

# Medicinrådets vurdering af ibrugtagning af biosimilært bevacizumab

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner. Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler og indikationsudvidelser vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne. De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

## Grundlaget for Medicinrådets vurdering

Vurderingen af biosimilære lægemidler behandles i Rådets fagudvalg for de(t) relevante terapiområde(r). I tilfælde af, at der ikke eksisterer et fagudvalg, som kan varetage opgaven, nedsættes et nyt. Til denne vurdering er der nedsat et fagudvalg vedr. tværgående kræftlægemidler, hvori mange forskellige onkologiske underområder er repræsenteret. Medicinrådet vurderer overordnet muligheden for at ibrugtage biosimilære lægemidler til tre grupper af patienter:

- a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med referencelægemidlet (originalproduktet).
- b) Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling.
- c) Patienter, som er i igangværende behandling med referencelægemidlet.

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

Udgangspunktet for Medicinrådets vurdering er, at biosimilære lægemidler ikke adskiller sig fra referencelægemidlet, hvad angår effekt, sikkerhed og kvalitet [1]. Medicinrådets vurdering er en sundhedsfaglig vurdering af til hvilke patienter og under hvilke forhold, det biosimilære lægemiddel kan ibrugtages. Vurderingen af ibrugtagning foretages ud fra en helhedsvurdering af fordele og ulemper for patienterne og sundhedsvæsenet. De konkrete problemstillinger vil variere på tværs af lægemidler og indikationer.

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

## Dokumentoplysninger

|                     |  |
|---------------------|--|
| Godkendelsesdato    | 19. februar 2020   |
| Ikrafttrædelsesdato | 16. juni 2020 (patentudløbsdato for referencelægemiddel) |
| Dokumentnummer      | 70805  |
| Versionsnummer      | 1.0  |

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 19. februar 2020

## Indhold

|      |   |    |
|------|---|----|
| 1    | Lægemiddelinformationer.....  | 3  |
| 2    | Medicinrådets konklusion.....   | 3  |
| 3    | Forkortelser.....   | 4  |
| 4    | Formål.....   | 5  |
| 5    | Baggrund.....   | 5  |
| 5.1  | Definition af biosimilære lægemidler.....   | 5  |
| 5.2  | EMAs procedure for godkendelse af biosimilære lægemidler.....   | 5  |
| 5.3  | Tidligere erfaringer med skift til biosimilære lægemidler.....  | 6  |
| 5.4  | Anvendelse af bevacizumab.....  | 6  |
| 5.5  | Indikationer og behandlingsforløb.....  | 7  |
| 6    | Metode.....   | 8  |
| 6.1  | Patientgrupperne.....   | 9  |
| 7    | Fagudvalgets vurdering.....   | 9  |
| 7.1  | Nye patienter, som ikke før har været i behandling med referencelægemidlet.....   | 10 |
| 7.2  | Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, og som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling..... | 10 |
| 7.3  | Patienter, som er i igangværende behandling med referencelægemidlet.....  | 10 |
| 8    | Sammenligningsgrundlag.....   | 10 |
| 9    | Andre overvejelser.....   | 10 |
| 10   | Rådets vurdering.....   | 11 |
| 11   | Referencer.....   | 12 |
| 12   | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....  | 14 |
| 13   | Versionslog.....  | 16 |
| 14   | Bilag 1: Sekretariatets gennemgang af EMA-godkendelsen af Mvasi.....  | 17 |
| 14.1 | Comparability exercise (biokemisk sammenlignelighedsstudie).....  | 17 |
| 14.2 | Ikke-kliniske aspekter.....   | 18 |
| 14.3 | Kliniske studier.....   | 18 |
| 15   | Bilag 2: Sekretariatets gennemgang af EMA-godkendelsen af Zirabev.....  | 20 |
| 15.1 | Comparability exercise (biokemisk sammenlignelighedsstudie).....  | 21 |
| 15.2 | Ikke-kliniske aspekter.....   | 21 |
| 15.3 | Kliniske studier.....   | 22 |
| 16   | Bilag 3: Oversigt over indikationer for referencelægemidlet (Avastin) samt Mvasi og Zirabev.....  | 24 |

## 1 Lægemiddelinformationer

| Lægemidlernes oplysninger               |   |
|---|---|
| Handelsnavn                             | Mvasi <sup>®</sup><br>Zirabev <sup>®</sup>  |
| Generisk navn                           | Bevacizumab   |
| Referencelægemiddel                     | Avastin <sup>®</sup>  |
| Firma                                   | Mvasi <sup>®</sup> : Amgen<br>Zirabev <sup>®</sup> : Pfizer   |
| ATC-kode                                | L01XC07   |
| Virkningsmekanisme                      | Bevacizumab er et monoklonalt antistof, som binder sig til vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF). VEGF medvirker i dannelsen af nye blodkar. Neutralisering af VEGF's biologiske aktivitet hæmmer dannelsen af blodkar i kræftknuder. Dette reducerer tilstrømning af ilt og næring til kræftknuden, hvormed vækst og spredning mindskes.                              |
| Administration/dosis                    | Gives som intravenøs infusion. Flere indikationer med forskellig dosis (se afsnit 5.5)  |
| EMA-indikation                          | Flere indikationer (se afsnit 5.5)  |
| Vurderede populationer ved Medicinrådet | <ul style="list-style-type: none"><li>a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med referencelægemidlet.</li><li>b) Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling.</li><li>c) Patienter, som er i igangværende behandling med referencelægemidlet.</li></ul> |

## 2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at biosimilært bevacizumab kan tages i brug til referencelægemidlets indikationer<sup>1</sup> til følgende patientgrupper:

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

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

---

<sup>1</sup> Se afsnit 5.5 og afsnit 7.

### 3 Forkortelser

|                    |   |
|--------------------|---|
| ADA:               | Anti-lægemiddel antistof ( <i>anti-drug antibody</i> )                |
| ADCC:              | <i>Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity</i>                  |
| AUC:               | Arealet under plasmakoncentrations-tidskurven                         |
| CDC:               | <i>Complement dependent cytotoxicity</i>                              |
| C <sub>max</sub> : | Maksimal plasmakoncentration  |
| CHMP:              | <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i>             |
| DOR:               | <i>Duration of response</i> (responsvarighed)                         |
| EMA:               | Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> ) |
| EPAR:              | <i>European public assessment report</i>                              |
| FcRn:              | <i>Neonatal Fc receptor</i>   |
| FcγR:              | <i>Fc gamma receptor</i>  |
| I.v.               | Intravenøs  |
| NSCLC:             | <i>Non-small-cell lung cancer</i> (ikke-småcellet lungekræft)         |
| ORR:               | <i>Objective response rate</i> (objektiv responsrate)                 |
| PD:                | Farmakodynamik  |
| PFS:               | <i>Progression free survival</i> (progressionsfri overlevelse)        |
| PK:                | Farmakokinetik  |
| RADS:              | Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin                            |
| RCT:               | Randomiseret kontrolleret studie                                      |
| VEGF:              | Vaskulær endotelial vækstfaktor                                       |

## 4 Formål

Formålet er at vurdere ibrugtagning af biosimilære lægemidler indeholdende bevacizumab. Herunder behandling af patienter med:

- Metastatisk kolorektalkræft
- Metastatisk brystkræft
- Ikke-småcellet lungekræft
- Fremskredent eller metastatisk renalcellekarcinom
- Epitelial ovariecancer, tubacancer og primær peritonealcancer
- Livmoderhalskræft.

