

Kwalificatie van de *zero-residual syringe* (Zeringe) als verpakkingsmateriaal voor bevacizumab als intravitreale injectie

Maartje S. Jacobs ^{a*}, Wietske L. Hemminga ^b, Herman J. Woerdenbag ^c, Marjan Bouma ^a en Jan Reindert Moes ^a

^a Afdeling Klinische Farmacie, Martini Ziekenhuis Groningen.

^b Apotheker in opleiding, Rijksuniversiteit Groningen.

^c Afdeling Farmacie, Basiseenheid Farmaceutische Technologie en Biofarmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: m.jacobs@mzh.nl.

De Zeringe spuiten die voor dit onderzoek zijn gebruikt, zijn ter beschikking gesteld door Brocacef Supplies & Services. Daarbij is contractueel vastgelegd dat het Martini Ziekenhuis het onderzoek uitvoert conform de geldende normen (GMP-Z), dat de resultaten gepubliceerd worden en dat Brocacef op geen enkele manier invloed heeft op de publicatie van deze resultaten.

Citeer als: Jacobs MS, Hemminga WL, Woerdenbag HJ, Bouma M, Moes JR. Kwalificatie van de zero-residual syringe (Zeringe) als verpakkingsmateriaal voor bevacizumab als intravitreale injectie. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1624.

Kernpunten

- De Zeringe 0,3 mL spuit is geschikt als verpakkingsmateriaal voor individuele aseptische handelingen aan intravitreale injecties.
- Op voorraad bereide bevacizumab oogspuitjes hebben een houdbaarheid van 37 dagen bij bewaring tussen 2 en 8°C. Wij vonden geen aanwijzingen voor agglomeratvorming tijdens bewaring binnen deze termijn.
- Er bestaat geen eenduidige eis voor het aantal deeltjes in intravitreale injecties; de richtlijn voor parenteralia volgens de Europese Farmacopee komt het meest in aanmerking.

Inleiding

Natte of neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie (nLMD) is een oogaandoening die vooral ouderen treft. Er vormen zich afwijkende bloedvaatjes in de weefsellaag onder de gele vlek en door ophoping van vocht en bloed onder het netvlies ontstaat macula-oedeem. Dit leidt tot geleidelijk verlies van het gezichtsvermogen. Andere aandoeningen waarbij visusverslechtering door macula-oedeem een rol speelt zijn diabetisch

ABSTRACT

Qualification of the zero-residual syringe (Zeringe) as a packaging material for bevacizumab as an intravitreal injection

OBJECTIVE

To qualify the Zeringe as approved packaging material according to GMP-Z3 guidelines and to determine the stability of bevacizumab in this syringe. The Zeringe is a newly developed and patented syringe and suitable for the intravitreal administration of bevacizumab.

DESIGN AND METHODS

Qualification of the Zeringe according to the Dutch GMP-Z3 guidelines comprised appearance, pH, silicone oil, subvisible particles, leachables and closure integrity. The shelf life of 0.3 mL bevacizumab repackaged in the Zeringe was investigated based on chemical stability and subvisible particles and compared with data from the conventional BD Luer-Lok syringe.

RESULTS

All but one test met the criteria at $t = 37$ days. The closure integrity of the Zeringe was based on a robustness test and a microbiological test. The robustness test failed in the dye immersion test, as leakage was found in 1 out of 40 syringes. Microbiological quality was maintained during 37 days.

CONCLUSION

The Zeringe is suited for individual aseptic preparation of intravitreal injections. It is yet undecided whether this syringe can be used for aseptic stock preparation, because the closure integrity did not meet the robustness test. The chemical stability of the repacked bevacizumab solution is at least 1 month when stored at 2-8°C and filled out in either a 0.3 mL Zeringe or a 1 mL BD Luer-Lok syringe. However, shelf life is limited by the robustness of the cap.

macula-oedeem (DMO) en retinale veneuze oclusies (RVO) [1, 2]. Bevacizumab (Avastin; Genentech), ranibizumab (Lucentis; Genentech) en aflibercept (Eylea; Regeneron Pharmaceuticals) zijn antagonisten van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en worden toegepast als intravitreale injectie bij nLMD, DMO en RVO. Ranibizumab en aflibercept zijn in Nederland

Figuur 1 De Zeringe 0,3 mL spuit



geregistreerd voor bovengenoemde indicaties. Bevacizumab wordt frequent *off-label* toegepast omdat de kosten op jaarbasis aanzienlijk lager liggen dan die van ranibizumab en aflibercept [3, 4]. Dit komt mede doordat meerdere spuiten op voorraad uit één flacon bevacizumab kunnen worden bereid.

