



Avastin® bei Altersbedingter Makuladegeneration

Rapid Assessment

Wien, Dezember 2012

Projektteam

Projektleitung: PD Dr. Claudia Wild

Projektbearbeitung: PD Dr. Claudia Wild

Korrespondenz:

Claudia Wild: claudia.wild@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Wild, C. Avastin® bei Altersbedingter Makuladegeneration. Rapid Assessment Nr. 05. 2012 Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

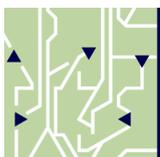
Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5. Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/gesellschaft/impressum.php>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Rapid Assessment Nr. 05

ISSN 1996-935X

ISSN online 1996-9368

http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/rapid_assessment.html

© 2012 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

1	Einleitung	5
2	Internationale Head-to-Head Studien Avastin vs. Lucentis	6
3	CATT, IVAN, MANTA	7
3.1	Exkurs zur Ergebnismessung: Sehschärfe	7
3.2	Studiendesigns	7
3.3	Ergebnisse zur Wirksamkeit: CATT, IVAN, MANTA	8
3.4	Erkurs zu Sicherheit: Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen	10
3.5	Ergebnisse zur Sicherheit: CATT, IVAN, MANTA	11
3.6	Ergebnisse zur Sicherheit: Beobachtungsstudien	13
4	Diskussion	14
5	Referenzen	16

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Head-to-Head randomisierte kontrollierte Studien zu Avastin vs. Lucentis: abgeschlossene (grau markiert) und laufende	6
Tabelle 2: Klinische Ergebnisse zur Wirksamkeit in CATT, IVAN, MANTA	9
Tabelle 3: Häufigkeit von lokalen Nebenwirkungen Ranibizumab	11
Tabelle 4: Klinische Ergebnisse zur Sicherheit in CATT, IVAN, MANTA	12

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: „off-label“ use (USA) in sechs Indikationsbereichen	15
--	----

1 Einleitung

„Avastin ist derzeit das am besten untersuchte „off-label“ Medikament der Welt“ [1]. Allein bis Juli 2010 wurden 132 prospektive Kohortenstudien zur intravitrealen Anwendung von Avastin publiziert [2], seit der Veröffentlichung von nunmehr drei head-to-head randomisierten klinischen Studien/RCTs [3-5] liegt auch Evidenz mit höchsten methodischen Anforderungen vor. Die Wirksamkeit gilt – nicht zuletzt durch diese RCTs – als erwiesen.

Die Diskussion geht dennoch weiter,

- ✱ zum einen erzeugt die Herstellerfirma des zugelassenen Produkts Lucentis® Novartis mittels Briefen an Gesundheits-Landesräte/innen und DirektorInnen mit „bedrohlichen“ Sicherheitshinweisen auf das Konkurrenzpräparat Avastin® und Hinweisen auf gerichtliche Rechtsverfahren [6], aber auch mittels Presseaussendungen [7] Druck und Verunsicherung.
- ✱ zum anderen werden von eben dieser Herstellerfirma des zugelassenen Produkts Lucentis jene AugenärztInnen, die Lucentis anwenden, in AWB/Anwendungsbeobachtungen, neuerdings nicht-interventionelle Studien genannt und meldepflichtig, (häufig) belohnt: derzeit sind 3 solche Studien gemeldet¹, interessanterweise sind die Sponsoren Novartis und Roche (sowie 1 x n.r./unabhängig?).
- ✱ Über subventionierte PatientInneninitiativen zugunsten „sicherer“ Medikamente wird berichtet [8].
- ✱ Die zuständigen nationalen und supranationalen Zulassungsbehörden veröffentlichen Statements, die die Unrechtmäßigkeit von „off-label“ Anwendungen unterstreichen oder setzen Aktivitäten, wie etwa die Veränderung der Fachinformation von Avastin [9], die ebendieses aussagen. Die Reaktionen der Behörden der Europäischen Mitgliedsländer sind entsprechend der Gesetzgebung sehr homogen, indem auf die Rechtslage hingewiesen wird.
- ✱ Weniger homogen ist die Rechtsauslegung und der – in den EU-Ländern sehr unterschiedliche – Umgang mit „off-label“ Anwendungen: in Holland wurde der Gesundheitsministerin vor kurzem (August 2012) gar vorgeschlagen (basierend auf den CATT und IVAN Ergebnissen sowie einer nationalen gesundheitsökonomischen Bewertung), auf das zugelassene Lucentis im Leistungskatalog ganz zu verzichten, resp. Lucentis nur als Vorhaltemedikament für jene PatientInnen, die mit Unverträglichkeiten auf Avastin reagieren, im Leistungskatalog zu behalten [10]. Eine Entscheidung steht hier noch aus.

