

Medicinrådets vurdering af biosimilært ranibizumab

Til behandling af aldersrelateret makuladegeneration, diabetisk makulaødem og retinal veneokklusion.



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, der udarbejder anbefalinger af, hvilke nye lægemidler der skal være mulige standardbehandlinger på landets sygehuse. Rådet vurderer, om der er et rimeligt forhold mellem den kliniske værdi af lægemidlet og omkostningerne ved behandling med lægemidlet. Eventuelle bivirkninger indgår også i vurderingen af den kliniske værdi af lægemidlet.

Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og lægemiddelrekommandationer, der informerer sundhedspersonalet om, hvilken medicinsk behandling der er bedst til behandling af forskellige sygdomme, eller om nogle lægemidler er lige gode. Hvis to behandlinger er lige gode, anbefaler Medicinrådet det billigste. Det skal sikre den bedste og mest opdaterede behandling af landets patienter, samtidig med at vi får mest mulig sundhed for pengene.

Medicinrådet foretager også vurderinger af, hvordan biosimilære lægemiddel skal tages i brug på landets sygehuse.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	15. december 2022
-------------------------	-------------------

Ikrafttrædelsesdato	15. december 2022
----------------------------	-------------------

Dokumentnummer	158430
-----------------------	--------

Versionsnummer	Version 1.0
-----------------------	-------------



Indholdsfortegnelse

1.	Lægemiddelinformationer	4
2.	Medicinrådets konklusion.....	6
3.	Forkortelser	7
4.	Formål	8
5.	Baggrund	8
5.1	Definition af biosimilære lægemidler	8
5.2	EMAs procedure for godkendelse af biosimilære lægemidler.....	8
5.3	Anvendelse af ranibizumab.....	9
5.4	Indikation og behandlingsforløb	9
6.	Metode.....	9
7.	Fagudvalgets vurdering.....	10
7.1.1	Evidensgrundlag for EMAs vurdering af biosimilært ranibizumab	10
7.1.2	Ibrugtagning.....	11
7.2	Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med referencelægemidlet.	11
7.3	Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling.	11
7.4	Patienter, som er i igangværende behandling med referencelægemidlet	11
8.	Sammenligningsgrundlag.....	12
9.	Andre overvejelser	12
10.	Rådets vurdering	12
11.	Referencer	13
12.	Versionslog	14
13.	Fagudvalgets sammensætning.....	15



1. Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Ranivisio
Generisk navn	Ranibizumab (biosimilært)
Referencelægemiddel (handelsnavn)	Ranibizumab (Lucentis)
Firma	Teva Danmark A/S
ATC-kode	S01LA04
Virkningsmekanisme	<p>VEGF-hæmmer.</p> <p>Ranibizumab binder og hæmmer VEGF-A og hæmmer dermed dannelsen af nye blodkar og derved udsivningen af væske.</p>
Administration/dosis	<p>0,5 mg givet som en enkelt intravitreal injektion (i et volumen på 0,05 ml). Intervallet mellem to injektioner i samme øje skal være mindst fire uger.</p> <p>Behandlingen af voksne initieres med én injektion pr. måned, indtil maksimal synsskarphed er opnået, og/eller der ikke er tegn på sygdomsaktivitet, dvs. at der ikke er nogen ændring i synsskarphed og i andre tegn og symptomer på sygdommen under fortsat behandling. Derefter skal monitorerings- og behandlingsintervaller afgøres af lægen på basis af sygdomsaktivitet vurderet ved synsskarphed og/eller anatomiske parametre.</p>
EMA-indikation	<ul style="list-style-type: none">• Behandling af neovaskulær (våd) aldersrelateret makuladegeneration (AMD)• Behandling af synsnedsættelse grundet diabetisk makulaødem (DME)• Behandling af proliferativ diabetisk retinopati (PDR)• Behandling af synsnedsættelse grundet makulaødem som følge af retinal veneokklusion (RVO) (grenveneokklusion eller centralveneokklusion)• Behandling af synsnedsættelse grundet koroidal neovaskularisering (CNV)



Lægemidlets oplysninger

Vurderede populationer ved Medicinrådet¹

- Behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD)
- Behandling af diabetisk makulaødem (DME)
- Behandling af retinal veneokklusion (RVO) (grenveneokklusion med fovealt ødem eller centralveneokklusion)

¹ Medicinrådet har kun vurderet ibrugtagning af biosimilært ranibizumab til de indikationer, hvor Medicinrådet har udarbejdet en behandlingsvejledning.



2. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at biosimilært ranibizumab kan tages i brug til referencelægemidlets indikationer til følgende patientgrupper:

- a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med ranibizumab.
- b) Patienter, der tidligere har været i behandling med ranibizumab, og som efter pausering skal genoptage behandlingen.
- c) Patienter, som er i behandling med ranibizumab.

Desuden vurderer Medicinrådet, at der ikke er faglige grunde til at begrænse antallet af efterfølgende skift mellem biosimilære ranibizumabpræparater, men at antallet af skift bør minimeres af patient- og ressourcemæssige hensyn. Endelig er det Medicinrådets vurdering, at god patientinformation er vigtig for implementeringen.



3. Forkortelser

AMD: Aldersrelateret makuladegeneration

CNV Choroidal neovaskularisering

DME: Diabetisk makulødem (*Diabetic macula edema*)

EMA: Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency*)

RVO: Retinal veneokklusion

VEGF: *Vascular endothelial growth factor*



4. Formål

Formålet er at vurdere ibrugtagning af biosimilære lægemidler indeholdende ranibizumab til behandling af patienter med:

- neovaskulær aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD)
- diabetisk makulaødem (DME)
- retinal veneokklusion (RVO, enten grenveneokklusion eller centralveneokklusion), som påvirker centralsynet på grund af fovealt ødem.

5. Baggrund

5.1 Definition af biosimilære lægemidler

Et biosimilært lægemiddel er et lægemiddel, der har samme aktive indholdsstof som et andet biologisk lægemiddel, og som kommer på markedet, efter patentet på det originale biologiske lægemiddel (også kaldet referencelægemidlet) er udløbet.

5.2 EMAs procedure for godkendelse af biosimilære lægemidler

For at blive godkendt som et biosimilært lægemiddel i EMA skal producenten af lægemidlet dokumentere, at det biosimilære lægemiddel er tilsvarende referencelægemidlet ('highly similar') ift. lægemidlets proteinstruktur, biologiske aktivitet, effekt, sikkerhed og immunologiske profil [1]. Dette inkluderer en redegørelse for lægemidlets primære, sekundære og tertiære struktur og posttranslationelle modifikationer. Der udføres også toksikologiske og kliniske forsøg med det biosimilære lægemiddel for at vise samme farmakokinetik (PK), farmakodynamik (PD) samt effekt og sikkerhed som referencelægemidlet. EMA accepterer, at ovenstående demonstreres for én indikation, som derefter kan ekstrapoleres til øvrige indikationer af relevans for det biosimilære lægemiddel [1]. Producenter af biosimilære lægemidler skal ligesom producenter af biologiske lægemidler dokumentere, når der foretages ændringer i et lægemiddels fremstillingsproces. Variationen mellem et biosimilært lægemiddel og et referencelægemiddel må ikke overskride den variation, der kan forekomme mellem to forskellige batches af et referencelægemiddel.

EMA har i 2022 besluttet, baseret på erfaringer med over 50 biosimilære præparater i løbet af de sidste 10 år, at biosimilære lægemidler principielt er *interchangeable* med referencelægemidlet, dvs. at et givent reference lægemiddel kan udskiftes med det tilsvarende biosimilære lægemiddel. Beslutningen om, hvorvidt patienter, der modtager referencelægemidlet kan skifte til det biosimilære lægemiddel (uden at patienterne informeres), er dog fortsat op til de enkelte medlemslande [2].