Alle drie VEGF-remmers zijn even effectief en veilig gebleken na een behandeling van één jaar bij patiënten waar bij aanvang van de behandeling sprake was van een licht verlies van de gezichtsscherpte. Aflibercept werkte beter dan bevacizumab en ranibizumab op het herstel van de gezichtsscherpte wanneer deze bij aanvang van de behandeling als zeer slecht werd gecategoriseerd [5-8].

In het Martini Ziekenhuis wordt, net als in de meeste andere Nederlandse ziekenhuizen, bevacizumab intravitreaal als eerstekeusbehandeling gegeven bij maculadegeneratie. Recent onderzoek toont aan dat bevacizumab als primaire behandeling een doelmatige interventie is [9]. Als na een aantal injecties bevacizumab weinig gezichtscherpteverbetering optreedt, wordt in het Martini Ziekenhuis overgestapt op aflibercept.

Momenteel wordt bevacizumab op voorraad klaargemaakt in reeds door ons gekwalificeerde BD Luer-Lok 1 mL spuiten. Voor intravitreale injectie is slechts een klein volume nodig, dat lastig afleesbaar is in een 1 mL spuit. Daarnaast drukken alle geschikte doppen bij afsluiting extra lucht in de spuit, waardoor het volume nog lastiger is af te lezen. De Zeringe 0,3 mL spuit (Zeringe, Emmen; figuur 1) is een *zero-residual syringe* die recent is ontwikkeld voor het toedienen van kleine volumina. De dop bevat een klein gaatje dat zich opent bij inknippen en sluit na loslaten. Door

de constructie van de spuit en de dop komt geen lucht in de spuit na het bereiden maar gaat ook geen geneesmiddel verloren tijdens het afnemen van de dop. De spuit is beschikbaar in een verpakking voor individuele aseptische handelingen en in een grotere verpakking voor voorraadhandelingen. Voordat de Zeringe als verpakkingsmateriaal voor aseptische handelingen op voorraad in gebruik kan worden genomen, moet kwalificatie plaatsvinden volgens de GMP-Z3-richtlijnen.

In deze studie is de kwalificatie van de Zeringe onderzocht en is houdbaarheidsonderzoek van bevacizumab in deze spuit uitgevoerd. Als onderdeel van het houdbaarheidsonderzoek zijn ook deeltjestellingen uitgevoerd van bevacizumab dat is omgepakt in de gangbare BD Luer-Lok 1 mL spuiten en in de Zeringe 0,3 mL spuiten.

Methoden

Kwalificatie van de Zeringe is uitgevoerd conform GMP-Z Addendum Z3 *Aseptische handelingen* met voor alle tests NaCl 0,9% als referentieoplossing. Gevulde spuiten zijn beoordeeld op uiterlijk, pH, verdamping, *subvisible particles* (niet-zichtbare deeltjes), siliconenolie, *leachables* en *closure integrity* [10]. Voor de kwalificatie zijn spuiten met 0,3 mL 0,9% NaCl gevuld en bewaard in de koelkast (2-8°C) tot op het moment van testen, met een maximum van 37 dagen. De houdbaarheid van 37 dagen bij bewaring in de koelkast is afgeleid van de houdbaarheid van 30 dagen koelkast + 7 dagen kamertemperatuur volgens de GMP-Z3 [10].

Voor de *leachables test* werd een oplossing 0,9% NaCl uit een glazen flacon gebruikt. De test werd uitgevoerd met *high performance liquid chromatography* (HPLC; Waters,

Tabel 1 Resultaten kwalificatietests van de Zeringe 0,3 mL spuiten gevuld met 0,9% NaCl

