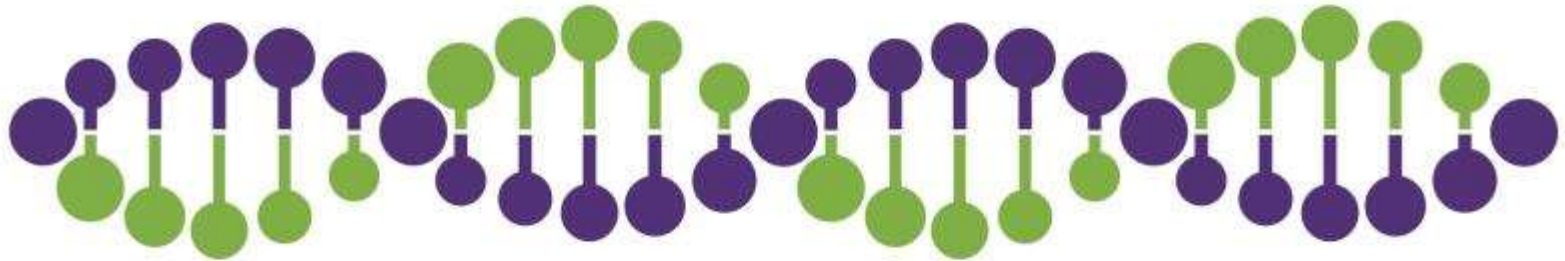


BIO**SIMILARS**



NEDERLAND

**Indicatie-extrapolatie
Off-label use Avastin in het oog en biosmilars**

IBN Kerngroep 14 september 2021

Agenda

- Indicatie-extrapolatie: regelgeving
- Avastin in het oog: van kankerinfuus naar apotheekbereiding
- IVM/IBN Factsheet: adviezen voor de praktijk
- Samenstelling geregistreerde producten
- Wat kan wel en wat kan niet in het oog
 - Wat we niet weten kan niet veilig worden genoemd
- Conclusie

Indicatie-extrapolatie Biosimilars

- Zijn afgeleid van de toegekende indicaties van het referentie-product
- Worden aangevraagd door de registratie-aanvrager van de biosimilar
- Moeten per indicatie met argumenten omkleed worden onderbouwd
- Zijn aan strikte regel gebonden (Weise, Blood, 2014)

Biosimilars: the science of extrapolation

Martina Weise,¹ Pekka Kurki,² Elena Wolff-Holz,³ Marie-Christine Bielsky,⁴ and Christian K. Schneider^{5,6}

¹Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, Germany; ²Finnish Medicines Agency, Helsinki, Finland; ³Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Germany; ⁴ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, London, United Kingdom; ⁵Danish Health and Medicines Authority, Copenhagen, Denmark; and ⁶Twincore Centre for Experimental and Clinical Infection Research, Hannover, Germany

Despite the establishment of a specific approval pathway, the issuance of detailed scientific guidelines for the development of similar biological medicinal products (so-called “biosimilars”) and the approval of several biosimilars in the European Union, acceptance of biosimilars in the medical

community continues to be low. This is especially true in therapeutic indications for which no specific clinical trials with the biosimilar have been performed and that have been licensed based on extrapolation of efficacy and safety data from other indications. This article addresses the

concerns frequently raised in the medical community about the use of biosimilars in such extrapolated indications and explains the underlying scientific and regulatory decision making including some real-life examples from recently licensed biosimilars. (*Blood*. 2014;124(22):3191-3196)

Table 1. Summary of key principles for extrapolation of indications

In case the reference product has more than one indication, the efficacy and safety of the biosimilar has to be scientifically justified or, if necessary, demonstrated separately for each of the claimed indications.

Factors to be considered for such justification:

- Clinical experience with the reference product.
- Mechanism(s) of action/active site(s) of the active substance in each indication (including its degree of certainty).
- Target receptors involved.
- Differences in the safety/immunogenicity profile between the therapeutic indications, including considerations on patient-related factors, such as comorbidities, comedication, and immunologic status; and disease-related factors, such as reactions related to the target cells (eg, lysis of tumor cells).
- The degree to which the functional moieties of the molecule can be analytically characterized and compared.