5.3 Anvendelse af ranibizumab

Ranibizumab benyttes som behandling til flere indikationer. I dansk klinisk praksis benyttes ranibizumab som førstevalg til patienter med våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD), diabetisk makulaødem (DME) og retinal veneokklusion (RVO), hvor centralsynet er påvirket på grund af fovealt ødem. Medicinrådet har udarbejdet behandlingsvejledninger for våd AMD, DME og RVO. Ranibizumab benyttes dog også i mindre omfang til sygdomme såsom proliferativ diabetisk retinopati (PDR) og til behandling af synsnedsættelse grundet choroidal neovaskularisering (CNV). Medicinrådet har ikke udarbejdet behandlingsvejledninger for disse sygdomme eller vurderet nye lægemidler til de indikationer. Derfor har Medicinrådet ikke vurderet, hvorvidt biosimilært ranibizumab kan tages i brug til PDR eller CNV.

5.4 Indikation og behandlingsforløb

Behandling med ranibizumab gives i udgangspunktet indtil:

- Patienten har opnået fuld effekt af behandlingen og ikke har haft tegn på sygdomsaktivitet i 6 mdr.
eller
- Patienten ikke længere responderer på behandlingen eller yderligere behandling anses for udsigtsløs (f.eks. hvis patientens funktionsniveau er meget lavt).

Tilgangen til behandling varierer dog baseret på den underliggende sygdom, og fagudvalget henviser derfor til behandlingsvejledninger vedr. [våd AMD](#), [DME](#) og [RVO](#) for informationer vedr. kriterier for opstart, skift af behandling og seponering af behandling.

Kort opsummeret kan pausering forekomme. Det skyldes primært et ønske fra patienten eller injektionsrelaterede bivirkninger, som dog i langt de fleste tilfælde er milde og kan håndteres ved ganske kortvarig pausering. Der er meget få bivirkninger forbundet med ranibizumab, og derfor er det sjældent, at behandling må ophøre grundet bivirkninger.

Fælles for alle indikationer og behandlingsforløb er, at biosimilært ranibizumab gives som intravitreal injektion i samme dosis og volumen som referencelægemidlet.

6. Metode

Udgangspunktet for Medicinrådets vurdering af biosimilære lægemidler er, at det biosimilære lægemiddel ikke adskiller sig fra referencelægemidlet, hvad angår effekt, sikkerhed og kvalitet. Medicinrådets vurdering er derfor en sundhedsfaglig vurdering af til hvilke patienter og under hvilke forhold, det biosimilære lægemiddel kan ibrugtages.

Medicinrådet vurderer overordnet muligheden for at ibrugtage biosimilære lægemidler til tre grupper af patienter:



- Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med referencelægemidlet.
- Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling.
- Patienter, som er i behandling med referencelægemidlet.

Derudover tages stilling til, hvor ofte patienter kan skifte mellem biosimilære lægemidler og mellem biosimilære lægemidler og referencelægemidlet.

Fagudvalgets opgave er at undersøge, om der er tungtvejende patienthensyn, som taler imod, at specifikke grupper behandles med eller skiftes til det biosimilære lægemiddel.

7. Fagudvalgets vurdering

7.1.1 Evidensgrundlag for EMAs vurdering af biosimilært ranibizumab

EMA har foretaget en grundig vurdering af, hvorvidt biosimilært ranibizumab kan vurderes til at være biosimilært sammenlignet med referencelægemidlet ift. aminosyresekvens og protein struktur, stabilitet (ved forskellige temperaturer) og ift. biologisk aktivitet (binding af VEGF-subtyper). EMAs konklusion er, at aminosyresekvensen af de to lægemidler er ens, og at proteinstrukturen er tilsvarende ens. Mindre forskelle imellem lægemidlerne blev identificeret, ift. hvordan biosimilært ranibizumab binder til enkelte VEGF-subtyper. Da biosimilært ranibizumab på trods af dette hæmmer centrale celle-signaleringer på samme niveau som referencelægemidlet, blev forskellene i bindingspotentiale til VEGF-111 og VEGF-121 ikke vurderet at være problematisk.