Parameter	Criterium	Tijd (dagen)						Oordeel
		0	7	14	21	28	37	
Uiterlijk	geen verschil met referentie	geen verschil	-	-	-	-	geen verschil	voldoet
pH*								
• flacon	5,0-9,0	6,2	-	-	-	-	6,1	voldoet
• spuit	< 5,0% afwijking t.o.v. referentie	3,8%	-	-	-	-	2,7%	voldoet
Gewicht	± 2,0% en 90-110% t.o.v. $t = 0$	referentie	voldoet	voldoet	voldoet	voldoet	voldoet	voldoet
Deeltjes (per verpakking)								
• ≥ 10 µm	≤ 6000	11	-	16	-	-	23	voldoet
• ≥ 25 µm	≤ 600	0	-	0	-	-	0	voldoet
Siliconenolie	hoeveelheid silicium < 500 µg/l	-	-	-	-	-	< 25	voldoet
<i>Leachables</i>								
• UV	absorptie ≤ 0,40 bij golflengte 220-340 nm	0,02	0,04	-	-	-	0,01	voldoet
• HPLC	beoordeling chromatogram	†	†	-	-	-	†	voldoet
Steriliteit	geen groei in alle spuiten	geen groei	geen groei	geen groei	geen groei	geen groei	geen groei	voldoet
<i>Closure integrity</i>								
• <i>dye immersion test</i>	geen lekkage in één van de spuiten	geen lekkage	-	-	-	-	lekkage (n = 1)	voldoet niet
• <i>bubble test</i>	geen bubbels ontstaan bij het creëren van een vacuüm	-	-	-	-	-	bubbels	voldoet niet

* Voor de test op pH is geen harde eis geformuleerd. De weergegeven eis is geformuleerd op basis van de beoogde toepassing.

† Twee pieken werden gevonden bij een retentietijd van 3,92 en 4,38 minuten, welke overeenkwamen met pieken in de referentieoplossing.

Etten-Leur) op een C18 kolom (XBridge, 150 mm, deeltjesgrootte 3,5 µm; Waters). De mobiele fase bestond uit 470 mL acetonitril + 530 mL water + 146 µL triethylamine + 200 µL fosforzuur 85% (pH 3,3). Het debiet was 0,8 mL/min en detectie vond plaats bij 210 nm met behulp van *diode array detection* (DAD; Waters 996, 220-340 nm; Waters).

De hoeveelheid silicium is op dag 37 gemeten in de inhoud van 1, 9 en 30 spuiten met behulp van een colorimetrische silicatenetest (Aquaquant; Merck, Amsterdam).

Closure integrity is bepaald aan de hand van twee robuustheidstests en een microbiologische test. In het begin en aan het einde van de houdbaarheid is de *dye immersion test* uitgevoerd, door 20 gevulde spuiten gedurende 20 minuten onder te dompelen in een 2% methyleenblauwoplossing zonder boven- en onderdruk. Deze test is ook 'omgekeerd' uitgevoerd op dag 9 en 37, met 20 spuiten gevuld met 2% methyleenblauwoplossing. Op dag 37 is aanvullend een *bubble test* uitgevoerd omdat de *dye immersion test* (met

druk) technisch niet uitvoerbaar was door het ontwerp van de dop [11]. De spuiten werden ondergedompeld in een vat met een zeepoplossing dat vacuüm gezogen werd.

Voor de test op 'handhaving van de steriliteit van de inhoud van de spuit gedurende de opslagtermijn' zijn 300 spuiten gevuld met 0,3 mL bouillon (Brain Heart Infusion; Oxoid, Basingstoke, UK) en bewaard bij $30 \pm 2,5^\circ\text{C}$. Deze methode wijkt af van de GMP-Z3 maar is beschreven en onderbouwd in LNA-procedure F11-10 [12]. Zij werden wettelijk gecontroleerd op microbiologische groei. De bouillon is gevalideerd met een *growth promotion test* conform de Europese Farmacopee [13].

Voor het houdbaarheidsonderzoek zijn flacons van 16 mL bevacizumab 25 mg/mL (Roche, Woerden) gebruikt. Bevacizumab werd opgetrokken in een volume van 0,3 mL en daarna uitgevuld in Zeringe 0,3 mL spuiten en in BD Luer-Lok 1 mL spuiten met tip cap (Baxter, Breda). Alle spuiten zijn vervolgens bewaard in de koelkast bij $2-8^\circ\text{C}$. Voor de gehaltebepaling van bevacizumab zijn

Tabel 2 Stabiliteit van bevacizumab in Zeringe 0,3 mL en BD Luer-Lok 1 mL spuiten

