



Standpunt Werkgroep Medische Retina over ziv-aflibercept

Het bestuur van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap heeft de leden van de werkgroep Medische Retina gevraagd een standpunt in te nemen ten aanzien van het gebruik van ziv-aflibercept voor de behandeling van medische retina aandoeningen. De werkgroep begrijpt de behoefte aan advies voor plaatsbepaling van nieuwe geneesmiddelen die op het gebied van de medische retina beschikbaar komen en heeft daarom getracht een standpunt ten aanzien van het gebruik van ziv-aflibercept te bepalen.

In de oogheelkunde gebruiken we veelvuldig intravitreaal ingespoten anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) medicatie. We maken in Nederland hierbij frequent gebruik van het ‘off-label’ medicament bevacizumab. De reden hiervoor is dat het middel bewezen werkzaam is voor bijvoorbeeld de indicaties neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie, diabetisch macula-oedeem en cystoïd macula-oedeem ten gevolge van retinale veneuze oclusies. Over mogelijke verschillen in systemische bijwerkingen tussen bevacizumab en de geregistreerde anti-VEGF middelen bij intravitreale toepassing is echter onvoldoende informatie beschikbaar. In Nederland is bevacizumab niettemin de 1^e keus in de behandeling leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD), cystoïd macula-oedeem ten gevolge van een veneuze oclusie, myope neovascularisatie en diabetisch macula-oedeem (bij een visus van hoger dan 0,4). Aflibercept of ranibizumab zijn in alle gevallen de tweede lijn (behalve bij diabetisch macula-oedeem met een visus van lager dan 0,4, waarbij het doorgaans als eerstelijnsbehandeling wordt geadviseerd), waarbij met name aflibercept vaak wordt gebruikt bij onvoldoende respons op bevacizumab.

De voorliggende vraag is of het voor de behandeling van oncologische patiënten geregistreerde ziv-aflibercept een alternatief voor aflibercept zou kunnen zijn. Het werkzame bestanddeel in dit medicijn is immers identiek is aan aflibercept en zou bij intravitreale toepassing veel goedkoper zijn dan aflibercept, ranibizumab en de nieuwere anti-VEGF middelen. Het gebruik van ziv-aflibercept zou kosten-effectiever zijn dan de huidige voor oogheelkundig gebruik geregistreerde anti-VEGF middelen die in Nederland gebruikt worden en daarmee zou ziv-aflibercept eventueel net als bevacizumab als een eerste keus anti-VEGF toepassing in Nederland kunnen worden gebruikt. Hieronder zetten we het standpunt van de werkgroep Medische Retina ten aanzien van het

gebruik van ziv-aflibercept uiteen.

Ziv-aflibercept: beschikbare oogheelkundige data over werkzaamheid

Ziv-aflibercept is een 'biological' voor systemisch gebruik met als werkzaam medicijn dezelfde moleculaire structuur als aflibercept voor intravitreale injectie wordt gebruikt. Het zou daarom een aantrekkelijk en kosteneffectief 'off-label' alternatief voor aflibercept kunnen zijn. Er zijn enkele tientallen publicaties die aantonen dat ziv-aflibercept voor oogheelkundig gebruik effectief kan zijn [Baghi et al; Ashraf et al; Mansour et al; Andrade et al; Cchablani et al]. Gezien het feit dat het werkzame medicijn in ziv-aflibercept identiek is aan aflibercept, ligt het ook in de lijn der verwachting dat bij toediening van een gelijke hoeveelheid medicament een zelfde werking optreedt.

Veiligheid van ziv-aflibercept bij intravitreale toepassing: osmolariteit van ziv-aflibercept vs. aflibercept

In de bijsluiter van ziv-aflibercept staat dat het middel niet geschikt is voor intravitreale toepassing, zonder dat hiervoor een nadere onderbouwing wordt gegeven.

