

Bevacizumab (ATC-code L01XC07) is een monoklonaal antilichaam dat behoort tot de anti-neoplastische en immunomodulerende middelen. Het originele biologische geneesmiddel is Avastin®. Anno augustus 2024 zijn ook de biosimilars Abevmy®, Alymsys®, Avzivi®, Aybintio®, Mvasi®, Onbevzi®, Oyavas®, Vegzelma® en Zirabev® geregistreerd in Nederland.

### Indicaties

De geregistreerde indicaties voor bevacizumab zijn:

- Gemetastaseerd coloncarcinoom of rectumcarcinoom (in combinatie met chemotherapie die een fluoropyrimidine bevat).
- Eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom in combinatie met paclitaxel of capecitabine.
- Eerstelijnsbehandeling van niet-reseceerbaar, gevorderd, gemetastaseerd of gerecidiveerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) van het niet-plaveiselcel type
  - in combinatie met chemotherapie die platina bevat
  - bij epidermale groeifactorreceptor(EGFR)-activerende mutaties; in combinatie met erlotinib
- Eerstelijnsbehandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom in combinatie met interferon alfa-2a.
- Bij epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom:
  - als eerstelijnsbehandeling bij gevorderde ziekte; in combinatie met carboplatine en paclitaxel
  - bij een eerste recidief van platina-gevoelige ziekte in combinatie met carboplatine en gemcitabine óf in combinatie met carboplatine en paclitaxel bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF-)remmende of VEGF-receptor bindende middelen (incl. bevacizumab)
  - bij platina-resistente en recidiverende ziekte in combinatie met paclitaxel, topotecan of doxorubicine (in gepegyleerde liposomen), bij patiënten die eerder maximaal twee chemotherapiekuren hebben ontvangen én die niet eerder zijn behandeld met VEGF-remmende of VEGF-receptorbindende middelen (incl. bevacizumab)
- Behandeling van aanhoudend, recidiverend of gemetastaseerd cervixcarcinoom in combinatie met paclitaxel en cisplatine, óf als alternatief daarvoor: paclitaxel en topotecan, bij patiënten die geen platinabevattende behandeling kunnen ontvangen.

*Alle biosimilars zijn ook voor alle indicaties geregistreerd. Alle biosimilars zijn alleen onderzocht in gevorderd NSCLC in combinatie met chemotherapie (die al dan niet platina bevat).*

### Offlabel toepassing

- Behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie LMD. Het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) heeft een **standpunt** (april 2024) uitgegeven over de offlabel intravitreale toepassing van bevacizumab binnen de oogheelkunde. Deze toepassing is onderbouwd met wetenschappelijk onderzoek (waaronder een groot **ZonMw-gesubsidieerd Nederlands onderzoek**). Het NOG adviseert het referentiegeneesmiddel Avastin® vooralsnog als eerste keus voor intravitreaal gebruik. De biosimilars Abevmy®, Alymsys®, Mvasi®, Oyavas® en Vegzelma® zijn als alternatief voor Avastin® te overwegen als dit een aanzienlijk kostenvoordeel oplevert. Voor de niet-geregistreerde intravitreale indicatie produceren ziekenhuizen (volgens GMP) een wegwerpspuit van 1,25 mg Avastin® (bevacizumab)/0,05 ml.

Op het moment van publicatie van het NOG-standpunt was nog niet duidelijk welke gevolgen de registratie van Lytenava® (bevacizumab gamma) voor de behandeling van volwassen patiënten met LMD zal hebben voor het offlabel gebruik van Avastin®.

## Werkingsmechanisme

Bevacizumab is een monoclonaal antilichaam dat specifiek bindt aan de vasculaire endotheliale groei-factor (VEGF; de belangrijkste factor voor vasculogenese en angiogenese). Het middel remt daardoor de binding van VEGF aan zijn receptoren, Flt-1 (VEGFR-1) en KDR (VEGFR-2), op het oppervlak van de endothelcellen. Neutralisering van de biologische activiteit van VEGF verzwakt de vascularisatie van tumoren, normaliseert de achtergebleven tumorvasculatuur en remt de vorming van nieuwe tumorvasculatuur en daarmee de tumorgroei.