Parameter	Criterium	Tijd (dagen)						
		0	4	7	14	21	28	37
Zeringe 0,3 mL								
Gehalte	95,0-105,0%	102,0%	–	102,8%	102,0%	103,5%	101,6%	99,2%
Deeltjes (per verpakking)								
≥ 10 µm	≤ 6000	721	292	242	437	–	–	485
≥ 25 µm	≤ 600	9	4	5	2	–	–	4
BD Luer-Lok 1 mL								
Deeltjes (per verpakking)								
≥ 10 µm	≤ 6000	92	110	252	116	–	–	121
≥ 25 µm	≤ 600	2	2	3	2	–	–	1

Zeringe spuiten wekelijks geanalyseerd met *size exclusion chromatography* (SEC; 300 × 7,8 mm BioSep-SEC-s3000 290Å; Phenomex, Utrecht) met fosfaatgebufferde NaCl als mobiele fase (pH 7,2). Detectie vond plaats met behulp van DAD bij 280 nm (VWR/Hitachi 5430 chromaster; Hitachi, Maidenhead, UK).

De deeltjestellingen zijn uitgevoerd door het LNA volgens de *light obscuration particle count test* (PSS Accusizer 780; Particle Solutions, Burgh-Haamstede) en vonden plaats op $t = 0, 4, 7, 14$ en 37 dagen in Zeringe en BD spuiten [14].

Resultaten

De resultaten van de kwalificatie van de Zeringe zijn weergegeven in tabel 1. Op 0 en 37 dagen was er geen verschil in helderheid en kleur tussen de inhoud van de spuitjes en de referentieoplossing. De pH en het gewicht bleven over de gemeten periode stabiel en voldeden aan de criteria. Het aantal gevonden deeltjes en de hoeveelheid silicium bleven onder de gestelde criteria. Bij de *leachables*-bepaling werden twee pieken gevonden die ook werden aangetroffen in de referentieoplossing. Het piekoppervlak nam niet toe gedurende 37 dagen.

De *closure integrity tests* lieten geen lekkage zien op dag 9 en geen microbiologische groei gedurende 37 dagen. Op dag 37 werd echter in één spuit wel lekkage gevonden tijdens de *dye immersion test*. Vervolgens is een *bubble test* uitgevoerd op dag 37, waarbij tijdens het creëren van een vacuüm in het vat kleine luchtbelletjes rond de dop ontstonden. De robuustheidstests voldeden op dag 37 niet aan de gestelde criteria.

De resultaten van het houdbaarheidsonderzoek van bevacizumab zijn weergegeven in tabel 2. Gedurende 37 dagen bleef het gehalte bevacizumab constant en op peil. Het aantal deeltjes bleef in beide geteste spuiten onder de gestelde norm voor parenteralia volgens de Europese Farmacopee (maximaal 6000 deeltjes van ≥ 10 µm en maximaal 600 deeltjes van ≥ 25 µm per verpakking) [14], maar in de Zeringe nam het aantal deeltjes in de tijd meer toe dan in de BD Luer-Lok.

Beschouwing

De kwalificatie van Zeringe voldeed op alle punten behalve de *dye immersion test*, waarbij 1 van de 40 geteste spuiten lekte. Uiterlijk, pH, gewicht, deeltjes, siliconenolie, *leachables* en steriliteit voldeden aan alle criteria volgens GMP-Z Addendum Z3 *Aseptische handelingen*. De *leachables test* toont aan dat geen vorming en geen toename van oplosbare onzuiverheden optreedt.

De dop van de Zeringe biedt het voordeel dat geen lucht de spuit in wordt gedrukt bij het afsluiten, maar is ook de oorzaak van de negatieve uitkomst van de *closure integrity test*. Door de constructie van de dop blijkt vloeistof naar binnen te kunnen lekken. De microbiologische kwaliteit van het product bleef gehandhaafd. De *closure integrity test* is gebaseerd op een robuustheidstest (stresstest) en een microbiologische test, waarbij een spuit aan beide tests zou moeten voldoen om als geschikt verpakkingsmateriaal te worden gekwalificeerd. Het is echter de vraag of deze stresstest representatief is voor de werkelijke omstandigheden. Afwijken van de richtlijnen uit de GMP-Z3 is toegestaan mits dit gebaseerd is op een onderbouwde en gefundeerde risico-inventarisatie [10, 15]. Als alternatieve test voor het bepalen van de afsluiting van de spuit is de *bubble test* uitgevoerd. Hierbij ontstonden luchtballen bij de dop onder invloed van onderdruk. Op basis hiervan kan de afsluiting van de dop niet worden gegarandeerd. Theoretisch is microbiologische besmetting van de inhoud van de spuit mogelijk; wij zien dit niet in de resultaten.

