

Oogheekundig addendum op Standpunt Biosimilars Federatie Medisch Specialisten 2017

Samenvatting Oogheekundig addendum:

Het NOG stelt zich op achter het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Federatie Medisch Specialisten, voor wat betreft hun standpunt met betrekking tot het vervangen van originals naar biosimilars.

- In het geval van non-respons op één anti-VEGF middel (b.v. bevacizumab) en in het geval dat een ander anti-VEGF middel een therapeutische optie is, overweeg dan het gebruik van een biosimilar van een ander anti-VEGF middel.
- In het geval van een patiënt met een stabiel klinisch beeld, overweeg te switchen naar een biosimilar van hetzelfde originele anti-VEGF middel, indien beschikbaar tegen lagere kosten.
- Byooviz, Ranivision en Ximluci zijn goedgekeurde biosimilars voor ranibizumab. De dosering van ranibizumab en de hulpstoffen van deze biosimilars zijn identiek aan de hulpstoffen van Lucentis.
- Informeer de patiënt over de overstap. Een informed consent is niet nodig.

Welke biosimilars kunnen een origineel biological (originator) vervangen?

Het patent voor Lucentis® (ranibizumab) is in de EU in juli 2022 verlopen. Wanneer een biosimilar door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) is toegelaten, mag een arts deze voorschrijven. Momenteel zijn er drie door EMA goedgekeurde biosimilars voor ranibizumab voorhanden (zie Tabel 1).

Tabel 1: Door EMA goedgekeurde biosimilars voor oogheekundig gebruik.

Referentiegeneesmiddel (originator)	Biosimilar merknaam	EU Indicaties*	U.S. Indicaties*	Datum van goedkeuring door EMA
Ranibizumab	Byooviz (SB11, Samsung Bioepis-Biogen)	nAMD, DME, PDR, BRVO, CRVO, CNV	nAMD, BRVO, CRVO, CNV	18-8-2021
Ranibizumab	Ranivision (FYB201, Teva)	nAMD, DME, PDR, BRVO, CRVO, CNV	nAMD, DME, PDR, BRVO, CRVO, CNV	5-10-2022
Ranibizumab	Ximluci (STADA and Xbran)	nAMD, PDR, DME, BRVO, CRVO, CNV		9-11-2022

* Neovascular age-related macular degeneration (nAMD), diabetic macular edema (DME), proliferative diabetic retinopathy (PDR), branch retinal vein occlusion (BRVO), central retinal vein occlusion (CRVO), choroidal neovascularization (CNV).

Kunt u de biological (originator) vervangen door een biosimilar van een ander referentiegeneesmiddel?

Het NOG staat achter het standpunt van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Federatie Medisch Specialisten, voor wat betreft het vervangen van originals voor biosimilars. Dit standpunt heeft uitsluitend betrekking op uitwisseling tussen het referentiegeneesmiddel (originator) en de biosimilars die hierop gebaseerd zijn, of onderling tussen biosimilars die gebaseerd zijn op hetzelfde referentiegeneesmiddel.

In het geval van non-respons op anti-VEGF en een ander anti-VEGF een therapeutische optie is, overweeg dan het gebruik van een biosimilar van een ander anti-VEGF middel.

In het geval van een patiënt met een stabiel klinisch beeld: overweeg te switchen naar een biosimilar van hetzelfde originele anti-VEGF middel, indien beschikbaar tegen lagere kosten. Extra controle is niet noodzakelijk maar wel gewone controle na een redelijke tijd (b.v. 1-3 injecties afhankelijk van behandelinterval).

Switch niet naar een biosimilar van een ander origineel anti-VEGF middel, als met dit originele middel (nog) geen goede therapeutische respons is vastgesteld bij de betreffende patiënt.

Zijn biosimilars net zo effectief en veilig?

Voordat een biosimilar op de markt komt, wordt in Europa uitgebreid onderzocht wat de mogelijke verschillen met het originele biologische medicijn zijn. Voor biosimilars is aangetoond dat er geen relevante verschillen zijn ten opzichte van een biologisch referentiegeneesmiddel, aangaande kwaliteit, veiligheid en effectiviteit. Hieronder treft u klinische studies waarin de effectiviteit en de veiligheid zijn getest voor ranibizumab biosimilars welke momenteel geregistreerd zijn in de EU.

Byooviz® (SB11 of ranibizumab-nuna):

De goedkeuring is gebaseerd op een wereldwijde, gerandomiseerde fase 3-studie, welke de gelijkenis m.b.t. werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit profielen van ranibizumab-nuna en Lucentis® bij patiënten met nAMD aantoonde. 705 patiënten werden gerandomiseerd (1:1) en kregen maandelijks injecties (0,5 mg) SB11 of Lucentis®, 634 patiënten bleven in behandeling tot week 48.¹

Ranivision® (FYB201 of ranibizumab-eqrn, in U.S geregistreerd onder naam Cimerli®):

De goedkeuring is gebaseerd op een wereldwijde, gerandomiseerde fase 3-studie (COLUMBUS-AMD), welke de gelijkenis in werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit profielen van ranibizumab-eqrn en Lucentis® bevestigde bij patiënten met nAMD. 477 nAMD patiënten werden gerandomiseerd (1:1) en kregen maandelijks injecties (0,5 mg) FYB201 danwel Lucentis®. 199 patiënten (83,6%) in de FYB201-groep en 189 patiënten (79,1%) in de Lucentis-groep kregen alle 12 injecties gedurende 48 weken toegediend.²

Ximluci® (XSB1001, Xlucane): trial nummer [NCT03805100](#).

