

## **BEVACIZUMAB**

**Date de l'évaluation: décembre 2022**

L'Avastin® (bêvacizumab) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant (IgG1/kappa) qui se lie sélectivement au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et inhibe son activité biologique. Il est produit par génie génétique à l'aide de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Il existe sous forme de flacons pour perfusion intraveineuse, contenant 100 ou 400 mg de bêvacizumab.

En Suisse, l'Avastin® (bêvacizumab) est indiqué dans le traitement de plusieurs types de cancers, brièvement : cancer métastatique du côlon et du rectum, cancer du sein HER2-négatif métastatique ; cancer du poumon non épidermoïde non à petites cellules (NSCLC) ; carcinome rénal ; glioblastome ; cancer de l'ovaire ; cancer du col utérin.

Ce rapport décrit trois biosimilaires de l'Avastin® qui étaient commercialisés en 2022 en Suisse : MVASI® (ABP215, commercialisé par Amgen); Zirabev® (PF-06439535, commercialisé par Pfizer) et Oyavas® (commercialisé par Spigir Healthcare). Les mêmes indications et posologies que pour l'Avastin® ont été retenues pour ces produits.

### **MVASI® (ABP215)**

Ce biosimilaire, comme le produit de référence, est un anticorps monoclonal humanisé de l'IgG1 également produit à partir de cellules CHO, et a la même structure primaire que le bêvacizumab. Il a été développé de façon à présenter la même formulation, la même voie d'administration, la même galénique et les mêmes dosages que le produit de référence ; il est en outre formulé avec les mêmes excipients (EPAR MVASI).

En ce qui concerne la caractérisation analytique et l'évaluation structurelle et fonctionnelle, quelques différences analytiques mineures dans les attributs biochimiques ont été observées entre l'ABP215 et le produit de référence. Toutefois dans l'ensemble, le biosimilaire et le produit de référence avaient des structures primaire et secondaire, des substances liées au processus, des impuretés, une stabilité thermique, un taux de dégradation et des propriétés générales similaires (Goldschmidt 2020). Les propriétés biologiques et fonctionnelles du biosimilaire et du produit de référence se sont révélées similaires, comme en témoigne une affinité relative de liaison au VEGF-A similaire et la capacité in vitro à empêcher la liaison du VEGF à son récepteur. En outre, les deux produits avaient une puissance similaire pour inhiber la croissance vasculaire in vitro (Goldschmidt 2020).

Les données de développement non clinique présentées dans le rapport d'évaluation de l'EMA permettaient de considérer l'ABP215 comme similaire au produit de référence (EPAR MVASI).

La similarité pharmacocinétique avec le produit de référence a été évaluée dans un premier temps dans une étude de phase I randomisée, en simple aveugle, à dose unique, à trois groupes parallèles, dans laquelle des sujets sains ont été randomisés pour recevoir l'ABP215 (n = 68), le bêvacizumab-US (n = 67) ou bêvacizumab-EU (n = 67), à la dose unique de 3 mg/kg par voie intraveineuse. Le biosimilaire

s'est révélé être bioéquivalent avec chacun des produits de référence, en tenant compte des limites habituelles de bioéquivalence de la Cmax et de l'AUC (Markus et al 2017).

Pour étayer les résultats de cette étude de phase I, les données pharmacocinétiques issues de l'étude de phase III MAPLE (Thatcher et al 2019) ont été utilisées. Les valeurs médianes de la concentration sérique minimale étaient similaires entre l'ABP215 et le bévacicumab à tous les points de collecte des échantillons pharmacocinétiques, sans aucune différence observée entre les groupes.