Denne vurdering af biosimilært bevacizumab er baseret på præparaterne Mvasi og Zirabev men gælder for biosimilære bevacizumabpræparater generelt.

## 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 Europa har producenten af lægemidlet en tæt dialog med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) om, hvilke analyser der skal foretages for at dokumentere, at det biosimilære lægemiddel er tilsvarende referencelægemidlet (*'highly similar'*). EMA arbejder med en metode, de kalder *'Totality of Evidence'*, som er en skræddersyet proces, hvor data fra de første fysisk-kemiske analyser bestemmer, hvilke analyser der skal udføres efterfølgende. Alle biosimilære lægemidler skal derfor ikke nødvendigvis levere de samme analyser [2,3].

Biosimilariteten vurderes på baggrund af en *'comparability exercise'*, der gør rede for lægemidlets primære, sekundære og tertiære struktur samt posttranslationelle modifikationer og den biologiske aktivitet. Desuden udføres toksikologiske og kliniske forsøg med det biosimilære lægemiddel for at vise samme farmakokinetik (PK), farmakodynamik (PD), effekt og sikkerhed som referencelægemidlet. Der skal udføres et klinisk forsøg i den population, der betragtes som den mest sensitive [2]. EMA stiller specifikke krav til fremstilling og produktionsproces, præklinisk farmakologi, toksikologi, PD og PK samt kliniske studier, hvor det biosimilære lægemiddel sammenlignes med referencelægemidlet med hensyn til effekt, sikkerhed og immunogenicitet. Godkendelsen beror til sidst på en samlet vurdering af de fremstillingsprocesbeskrivende, fysisk-kemiske, biologiske, prækliniske og kliniske data, der foreligger [3,4]. Processen indeholder foruden mere dybdegående analyser de samme trin, som producenten af et biologisk lægemiddel skal dokumentere, når de f.eks. foretager ændringer i deres fremstillingsproces.

Variationen mellem et biosimilært lægemiddel og et referencelægemiddel overskrider ikke den variation, der kan forekomme mellem to forskellige batches af et referencelægemiddel. EMAs krav til *comparability exercise* og kliniske studier fremgår af Tabel 1 [4].

**Tabel 1. EMAs krav til karakteristik og kliniske studier ved godkendelse af biosimilære lægemidler**

| <b>Comparability exercise</b>  | <b>EMAs krav til karakteristik af struktur og biologisk funktion</b>   |
|--|--|
| Primær aminosyresekvens  | En afvigelse på én aminosyre i aminosyresekvensen udelukker biosimilaritet   |
| Potens   | Skal matche referencelægemidlet  |
| Sekundær og højere struktur, posttranslationelle modifikationer og andre variationer | Skal være så ens som muligt med referenceproduktet, og egnede analyser skal demonstrere, at variationer ikke påvirker klinisk effekt, sikkerhed og immunogenicitet |
| <b>Kliniske studier</b>  | <b>EMAs krav til kliniske studier</b>  |
| Farmakokinetik (PK)  | Enkelt dosis komparative humane studier  |
| Farmakodynamik (PD)  | Kombination med PK-studier, hvor et klinisk relevant PD-endepunkt er tilgængeligt. Alternativt er en ikke-klinisk evaluering nødvendig                             |
| Effekt   | Højsensitive dosis-komparative PD-studier kan være tilstrækkelige. Alternativt mindst ét ækvivalensstudie med tilstrækkelig statistisk styrke                      |
| Sikkerhed  | Mindst ét ækvivalensstudie med tilstrækkelig statistisk styrke   |
| Immunogenicitet  | Skal vurderes i sikkerhedsstudiet  |

PD: farmakodynamik, PK: farmakokinetik.

### 5.3 Tidligere erfaringer med skift til biosimilære lægemidler

Nogle af de første biosimilære lægemidler, der er blevet godkendt og taget i brug, er lægemidler til behandling af inflammatoriske sygdomme. Erfaringer med skift findes derfor især inden for reumatoid arthritis (RA), psoriasis, spondyloarthritis, ankyloserende spondylitis, colitis ulcerosa og Crohns sygdom. Studier, der beskriver skift fra referencelægemidler til tilsvarende biosimilære lægemidler indeholdende infliximab, etanercept og adalimumab, er beskrevet i to reviews, der også beskriver de studiedesigns, der anvendes til at undersøge betydningen af at skifte mellem referencelægemidler og biosimilære lægemidler [5,6].

I Danmark indførte Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) i 2015 skift fra referencelægemidlet Remicade til det biosimilære Remsima og siden til Inflectra (infliximab) og fra Enbrel til Benepali (etanercept) i 2016 [3]. Betydningen af de skift er undersøgt ved at sammenligne sygdomsaktiviteten 3 mdr. før og 3 mdr. efter skiftet i patienter med RA, psoriasis og spondyloarthritis. Resultaterne er publiceret og viser, at skiftet ikke har medført ændringer i sygdomsaktivitet eller forekomst af bivirkninger [7,8]. Et andet stort studie, finansieret af den norske stat, undersøger skift af patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom fra Remicade til Remsima sammenlignet med patienter, der forbliver på Remicade. Her findes ingen forskelle i sygdomsaktivitet eller bivirkninger i de to arme [9]. En nylig rapport fra Lægemiddelstyrelsen viser tilsvarende at skift til biosimilære lægemidler generelt ikke medfører øget risiko for bivirkninger [10].

Også inden for onkologien er der tidligere erfaringer med biosimilære lægemidler. F.eks. sammenlignede et studie biosimilært trastuzumab (Ontruzant) med referencelægemidlet Herceptin hos 875 patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft [11]. Studiet identificerede ingen forskelle for de to behandlinger hverken ift. overlevelseshastighed, *event-free* overlevelse eller sikkerhed.

### 5.4 Anvendelse af bevacizumab

Bevacizumab er en VEGF-hæmmer, der blev godkendt i 2005 af EMA til intravenøs behandling af metastatisk kolorektalkræft under handelsnavnet Avastin. Den anbefalede dosis er på 5-10 mg/kg (hver anden uge) eller 7,5-15 mg/kg (hver tredje uge). Efterfølgende blev bevacizumab godkendt til flere

onkologiske indikationer (se afsnit 5.5). Avastin er markedsført som infusionskoncentrat i styrken 25 mg/ml i hætteglas a 4 ml (100 mg) og 16 ml (400 mg).

Biosimilært bevacizumab med handelsnavnet Mvasi fik EMA-godkendelse i januar 2018 og er godkendt til ni af referencelægemidlets indikationer (se afsnit 5.5) [12]. Mvasi er markedsført som infusionskoncentrat i styrken 25 mg/ml i hætteglas a 4 ml (100 mg) og 16 ml (400 mg).

Biosimilært bevacizumab med handelsnavnet Zirabev fik EMA-godkendelse i februar 2019 og er godkendt til fem af referencelægemidlets indikationer (se afsnit 5.5) [13]. Zirabev er markedsført som infusionskoncentrat i styrken 25 mg/ml i hætteglas af 4 ml (100 mg) og 16 ml (400 mg). Hætteglassene indeholder henholdsvis 5 og 20 ml, for at pålydende 4 og 16 ml kan optrækkes.