Das vorliegende Papier ist ein (weiterer) Versuch, die publizierte Evidenz zusammenzufassen und daraus politikrelevante Schlüsse zu ziehen.

Avastin: das best untersuchte „off-label“ Medikament der Welt

**132 Kohortenstudien
3 RCTs**

Druck und Verunsicherung durch Novartis

NIS mit Lucentis, aber auch Avastin

subventionierte PatientInneninformation

Behörden betonen europaweit Rechtslage

Rechtsauslegung sehr unterschiedlich

(holländisches) CVZ empfiehlt Ministerin, auf Lucentis ganz zu verzichten

¹ <https://forms.ages.at/nis/registerDetail.do?id=TkITMDAxMTQz;>
<https://forms.ages.at/nis/registerDetail.do?id=TkITMDAyMTgz;>
<https://forms.ages.at/nis/registerDetail.do?id=TkITMDAxNjAz>

2 Internationale Head-to-Head Studien Avastin vs. Lucentis

**7 Länder:
7 unabhängige RCTs**

Aufgrund der anhaltenden Diskussion, aber auch der in vielen Ländern gelebten Praxis, Avastin bei AMD breit einzusetzen, haben sich sieben Länder entschlossen, Evidenz aus RCTs mittels head-to-head Studien selbst zu schaffen (vgl. Tabelle 1). Alle hier genannten Studien sind öffentlich finanziert und von industrie-unabhängigen Studienteams geführt.

Tabelle 1: Head-to-Head randomisierte kontrollierte Studien zu Avastin vs. Lucentis: abgeschlossene (grau markiert) und laufende

	CATT	IVAN	MANTA	VIBERA	LUCAS	GEFAL	SAFETY
Land	USA	GB	Ö	D	N	F	CH
Zentren	44	23	10	1	10	46	1
N	1.208	600	321	366	420	500	75
Studienarme	4	4	2	2	2	2	3
Protokoll	monatlich oder PRN*	monatlich oder PRN 3x	3 x monatlich → PRN	PRN	Inject and extend	PRN	PRN
N – randomisiert	1.185	610	317	180	395	500	50
Fully enrolled	12/2009	8/2010	10/2010	n.r.	6/2012	11/2011	2013
Daten verfügbar	4/2011 [3] 7/2012 [4]	5/2012 [5]	4/2012 [11, 12]	Interim 2/2013 [13]	10/2013	5/2013	2013

Quelle: auf Grundlage von Binder (2012 Vortrag) übersetzt und erweitert, sowie [12]

** vgl Studiendesign*

**3 RCTs abgeschlossen,
2 RCTs: Daten
veröffentlicht**

Drei der RCTs (CATT/USA, IVAN/GB und MANTA/Ö) sind abgeschlossen. Für CATT, finanziert durch das US-National Eye Institute, liegen Publikationen zu 1- und 2-Jahres Auswertungen vor. Zu IVAN, finanziert durch das britische NIHR-Programm, liegt eine 1-Jahres Auswertung vor. MANTA, finanziert durch die ÖOG/Österreichische Ophthalmologische Gesellschaft und den 23 Studienzentren wurde bislang in Präsentationen der interessierten Öffentlichkeit vorgestellt, eine schriftliche Publikation liegt seit Jänner 2013 vor.

3 CATT, IVAN, MANTA

3.1 Exkurs zur Ergebnismessung: Sehschärfe

Der Visus ist in der Augenheilkunde der Zielparame-ter, dessen Verbesserung oder Erhalt mit den meisten ophthalmologischen Maßnahmen angestrebt wird. Zahlreiche rechtliche und Berufs-Vorschriften (z. B. Führerschein, Poli-zei) verlangen bestimmte Mindest-Visuswerte. Ebenso richten sich Leistun-gen privater und gesetzlicher Unfallversicherungen für Augenschäden und die Zahlung des gesetzlichen Blindengelds auch nach dem Visus.