Indicatie-extrapolatie Biosimilars

The extent of data required and the regulatory decision on acceptance of extrapolation will, among other things, involve the following considerations:

- Totality of the evidence of biosimilarity derived from the comparability exercise (ie, how close is the resemblance of physicochemical and functional characteristics, of pharmacokinetic profiles and pharmacological effects of the biosimilar to the reference medicinal product).
 - Potential remaining uncertainties (eg, based on overly insensitive [or overly sensitive] analytical or functional assays).
 - Acceptable clinical safety profile must have been established for the biosimilar.
 - Increased immunogenicity of the biosimilar must have been reasonably excluded.
 - Extrapolation of immunogenicity is only possible from high- to low-risk patient populations and clinical settings (eg, from SC to IV route of administration or from immunocompetent to immunocompromised patients, but normally not vice versa).
 - Additional tests or studies may be needed to further support extrapolation, which should, if available, preferably include relevant pharmacodynamic parameters and/or specific functional assays reflecting the pharmacologic action(s) of the molecule; clinical studies using outcome endpoints are usually less sensitive to detect potential differences between the biosimilar and the reference product.
-

Indicatie-extrapolatie bevacicumab-biosimilars

- Zijn afgeleid van de toegekende indicaties van het referentie-product
 - Avastin is hiervoor niet geregistreerd
- Worden aangevraagd door de registratie-aanvrager van de biosimilar
 - Zijn niet aangevraagd en derhalve ook niet toegekend
- Moeten per indicatie met argumenten omkleed worden onderbouwd
 - Zijn door de registratie-houders niet onderbouwd
- Zijn aan strikte regel gebonden (Weise, Blood, 2014)
 - Off-label indicaties vallen niet onder de genoemde spelregels

Hoe zijn we aan deze toepassing in het oog (buiten de registratie om) gekomen?

- Toevallsbevinding bij patienten die systemisch werden behandeld met Avastin
- Bij macula-degeneratie systemisch blootstelling minimaliseren: injectie in het oog
- Dat leek te kunnen wat betreft werkzaamheid en veiligheid, mits de spuitjes onder GMP worden gemaakt met bewaking van houdbaarheid
- In NL met subsidie van ZonMW door AMC (coordinator) en ErasmusMC uitgezocht, zowel klinisch als farmaceutisch
- Vanwege het grote maatschappelijke belang (kostenbesparing) gedoogd door CBG en IGJ


Lucentis veel duurder dan Avastin apotheekbereiding (MC en PW 2018)

- De kosten voor een ooginjectie Lucentis zijn bijna vijftig keer zo hoog als voor een ooginjectie Avastin, zo rekenden ziekenhuisapothekers uit in het Pharmaceutisch Weekblad. Tot nog toe werd uitgegaan van een prijsverschil van een factor dertig.
- Het kost 14.412 euro om een patiënt met natte maculadegeneratie een jaar te behandelen met Lucentis (ranibizumab), wanneer hij maandelijks een injectie krijgt. Eenzelfde behandeling met het sterk erop lijkende, maar niet voor die indicatie geregistreerde, Avastin (bevacizumab) kost 297 euro, **een factor 49 minder**.
- Lucentis valt onder de regeling dure geneesmiddelen, dus het ziekenhuis hoeft dit bedrag niet helemaal uit eigen zak te betalen, maar slechts 2882 euro. De samenleving betaalt de rest.

Kunnen we de biosimilars na apotheekbereiding toepassen in het oog?

- Het blijft een off-label indicatie die niet is geregistreerd
- Dus: wie neemt de verantwoordelijkheid?
- Wat betreft het werkzame molecuul lijkt er geen probleem te zijn
- Maar: we spuiten het product (meestal) onverdund in het oog. Kan dat ook als de formulering anders is (bijv. andere buffers)
- Wat weten we van de stabiliteit van deze spuitjes gemaakt van biosimilar bevacizumab?

BOM / IVM / IBN factsheet



Factsheet bevacizumab

Bevacizumab (ATC-code L01XC07) is een monoklonaal antilichaam dat behoort tot de anti-neoplastische en immunomodulerende middelen. Het originele biologische geneesmiddel is Avastin®. Anno juli 2021 zijn ook de biosimilars Aybintio®, Equidacent®, Mvasi®, Oyavas® en Zirabev® geregistreerd in Nederland.