Vurderingen af biosimilært bevacizumab er baseret på disse to lægemidler, da de er godkendt af EMA til en række af bevacizumabs indikationer. Denne vurdering gælder for alle nuværende og fremtidige biosimilære bevacizumabpræparater, der markedsføres i Danmark til én eller flere af de vurderede indikationer<sup>1</sup>, og som er godkendt af EMA uden forbehold.

## 5.5 Indikationer og behandlingsforløb

I Tabel 2 vises en oversigt over EMA-godkendte indikationer for referencelægemidlet Avastin samt for de biosimilære præparater Mvasi og Zirabev (se uddybende indikationsbeskrivelser i Bilag 3). Fagudvalget bemærker, at bevacizumab i dansk klinisk praksis overvejende finder anvendelse i behandling af metastatisk kolorektalkræft, æggestokkræft samt livmoderhalskræft, jf. nationale kliniske retningslinjer [14–16].

**Tabel 2 – Oversigt over indikation for referencelægemidlet (Avastin) samt Mvasi og Zirabev**

| Indikation (Avastin)*  |  | Mvasi indikation (ja/nej) | Zirabev indikation (ja/nej) | Anbefalet dosis   |
|--|--|---------------------------|-----------------------------|---|
| Metastatisk kolorektalkræft i kombination med fluoropyrimidin-baseret kemoterapi       |  | Ja                        | Ja                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 eller 10 mg/kg<sup>1</sup></li> <li>• 7,5 eller 15 mg/kg<sup>2</sup></li> </ul>          |
| Brystkræft   | 1. linjebehandling i kombination med paclitaxel  | Ja                        | Ja                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/kg<sup>1</sup></li> <li>• 15 mg/kg<sup>2</sup></li> </ul>                            |
|  | 1. linjebehandling i kombination med capecitabin hvor anden kemoterapi betragtes som uhensigtsmæssig | Nej                       | Nej                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/kg<sup>1</sup></li> <li>• 15 mg/kg<sup>2</sup></li> </ul>                            |
| Ikke-småcellet lungekræft  | 1. linjebehandling i kombination med platinbaseret kemoterapi  | Ja                        | Ja                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7,5 eller 15 mg/kg<sup>2</sup></li> </ul>  |
|  | 1. linjebehandling i kombination med erlotinib hos EGFR <sup>+</sup> -patienter                      | Ja                        | Nej                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 mg/kg<sup>2</sup></li> </ul>  |
| Fremskredent eller metastatisk renalcellekarcinom i kombination med interferon alfa-2a |  | Ja                        | Ja                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/kg<sup>1</sup></li> </ul>  |
| Epitelial ovariecancer, tubacancer og primær peritonealcancer                          | 1. linjebehandling med carboplatin og paclitaxel   | Ja                        | Nej                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 mg/kg<sup>2</sup></li> </ul>  |
|  | Platinfølsom recidiverende sygdom med carboplatin og paclitaxel eller carboplatin monoterapi         | Ja                        | Nej                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 mg/kg<sup>2</sup></li> </ul>  |
|  | Platinresistent recidiverende sygdom med paclitaxel, topotecan eller liposomal doxorubicin           | Ja                        | Nej                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/kg<sup>1</sup></li> <li>• 15 mg/kg<sup>2</sup> (ved topotecan-behandling)</li> </ul> |

<sup>1</sup> Se afsnit 5.5 og afsnit 7.



|   |    |    |                         |
|---|----|----|-------------------------|
| Livmoderhalskræft i kombination med paclitaxel og cisplatin eller paclitaxel og topotecan | Ja | Ja | • 15 mg/kg <sup>2</sup> |
| *Indikationsbeskrivelserne er forkortede (se produktresumé og/eller Bilag 3)              |    |    |                         |
| <sup>1</sup> Efter legemsvægt, i.v. én gang hver anden uge.                               |    |    |                         |
| <sup>2</sup> Efter legemsvægt, i.v. én gang hver tredje uge.                              |    |    |                         |

Behandling med bevacizumab gives i udgangspunktet indtil sygdomsprogression eller intolerable bivirkninger, men kan pauseres ved særlige omstændigheder, f.eks. ved svært forhøjet blodtryk, sårhelingskomplikationer samt ved planlagte behandlingspauser.

Fælles for alle indikationer og behandlingsforløb er, at biosimilært bevacizumab gives på samme måde og i de samme behandlingskombinationer som referencelægemidlet. For alle indikationer gælder det, at behandling med bevacizumab opstartes af speciallæger eller efter konference med speciallæger.

For yderligere information om kriterier for opstart, skift af behandling, kombinationsterapi og seponering af behandling med bevacizumab ift. ovenstående indikationer henvises til nationale behandlingsvejledninger på området [14,15,17] samt præparaternes produktresuméer.

## 6 Metode

Vurderingen af biosimilære lægemidler behandles i Rådets fagudvalg for de(t) relevante terapiområde(r). I tilfælde af at der ikke eksisterer et fagudvalg, som kan varetage opgaven, nedsættes et nyt. Da bevacizumab er indiceret til en række forskellige kræftformer er der i dette tilfælde nedsat et tværfagligt fagudvalg, hvor forskellige onkologiske underområder er repræsenteret (Fagudvalget vedr. tværgående kræftlægemidler).

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

- a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med referencelægemidlet.
- b) Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling.
- c) Patienter, som er i igangværende behandling med referencelægemidlet. Derudover tages stilling til, hvor ofte patienter kan skifte mellem biosimilære lægemidler og mellem biosimilære lægemidler og referencelægemidlet.

Udgangspunktet for Medicinrådets vurdering er, at biosimilære lægemidler ikke adskiller sig fra referencelægemidlet, hvad angår effekt, sikkerhed og kvalitet [1]. Medicinrådets vurdering er en sundhedsfaglig vurdering af til hvilke patienter og under hvilke forhold, det biosimilære lægemiddel kan ibrugtages. Vurderingen af ibrugtagning foretages ud fra en helhedsvurdering af fordele og ulemper for patienterne og sundhedsvæsenet. De konkrete problemstillinger vil variere på tværs af lægemidler og indikationer.

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

## 6.1 Patientgrupperne

- a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med bevacizumab.
- b) Patienter, der tidligere har været i behandling med bevacizumab, og som efter midlertidig afbrydelse<sup>1</sup> skal genoptage behandlingen.
- c) Patienter, som er i igangværende behandling med bevacizumab.

## 7 Fagudvalgets vurdering

### *EMA's ækvivalensvurdering*

Fagudvalget bemærker, at både Mvasi og Zirabev er testet for ækvivalens vedr. klinisk effekt i patienter med ikke-småcellet lungekræft [18,19]. I begge studier er biosimilært bevacizumab eller Avastin givet i kombination med paclitaxel og carboplatin, og ORR er anvendt som det primære effektmål. Fagudvalget vurderer, at responsraten delvist er drevet af behandling med paclitaxel og carboplatin [20], hvilket vanskeliggør vurderingen af en evt. effektforskel for de biosimilære præparater overfor Avastin opgjort som relativ risiko. Fagudvalget bemærker dog, at de absolutte risikoforskelle med tilhørende konfidensintervaller ligger inden for den præspecificerede ækvivalensmargin samt, at der ikke er forskelle i forekomst af hypertension, som er en kendt bivirkning ved behandling med Avastin. Se nærmere beskrivelse af studierne i Bilag 2 og 3.