Die Sehschärfe (Visus) ist das Ausmaß der Fähigkeit eines Lebewesens, mit seinem Sehorgan Muster und Konturen in der Außenwelt als solche wahr-zunehmen. Das Ergebnis einer Therapie der AMD wird in einer Veränderung der Sehschärfe erhoben. Die Sehschärfe ist der wichtigste messbare Parameter des Sehsinns. Die ETDRS-Tafeln (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group) werden international am häufigsten zur Bestimmung der Seh-schärfe herangezogen. 1 ETDRS Linie/Zeile entspricht 5 letters/Buchstaben. Eine Verbesserung wird bei mindestens 2 ETDRS Zeilen erlebt. Eine statistisch signifikante Verbesserung im Unterschied der „letters“ muss also nicht mit kli-nischer Relevanz korrelieren. Von einem stabilen Sehvermögen wird gespro-chen, wenn der Verlust nicht mehr als ETDRS 3 Zeilen beträgt, ein mäßiger bzw. schwerer Sehverlust ist durch den Verlust von 3 bzw. 6 Zeilen definiert [14].

Erhalt des Visus:

Pflegegeld und Versicherungsleistungen auch an Visus orientiert

statistische Signifikanz und klinische Relevanz

3.2 Studiendesigns

Alle drei Studien waren als non-inferiority/Nicht-Unterlegenheits-Studien (was für die Power-Kalkulation zu den Größen der Studienarme von Be-deutung ist) angelegt:

- ✿ CATT: limit für non-inferiority: 5 letters
- ✿ IVAN: limit für non-inferiority: 3,5 letters
- ✿ MANTA: limit für non-inferiority: 7 letters

Zu den noch laufenden Studien sind die Studienprotokolle veröffentlicht:

- ✿ VIBERA: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00559715>
- ✿ LUCAS: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01127360>
- ✿ GEFAL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01170767>

Studiendesigns der publizierten Studien

- ✿ CATT wurde 4-armig geführt (mit 1.185 PatientInnen) und verglich monatliche intravitreale Injektionen mit Bevacizumab/Avastin oder Ranibizumab/Lucentis, resp. eine bedarfsorientierte Therapie (PRN, „pro re nata“) mit den beiden Wirkstoffen.
- ✿ IVAN wurde ebenfalls 4-armig geführt (mit 610 PatientInnen) und verglich monatliche intravitreale Injektionen mit Bevacizumab/Avastin oder Ranibizumab/Lucentis, resp. eine bedarfsorientierte Therapie mit beiden Wirkstoffen
- ✿ MANTA wurde 2-armig geführt (mit 317 PatientInnen) und verglich monatliche intravitreale Injektionen mit Bevacizumab/Avastin oder Ranibizumab/Lucentis.

non-inferiority Studien:

zwischen 3,5 und 7 letters darf ein Unterschied bestehen, um als gleichwertig zu gelten

CATT, IVAN: 4-armig

monatliche vs. bedarfsorientierte Verabreichungen

MANTA: 2-armig

3.3 Ergebnisse zur Wirksamkeit: CATT, IVAN, MANTA

CATT gleichwertig bei Sehschärfe

In der CATT-Studie [3, 4] zeigte (vgl. Tabelle 2) sich sowohl bei den 1-Jahres, wie bei den 2-Jahresergebnissen die gleiche Wirksamkeit der beiden untersuchten Präparate sowohl bei dem klinisch-relevanten Outcome „Zunahme der Sehschärfe“ (gemessen in „Buchstaben/Letters“), als auch bei dem Surrogat Reduktion der Netzhautdicke.

Gewinn von 7,8 bis 8,8 Buchstaben bei monatlichen, 5,0 bis 6,7 bei bedarfsorientierten Verabreichungen

Alle Ergebnisse sind statistisch signifikant. In beiden Gruppen kam es zu einem Gewinn von 7,8 bis 8,8 Buchstaben bei den monatlichen Injektionen, und von 5,0 bis 6,7 Buchstaben bei den bedarfsorientierten Verabreichungen. Neben dem wissenschaftlichen Nachweis der Gleichwertigkeit der beiden Medikamente ist in CATT aber auch die Dauer der Verbesserung des Visus (auch nach 2 Jahren) deutlich.

