

Standpunt toepassing van bevacizumab biosimilars binnen de oogheelkunde

namens de werkgroep medische retina van het NOG – April 2024

Auteurs: Mw. Dr. D. Smailhodzic en Mw. Dr. Y de Jong-Hesse

Disclosures:

- Mw. Dr. D. Smailhodzic: Honorarium voor houden van voordracht Bayer.
- Mw. Dr. Y de Jong-Hesse: Honorarium voor houden van voordrachten Novartis Pharma, AbbVie en Zeiss.

Oogheelkundig toepassing van Avastin® (bevacizumab)

Bevacizumab behoort tot de anti-VEGF geneesmiddelen die heel effectief zijn om slechtziendheid en blindheid te voorkomen. Specifiek, bevacizumab bindt aan de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), de belangrijkste factor voor vaatlekkage en angiogenese. Bevacizumab wordt al vele jaren off-label in Nederland toegepast als het eerste keuze geneesmiddel voor behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie en andere oorzaken van choroïdale neovascularisatie, diabetische macula oedeem en macula oedeem bij retinale veneuze oclusies. De merknaam van het originele biologische geneesmiddel is Avastin®.

Gebruik van Avastin® in het oog is niet geregistreerd, dus off-label. Uit wetenschappelijk onderzoek bleek de overtuigende werkzaamheid en veiligheid van het veel goedkopere Avastin® voor de behandeling van netvliesandoeningen.¹⁻³ Voor deze niet-geregistreerde indicaties wordt volgens GMP een wegwerpspuit van 1,25 mg Avastin® in de apotheek gemaakt tegen kostprijs voor minder dan € 50 per spuitje. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) ging akkoord met het off-label gebruik van Avastin® vanwege de grote maatschappelijke waarde, namelijk het dramatische kostenverschil en de goed onderbouwde werkzaamheid en veiligheid. Momenteel zijn er in Nederland 45.000 patiënten die met Avastin worden behandeld, totale kosten ongeveer € 20 miljoen en ongeveer € 500 per patiënt/jaar. Zo hebben de oogartsen samen met de ziekenhuisapothekers de afgelopen 15 jaar miljarden euro's bespaard op de zorgkosten.⁴

Geregistreerde bevacizumab biosimilars

Het patent voor Avastin® is sinds 2017 verlopen en er zijn 'kopieën' genaamd 'biosimilars' ontwikkeld. De kwaliteitskenmerken, biologische activiteit, veiligheid en de werkzaamheid bij de geregistreerde toepassingen van een biosimilar zijn vergelijkbaar met die van het referentieproduct Avastin®. Momenteel zijn er verschillende bevacizumab biosimilars in Nederland geregistreerd: Abevmy®, Alymsys®, Aybintio®, Mvasi®, Onbevzi®, Oyavas®, Vegzelma® en Zirebev®. De geregistreerde indicaties zijn gemetastaseerd colo-rectaal carcinoom, vormen van kleincellig longcarcinoom en

glioblastoom, gemetastaseerd niercel carcinoom en neoplasmata van de cervix. Net als Avastin[®] hebben bevacizumab biosimilars geen registratie voor oogheelkundige toepassingen.

Kunnen we de biosimilars na apothekbereiding toepassen in het oog?

De toepassing van bevacizumab in het oog stelt hoge eisen aan de formulering. In de loop der jaren is er geen probleem gebleken voor de infusievloeistof van Avastin[®], die de hulpstoffen trehalose en polysorbaat in een fosfaatbuffer bevat. De biosimilars Abevmy[®], Alymsys[®], Mvasi[®], Oyavas[®] en Vegzelma[®] hebben dezelfde dosering, hulpstoffen en buffer als Avastin[®]. Het lijkt daarom gerechtvaardigd te concluderen dat Abevmy[®], Alymsys[®], Mvasi[®], Oyavas[®] en Vegzelma[®] ook geschikt zijn voor intravitreaal gebruik. Er is echter geen wetenschappelijke literatuur betreffende oogheelkundige effectiviteit en veiligheid van bovengenoemde bevacizumab biosimilars. Voor de andere biosimilars met andere hulpstoffen en buffer is niet duidelijk of deze op dezelfde manier gebruikt kunnen worden en deze worden daarom afgeraden. De [factsheet Bevacizumab van IVM/ IBN](#) bevat een overzicht van de goedgekeurde biosimilars inclusief de formulering.⁵

Standpunt toepassing van bevacizumab biosimilars

Het gebruik van bevacizumab biosimilars voor oogheelkundige toepassingen betekent de introductie van een 'off label' alternatief voor het 'off label' middel Avastin[®]. Want net als Avastin[®], zijn alle bevacizumab biosimilars niet geregistreerd voor oogheelkundige indicaties.

De noodzaak om Avastin[®] te vervangen is niet duidelijk; oogheelkundige toepassingen van Avastin[®] zijn goed onderbouwd, veilig bevonden, volledig ingeburgerd en zeer goedkoop. In dit licht is alleen bij een aanzienlijk kostenvoordeel het gebruik van bevacizumab biosimilars als alternatief voor Avastin[®] te rechtvaardigen.