Mvasi og Zirabev er ikke tildelt alle referencelægemidlets indikationer. Fagudvalget bemærker, at EMA i deres EPAR konstaterer følgende omkring klinisk ækvivalens:

Vedr. Mvasi [12]: *"Extrapolation to all other indications labelled for the reference product bevacizumab is considered acceptable, given the relevance of the same mechanism of action across indications."* (side 64).

Vedr. Zirabev [13]: *"The mechanism of action of bevacizumab is the same, independent of indication. Therefore, extrapolation to all other indications labelled for the reference product bevacizumab is considered acceptable, provided that similarity of PF-06439535 [Zirabev] to the bevacizumab reference product is convincingly demonstrated both at the quality, non-clinical and clinical level. Currently patented indications are excluded."* (side 85).

Fagudvalget tilslutter sig EMA's vurdering af ligestilling mellem biosimilært bevacizumab og Avastin (se Bilag 1 og Bilag 2). Fagudvalget vurderer desuden, at biosimilært bevacizumab er at betragte som klinisk ligestillet med referencelægemidlet, og derfor kan tages i brug til behandling af alle tre patientgrupper.

### *Ibrugtagning*

Ved ibrugtagning af biosimilært bevacizumab skal patienten nøje informeres om, at et præparatskift ikke forventes at være årsag til en anden bivirkningsprofil eller et andet behandlingsrespons. Ved præparatskift forstås i denne sammenhæng skift mellem præparater, der har forskelligt handelsnavn. Fagudvalget vurderer, at der ikke er lægefaglige grunde til at begrænse antallet af skift mellem de enkelte biosimilære bevacizumabpræparater og mellem biosimilære bevacizumabpræparater og referencelægemidlet.

---

<sup>1</sup> Behandling med bevacizumab gives i udgangspunktet indtil sygdomsprogression eller intolerable bivirkninger, men kan pauseres ved særlige omstændigheder, f.eks. ved svært forhøjet blodtryk, sårhelingskomplikationer samt ved planlagte behandlingspauser.

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

Ved præparatskift skal patienterne tilbydes mundtlig og skriftlig information om biosimilære lægemidler. Lægemiddelstyrelsen og EMA har udarbejdet informationsmateriale [21,22], der kan anvendes til dette formål.

### 7.1 Nye patienter, som ikke før har været i behandling med referencelægemidlet

Fagudvalget vurderer, at der ikke findes tungtvejende argumenter imod at ibrugtage biosimilært bevacizumab til nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med bevacizumab.

### 7.2 Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, og som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling

Fagudvalget vurderer, at der ikke findes tungtvejende argumenter imod at ibrugtage biosimilært bevacizumab til patienter, der tidligere har været i behandling med bevacizumab, og som efter midlertidig afbrydelse skal genoptage behandlingen.

### 7.3 Patienter, som er i igangværende behandling med referencelægemidlet

Fagudvalget vurderer, at der ikke findes tungtvejende argumenter imod at ibrugtage biosimilært bevacizumab til patienter, som er i igangværende behandling med bevacizumab.

## 8 Sammenligningsgrundlag

Fagudvalget vurderer, at der ikke er yderligere omkostninger forbundet med brugen af biosimilært bevacizumab sammenlignet med referencelægemidlet.

## 9 Andre overvejelser

Fagudvalget er opmærksomt på, at mindre variationer i sammensætningen af hjælpestoffer på tværs af bevacizumabpræparater kan resultere i forekomst af lokalreaktioner ved skift. Fagudvalget bemærker tilmed, at systemiske hypersensitivitetsreaktioner er observeret ved infusion af referencelægemidlet [23] og dermed også kan forventes at forekomme ved behandling med de biosimilære bevacizumabpræparater. Infusion af bevacizumab bør derfor som hidtil i klinisk praksis fortsat foregå under tæt observation ved behandling med de biosimilære præparater. Fagudvalget vurderer, at forskellene i hjælpestoffer ikke har indflydelse på ligestillingen af referencelægemidlet og biosimilært bevacizumab.

## 10 Rådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at biosimilært bevacizumab kan tages i brug til referencelægemidlets indikationer<sup>1</sup> til følgende patientgrupper:

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

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

---

<sup>1</sup> Se afsnit 5.5 og afsnit 7.

## 11 Referencer

1. Lægemiddelstyrelsen. Spørgsmål og svar om biologiske og biosimilære lægemidler. København: Lægemiddelstyrelsen; 2015.
2. Markus R, Liu J, Ramchandani M, Landa D, Born T, Kaur P. Developing the Totality of Evidence for Biosimilars: Regulatory Considerations and Building Confidence for the Healthcare Community. *BioDrugs*. 2017;31(3):175–87.
3. RADS (Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin). RADS informerer – Biosimilære biologiske lægemidler – fokus på infliximab og etanercept. København: RADS (Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin); 2016.
4. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, Ferraccioli G, Isaacs JD, Kvien TK, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):322–8.
5. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, Dörner T, Mahgoub E, Mysler E, et al. Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(6).
6. Faccin F, Tebbey P, Alexander E, Wang X, Cui L, Faccin F, et al. Expert Opinion on Biological Therapy The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;16(12):1445–53.
7. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2017;annrheumdis-2016-210742.
8. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Esbesen J, Lindegaard H, Jensen D V, et al. FRI0190 Clinical outcomes from a nationwide non-medical switch from originator to biosimilar etanercept in patients with inflammatory arthritis after 5 months follow-up. results from the danbio registry. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):553 LP – 554.
9. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304–16.
10. Lægemiddelstyrelsen. Bivirkningsindberetninger om og forbrug af udvalgte biologiske lægemidler. 2018;(december 2017):1–30.
11. Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, Dvorkin M, Trishkina E, Ahn J-H, et al. A phase III study comparing SB3 (a proposed trastuzumab biosimilar) and trastuzumab reference product in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant treatment: Final safety, immunogenicity and survival results. *Eur J Cancer*. 2018;93:19–27.
12. CHMP. Assessment report - Mvasi (EMA/H/C/004728/0000). 2017;44(November).
13. CHMP. Assessment report - Zirabev (EMA/H/C/004697/0000). 2018;13(December):1–86.
14. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for medicinsk 1. og 2. linjebehandling af patienter med metastaserende kolorektalkræft. 2016.
15. DGCG. Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cervixcancer - M4. Livsforlængende behandling af patienter med recidiv der ikke er kandidater til kurativ intenderet behandling. 2017;1–3.