IVAN: Unterschied von 2 Buchstaben zwischen den Präparaten (engere non-inferiority Definition als CATT)

Auch in der IVAN Studie [5] zeigte sich statistisch eine signifikante Zunahme der Sehschärfe in allen 4 Gruppen, wenngleich der Vergleich in der Sehschärfe zwischen den beiden Medikamenten „inkonklusiv“ blieb, d. h. Bevacizumab/Avastin sich weder unterlegen noch gleichwertig zeigte. Die Ursache ist in der engen non-inferiority Marge zu vermuten. Der Unterschied von 2 Buchstaben zwischen den Präparaten zugunsten von Ranibizumab wird als klinisch wenig/nicht relevant bezeichnet, was auch dadurch unterstützt wird, dass in IVAN kein Unterschied in der Sehfunktionalität (etwa im Lesen von Kleingedrucktem/Kontrastsensitivität im Lesen der Buchstaben, Lesegeschwindigkeit) sowie in der Lebensqualität/HrQL zwischen den Gruppen war. Die bedarfsorientierte Behandlung zeigte sich gegenüber der monatlichen Behandlung als gleichwertig. Da es sich bei IVAN um eine Interim-Auswertung nach 1 Jahr handelt, werden die finalen 2-Jahresdaten noch erwartet.

kein Unterschied bei Sehfunktionalität und HrQL monatliche und bedarfsorientierte Behandlung: gleichwertig

MANTA: gleichwertig bei Sehschärfe

Auch in der jüngst publizierten MANTA Studie [11, 12] zeigte sich nach einem Jahr eine gleichwertige Zunahme der Sehschärfe in beiden Gruppen: 4,3 Buchstaben in der Ranibizumab und 5,2 Buchstaben in der Bevacizumab Gruppe.

Diskussion zur Häufigkeit der Verabreichung nicht zum Medikament

Eine Diskussion besteht nach CATT, IVAN und MANTA nicht mehr zur Gleichwertigkeit (diese gilt als nachgewiesen), wohl aber zur monatlichen vs. bedarfsorientierten Verabreichungsstrategie, da bei zweiterer deutlich weniger häufig die intravitrealen Injektionen verabreicht werden müssen (CATT: 6,9 x/7,7x vs. 11,7x/11,9x; IVAN: 7x vs. 10-12x).

Tabelle 2: Klinische Ergebnisse zur Wirksamkeit in CATT, IVAN, MANTA

CATT		Ranibicumab monthly	Bevacicumab monthly	Ranibicumab PRN	Bevacicumab PRN
	Baseline distance acuity	60.1	60.2	61.5	60.4
	Year 1 distance acuity	68.8	68.4	68.4	66.5
	Gain Year 1 distance acuity	+ 8.7	+ 8.2	+ 6.9	+6.1
	Gain Year 2 distance acuity	+8.8	+ 7.8	+ 6.7	+ 5.0
	Baseline ret thickness	251	254	247	252
	Year 1 ret thickness	152	172	166	172
	Decrease Year 1 ret thickness	- 99	- 82	- 81	- 80
	Decrease Year 2 ret thickness	- 91	- 84	- 78	- 84
	Number of treatments	11.7	11.9	6.9	7.7
IVAN		monthly	monthly	Continous/ monthly	Discontinous/ PRN
	Baseline distance acuity	61.8	61.1	61.8	61.1
	Year 1 distance acuity	69.0	66.1	66.8	68.4
	Gain Year 1 distance acuity	+ 7.2	+ 5.0	+ 5.0	+ 7.3
	Baseline ret thickness	468	465	468	465
	Year 1 ret thickness	322	325	311	335
	Decrease Year 1 ret thickness	- 146	- 140	- 157	- 130
	Number of treatments	10	11	12	7
MANTA				Discontinous/ PRN	Discontinous/ PRN
	Baseline distance acuity			56.4	57.0
	Year 1 distance acuity			60.7	62.2
	Gain Year 1 distance acuity			+4.3	+5.2
	Baseline ret thickness			365.0	374.6
	Year 1 ret thickness			275.14	288.29
	Decrease Year 1 ret thickness			- 89.86	- 86.31
	Number of treatments			5.8	6.1

Quelle: Binder (2012 Vortrag), eigene Ergänzungen aus den Studien, sowie [12],
(Legende: Ret thickness = Netzhautdicke)