## Aandachtspunten bij gebruik

Bevacizumab is beschikbaar als concentraat voor infusievloeistof. Toediening vindt in de regel in het ziekenhuis plaats. Er lopen op diverse plaatsen projecten om bevacizumab bij patiënten thuis toe te dienen. Bevacizumab moet u bewaren bij een temperatuur van 2 - 8°C.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is voor Alymsys®, Avastin®, Avzivi®, Mvasi®, Onbevzi®, Oyavas® en Zirabev® aangetoond gedurende 30 dagen bij 2 - 8°C plus 48 uur extra (Aybintio® 72 uur) bij 2 - 30°C in 0,9% natriumchloride-oplossing voor injectie. Bij Abvemy® geldt een termijn van 70 dagen bij 2 - 8°C en 15 dagen bij 23 - 27°C in 0,9% natriumchloride-oplossing voor injectie. Bij Vegzelma® geldt een termijn van 60 dagen bij 2 - 8°C na verdunning en maximaal 7 dagen bij een temperatuur niet hoger dan 30°C in 0,9% natriumchloride-oplossing voor injectie.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient u het product direct te gebruiken. Wanneer dit niet gebeurt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd en condities tijdens gebruik en deze zullen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaats gevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Abevmy®, Alymsys®, Avzivi®, Aybintio®, Onbevzi®, Oyavas® en Vegzelma® zijn onderworpen aan aanvullende monitoring (anno augustus 2024). U wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden bij het Bijwerkingencentrum Lareb.

## Geregistreerde producten in Nederland (augustus 2024)

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
Abevmy* *	biosimilar	Biosimilar Collaborations Ireland Limited	Concentraat voor infusievloeistof, 25 mg/ml - Flacon 100 mg en 400 mg	Trehalose dihydraat Natriumfosfaat Polysorbaat 20
Alymsys* en Oyavas*	biosimilar	GH Genhelix	Concentraat voor infusievloeistof, 25 mg/ml - Flacon 100 mg en 400 mg	Trehalose dihydraat Monobasisch natriumfosfaat- monohydraat Dinatriumfosfaat Polysorbaat 20
Avzivi* *	biosimilar	Eurofins Pharma Quality Control	Concentraat voor infusievloeistof, 25 mg/ml - Flacon 100 mg en 400 mg	Trehalose dihydraat Dinatriumwaterstoffosfaat (watervrij) Natriumdiwaterstof- fosfaatmonohydraat Polysorbaat 20
Aybintio* en Onbevzi* *	biosimilar	Samsung Bioepis	Concentraat voor infusievloeistof, 25 mg/ml - Flacon 100 mg en 400 mg	Trehalose dihydraat Natriumacetaattrihydraat Azijnzuur Polysorbaat 20
Mvasi*	biosimilar	Amgen	Concentraat voor infusievloeistof, 25 mg/ml - Flacon 100 mg en 400 mg	Trehalose dihydraat Natriumfosfaat Polysorbaat 20
Vegzelma*	biosimilar	Celltrion	Concentraat voor infusievloeistof, 25 mg/ml - Flacon 100 mg en 400 mg	Trehalosedihydraat Natriumfosfaat 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)

\*= (nog) niet in de handel in Nederland

\*\* = in de ziekenhuizen is een aparte intravitreale toedieningsvorm (wegwerpspuit van 1,25 mg bevacizumab/0,05 ml) beschikbaar voor de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie

## Vergelijkende studies van biosimilars met origineel biologisch geneesmiddel

### Abevmy®

- Owen JS, Rackley RJ, Hummel MA, et al. Population pharmacokinetics of MYL-1402O, a proposed biosimilar to bevacizumab and reference product (Avastin®) in patients with non-squamous non-small cell lung cancer. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2023;48(6):675-689. ([abstract](#))

### Almysys®/Oyavas®

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

### Avzivi®

- Chen L, Gomez Rangel JD, Cil T, et al. Efficacy and safety of the proposed bevacizumab biosimilar BAT1706 compared with reference bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: A randomized, double-blind, phase III study. Cancer Medicine. 2023;12:20847-63. ([artikel](#))

### Aybintio® / Onbevzi®

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

### Mvasi®

- Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 215 compared with bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (MAPLE): A randomized, double-blind, phase III study. Clin Cancer Res 2019;25(7):2088-95. ([artikel](#)) AND Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Correction: Efficacy and safety of the biosimilar ABP 215 compared with bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (MAPLE): A randomized, double-blind, phase III study. Clin Cancer Res 2019;25(10):3193. ([correctie](#))

### Vegzelma®

- Verschraegen C, Andric Z, Moiseenko F, et al. Candidate bevacizumab biosimilar CT-P16 versus European Union reference bevacizumab in patients with metastatic or recurrent non-small cell lung cancer: A randomized controlled trial. Biodrugs. 2022;36(6):749-760. ([artikel](#))

### Zirabev®

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

### Overzichtsartikel

- Melosky B, Reardon DA, Nixon AB, et al. Bevacizumab biosimilars: scientific justification for extrapolation of indications. Future Oncol 2018;14(24):2507-20. ([artikel](#))