16. DGCG. Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og opfølgning af epitelial ovarie-, tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer 6. udgave 2019 - Kapitel 5 - Version 20 03 2019. 2019;1–25.
17. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. DGCG. Kliniske retningslinier for visitation, diagnostik og kontrol af ikke epitelial ovariecancer. 2013.
18. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, Schenker M, Pan Z, Rodriguez LPA, 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.
19. Reinmuth N, Bryl M, Bondarenko I, Syrigos K, Vladimirov V, Zereu M, 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):555–70.
20. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2542–50.
21. Lægemedelstyrelsen. Biosimilære lægemidler [internet]. Informationspjece. Tilgængelig fra: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/biologiske-og-biosimilaere-laegemidler/~media/F25626CA269A447A962E5CD01DAE291A.ashx>
22. EMA. Hvad skal jeg vide om biosimilære lægemidler? - Information til patienter [internet]. Informationspjece. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjFhKmGpLDmAhVgAxAIHQWiCxAQFjAAegQIAhAH&url=https%3A%2F%2Fec.europa.eu%2Fdocsroom%2Fdocuments%2F26643%2Fattachments%2F1%2Ftranslations%2Fda%2Frenditions%2Fnative&usg=AOvVaw3a0x9ZseH>
23. Song X, R. Long S, Barber B, A. Kassed C, Healey M, Jones C, et al. Systematic Review on Infusion Reactions Associated with Chemotherapies and Monoclonal Antibodies for Metastatic Colorectal Cancer. *Curr Clin Pharmacol.* 2012;7(1):56–65.
24. CHMP. EPAR Amgevita. 2017;44(January).
25. Markus R, Chow V, Pan Z, Hanes V. A phase I, randomized, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy adult men. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(4):755–63.
26. Knight B, Rassam D, Liao S, Ewesuedo R. A phase I pharmacokinetics study comparing PF-06439535 (a potential biosimilar) with bevacizumab in healthy male volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(4):839–46.
27. Peraza MA, Rule KE, Shiue MHI, Finch GL, Thibault S, Brown PR, et al. Nonclinical assessments of the potential biosimilar PF-06439535 and bevacizumab. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018;95(December 2017):236–43.

## 12 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende tværgående kræftlægemidler

| <b><i>Formand</i></b>  | <b><i>Indstillet af</i></b>  |
|--|------------------------------|
| Lars Henrik Jensen<br>Overlæge   | Lægevidenskabelige Selskaber |
| <b><i>Medlemmer</i></b>  | <b><i>Udpeget af</i></b>     |
| Morten Ladekarl<br>Professor, overlæge, dr.med.                                    | Region Nordjylland           |
| Ruta Tuckuviene<br>Overlæge, speciallæge i børneonkologi                           | Region Nordjylland           |
| Anni Ravnsbæk Jensen<br>Ledende overlæge   | Region Midtjylland           |
| Pernille Wendtland<br>Overlæge   | Region Midtjylland           |
| Karin Holmskov Hansen<br>Overlæge  | Region Syddanmark            |
| Eckhard Schomerus<br>Overlæge (pædiatri)   | Region Syddanmark            |
| Karen Julie Gehl<br>Professor, Overlæge, dr.med.                                   | Region Sjælland              |
| Martin Højgaard<br>Afdelingslæge, ph.d.  | Region Hovedstaden           |
| Lisa Sengeløv<br>Ledende overlæge, dr.med.   | Region Hovedstaden           |
| Troels K. Bergmann<br>Overlæge, klinisk lektor (speciallæge i klinisk farmakologi) | DSKF                         |
| Torben Steiniche<br>Professor, overlæge, dr.med.                                   | Dansk Patologiselskab        |
| Karsten Nielsen<br>Overlæge, lektor, dr.med.                                       | Dansk Patologiselskab        |
| Simone Møller Hede<br>Patient/patientrepræsentant                                  | Danske Patienter             |
| Diana Kristensen<br>Patient/patientrepræsentant                                    | Danske Patienter             |

## Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3. th.  
2100 København Ø  
+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

*Sekretariatets arbejdsgruppe:*  
Hjalte Holm Andersen (projekt- og metodeansvarlig)  
Tina Klitmøller Sørensen Agander (projektdeltager)  
Ilse Linde (fagudvalgs koordinator)  
Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker)  
Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)



## 13 Versionslog

| Version | Dato             | Ændring                   |
|---------|------------------|---------------------------|
| 1.0     | 19. februar 2020 | Godkendt af Medicinrådet. |

## 14 Bilag 1: Sekretariatets gennemgang af EMA-godkendelsen af Mvasi

### **Biosimilært bevacizumab – Mvasi®**

Navn: Mvasi.

Godkendt i EMA: januar 2018.

Intravenøs injektion:

- 25 mg/ml koncentrat til opløsning og i.v. administration. Findes som hætteglas a 4 ml (100 mg bevacizumab) og 16 ml (400 mg bevacizumab).

**Mvasi** indeholder hjælpestofferne trehalosedihydrat, natriumfosfat, polysorbat 20 og vand til injektion.

Markedsføringsindehaver i Danmark: Amgen.

Referencelægemiddel: Avastin.

### **Godkendelsen af Mvasi i EMA [24]:**

Der er blevet foretaget omfattende sammenligningsstudier for at vurdere den biosimilære sammenlignelighed mellem Mvasi og Avastin. Studierne inkluderer strukturkarakterer, fysisk-kemiske og biologiske egenskaber for Mvasi i side-by-side assays overfor Avastin.

Det ikke-kliniske sammenligningsprogram består af *in vitro* farmakodynamiske studier (i cellebaserede og bindings-assays), der vurderer den biologiske aktivitet af Mvasi i forhold til Avastin.

Det kliniske studieprogram, som blev udført til at vurdere biosimilaritet mellem Mvasi og Avastin, var baseret på to studier:

- Studie 20110216, fase 1 PK-studie i raske frivillige [25].
- Studie 20120265, fase 3-studie i voksne patienter med fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet, ikke-planocellulær lungekræft.

Data og overvejelser vedr. vurdering af sammenlignelighed er gennemgået i EPAR for Mvasi og kort resumeret nedenfor.

### 14.1 Comparability exercise (biokemisk sammenlignelighedsstudie)

Der er foretaget en omfattende analytisk vurdering af similariteten, og i EPAR'en er følgende fremhævet for Mvasi sammenlignet med Avastin; sammenlignelig biologisk aktivitet, samme aminosyresekvens og ens struktur, samme styrke, sammenlignelig glycanstruktur (kun få kvantitative forskelle, som ikke vurderes betydningsfulde af EMA), samme profil for størrelses- og ladningsvarians, samme partikkelprofil, samme termale stabilitet og nedbrydningsprofil, samme generelle egenskaber samt ingen forskelle i de procesrelaterede urenheder. Se yderligere detaljer i Tabel 2 og 3 i EMAs EPAR.

#### *Konklusion – biokemisk sammenlignelighedsstudie:*

I EPAR konkluderes det samlet, at Mvasi – hvad angår dets analytisk vurderede biokemiske egenskaber – er biosimilært til Avastin.

## 14.2 Ikke-kliniske aspekter

Der er udført omfattende *in vitro* undersøgelser af Mvasis biologiske funktion overfor EU Avastin (batches fra Europa), herunder ift. receptorbindingsprofil og hæmmende effekt på deling af endotelceller. Der er i vurderingen inkluderet *in vitro*-studier (potens assay, neonatal Fc-receptor (FcRn)-binding, Fc gamma receptor (FcγRIIIa)-binding, antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)- og complement dependent cytotoxicity (CDC)-aktivitet). Herudover er der foretaget sammenlignende farmakodynamiske studier *in vivo* mellem Mvasi og US Avastin (batches fra USA) i musemodeller for humane kræfttyper. Her udviste Mvasi og US Avastin samme hæmning af tumorvækst og dannelse af blodkar.