De goedkeuring is gebaseerd op een wereldwijde, gerandomiseerde fase 3-studie (XPLORE), welke de gelijkenis in werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit profielen van XSB1001 ranibizumab en Lucentis® bij patiënten met nAMD bevestigde. 583 patiënten werden gerandomiseerd (1:1) om maandelijkse injecties (0,5 mg) XSB1001 of Lucentis® te krijgen. Primair eindpunt betrof best corrected visual acuity welke geëvalueerd werd 8 weken na start van de behandeling. 487 patiënten bleven de behandeling ontvangen tot week 52.³

Ziekenhuisbeleid en apotheker voorziening:

Het CBG benadrukt de noodzaak van het betrekken van de (ziekenhuis)apotheker bij de overgang van het ene naar het andere biologische medicijn. Samenwerking op het gebied van geneesmiddelenbewaking (werkzaamheid en bijwerkingen) is essentieel.

Binnen de ziekenhuizen bestaat er discussie over in hoeverre de patiënt dient te worden geïnformeerd over de wijziging van een original anti-VEGF naar een biosimilar. In de [toolbox van de NVZA](#)¹ en in het [FMS standpunt](#)² staat dat informeren moet, maar in de praktijk wordt het niet altijd meer gedaan.

Het NOG adviseert patiënten hieromtrent te informeren, in overleg met de apotheker. Een informed consent is niet nodig.

Welke biosimilars zijn in ontwikkeling?

Het patent voor Eylea® (aflibercept) verloopt in de EU op 22-5-2025. Momenteel zijn er geen geregistreerde biosimilars voor aflibercept welke voor oogheelkunde toepassingen gebruikt kunnen worden. Er loopt een onderzoek naar 15 verschillende aflibercept biosimilars en 6 bevinden zich in fase 3 studie (zie Tabel 2).

Avastin® (bevacizumab) wordt al vele jaren toegepast in Nederland voor verschillende oogheelkunde aandoeningen. Echter, bevacizumab is vooralsnog niet geregistreerd voor oogheelkundige toepassingen. Momenteel zijn er geen goedgekeurde bevacizumab biosimilars voor oogheelkundig gebruik. Eén bevacizumab biosimilar is in ontwikkeling voor oogheelkundige toepassing en is bij het EMA/FDA ingediend ter registratie als nieuwe biological (zie Tabel 2).

¹ https://nvza.nl/wp-content/uploads/2017/04/NVZA-Toolbox-biosimilars_7-april-2017.pdf

² <https://demedischspecialist.nl/sites/default/files/Standpunt%20Biosimilars%20Federatie%20Medisch%20Specialisten.PDF>

Tabel 2: Klinische ontwikkeling van aflibercept en bevacizumab biosimilars in EU en U.S.

Originator	Biosimilar	Trail nummer	Fabrikant	Fase ontwikkeling
Aflibercept	MYL-1701P	NCT03610646	Mylan en Momenta	Fase 3 afgerond.
Aflibercept	SB15	NCT04450329	Samsung Bioepis	Fase 3, afgerond
Aflibercept	SOK583A1	NCT04864834	Amgen	Fase 3, afgerond
Aflibercept	ABP 938	NCT04270747	Amgen	Fase 3, actief
Aflibercept	CT-P42	NCT04739306	Celltrion	Fase 3, actief
Aflibercept	FYB203	NCT04522167	Bioeq	Fase 3, actief
Bevacizumab	ONS-5010	NCT03844074 NCT03834753	Outlook Therapeutics	Ingediend bij EMA en FDA als nieuwe BLA*

Biologics license application (BLA).

Ziv-aflibercept is identiek aan aflibercept en geregistreerd voor oncologische indicaties. Ziv aflibercept is geen biosimilar, niet geregistreerd voor oogheelkundig gebruik en wordt daarom in een apart standpunt besproken.

Belangenverklaring:

- Mw. Dr. D. Smailhodzic: geen.
- Mw. Dr. Y de Jong-hesse: Honorarium voor houden van voordrachten Novartis Pharma.

Disclaimer:

Dit addendum is opgesteld door de Werkgroep Medische Retina op basis van de bij de auteurs beschikbare informatie en kan worden aangepast n.a.v. nieuwe inzichten. Dit addendum kan worden gebruikt om beleid op te baseren, maar is geen richtlijn. De werkgroep Medische Retina heeft de grootst mogelijke zorg besteed aan de inhoud van dit addendum. Desondanks accepteert het NOG geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in dit document, voor enigerlei schade of voor andersoortige gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van dit addendum.

Werkgroep Medische retina – maart 2023

1. Woo SJ, Veith M, Hamouz J, et al. Efficacy and safety of a proposed ranibizumab biosimilar product vs a reference ranibizumab product for patients with neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2021;139:68–76.
2. Holz FG, Oleksy P, Ricci F, et al. Efficacy and Safety of Biosimilar FYB201 Compared with Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2022;129:54-63.
3. [Ximluci | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)
[Ximluci - INN-ranibizumab \(europa.eu\)](#)
[Comparing the Efficacy and Safety of Biosimilar Candidate Xlucane Versus Lucentis in Patients With nAMD - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#)