

Sammendrag av bytte – Livogiva og Forsteo

Preparat (biotilsvarende og referanse)	Biotilsvarende: Livogiva injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn Livogiva leveres i pakningsstørrelse på 1 eller 3 penner. Hver penn inneholder 28 doser à 20 mikrogram teriparatid (per 80 mikroliter). Styrke: 20 mikrogram/80 mikroliter MT inneholder: «Theramex Ireland Limited» Referanse: Forsteo injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn Forsteo leveres i pakningsstørrelse på 1 eller 3 penner. Hver penn inneholder 28 doser à 20 mikrogram teriparatid (per 80 mikroliter). Styrke: 20 mikrogram/80 mikroliter MT inneholder: Eli Lilly
Virkestoff	Teriparatid <i>Den aktive substansen i Livogiva er produsert i Pseudomonas fluorescens. Den aktive substansen i Forsteo er produsert i E. coli. Begge er produsert vha. rekombinant DNA-teknologi.</i>
ATC-kode	H05AA02
Søkegrunnlag	Artikkel 10(4) - biotilsvarende søknad
Biotilsvarende vurdering (EPAR* – studier) (LIVOGIVA, INN-teriparatide (europa.eu)) *European Public Assessment Report	The clinical development plan for Pfenex Teriparatide solution for injection consists of one comparative pharmacokinetic (PK) study and one clinical comparative immunogenicity study. PK was assessed by the primary endpoints AUC_{0-tlast}, AUC_{0-inf} and C_{max}. The secondary objective of Study PF708-101 was to evaluate the pharmacodynamics (PD) of PF708 and Forsteo and included serum ionised Ca²⁺ concentrations and changes from baseline. The safety objective of this study was the comparison of the adverse event (AE) profile and the evaluation of antidrug antibodies (ADAs).
Indikasjon / pasientgruppe (identisk for biotilsvarende og referanse)	• Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner og hos menn med økt risiko for frakturer.. • Behandling av osteoporose assosiert med vedvarende systemisk glukokortikoidbehandling hos kvinner og menn med økt risiko for frakturer

Farmakologiske egenskaper (tatt fra SPC)	Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsium homeostase, parathyreoideahormoner og analoger Farmakodynamiske egenskaper: 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. Farmakokinetiske egenskaper: 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).	
Kvalitativ sammensetning	Livogiva • Iseddik • Natriumacetat-trihydrat • Mannitol • Metakresol • Vann til injeksjonsvæsker	Forsteo • Iseddik • Natriumacetat (vannfri) • Mannitol • Metakresol • Saltsyre (for pH-justering) • Natriumhydroksid (for pH-justering) • Vann til injeksjonsvæsker
Biotilsvarende vurdering (EPAR – resultater): (LIVOGIVA, INN-teriparatide (europa.eu))	Kvalitet The determination of high molecular weight impurities by SE-HPLC, analysis of the molecular weight by LC-MS and determination of the primary structure by peptide mapping indicate that Pfenex Teriparatide DP, Forsteo and Forsteo are similar. Comparison of the higher order structure, for which far-UV circular Assessment report EMA/CHMP/379175/2020 Page 63/67 dichroism, intrinsic fluorescence and NMR were applied, also indicates similarity between Pfenex Teriparatide DP and both reference medicinal products. PTH(1-34) receptor binding rates and potency between Pfenex Teriparatide DP, Forsteo and Forsteo seem similar. An additional biosimilarity exercise comparing multiple PF708 DP batches and multiple EU Forsteo lots was conducted; results support the biosimilarity claim. Furthermore, a comparative accelerated stability study showed a similar degradation profile of EU Forsteo and PF708 DP Farmakokinetikk PK analysis of the comparative biosimilarity trial (PF708-101) showed that the 90.00% CIs of the geometric mean ratios of the In-transformed endpoints AUC0-tlast, AUC0-inf and Cmax (primary endpoints) were within the predefined limits of 80.00 to 125.00%	

	and hence supportive of similarity. Farmakodynamikk The mean changes from baseline of serum calcium levels over time after single 20 mcg SC injections of the biosimilar candidate and the RMP, respectively, show similar and overlapping profiles in healthy volunteers. The calculated 90%CI_s showed no significant differences between PF708 and Forteo in change from baseline of serum ionised Ca²⁺ at any specified time-point from 1 – 24 hours post dosing. The effects of teriparatide administered to osteoporotic patients as the biosimilar candidate and the RMP, respectively, were comparable after 12 and 24 weeks of treatment. Sikkerhet The incidence of treatment emergent adverse events (TEAE) was comparable between Pfenex Teriparatide solution and Forteo in healthy subjects and osteoporosis patients. No serious adverse events (SAEs) occurred in healthy volunteers and the ratio of SAEs between the Pfenex Teriparatide and Forteo seemed balanced in patients with osteoporosis. Immunogenisitet Immunogenicity seems comparable between treatment groups and rates of ADAs observed in the study are consistent with historical Forteo findings. At week 12, the incidence of ADA positive patients was 2/82 (2.44%) in the PF708 arm and 2/86 (2.33%) in the Forteo arm; ADA incidence was 2/81 (2.47%) and 0/81 (0%), in the PF708 and Forteo arms, respectively, at week 24.
Opptak på byttelisten i henhold til retningslinjene	Livogiva 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 Ulikhetene i hjelpestoffene er vurdert å ikke ha betydning for den kliniske effekten av legemidlene. Kommentar om administrasjonsutstyret: Legemidlene administreres ofte av pasientene selv vha. ferdigfylte penner som inneholder 28 doser, tilstrekkelig for én måneds forbruk. Pennene er meget like i utseende og bruk. Konklusjon: Byttegruppen ved Legemiddelverket mener at legemidlene er medisinsk likeverdige, og anbefaler opptak på byttelisten.