Der er foretaget sammenlignende prækliniske farmakokinetiske studier i rotter og cynomolgus-aber med Mvasi og US Avastin. De to præparater var sammenlignelige for de undersøgte farmakokinetiske parametre. Derudover blev der udført toksicitets- og immunogenicitets-analyser i cynomolgus-aber i et studie med gentagne doseringer. Der blev ikke fundet betydningsfulde forskelle i de toksiske parametre mellem dyr doseret med Mvasi og US Avastin, og der blev ikke observeret uventet toksicitet for Mvasi. Det er ikke et krav fra EMAs side at udføre denne type evaluering, men studiet er udført som en del af det globale udviklingsprogram.

Der er ikke udført studier mhp. belysning af sekundær farmakodynamik, sikkerhedsfarmakologi, interaktioner, genotoksicitet, carcinogenitet samt reproduktions- og embryotoksicitet, hvilket er i overensstemmelse med EMAs retningslinjer for afprøvning af biosimilære lægemidler.

### *Konklusion – ikke-kliniske aspekter:*

De sammenlignende studier blev af EMA vurderet som værende tilstrækkelige, og resultaterne fra de ikke-kliniske studier understøtter vurderingen af biosimilaritet mellem Mvasi og Avastin.

## 14.3 Kliniske studier

Tabel 3 summerer de kliniske studier, der indgår i det kliniske udviklingsprogram og EMAs godkendelsesproces.

**Tabel 3. Kliniske studier, der indgår i EMAs vurdering af Mvasi**

| Studie ID                           | Fase | Design                           | Population                | Lægemidler   | Formål                                       | ITT-population Studiearme  |
|-------------------------------------|------|----------------------------------|---------------------------|--|--|--|
| Markus et al. [25] (20110216, EPAR) | 1    | RCT<br>Enkelt-blindet<br>3 arme  | Raske mænd                | Mvasi <sup>1</sup><br>US bevacizumab <sup>1</sup><br>EU bevacizumab <sup>1</sup> | Sammenligning af PK-profiler                 | N = 202<br>Mvasi: N = 67<br>US Avastin: N = 67<br>EU Avastin: N = 68 |
| NCT-01966003                        | 3    | RCT<br>Dobbelt-blindet<br>2 arme | Ikke-småcellet lungekræft | Mvasi <sup>1</sup><br>EU bevacizumab <sup>1</sup>                                | Sammenligning af klinisk effekt og sikkerhed | N = 642<br>Mvasi: N = 328<br>EU Avastin: N = 314                     |

<sup>1</sup> Alle præparater: 3 mg/kg legemsvægt i.v., enkelt dosis.

<sup>2</sup> Begge præparater: 15 mg/kg legemsvægt i.v. hver tredje uge i 6 cyklusser. Givet i kombination med platinbaseret kemo (carboplatin og paclitaxel).

#### Farmakokinetisk sammenligning:

Data til den farmakokinetiske sammenligning kommer fra et single-dosis randomiseret PK-studie udført i 202 raske mænd i alderen 18 til 45 år. Hver person modtog en intravenøs infusion på 3 mg/kg legemsvægt af enten Mvasi (N = 68), EU Avastin (N = 67) eller US Avastin (N = 67). Der blev taget blodprøver til analyse af den aktive substans og til analyse for antistoffer før administration. Blodprøverne blev foretaget før og efter infusion (1,5 time), samt 4, 8, 12 og 24 timer samt 3, 5, 8, 11, 22, 29, 36, 43, 50, 64, 78 og 85 dage efter administration. Det primære mål i studiet var at sammenligne de farmakokinetiske profiler for Mvasi og Avastin (EU og US-batches). De primære farmakokinetiske endepunkter var  $AUC_{last}$ ,  $C_{max}$ , og  $AUC_{last}$ . De sekundære mål var at undersøge og sammenligne sikkerhed og immunogenicitet.

Resultaterne er beskrevet i et publiceret studie [26] og demonstrerer ækvivalens, hvad angår farmakokinetik og immunogenicitet. Ratioerne for de undersøgte primære PK-parametre imellem Mvasi og US Avastin / EU Avastin er i intervallet mellem 0,96 og 1,03, og de tilhørende 90 %-konfidensintervaller ligger inden for den specificerede ækvivalensmargin på 0,8-1,25. Tilsvarende ratioer for sammenligningen mellem EU Avastin og US Avastin ligger i intervallet mellem 0,97 og 1,05. Der var ingen deltagere i nogen af studiets tre arme, som blev testet positiv for ADAs.

De farmakokinetiske resultater fra fase 3-studiet understøttede similariteten mellem Mvasi og Avastin.

#### *Konklusion vedr. farmakokinetik:*

EMA konkluderer, at Mvasi og Avastin i et farmakokinetisk perspektiv er bioækvivalente.

#### Sammenligning af klinisk ækvivalens:

Data til sammenligning af den kliniske ækvivalens kommer fra et fase 3-studie hos patienter med fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet, ikke-planocellulær lungekræft.

#### Ikke-småcellet lungekræft:

Data vedr. klinisk ækvivalens kommer fra et dobbelt-blindet, randomiseret fase 3-studie i patienter med fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet, ikke-planocellulær lungekræft [18]. Der indgik 642 patienter i studiet, som blev randomiseret 1:1 til behandling med Mvasi og Avastin. Det var et krav, at patienterne skulle have histologisk eller cytologisk diagnosticeret ikke-planocellulær NSCLC, performancestatus (ECOG) 0 eller 1, målbar sygdom i henhold til RECIST version 1.1, og for recidive patienter gjaldt det, at de ikke måtte have modtaget kemoterapi mindst 12 måneder forud for inklusion i studiet. Patienter med metastaser i centralnervesystemet eller en forventet levetid på under 6 måneder kunne ikke indgå i studiet.

Alle patienter modtog behandling hver tredje uge med paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. i 4-6 serier i kombination med carboplatin i.v. i 4-6 serier. I kombination hermed modtog 328 patienter Mvasi, og 314 patienter Avastin. Der blev foretaget stratificering på baggrund af geografisk placering, ECOG-performancestatus og køn.

Det primære mål var at vurdere effekten af Mvasi overfor Avastin ved effektmålet ORR. De sekundære mål var at vurdere effekt, sikkerhed og immunogenicitet ved effektmålene PFS, OS, DOR, bivirkninger samt forekomst af ADAs. Derudover blev der taget blodprøver med henblik på sammenligning af serumkoncentration for de to grupper.

Resultaterne er beskrevet i et publiceret studie [18] og demonstrerer bioækvivalens mellem Mvasi og Avastin i forhold til klinisk effekt, farmakokinetik, bivirkningsprofil og immunogenicitet.

### *Konklusion*

Samlet konkluderer EMA, at der er biosimilaritet mellem Mvasi og Avastin. Derudover konkluderer EMA, at da bevacizumabs virkningsmekanisme er den samme uafhængigt af indikation, betragtes ekstrapolering til alle øvrige indikationer tilhørende referenceproduktet som acceptabel.

## 15 Bilag 2: Sekretariatets gennemgang af EMA-godkendelsen af Zirabev

### **Biosimilært bevacizumab – Zirabev®**

Navn: Zirabev.