Er bestaat een groot verschil in de osmolariteit van het gebruikte oplosmiddel tussen aflibercept en ziv-aflibercept. Daar waar aflibercept een osmolariteit van 300 mOsm/l heeft, bedraagt dit voor ziv-aflibercept 1000 mOsm/l. Oplossingen met een hoge osmolariteit (hyperosmolair) zijn potentieel retinotoxisch, wat is aangetoond met oplossingen met een osmolariteit van 500 mOsm of hoger [Marmor et al; Mansour et al 2020]. De vraag ligt is of de hoge osmolariteit van ziv-aflibercept bij intravitreale toepassing tot bijwerkingen zou kunnen leiden? Er is berekend dat het intravitreaal toedienen van een klinische dosis ziv-aflibercept zou leiden tot een stijging in intravitreale osmolariteit van circa 4%. Dit is gebaseerd op de intravitreale toediening in een emmetroop oog waarbij de vitreale osmolariteit zou stijgen van 300 mOsm/l naar 312 mOsm/l [Mansour et al 2015]. In nanofthalme of microfthalme ogen, waarin een hoge dosis van ziv-aflibercept wordt gespoten zou de intravitreale osmolariteit tot 334 mOsm/l kunnen oplopen, een stijging van 34 mOsm/l. Dit is nog steeds ver onder de gepubliceerde grens van toxiciteit bij een stijging met 200 mOsm/l tot 500 mOsm/l. Onderzoeken naar de cytotoxiciteit, maar ook histologische studies op diermodellen behandeld met ziv-aflibercept en electroretinographie studies tonen een veilig profiel voor ziv-aflibercept [Costa de Andrade]. In een retrospectieve observationele veiligheidsstudie waarin 5914 injecties (1704 ogen) in 14 centra zijn gegeven voor verschillende retinale aandoeningen, waren de oogheelkundige en systemische complicaties vergelijkbaar met ander anti-VEGF middelen [Singh et al]. Er werden met name geen bijwerkingen waargenomen die aan het verschil in osmolariteit konden worden toegeschreven.

Net zoals bij de bereiding van bevacizumab, waarbij één grote dosis aan medicatie door een apotheker wordt opgesplitst in kleine doses voor oogheelkundig gebruik, zal ook bij het invullen van ziv-aflibercept voor intravitreale injecties aan strenge eisen moeten worden voldaan [Juhong et al].

Overige kanttekeningen: dosering

Ziv-aflibercept is mogelijk een veilig, werkzaam en goedkoop alternatief voor aflibercept in neovasculaire LMD en andere oogziekten waarvoor anti-VEGF medicatie geïndiceerd kan zijn. Een injectie met 0,05 ml ziv-aflibercept komt overeen met een dosis van 1,25 mg. Dit is lager dan de gebruikelijke dosis van aflibercept (2 mg). Om de gelijke hoeveelheid te injecteren zou 0,08 ml ziv-aflibercept gebruikt moeten worden: een volume waarbij een licht verhoogd risico op per- en postoperatieve drukpieken bestaat. Eerdere studies naar aflibercept hebben aangetoond dat er anatomisch gezien slechts geringe verschillen in outcome zijn bij een gebruikte dosis van 2,0 mg of 0,5 mg aflibercept voor neovasculaire LMD [Schmidt-Erfurth et al].

De halfwaardetijd van aflibercept in het glasvocht is 7-9 dagen [Caruso et al]. De minimale therapeutische spiegel die bij een lagere dosis van ziv-aflibercept in het oog beschikbaar blijft in vergelijking met 2 mg aflibercept is dan te berekenen. Bij toediening van 50 microliter ziv-aflibercept is dat 5-6 dagen korter dan bij injectie van 50 microliter aflibercept. Aangezien aflibercept meestal wordt toegepast met intervallen tussen de injecties variërend van 4-13 weken, zal een lager volume ziv-aflibercept, afhankelijk van het interval waarschijnlijk maar een geringe kortere werkingsduur hebben dan aflibercept 2 mg.