3.4 Erkurs zu Sicherheit: Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen

Studiendesign zur Bewertung von Sicherheit neben RCTs auch Beobachtungsstudien	<p>Im Gegensatz zur Überprüfung der Wirksamkeit, die nur im direkten Vergleich der zwei Interventionen unter Randomisierung und Verblindung (im besten Fall der ÄrztInnen und der PatientInnen, jedenfalls aber der unabhängigen Datenauswerter) zu Aussagen zur Gleichwertigkeit machen können, können Aussagen zur Sicherheit auch aus (ein-armigen) Beobachtungsstudien, die alle PatientInnen konsekutiv einschließen, gewonnen werden. Zumal deshalb, weil schwere Nebenwirkungen sehr selten und häufig nicht im Zeitraum der RCT-Auswertungen stattfinden.</p>
Häufigkeit von NW	<p>Die Nebenwirkungen sind nach der Häufigkeit ihres Auftretens nach folgender Konvention geordnet [15]:</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ✿ sehr häufig ($\geq 1/10$) ✿ häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ✿ gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ✿ selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) ✿ sehr selten ($< 1/10.000$) ✿ nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) <hr/>
Schweregrad der Nebenwirkungen von Anti-VEGF lokale NW systemische NW	<p>Da bei der Behandlung das Medikament – unter sterilen Bedingungen – in das Augennere eingebracht wird, kann es zu zeitlich begrenzten lokalen Nebenwirkungen kommen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ <i>Als geringfügig einzuschätzen sind:</i> Lokale Rötung an der Operationsstelle, Konjunktivitis, geringes lokales Fremdkörpergefühl, passagere Augendruckerhöhung, Hornhauterosionen, Glaskörpertrübungen. ✿ <i>Als schwerwiegend einzuschätzen sind:</i> Infektiöse Endophthalmitis, Verletzungen der Linse, Netzhautblutung oder -perforation, Aderhautblutungen, permanente Augendruckerhöhung, plötzlicher Sehverlust, Verschluss einer Zentralarterie. <p>Systemische Nebenwirkungen bei der Verwendung von Lucentis/Ranibizumab oder Avastin/Bevacizumab sind sog. arteriellen thromboembolische Ereignisse (dazu zählen z. B. Herzinfarkt und Schlaganfall). Laut Fachinformation von Lucentis [15] wird das Risiko für systemische Nebenwirkungen auf 2,5 % im ersten Jahr geschätzt.</p>

Tabelle 3: Häufigkeit von lokalen Nebenwirkungen Ranibizumab

Sehr häufig	Vitritis, Glaskörperabhebung, Einblutungen in die Retina, Beeinträchtigung der Sehfähigkeit, Augenschmerzen, „Fliegende Mücken“ (Mouches volantes), Bindehautblutung, Augenirritation, Fremdkörpergefühl im Auge, verstärkter Tränenfluss, Blepharitis, trockenes Auge, okuläre Hyperämie, Pruritus des Auges
Häufig	Netzhautdegeneration, Funktionsstörungen der Retina, Netzhautablösung, Netzhaut-einriss, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Einriss des retinalen Pigmentepithels, Visusverschlechterung, Glaskörperblutung, Funktionsstörungen des Glaskörpers, Uveitis, Iritis, Iridozyklitis, Katarakt, subkapsuläre Katarakt, Trübung der hinteren Linsenkapsel, Keratitis punctata, Abrasio corneae, Reizzustand der Vorderkammer, Verschwommensehen, Blutungen an der Injektionsstelle, Einblutungen ins Auge, Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, Augentränen, Photopsie, Photophobie, Augenbeschwerden, Augenlidödem, Augenlidschmerzen, Hyperämie der Konjunktiva.
Gelegentlich	Erblindung, Endophthalmitis, Hypopyon, Vorderkammerblutung, Keratopathie, Irisadhäsion, Ablagerungen auf der Kornea, Ödeme der Kornea, Striae der Kornea, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reizungen an der Injektionsstelle, abnormes Gefühl im Auge, Reizungen des Augenlids.

Quelle: Fachinformation von Lucentis [15]

3.5 Ergebnisse zur Sicherheit: CATT, IVAN, MANTA

Das durchschnittliche Alter der PatientInnen in CATT war etwa 80 Jahre mit dem Alter entsprechenden Komorbiditäten: 10-14 % hatten eine vorangegangenen Herzinfarkt, 5-7 % Schlaganfall, chronisch erhöhten Blutdruck etc. Bei den Endpunkten Tod durch jedwede Ursache, Herzinfarkt und Schlaganfall unterschieden sich die Gruppen in CATT nicht.