In ons onderzoek voldeden alle testoplossingen aan de eisen die de Europese Farmacopee stelt aan de hoeveelheid deeltjes in parenteralia (tabel 2), maar niet aan de strengere USP-norm voor oogheelkundige oplossingen [16]. Er bestaat (nog) geen aparte norm voor intravitreale injecties. Het LNA houdt vooralsnog de eis voor parenteralia aan (≤ 100 mL) en in het Martini Ziekenhuis hanteren wij ook deze eis: maximaal 6000 deeltjes ≥ 10 µm en maximaal 600 deeltjes ≥ 25 µm per verpakking [14]. De strenge eis van maximaal 50 deeltjes ≥ 10 µm en maximaal 5 deeltjes ≥ 25 µm per mL als veldnorm volgens de USP is volgens de

commissie GMP-Z van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) vaak al niet haalbaar voor oogheelkundige oplossingen. De USP-norm is niet duidelijk onderbouwd met literatuur en deze lijkt niet rechtstreeks gebaseerd op het afwenden van enig aanwijsbaar klinisch risico bij het toedienen van oogheelkundige preparaten. Een onderscheid tussen intravitreale toepassingen enerzijds en uitwendige toepassingen van oogpreparaten anderzijds wordt zinvol geacht [17]. Een recente studie van Pereboom e.a. [18] naar de houdbaarheid van bevacizumab hanteerde echter de eis volgens de USP-norm. In dit artikel wordt geconcludeerd dat de houdbaarheid van op voorraad bereid bevacizumab in tuberculinespuiten slechts drie dagen is, vanwege toename in *subvisible particles*. De resultaten van Pereboom e.a., uitgevoerd in tuberculinespuiten, voldeden wel aan de eis van de Europese Farmacopee. De houdbaarheid van drie dagen die hier werd geconcludeerd is dan ook discutabel.

De klinische gevolgen van (de hoeveelheid) deeltjes in oplossingen voor intravitreale injectie zijn vooralsnog onduidelijk [16]. Mogelijk worden kleine deeltjes afgevoerd uit het oog, zeker bij de aandoeningen waarvoor bevacizumab wordt toegediend, omdat hier sprake is van een verhoogde permeabiliteit van de vaten in het oog. Daarnaast lijken endotheelcellen een rol te spelen bij afbraak van monoklonale antilichamen [19, 20].

Voor het relatief grote aantal deeltjes in de Zeringe op dag 0 bestaat geen duidelijke verklaring. Deeltjes kunnen afkomstig zijn van de spuit, de dop, de siliconenolie of kunnen het resultaat zijn van eiwitaggregatie [21]. Een onderdeel van de kwalificatie was het meten van de hoeveelheid silicium na 37 dagen. De Zeringe bevatte minder dan 10 µg/L silicium, ver beneden de toegestane grens van 500 µg/L. De hoeveelheid silicium is in 2014 ook gemeten voor de BD Luer-Lok 1 mL spuiten en was na 37 dagen 154 µg/L (ongepubliceerde waarnemingen). Liu e.a. [22] beschreven siliconenolie als een mogelijke oorzaak van de vorming van eiwitaggregaten, hetgeen zou betekenen dat de deeltjes die worden gemeten eiwitaggregaten kunnen zijn. Gezien de zeer lage concentratie silicium in de Zeringe lijkt de invloed van siliconenolie hier geen rol te spelen.