Concernant l'efficacité clinique chez des patients, le développement de l'ABP215 s'est appuyé sur l'étude MAPLE multicentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle, ayant comparé le biosimilaire au produit de référence chez des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non épidermoïde non à petites cellules (NSCLC) de stade IV ou récurrent, et recevant une chimiothérapie de première intention à base de carboplatine et de paclitaxel (Thatcher et al 2019). Au total, 642 patients ont été randomisés pour recevoir le biosimilaire (n = 328) ou le produit de référence (n = 314), à raison de 15 mg/kg toutes les trois semaines pendant six cycles, ainsi que le carboplatine et le paclitaxel toutes les trois semaines pour les cycles  $\geq 4$  et  $\leq 6$  respectivement. Le critère d'évaluation principal était le rapport de risque du taux de réponse objectif (ORR), défini comme le taux de meilleure réponse globale, i.e. soit une réponse complète, soit une réponse partielle, selon les critères du Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Des réponses objectives ont été observées chez 128 (39%) patients recevant le biosimilaire et 131 (41,7%) recevant le bévacicumab de référence. Le rapport de risque pour l'ORR était de 0,93 [IC90 %, 0,80-1,09]. L'IC bilatéral pour l'ORR se situait dans la marge d'équivalence pré-spécifiée de 0,67-1,5, indiquant une efficacité clinique similaire.

En ce qui concerne la sécurité, le type global, la gravité et la fréquence des EI et des EI d'intérêt étaient comparables entre le biosimilaire et le produit de référence. La fréquence de l'immunogénicité était également faible et équivalente pour les deux groupes de traitement (Thatcher et al 2019).

Ces résultats spécifiques concernant la similarité entre l'ABP215 (MVASI®) et le bévacicumab de référence (Avastin®) soutiennent l'extrapolation de ses indications à toutes les indications pour lesquelles l'Avastin® a été approuvé (Thomas et al 2019). L'évaluation analytique complète a en effet montré la similarité entre ces deux agents, incluant le mécanisme d'action. Les profils de sécurité et d'efficacité similaires, qui ressemblent également à ceux observés précédemment avec le bévacicumab de référence, supportent le fait que l'ABP215 présente une innocuité et une efficacité similaire lors d'une utilisation dans d'autres indications.

### **Zirabev® (PF-06439535)**

Le PF-06439535 (Zirabev®), comme le produit de référence, est un anticorps monoclonal humanisé de l'IgG1 également produit à partir de cellules CHO, et possède la même séquence d'acides aminés primaires que le bévacicumab-EU. Le produit fini est présenté sous forme d'un concentré pour solution pour perfusion contenant 25 mg/ml de bévacicumab en tant que substance active, comme le produit de référence. La formulation du PF-06439535 est différente de celle d'Avastin® en ce qui concerne les excipients utilisés (EPAR Zirabev).

La puissance relative du PF-06439535, mesurée par le test d'inhibition de la croissance cellulaire, s'est avérée être dans la marge inférieure par rapport à celle du bévacicumab-EU. Les études de liaison aux isoformes du VEGF par ELISA ont montré des résultats comparables entre les deux produits. La

similarité analytique entre le PF-06439535 et les produits de référence (Avastin®), a ainsi été confirmé (EPAR Zirabev).

Dans un premier temps, la pharmacocinétique du PF-06439535 a été déterminée dans une étude de phase I randomisée, en double aveugle, monocentrique, chez 97 volontaires sains masculins répartis en 3 groupes parallèles (32, 33 et 32 sujets respectivement), qui ont reçu une injection i.v. unique de 5 mg/kg de poids corporel du médicament assigné (PF-06439535, bévacizumab-US, bévacizumab-EU) (23). Les paramètres d'intérêt de cette étude (i.e. AUC et Cmax) avec leurs intervalles de confiance étaient bien dans les limites d'acceptation habituelle de bioéquivalence (EPAR Zirabev). Pour étayer les résultats de cette étude de phase I, les données pharmacocinétiques issues de l'étude de phase III à l'origine de la biosimilarité clinique du PF-06439535, ont été utilisées. Les résultats de ces deux études indiquaient donc que le PF-06439535 était comparable au produit de référence d'un point de vue pharmacocinétique (EPAR Zirabev).