BOM-factsheet

- Off Label Toepassing Bevacizumab.
- Avastin wordt ook gebruikt bij de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Het is daarvoor niet geregistreerd.
- Hierbij wordt een onverdunde Avastin-oplossing in het oog gespoten met behulp van een wegwerpspuit van 1,25 mg bevacizumab/0,05 ml.
- Deze is niet in de handel maar wordt in ziekenhuisapotheken onder GMP waarborgen gemaakt. Dit gebruik vindt plaats op grote schaal bij duizenden patiënten. Deze toepassing is onderbouwd met veel onderzoek, o.a. met een groot Nederlands onderzoek gesteund door ZonMW.

Formulering van de beschikbare preparaten (September 2021)

Merknaam	Type	Fabrikant/ leverancier	Toedieningsvorm**	Hulpstoffen
Avastin®	origineel	Roche	Concentraat voor infusievloeistof, 25 mg/ml - Flacon 100 mg en 400 mg	Trehalose dihydraat Natriumfosfaat Polysorbaat 20
Aybintio®	biosimilar	Samsung Bioepis	Concentraat voor infusievloeistof, 25 mg/ml - Flacon 100 mg en 400 mg	Trehalose dihydraat Natriumacetaat trihydraat Azijnzuur Polysorbaat 20
Equidacent® *	biosimilar	Centus Biotherapeutics	Concentraat voor infusievloeistof, 25 mg/ml - Flacon 100 mg en 400 mg	Natrium-L-glutamaat Sorbitol (E420) Polysorbaat 80 Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Mvasi®	biosimilar	Amgen	Concentraat voor infusievloeistof, 25 mg/ml - Flacon 100 mg en 400 mg	Trehalose dihydraat Natriumfosfaat Polysorbaat 20
Oyavas®	biosimilar	Stada Arzneimittel AG	Concentraat voor infusievloeistof, 25 mg/ml - Flacon 100 mg en 400 mg	Trehalosedihydraat Monobasisch natriumfosfaatmonohydraat Dinatriumfosfaat Polysorbaat 20
Zirabev®	biosimilar	Pfizer	Concentraat voor infusievloeistof, 25 mg/ml - Flacon 100 mg en 400 mg	Sucrose Barnsteenzuur Dinatriumedetaat Polysorbaat 80 Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Aandachtspunten bij Off-label gebruik bevacizumab in het oog.

- De toepassing van geneesmiddelen die worden geïnjecteerd in het oog stelt hoge eisen aan een formulering. Voor de toepassing van Avastin is dat in de loop der jaren goed uitgezocht: de onverdunde injectie is effectief en wordt goed verdragen. Dat wordt o.a. bepaald door de hulpstoffen die er in zitten: trehalose en polysorbaat in een fosfaatbuffer. Het lijkt daarom gerechtvaardigd dat biosimilars die dezelfde samenstelling hebben (MVasi van Amgen en Oyavas van Stada) hiervoor ook geschikt zijn.
- De andere biosimilars hebben een andere samenstelling, andere buffer etc. Voor de intraveneuze toepassing maakt dat niet uit: daarbij zijn de biosimilars uitwisselbaar. Maar voor injectie in het oog weten we niet of die op dezelfde manier toegepast kunnen worden en stabiel zijn. Daarom kunnen wij voor de toepassing in het oog het uitwisselen van die biosimilars die anders zijn samengesteld dan Avastin (zie daarvoor de tabel) niet aanbevelen, totdat er gegevens zijn die de veiligheid hebben aangetoond.
- Dit geldt nog extra voor de ziekenhuizen die de injectie verdunnen

Extra aandachtspunt

- In principe is off-label gebruik niet toegestaan als er een geregistreerd alternatief is (zou neerkomen op uitholling van het registratiebeleid)
- Van Lucentis is inmiddels een biosimilar goedgekeurd door de EMA
- Er zijn ook berichten dat er van bevacizumab een niet-biosimilar in ontwikkeling is voor toepassing in het oog
- Als die producten beschikbaar komen, zouden CBG en IGJ hun beleid wel eens kunnen heroverwegen.

Samenvatting

- Off-label indicaties worden bij registratie niet geëxtrapoleerd
- De verantwoordelijkheid ligt volledig bij de voorschrijver / toepasser
- Voor Avastin is de toepassing als injectie in het oog goed onderbouwd en volledig ingeburgerd.
- Voor anders samengestelde biosimilars weten we dat niet, en gebruik daarvan kan op farmaceutische gronden zonder nader onderzoek niet worden aanbevolen.

Vragen?

Contact: a.vulto@gmail.com