Lytenava (bevacizumab gamma)

Op 21 maart 2024 heeft de 'Committee for Medicinal Products for Human Use' (CHMP) een positief advies afgegeven voor registratie Lytenava[®] (bevacizumab gamma) voor neovasculaire LMD. Het is nog onduidelijk welke gevolgen een registratie van Lytenava[®] zal hebben voor het off-label gebruik van Avastin binnen de Oogheelkunde. Momenteel ligt deze kwestie bij het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en bij de Federatie Medisch Specialisten (FMS).

Aanbeveling

Gebruik Avastin[®] vooralsnog als het bevacizumab-middel van eerste keus voor toepassing in het oog. Intravitreaal gebruik van Abevmy[®], Alymsys[®], Mvasi[®], Oyavas[®] en Vegzelma[®] als alternatief voor Avastin[®] kan overwogen worden indien dit een aanzienlijk kostenvoordeel zou opleveren. Het blijft echter een off-label gebruik en de verantwoordelijkheid ligt volledig bij de voorschrijver.

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 advies 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.

Referenties

1. IVAN Study Investigators; Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1399-411.
2. Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials 2: Introducing Comparative Effectiveness Research. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388-98.
3. Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hooymans JM, et al. Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration. The BRAMD Study. *PLoS One*. 2016 May 20;11(5):e0153052.
4. Goossens L, Knoester P, Rutten-Van Mólken M. Avastin (bevacizumab), Macugen (pegaptanib) en Lucentis (ranibizumab): Vergelijking van medicatiekosten. *Pharm Weekbl*. 2008;143:75-79.
5. [Factsheet Bev_20231109.pdf](#)

Vergelijkende studies van biosimilars met origineel biologisch geneesmiddel:

Abevmy®

- Lee A. MYL-14020: A Bevacizumab Biosimilar. *TargOncol* 2022;17:85-8.

Alymsys®

- Vieillard V, Paul M. Physicochemical stability study of a biosimilar of Bevacizumab in vials and after dilution in 0.9% NaCl in polyolefin intravenous bags. *TechnolHospPharm* 2023;8(1):20220007.
- Trukhin D, Poddubskaya E, Andric Z, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of MB02 (bevacizumab biosimilar) versus reference bevacizumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A randomized, double-blind, phase III study (STELLA). *BioDrugs* 2021;35:429-44.

Aybintio®

- Reck M, Luft A, Bondarenko I, et al. A phase III, randomized, double-blind, multicenter study to compare the efficacy, safety, pharmacokinetics, and immunogenicity between SB8 (proposed bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab in patients with metastatic or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020;146:12-8.

Mvasi®

- Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study. *Clin Cancer Res* 2019;25(7):2088-95.
- Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Correction: Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study. *Clin Cancer Res* 2019;25(10):3193.

Onbevti®

- Peeters M, Lipp HP, Park M, et al. SB8, an approved bevacizumab biosimilar based on totality of evidence: scientific justification of extrapolation. *FuturOncol* 2023;19(6):427-50.
- Reck M, Luft A, Bondarenko I, et al. A phase III, randomized, double-blind, multicenter study to compare the efficacy, safety, pharmacokinetics, and immunogenicity between SB8 (proposed bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab in patients with metastatic or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. *LungCanc* 2020;146:12-8.

Oyavas®

- Trukhin D, Poddubskaya E, Andric Z, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of MB02 (bevacizumab biosimilar) versus reference bevacizumab in advanced non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase III study (STELLA). *BioDrugs* 2021;35(4):429-44.

Vegzelma®

- Verschraegen C, Andric Z, Moiseenko F, et al. Candidate bevacizumab biosimilar CT-P16 versus European Union reference bevacizumab in patients with metastatic or recurrent Non-Small Cell Lung Cancer: a randomized controlled trial. *BioDrugs* 2022;36:749-60. (artikel)

Zirabev®

- Li CSW, Sweeney K, Cronenberger C. Population pharmacokinetic modeling of PF 06439535 (a bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab (Avastin®) in patients with advanced non squamous non small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020;85:487-99.
- Reinmuth N, Bryl M, Bondarenko I, et al. PF-06439535 (a bevacizumab biosimilar) compared with reference bevacizumab (Avastin®), both plus paclitaxel and carboplatin, as first-line treatment for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind study. *BioDrugs*. 2019;33(5):555-570.

Overzichtsartikelen

- Melosky B, Reardon DA, Nixon AB, Subramanian J, Bair AH, Jacobs I. Bevacizumab biosimilars: scientific justification for extrapolation of indications. *Future Oncol* 2018;14(24):2507-20.
- Moon BH, Kim Y, Kim SY. Twenty years of anti-vascular endothelial growth factor therapeutics in neovascular age-related macular degeneration treatment. *IntJMolSci* 2023;24:13004. (artikel)