Grotere eiwitaggregaten zijn mogelijk immunogeen en worden geclassificeerd als *subvisible particles*, kleiner dan 10 µm. Deze eiwitdeeltjes vallen vanwege hun grootte buiten de reikwijdte van de huidige kwaliteitseisen [23]. *Subvisible* deeltjes leveren mogelijk een bijdrage aan intraoculaire inflammatie na intravitreale injectie van bevacizumab [21]. Studies concluderen dat SEC onvoldoende sensitief zou zijn voor de detectie van reversibele eiwitaggregatie of van niet-eiwitdeeltjes, mede doordat de betrokken deeltjes te groot zijn (> ongeveer 0,1 µm) [23, 24]. De gebruikte SEC-methode kan echter moleculen tot 700 kDa analyseren en di- en trimeren van bevacizumab vallen binnen de exclusielimiet. De vorming van veel grote aggregaten zou resulteren in een verlaging van het beva-

cizumabgehalte omdat er een massabalans is tussen de toegenomen hoeveelheid eiwit in aggregaten en het verlies aan monomeer eiwit [23]. Gezien de geringe afname van het bevacizumabgehalte (2,8%) en het niet afnemen van de grootte van de aggregatenpiek tijdens bewaring, is de vorming van grote hoeveelheden eiwitaggregaat niet aanmerkelijk.

De Zeringe lijkt volgens ons op dit moment nog niet geschikt als verpakkingsmateriaal voor aseptische bereidingen op voorraad, hetgeen vooral gebaseerd is op het niet kunnen voldoen aan de eis van de *dye immersion test*. Het valt echter te betwisten of de spuit kan worden gekwalificeerd uitsluitend op basis van het microbiologische onderzoek, omdat door het ontwerp van de dop de *closure integrity tests* volgens de GMP-Z3 niet uitvoerbaar zijn. Ter verbetering is een blister nodig, die de plunjer fixeert tijdens transport waardoor geen verlies van het geneesmiddel via de opening in de dop optreedt. Een andere mogelijkheid kan zijn om een geheel afgesloten dop te gebruiken, die echter leidt tot extra lucht in de spuit na afsluiting. Met een dergelijke aanpassing zou de Zeringe wel geschikt kunnen zijn als verpakkingsmateriaal voor voorraadhandelingen (na kwalificatie). Het huidige ontwerp is zeer geschikt voor individuele aseptische handelingen van intravitreale injecties omdat het tot minder verlies leidt en omdat het te injecteren volume beter afleesbaar is dan in conventionele 1 mL spuiten.

De aangetoonde langdurige chemische stabiliteit van bevacizumab van ten minste 37 dagen komt overeen met resultaten die in andere studies werden gevonden [25-27].

Tegenover individuele aseptische handelingen heeft een voorraadproductie voordelen ten aanzien van de optimalisatie van de werklast en monitoring en borging van de kwaliteit van het eindproduct. Daarnaast levert het bij aseptische voorraadbereidingen een aanzienlijke kostenbesparing op.

Conclusie

Geconcludeerd wordt dat de Zeringe geschikt is voor individuele aseptische handelingen aan intravitreale injecties. De Zeringe is in het huidige ontwerp niet geschikt als verpakkingsmateriaal voor aseptische bereidingen op voorraad, door het ontwerp van de dop. Omgepakt bevacizumab heeft een chemische houdbaarheid van minimaal 37 dagen bij bewaring tussen 2 en 8°C in zowel een Zeringe als een BD Luer-Lok 1 mL spuit, op basis van *subvisible particles* en houdbaarheidsonderzoek. ■

Literatuur

- 1 Leeftijdsgelaten maculadegeneratie. In: Beers MH, red. Merck Manual [internet]. Whitehouse Station: Merck Research Laboratories; 2003 feb [geraadpleegd 2016 feb 3]. www.merckmanual.nl/mmhen/sec20/ch234/ch234b.html.
- 2 Diabetische retinopathie. In: Beers MH, red. Merck Manual [internet]. Whitehouse Station: Merck Research Laboratories; 2003 feb