Concernant son efficacité et sa sécurité, le développement clinique s'est donc basé sur une étude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle et à doses multiples, menée chez des sujets adultes atteints d'un cancer du poumon non épidermoïde non à petites cellules (NSCLC) et recevant une chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel. Au total, 719 patients ont été enrôlés et randomisés en 1:1 tels que 358 patients ont reçu le PF-06439535 plus paclitaxel/carboplatine, et 361 patient ont reçu le bévacizumab-EU plus paclitaxel/carboplatine, le premier jour de chaque cycle de 21 jours pendant 4 à 6 cycles, à une dose de 15 mg/kg en perfusion IV, suivi d'une monothérapie de PF-06439535 ou de bévacizumab-EU jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, retrait du consentement ou fin de l'étude. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objectif (ORR), basé sur les réponses obtenues à la semaine 19 et confirmées à la semaine 25. Ainsi, 45,3 % (IC95% 40,01-50,57) des patients du groupe PF-06439535 et 44,6 % (IC95% 39,40-49,89) des patients du groupe bévacizumab-EU a obtenu une réponse objective à la 19e semaine, confirmée à la 25e semaine. Le rapport de risque de l'ORR non stratifié était de 1,015 (IC95% 0,863-1,193 ; IC90% 0,886-1,163); l'IC se situaient dans les différentes marges d'équivalence prédéfinies.

Globalement aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement en termes de sécurité. Aucune différence cliniquement significative n'a été par ailleurs observée entre les groupes de traitement en termes d'immunogénicité (Reinmuth et al 2019).

Ainsi, du point de vue de l'efficacité et de la sécurité, le PF-06439535 a été approuvé comme biosimilaire de l'Avastin® (bévacizumab-EU). Dans la mesure où le mécanisme d'action du bévacizumab est le même indépendamment de l'indication, l'extrapolation à toutes les autres indications a été considérée comme acceptable par l'EMA (EPAR Zirabev).

#### Oyavas®

Oyavas®, comme le produit de référence, est un anticorps monoclonal humanisé de l'IgG1 produit à partir de cellules CHO, et a la même séquence que le bévacizumab. Il a été développé de façon à présenter la même formulation, la même voie d'administration, la même galénique et les mêmes dosages que le produit de référence ; il est en outre formulé avec les mêmes excipients (EPAR Oyavas).

Oyavas est disponible sous forme de solution à diluer pour perfusion en flacon de 4 ml (100 mg de bévacizumab) ou de 16 ml (400 mg de bévacizumab).

Le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a estimé que les aspects physicochimiques et biologiques du produit sont acceptables et contrôlés de manière satisfaisante (EPAR Oyavas).

L'étude clinique MB02-A-02-17 a comparé la pharmacocinétique, la sécurité et l'immunogénicité de l'Oyavas® à deux produits de référence (bévacizumab-US et bévacizumab-EU) (EPAR Oyavas). Une dose unique à 3mg/kg i.v. sur 90 minutes a été administrée à 114 volontaires sains (n=38 par groupe). Deux études supplémentaires, MB02-A-05-18 (48 volontaires sains) (Eto et al 2021), et MB02-A-04-18 (114 volontaires sains) (Sinn et al 2022) ont été effectuées. Une autre étude pharmacocinétique (BEVZ92-A-01-13) a inclus 142 patients avec cancer colorectal métastatique (EPAR Oyavas).

Le biosimilaire s'est révélé être bioéquivalent avec le produit de référence (bévacizumab-EU) en tenant compte des limites habituelles de bioéquivalence (EPAR Oyavas).