EMA har foretaget en grundig vurdering af de farmakologiske egenskaber af biosimilært ranibizumab. Biosimilært ranibizumab hæmmer centrale celle-signaleringsmekanismer og reducerer deling af specifikke celletyper på tilsvarende niveau som referencelægemidlet. EMA har godtaget, at der ikke blev udført farmakodynamiske undersøgelser i dyremodeller, da evidensen ift. biologisk aktivitet og farmakologiske egenskaber underbygger, at biosimilært ranibizumab er tilstrækkelig ens ift. referencelægemidlet. Virksomheden har udført farmakokinetiske analyser, som EMA konkluderer, understøtter biosimilaritet. EMA efterspørger typisk ikke toxicitetsanalyser for biosimilære lægemidler og tillægger ikke den analyse, som virksomheden har udført i kaniner, værdi.

Virksomheden har udført COLUMBUS-studiet, som er et randomiseret, blindet fase III-studie, der undersøger ækvivalensen ift. effekt, klinisk farmakologi og sikkerhed af biosimilært ranibizumab sammenlignet med referencelægemidlet til patienter med våd AMD. Patienterne var randomiseret 1:1 til referencelægemidlet (N=239) og biosimilært ranibizumab (N=238) og modtog behandling hver 4. uge igennem de 12 måneder studiet forløb. Det primære effektmål var ændring i synsstyrke sammenlignet med baseline, efter 8 uger. EMA har haft primært fokus på den del af populationen, som modtog behandling i EU (*full analysis set-EU*). Resultaterne fra COLUMBUS-studiet viser, at synsstyrken ved den primære dataopgørelse (8 uger efter opstart af behandling) og



igennem studiets opfølgningstid var sammenlignelig for biosimilært ranibizumab og referencelægemidlet. Ift. sikkerhed var lægemidlerne sammenlignelige. Baseret på ovenstående vurderer EMA, at alle analyser understøtter biosimilaritet. Desuden vurderer EMA, at konklusionerne kan ekstrapoleres fra våd AMD til øvrige indikationer, hvor ranibizumab benyttes.

7.1.2 Ibrugtagning

Fagudvalget vurderer, at der ikke er lægefaglige grunde til at begrænse antallet af skift mellem forskellige biosimilære ranibizumabpræparater eller mellem biosimilære ranibizumabpræparater og referencelægemidlet.

Patienterne skal informeres før skift mellem lægemidler. Inden ibrugtagning af biosimilært ranibizumab skal patienten derfor informeres om, at det biosimilære lægemiddel har sammenlignelig effekt sammenlignet med referencelægemidlet og ikke forventes at have en anden bivirkningsprofil end referencelægemidlet (eller det tidligere benyttede ranibizumabpræparat).

Fagudvalget bemærker dog, at præparatskift under igangværende behandling potentielt kan skabe utryghed hos nogle patienter, hvorfor fagudvalget anbefaler, at antallet af skift mellem biosimilære præparater så vidt muligt minimeres.

7.2 Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med referencelægemidlet.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er tungtvejende argumenter imod, at patienter, der skal opstarte behandling, kan opstarte behandlingen med biosimilært ranibizumab.

7.3 Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er tungtvejende argumenter imod, at patienter, der skal opstarte behandling efter en pausering, kan opstarte behandlingen med biosimilært ranibizumab fremfor referencelægemidlet.

7.4 Patienter, som er i igangværende behandling med referencelægemidlet

Fagudvalget vurderer, at der ikke er tungtvejende argumenter imod, at patienter, der er i igangværende behandling med referencelægemidlet, kan skifte til behandling med biosimilært ranibizumab.