Godkendt i EMA: 14. februar 2019.

Intravenøs injektion:

- 25 mg/ml koncentrat til opløsning og i.v. administration. Findes som hætteglas indeholdende 4 ml (100 mg bevacizumab) og 16 ml (400 mg bevacizumab).

**Zirabev** indeholder hjælpestofferne succinat, saccharose, edetat-dinatrium-dihydrat (EDTA), polysorbat 80 og vand til intravenøs administration.

Markedsføringsindehaver i Danmark: Pfizer.

Referencelægemiddel: Avastin.

### **Godkendelsen af Zirabev i EMA [13]:**

Der er blevet fortaget omfattende sammenligningsstudier for at vurdere den biosimilære sammenlignelighed mellem Zirabev og Avastin. Studierne inkluderer strukturkarakterer, fysisk-kemiske og biologiske egenskaber for Zirabev i side-by-side assays overfor Avastin.

Det ikke-kliniske sammenligningsprogram består af *in vitro* farmakodynamiske studier (i cellebaserede og bindings-assays), der vurderer den biologiske aktivitet af Zirabev i forhold til Avastin.

Det kliniske studieprogram, som blev udført til at vurdere biosimilariteten mellem Zirabev og Avastin, var baseret på tre studier:

- Studie B7391002, fase 1 PK-studie med raske frivillige, single-arm [27].
- Studie B7391001, fase 1 PK-studie med raske frivillige, 3-armet [26].

- Studie B7391003, fase 3-studie med voksne patienter med fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet, ikke-planocellulær lungekræft [19].

Data og overvejelser vedr. vurdering af sammenlignelighed er gennemgået i EPAR for Zirabev og kort resumeret nedenfor.

### 15.1 Comparability exercise (biokemisk sammenlignelighedsstudie)

Der er foretaget en omfattende analytisk vurdering af similariteten, og i EPAR'en er følgende fremhævet for Zirabev sammenlignet med Avastin; sammenlignelig biologisk aktivitet, samme aminosyresekvens og ens struktur, samme styrke, sammenlignelig glycanstruktur (kun få kvantitative forskelle, som ikke vurderes betydningsfulde af EMA), samme profil for størrelses- og ladningsvarians, samme partikkelprofil, samme termale stabilitet og nedbrydningsprofil, samme generelle egenskaber samt ingen forskelle i de procesrelaterede urenheder [27]. Se yderligere detaljer i Tabel 2 og 3 i EMAs EPAR.

#### *Konklusion – biokemisk sammenlignelighedsstudie:*

I EPAR konkluderes det samlet, at Zirabev – hvad angår dets analytisk vurderede biokemiske egenskaber – er biosimilært til Avastin.

### 15.2 Ikke-kliniske aspekter

Der er udført omfattende *in vitro* undersøgelser af Zirabevs biologiske funktion overfor EU Avastin, herunder ift. receptorbindingsprofil og hæmmende effekt på deling af endotelceller [27]. Der er i vurderingen inkluderet *in vitro* studier (potens assay, neonatal Fc-receptor (FcRn)-binding, Fc gamma receptor (FcγRIIIa)-binding, antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)- og complement dependent cytotoxicity (CDC)-aktivitet).

Der er foretaget sammenlignende prækliniske farmakokinetiske studier i rotter og cynomolgus-aber med Zirabev og US Avastin. De to præparater var sammenlignelige for de undersøgte farmakokinetiske parametre. Derudover blev der udført toksicitets- og immunogenicitets-analyser i cynomolgus-aber i et studie med gentagne doseringer. Der blev ikke fundet betydningsfulde forskelle i de toksiske parametre mellem dyr doseret med Zirabev og US Avastin, og der blev ikke observeret uventet toksicitet for Zirabev. Det er ikke et krav fra EMAs side at udføre denne type evaluering, men studiet er udført som en del af det globale udviklingsprogram.

Der er ikke udført studier mhp. belysning af sekundær farmakodynamik, sikkerhedsfarmakologi, interaktioner, genotoksicitet, carcinogenitet samt reproduktions- og embryotoksicitet, hvilket er i overensstemmelse med EMAs retningslinjer for afprøvning af biosimilære lægemidler.

#### *Konklusion – ikke-kliniske aspekter:*

De sammenlignende studier blev af EMA vurderet som værende tilstrækkelige, og resultaterne fra de ikke-kliniske studier understøtter vurderingen af biosimilaritet mellem Zirabev og Avastin.

## 15.3 Kliniske studier

Tabel 4 summerer de kliniske studier, der indgår i det kliniske udviklingsprogram og EMAs godkendelsesproces.

**Tabel 4. Kliniske studier der indgår i EMAs vurdering af Zirabev.**

| NCT-kode    | Fase | Design                     | Population                | Lægemidler  | Formål                                       | ITT-population Studiearme   |
|-------------|------|----------------------------|---------------------------|---|--|---|
| NCT02031991 | 1    | RCT dobbelt-blindet 3 arme | Raske personer            | Mvasi <sup>1</sup><br>US bevacizumab <sup>1</sup><br>EU bevacizumab | Sammenligning af PK-profiler                 | N = 97<br>Zirabev: N = 32<br>US Avastin: N = 32<br>EU Avastin: N = 33 |
| N/A         | 1    | Single arm single dosis    | Raske personer            | EU bevacizumab  | PK intervariation                            | EU Avastin: N = 21  |
| NCT02364999 | 3    | RCT dobbelt-blindet 2 arme | Ikke-småcellet lungekræft | Mvasi <sup>2</sup><br>EU bevacizumab <sup>2</sup>                   | Sammenligning af klinisk effekt og sikkerhed | N = 719<br>Zirabev: N = 358<br>EU Avastin: N = 361                    |

<sup>1</sup> Alle præparater: 5 mg/kg legemsvægt i.v., enkelt dosis.

<sup>2</sup> Begge præparater: 15 mg/kg legemsvægt i.v. hver tredje uge i 4-6 serier. Givet i kombination med platinbaseret kemoterapi (carboplatin og paclitaxel).

### Farmakokinetisk sammenligning:

Data til den farmakokinetiske sammenligning kommer fra et single-dosis randomiseret PK-studie udført i 97 raske mænd i alderen 18 til 45 år. Hver person modtog en intravenøs infusion på 5 mg/kg legemsvægt af enten Zirabev (N = 32), EU Avastin (N = 33) eller US Avastin (N = 32). Der blev taget blodprøver til analyse af den aktive substans og til analyse for antistoffer før administration. Blodprøverne blev foretaget før og efter infusion (1,5 time), samt 4 og 24 timer samt 3, 5, 8, 15, 22, 29, 43, 57, 64, 71 og 100 dage efter administration. Det primære mål i studiet var at sammenligne de farmakokinetiske profiler for Zirabev og Avastin (EU og US-batches). De primære farmakokinetiske endepunkter var  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$ , og  $AUC_{last}$ . De sekundære mål var at undersøge og sammenligne sikkerhed og immunogenicitet.