L'étude MB02-C-02-17 (STELLA, NCT03296163) (Trukhin et al) a comparé l'efficacité et la sécurité de l'Oyavas® (MB02) avec chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel) au produit de référence-EU avec chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel) chez des patients avec un cancer NSCLC de grade IIIB/IV. 627 patients (MB02 : n=315; EU-Avastin : n=312) ont été inclus dans cette étude randomisée en double-aveugle. Les patients ont reçu 15 mg/kg de bévacizumab toutes les trois semaines, ainsi que le carboplatine (AUC6) et le paclitaxel (200mg/m<sup>2</sup>) toutes les trois semaines pendant six cycles. Le traitement par Oyavas® a été ensuite poursuivi toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la tumeur, une toxicité inacceptable, le retrait du consentement ou la fin de l'étude (52 semaines). L'objectif primaire était de démontrer une efficacité équivalente à la semaine 18 mesurée selon le taux de réponse objective (objective response rate, ORR) évalué selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) par un comité de revue radiologique indépendant. Dans la population ITT (intention-to-treat), le nombre de patients ayant atteint une réponse objective (OR) était comparable entre les groupes de traitement (127 patients [40.3%; 95% CI: 34.9 à 46.0] dans le groupe Oyavas® comparé à 139 patients [44.6%; 95% CI: 39.0 à 50.3] dans le groupe Avastin®). L'analyse à la semaine 18 de la différence de risque ORR montre qu'elle reste dans la marge d'équivalence définie. Dans cette étude, la nature, la fréquence et la sévérité des effets indésirables étaient comparables entre les groupes. L'incidence d'effets indésirables graves émergeant pendant le traitement était également comparable (effets indésirables de grade 3 et 4 : Oyavas® : 39.9% ; Avastin® 38.1%). Concernant l'immunogénicité, les anticorps contre le médicament induits durant le traitement (anti-drug antibodies, ADA) étaient généralement transitoires et étaient semblables entre Oyavas® et le produit de référence dans toutes les études ayant analysé ce point (EPAR Oyavas).

En conclusion, en Suisse en 2022, il existe trois biosimilaires de l'Avastin® (bévacizumab): le MVASI®, le Zirabev® et l'Oyavas®. Tous trois ont les mêmes indications, également similaires à celles de l'Avastin®. Ces trois biosimilaires ont démontré une comparabilité pharmaceutique, biologique, ainsi qu'une similarité pharmacocinétique chez des volontaires sains dans les études de phase I, confirmée dans les études de phase III respectives. Pour les trois produits, les études de phase III ayant comparé le biosimilaire au produit de référence ont montré des résultats d'efficacité équivalents et une sécurité médicamenteuse, incluant les risques d'immunogénicité, superposable.

## Références :

EMA. MVASI. Assessment report 2018, available on

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mvasi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mvasi-epar-public-assessment-report_en.pdf)

EMA. Zirabev Assessment report 2019, available on

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zirabev-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zirabev-epar-public-assessment-report_en.pdf)

EMA European Public Assessment Report (EPAR): Oyavas, 28 January 2021, EMA/197736/2021

Eto T, Karasuyama Y, González V, Del Campo García A A randomized, single-dose, pharmacokinetic equivalence study comparing MB02 (proposed biosimilar) and reference bevacizumab in healthy Japanese male volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(4):713-722. doi: 10.1007/s00280-021-04324-z

Goldschmidt J & Hanes V. The Totality of Evidence and Use of ABP 215, a Biosimilar to Bevacizumab *Oncol Ther.* 2020 Dec 17. doi: 10.1007/s40487-020-00133-1.

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):755–62.

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) 33:555–570 <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00363-4>

Sinn A, García-Alvarado F, Gonzalez V, Huerga C, Bullo F. A randomized, double blind, single dose, comparative study of the pharmacokinetics, safety and immunogenicity of MB02 (bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(3):1063-1073. doi: 10.1111/bcp.15032.

Thatcher N, Thomas M, Paz-Ares Rodriguez L, Ostoros G, Pan J, Goldschmidt JH, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 215 compared with bevacizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer (MAPLE): a randomized, doubleblind, phase III study. *Clin Cancer Res.* 2019;25(7): 2088–95.

Thomas M, Thatcher N, Goldschmidt J, Ohe Y, McBride HJ, Hanes V. Totality of evidence in the development of ABP 215, an approved bevacizumab biosimilar. *Immunotherapy.* 2019;11(5):1337–51.

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):429-444. doi: 10.1007/s40259-021-00483-w