8. Sammenligningsgrundlag

Biosimilært ranibizumab leveres som hætteglas med en tilsvarende volumen og koncentration som referencelægemidlet. I dansk klinisk praksis benyttes der på nuværende tidspunkt klargjorte sprøjter og hætteglas, hvor én eller flere sprøjter klargøres på hhv. afdelingen eller på sygehusapoteket.

Ift. øjenafdelinger, der benytter hætteglas, forventer fagudvalget, at håndtering af biosimilært ranibizumab er tilsvarende håndteringen af referencelægemidlet. Under disse omstændigheder er der ikke yderligere omkostninger forbundet med brugen af biosimilært ranibizumab sammenlignet med referencelægemidlet.

Referencelægemidlet leveres dog også som en klargjort sprøjte (klargjort af virksomheden), hvorimod biosimilært ranibizumab kun leveres som hætteglas. Der benyttes i dansk klinisk praksis stadig sprøjter klargjort af virksomheden i et vist omfang i alle regioner.

[Redacted text]

[Redacted text] Hvis et skift til biosimilært ranibizumab skal være fuldstændigt, vil det kræve mere kapacitet ift. at klargøre sprøjter på hospitalet. Fagudvalget bemærker, at spildet øges, hvis det er apoteket, der skal klargøre sprøjter fra mange forskellige præparater. Dette skyldes, at sprøjter klargjort på apoteket, har kortere holdbarhed end sprøjter klargjort af virksomheden. Fagudvalget henviser til behandlingsvejledningen for våd AMD vedr. information om tidsforbrug forbundet med hætteglas og klargøring af sprøjter på afdelingerne.

Udover ovennævnte faktorer, forventer fagudvalget, at biosimilært ranibizumab skal administreres tilsvarende referencelægemidler og lige så hyppigt.

9. Andre overvejelser

Fagudvalget har ikke erfaring med det biosimilære præparat, og der kan derfor være effekter/bivirkninger/konsekvenser af dette præparat, som ikke er belyst i studiet grundet den relative korte opfølgningstid. Der er endnu ikke evidens for betydningen af skift til patientpopulationerne og fagudvalget kan derfor ikke vurdere, om mange skift kan have betydning for behandlingseffekten.

10. Rådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at biosimilært ranibizumab kan tages i brug til referencelægemidlets indikationer til følgende patientgrupper:

- a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med ranibizumab.



b) Patienter, der tidligere har været i behandling med ranibizumab, og som efter pausering skal genoptage behandlingen.

c) Patienter, som er i igangværende behandling med ranibizumab.

Desuden vurderer Medicinrådet, at der ikke er faglige grunde til at begrænse antallet af efterfølgende skift mellem biosimilære ranibizumabpræparater, men at antallet af skift bør minimeres af patient- og ressourcemæssige hensyn. Endelig er det Medicinrådets vurdering, at god patientinformation er vigtig for implementeringen.

11. Referencer

1. EMA. Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals.
2. EMA. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU [internet]. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact



12. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
Version 1.0	15. december 2022	Godkendt af Medicinrådet.



13. Fagudvalgets sammensætning

Medicinerådets fagudvalg vedrørende øjensygdomme

Sammensætning af fagudvalg

Formand

Toke Bek, formand
Professor, overlæge, dr.med. HD(O)

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber

Medlemmer

Chris Bath Søndergaard
Afdelingslæge, lektor, ph.d.

Region Nordjylland

Anders Ivarsen
Overlæge

Region Midtjylland

Jesper Pindbo Vestergaard
Overlæge

Region Syddanmark

Torben Lykke Sørensen
Overlæge

Region Sjælland

Morten Dornonville de la Cour
Cheflæge, overlæge

Region Hovedstaden

Mette Marie Hougaard Christensen
Cheflæge, lektor, ph.d.

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Susanne Gjørup Sækmose
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Immunologi

Philip Højrizi
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Udpegning sat i bero

Dansk Sygepleje Selskab

Michael Davidsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Marijke Vittrup
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter