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 %**

05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un biosimilaire qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence, FORSTEO 20 µg/80 µL, solution injectable.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

Le conditionnement en boîte de 1 cartouche et 1 stylo injecteur est destinée à l'instauration du traitement. Les conditionnements en boîte de 1 cartouche et en boîte de 3 cartouches sont destinées aux renouvellements.

► 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.

07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 15 avril 2020
Présentations concernées	TERROSA 20 µg/80 µL, solution injectable 1 cartouche en verre de 2,4 ml (CIP : 34009 301 982 0 9) 3 cartouches en verre de 2,4 ml (CIP : 34009 301 982 1 6) 1 cartouche en verre de 2,4 ml et 1 stylo (CIP : 34009 301 982 2 3)
Demandeur	ARROW GENERIQUES
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 04/01/2017 PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament biosimilaire (spécialité de référence : FORSTEO) L'administration de TERROSA nécessite l'utilisation exclusive d'un dispositif médical (stylo TERROSA Pen, pour auto-injection par voie sous-cutanée, réutilisable). Le stylo est contenu dans le kit d'initiation du traitement (Boîte de 1 cartouche + 1 stylo). Cependant, à ce jour, le laboratoire n'a déposé aucune demande d'inscription sur la LPPR auprès de CNEDiMTS pour le dispositif médical TERROSA Pen, seul.
Code ATC	H05AA02 tériparatide