- [geraadpleegd 2016 feb 3]. www.merckmanual.nl/mmhenl/sec20/ch234/ch234h.html.
- 3 Medicijnkosten [internet]. Diemen: Zorginstituut Nederland [geraadpleegd 2016 jan 11]. www.medicijnkosten.nl/.
 - 4 Goossens L, Knoester P, Rutten-van Mölken M. Avastin (bevacizumab), Macugen (pegaptanib) en Lucentis (ranibizumab): vergelijking van medicatiekosten. PW Wetenschappelijk Platform. 2008 apr 18;2(4):75-9.
 - 5 Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 aug 29;(8):CD005139.
 - 6 Heier JS, Bressler NM, Avery RL, et al. Comparison of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: extrapolation of data to clinical practice. *JAMA Ophthalmol*. 2016 jan;134(1):95-9.
 - 7 Martin DF, Maguire MG. Treatment choice for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015 mrt 26;372(13):1260-1.
 - 8 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015 mrt 26;372(13):1193-203.
 - 9 Schlingemann RO. Comparing the effectiveness and costs of bevacizumab to ranibizumab in patients with exudative age-related macular degeneration (COSD). Eindverslag [internet]. Den Haag: ZonMw [geraadpleegd 2016 apr 7]. www.zonmw.nl/nl/projecten/project-detail/comparing-the-effectiveness-and-costs-of-bevacizumab-to-ranibizumab-in-patients-with-exudative-age-r/voortgang/.
 - 10 GMP-Z herziening 2013 Z3 Aseptische handelingen [internet]. Utrecht: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers; 2013 okt [geraadpleegd 2016 jun 28]. http://nvza.nl/wp-content/uploads/2015/10/GMPZ_Z3_Herziening_okt_2013.pdf.
 - 11 Pharmaceutical Package Integrity. Parenteral Drug Association. *PDA J Pharm Sci Technol*. 1998;52:1-48.
 - 12 Validatie aseptische werkwijze. LNA-procedure F11-10. Versie 4.0 [internet]. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2010 nov [geraadpleegd 2016 feb 26]. https://kennisbank.knmp.nl/article/LNA-procedures_bereiding/asep/F1110.html.
 - 13 Microbiological examination of non-sterile products: microbiological enumeration tests. In: *European Pharmacopoeia*. 8e ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2014. p. 185-8.
 - 14 Particulate contamination: sub-visible particles. In: *European Pharmacopoeia*. 8e ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2014. p. 321-2.
 - 15 Bouwman-Boer Y, Møller Andersen L. Quality risk management. Regulations and standards. In: Bouwman-Boer Y, Fenton-May V, Le Brun P. *Practical Pharmaceutics*. Basel: Springer; 2015. p. 432-3.
 - 16 Particulate matter in ophthalmic solutions. *Pharmacopeial Forum*. 2006;28:1496.
 - 17 Boeke AW, Den Hartigh J, Le Brun PPH, et al. Normering deeltjes in oogdruppels. Den Haag: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers; 2012.
 - 18 Pereboom M, Becker ML, Amenchar M, Verweij SL, van der Hoeven RTM, Mulder IJ. Stabiliteitsonderzoek van omgepakt bevacizumab voor intravitreale injectie. *PW Wetenschappelijk Platform* 2015;9:a1542.
 - 19 Junghans RP, Anderson CL. The protection receptor for IgG catabolism is the beta2-microglobulin-containing neonatal intestinal transport receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 mei 28;93(11):5512-6.
 - 20 Ghetie V, Ward ES. FcRn: the MHC class I-related receptor that is more than an IgG transporter. *Immunol Today*. 1997 dec;18(12):592-8.
 - 21 Palmer JM, Amoaku WM, Kamali F. Quality of bevacizumab compounded for intravitreal administration. *Eye (Lond)*. 2013 sep;27(9):1090-7.
 - 22 Liu L, Ammar DA, Ross LA, Mandava N, Kahook MY, Carpenter JF. Silicone oil microdroplets and protein aggregates in repackaged bevacizumab and ranibizumab: effects of long-term storage and product mishandling. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 feb 22;52(2):1023-34.
 - 23 Carpenter JF, Randolph TW, Jiskoot W, et al. Overlooking subvisible particles in therapeutic protein products: gaps that may compromise product quality. *J Pharm Sci*. 2009 apr;98(4):1201-5.
 - 24 Kahook MY, Liu L, Ruzycki P, et al. High-molecular-weight aggregates in repackaged bevacizumab. *Retina*. 2010 jun;30(6):887-92.
 - 25 Paul M, Vieillard V, Roumi E, et al. Long-term stability of bevacizumab repackaged in 1mL polypropylene syringes for intravitreal administration. *Ann Pharm Fr*. 2012 mei;70(3):139-54.
 - 26 Khalili H, Sharma G, Froome A, Khaw PT, Brocchini S. Storage stability of bevacizumab in polycarbonate and polypropylene syringes. *Eye (Lond)*. 2015 jun;29(6):820-7.
 - 27 Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, McCannel CA, Weiss WT, Singh RJ. Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing. *Retina*. 2006 mei-jun;26(5):519-22.