Resultaterne er beskrevet i et publiceret studie [26] og demonstrerer ækvivalens, hvad angår farmakokinetik og immunogenicitet. Ratioerne for de undersøgte primære PK-parametre imellem Zirabev og US Avastin / EU Avastin er i intervallet mellem 0,96 og 1,03, og de tilhørende 90 %-konfidensintervaller ligger inden for den specificerede ækvivalensmargin på 0,8-1,25. Tilsvarende ratioer for sammenligningen mellem EU Avastin og US Avastin ligger i intervallet mellem 0,97 og 1,05. Der var ingen deltagere i nogen af studiets tre arme, som udviklede ADAs.

De farmakokinetiske resultater fra fase 3-studiet understøttede similariteten mellem Zirabev og Avastin.

### *Konklusion vedr. farmakokinetik:*

EMA konkluderer, at Zirabev og Avastin ift. farmakokinetik er bioækvivalente.

### Sammenligning af klinisk ækvivalens:

Data til sammenligning af den kliniske ækvivalens kommer fra et fase 3-studie hos patienter med fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet, ikke-planocellulær lungekræft.

### Ikke-småcellet-lungekræft:

Data til sammenligning af den kliniske ækvivalens kommer fra et dobbelt-blindet fase 3-studie (B7391003)[19] med patienter med fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet ikke-planocellulær lungekræft. Studiets varighed var 12 måneder. Det var et krav, at patienterne skulle have histologisk eller cytologisk nydiagnosticeret stadie-IIIB eller -IV ikke-planocellulær NSCLC, performancestatus (ECOG) 0 eller 1, mindst en målbar læsion i henhold til RECIST version 1.1, og for recidivpatienter gjaldt, at de ikke måtte have modtaget systemisk behandling 6 måneder forud for inklusion i studiet. Det var tilladt, at patienter havde påvist knoglemetastaser, de skulle dog være asymptomatiske. Alle patienter modtog behandling med paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. i 4-6 serier i kombination med carboplatin i.v. i 4-6 serier. Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten Zirabev eller Avastin 15 mg/kg i.v. hver 21. dag, mens kemoterapibehandlingen foregik. Stratificering skete på baggrund af geografisk placering, køn og anvendelse af tobak.

Det primære mål var at vurdere effekten af Zirabev overfor Avastin ved effektmålet ORR. Det sekundære mål var at vurdere sikkerhed og immunogenicitet ved effektmålene PFS og OS ved 1 år, samt DOR.

Resultaterne er beskrevet i et publiceret studie [19] og demonstrerer ækvivalens mellem Zirabev og Avastin i forhold til klinisk effekt, farmakokinetik, bivirkningsprofil og immunogenicitet.

### *Konklusion*

Samlet vurderer EMA, at der er biosimilaritet mellem Zirabev og Avastin. Derudover konkluderer EMA, at da bevacizumabs virkningsmekanisme er den samme uafhængig af indikation, betragtes ekstrapolering til alle andre indikationer mærket for referenceproduktet bevacizumab som acceptabel.



## 16 Bilag 3: Oversigt over indikationer for referencelægemidlet (Avastin) samt Mvasi og Zirabev

| <b>Avastin</b>  | <b>Mvasi</b>   | <b>Zirabev</b>   |
|---|--|--|
| Bevacizumab in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy is indicated for treatment of adult patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum.  | Mvasi in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy is indicated for treatment of adult patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum.   | Zirabev in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy is indicated for treatment of adult patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum.   |
| Bevacizumab in combination with paclitaxel is indicated for first-line treatment of adult patients with metastatic breast cancer. For further information as to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status.   | Mvasi in combination with paclitaxel is indicated for first-line treatment of adult patients with metastatic breast cancer. For further information as to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status.  | Zirabev in combination with paclitaxel is indicated for first-line treatment of adult patients with metastatic breast cancer. For further information as to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status, please refer to section 5.1. |
| Bevacizumab in combination with capecitabine is indicated for first-line treatment of adult patients with metastatic breast cancer in whom treatment with other chemotherapy options including taxanes or anthracyclines is not considered appropriate. Patients who have received taxane and anthracycline-containing regimens in the adjuvant setting within the last 12 months should be excluded from treatment with Avastin in combination with capecitabine. For further information as to HER2 status. |  |  |
| Bevacizumab, in addition to platinum-based chemotherapy, is indicated for first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology.   | Mvasi, in addition to platinum-based chemotherapy, is indicated for first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology.                  | Zirabev, in addition to platinum-based chemotherapy, is indicated for first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology.    |
| Bevacizumab, in combination with erlotinib, is indicated for first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) activating mutations.  | Mvasi, in combination with erlotinib, is indicated for first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) activating mutations. |  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p>Bevacizumab in combination with interferon alfa-2a is indicated for first line treatment of adult patients with advanced and/or metastatic renal cell cancer</p>  | <p>Mvasi in combination with interferon alfa-2a is indicated for first-line treatment of adult patients with advanced and/or metastatic renal cell cancer.</p>   | <p>Zirabev in combination with interferon alfa-2a is indicated for first line treatment of adult patients with advanced and/or metastatic renal cell cancer.</p>  |
| <p>Bevacizumab, in combination with carboplatin and paclitaxel is indicated for the front-line treatment of adult patients with advanced (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages III B, III C and IV) epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer.</p>   | <p>Mvasi, in combination with carboplatin and paclitaxel is indicated for the front-line treatment of adult patients with advanced (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages IIIB, IIIC and IV) epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer.</p>   |   |
| <p>Bevacizumab, in combination with carboplatin and gemcitabine or in combination with carboplatin and paclitaxel, is indicated for treatment of adult patients with first recurrence of platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who have not received prior therapy with bevacizumab or other VEGF inhibitors or VEGF receptor-targeted agents.</p>                                    | <p>Mvasi, in combination with carboplatin and gemcitabine or in combination with carboplatin and paclitaxel, is indicated for treatment of adult patients with first recurrence of platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who have not received prior therapy with bevacizumab or other VEGF inhibitors or VEGF receptor-targeted agents.</p>                                    |   |
| <p>Bevacizumab in combination with paclitaxel, topotecan, or pegylated liposomal doxorubicin is indicated for the treatment of adult patients with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who received no more than two prior chemotherapy regimens and who have not received prior therapy with bevacizumab or other VEGF inhibitors or VEGF receptor-targeted agents.</p> | <p>Mvasi in combination with paclitaxel, topotecan, or pegylated liposomal doxorubicin is indicated for the treatment of adult patients with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who received no more than two prior chemotherapy regimens and who have not received prior therapy with bevacizumab or other VEGF inhibitors or VEGF receptor-targeted agents.</p> |   |
| <p>Bevacizumab, in combination with paclitaxel and cisplatin or, alternatively, paclitaxel and topotecan in patients who cannot receive platinum therapy, is indicated for the treatment of adult patients with persistent, recurrent, or metastatic carcinoma of the cervix.</p>  | <p>Mvasi, in combination with paclitaxel and cisplatin or, alternatively, paclitaxel and topotecan in patients who cannot receive platinum therapy, is indicated for the treatment of adult patients with persistent, recurrent, or metastatic carcinoma of the cervix.</p>  | <p>Zirabev, in combination with paclitaxel and cisplatin or, alternatively, paclitaxel and topotecan in patients who cannot receive platinum therapy, is indicated for the treatment of adult patients with persistent, recurrent, or metastatic carcinoma of the cervix (see section 5.1).</p> |