Conclusie

Het 'off-label' gebruik van ziv-aflibercept 0,05 ml (of 0,08 ml) is mogelijk een kosteneffectief en veilig alternatief voor aflibercept voor de behandeling van bepaalde oogziekten die anti-VEGF therapie nodig hebben. Hoewel aflibercept en ziv-aflibercept een identieke moleculaire structuur hebben, is het gebruikte oplosmiddel voor beide middelen anders, bovendien is de osmolariteit tussen de middelen voor intravitreaal gebruik verschillend en wordt er in een volume van 0,05 ml een lagere dosis van ziv-aflibercept intravitreaal toegediend. Derhalve acht de werkgroep het raadzaam om eerst de resultaten van één of meerdere grote vergelijkende randomized controlled clinical trials (RCT) af te wachten alvorens hier een definitief standpunt over in te nemen. Een dergelijke RCT kan in Nederland plaatsvinden. Het zou dan een multicenter "open-label safety monitoring" studie betreffen. Bij voldoende aangetoonde veiligheid zou Ziv-aflibercept één van de opties zijn bij non-respons op bevacizumab. Een informed consent is dan vereist.

Referenties:

Costa de Andrade G, Rafael de Oliveira Dias de J, Maia A, Eid Farah M et al: Intravitreal injections of Ziv-aflibercept for diabetic macular edema: A pilot study. *Retina* **2016** 36:1640-1645

Mansour AM, Ashraf M, Dedhia CJ, et al: Long-term safety and efficacy of ziv-aflibercept in retinal diseases. *Br J Ophthalmol* **2017** 101: 1374–1376

Chhablani J, Dedhia CJ, Peguda HK, et al: Short-term safety of 2 mg intravitreal ziv-aflibercept. *Retina* **2017** 37: 1859–1865

Baghi A, Jabbarpoor B, Ramezani A, et al.: Two doses of intravitreal ziv-aflibercept versus bevacizumab in treatment of diabetic macular edema: a three-armed, doubleblind randomized trial. *Ophthalmol Retina* **2017** 1: 103–110

Singh SR, Stewart MW, Chattannavar G, et al.: Safety of 5914 intravitreal ziv-aflibercept injections. *Br J Ophthalmol* **2018** 103: 805–810

Mansour AM, Charbaji A, Farah ME, et al: Long-term outcome of treat and extend intravitreal ziv-aflibercept therapy. *Br J Ophthalmol* **2019** 103: 938–941

Mansour AM, Stewart MW, Farah ME, et al: Ziv-aflibercept: A cost-effective, off-label, highly potent antagonist of vascular endothelial growth factor. *Acta Ophthalmol.* **2020**: 98: e540–e548

Caruso A, Fùth M, Alvarez-Sánchez R, et al: Ocular half-life of intravitreal biologics in humans and other species: meta-analysis and model-based prediction. *Mol Pharm.* **2020** 17:695-709

Juhong J, Ferreira Pongsachareonnont P, Somkijrunroj T, et al: The sterility, stability and efficacy of repackaged ziv-aflibercept for intravitreal administration **2022** *Sci Rep* 12: 2971

Belangenverstrengeling:

- Dhr. prof C Hoyng: *geen*

- Mw. Dr. J.J.C. van Lith-Verhoeven: *Adviesraad Novartis, Bayer en Allergan. Vergoeding voor eigen presentaties op gesponsorde congressen. Deelname aan gesponsorde trials (Novartis, Roche, horus pharma, oogvitaal bv).*

- Mw. Dr. Y. de Jong-Hesse: *Honorarium voor houden van voordrachten Novartis Pharma. Deelname aan gesponsorde trials (Roche, Bayer, Boehringer)*

- Mw. Dr. S. Yzer: *Speaker fee Novartis*

- Mw. Dr. R.M.H. Dieren: *Adviesraad Bayer en Horus Pharma*

- Dhr. prof C. Boon: 2020: *speaker fee Allergan voor voorbereiden en geven van presentatie op symposium*, 2021: *speaker fee Bayer (idem)*, 2022: *speaker fee Bayer (idem)*

- Dhr. prof R. Schlingemann: 2021 en 2022 *Speaker fees Bayer, Novartis*, 2021 *Betaald advies gegeven aan RockMed over Ziv-Aflibercept. Zij vroegen daar mijn mening over.* 2020-2023 *Research Support Novartis*

- Mw. Dr. D. D.Smailhodzic: *geen*

Disclaimer:

- Dit standpunt 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 standpunt 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 standpunt. 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 standpunt.

WG MR 3-5-2023