CATT: kein Unterschied bei Tod durch jedwede Ursache, Herzinfarkt und Schlaganfall

In den publizierten Studien wurden aber in den Bevacizumab Gruppen um etwa +5 % mehr schwerwiegende systemische Nebenwirkungen in den 1-Jahresauswertungen von CATT, resp. 8 % in den 2-Jahresauswertungen beobachtet. Auch nach einer Adjustierung nach sozio-demographischen Variablen und Komorbiditäten zu Beginn der Studie blieb der Unterschied der relativen Risikoerhöhung unter Avastin schwerwiegende systemische Nebenwirkungen zu erleben um 29 % erhalten. Auch nach Ausschluss aller nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen, die *nicht* mit ANTI-VEGF Therapien assoziiert sind, bleibt die „Imbalance“. CATT war allerdings nicht ausreichend „gepowert“, um Unterschiede bei Nebenwirkungen herauszufinden [16], d. h. es kann nicht beurteilt werden, ob die Unterschiede zufällig oder statistisch signifikant sind.

5-8 % absolute, 30 % relative Risikoerhöhung bei systemischen schwerwiegenden NW zu Ungunsten von Avastin

Auch gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen) traten etwas häufiger unter Bevacizumab auf. Endophthalmitis – ebenso wie weitere Nebenwirkungen – wurde bei nur wenigen PatientInnen (0,04 % Ranibizumab vs. 0,07 % Bevacizumab) beobachtet.

CATT war allerdings nicht ausreichend „gepowert“ für Nebenwirkungsanalyse

Cochrane Team:
geringes absolutes
Risiko für NW
höheres relatives für
Avastin
Qualität der
NW-Daten schlecht

Eine Meta-Analyse [17] der Deutschen Cochrane Collaboration zur Sicherheit von Bevacizumab vs. Ranibizumab schloss 3 RCTs [3, 18, 19] mit insgesamt 1.333 PatientInnen ein und kommt zu dem Schluss, dass die absoluten Ereignisraten von schwerwiegenden Nebenwirkungen absolut selten sind ($\leq 2.1\%$), die relative Risikoerhöhung aber deutlich höher ist und bestätigt damit die Einzelergebnisse. Ein deutlich häufigeres Auftreten von nicht- okularen Blutungen (also etwa gastrointestinale Blutungen) wurde allerdings unter Ranibizumab beobachtet. Das Cochrane Team schließt, dass eine Sicherheitsbeurteilung aber letztendlich nicht abschließend möglich ist, da die Qualität des Nebenwirkungs-Monitoring äußerst schlecht war.

Tabelle 4: Klinische Ergebnisse zur Sicherheit in CATT, IVAN, MANTA

trial	Serious systemic event	Ranibicumab 1y/2y	Bevacicumab 1y/2y
CATT monthly	Death by any cause	1.3/5.3 %	1.4/6.1 %
	Myocardial infarction	0.7/1.5 %	0.7/1. %
	stroke	1/1.3	0.7/1.4 %
	Venous thrombotic event	0/0.5 %	1.4/1.7 %
	≥ 1 serious systemic event	17.6/31,7 %	22.4/39,9 %
CATT PRN	Death by any cause	1.7 %	3.7 %
	Myocardial infarction	1.0 %	0.3 %
	stroke	0.3 %	0.7 %
	Venous thrombotic event	0.7 %	0.3 %
	≥ 1 serious systemic event	20.5 %	25.7 %
IVAN	Death by any cause	1.9 %	1.7 %
	Myocardial infarction	0.6 %	0.3 %
	stroke	1 %	0 %
	Venous thrombotic event	0 %	0.7 %
	≥ 1 serious systemic event	9.6 %	12.5 %
MANTA	Death by any cause	1.2 %	1.9 %
	Myocardial infarction	1.2 %	1.9 %
	stroke	0.61 %	0.65 %
	Venous thrombotic event	0 %	0.65 %
	≥ 1 serious systemic event	9.2 %	12.3 %

Quelle: Binder (2012 Vortrag), [12]

IVAN, MANTA:
ähnliches Muster,
Herzinfarkt und
Schlaganfall gleich,
andere systemische NW
etwas höher

In IVAN zeigte sich ein ähnliches Muster: während Herzinfarkt und Schlaganfall unter Bevacizumab gleich (oder gar geringer waren), ist die Rate der anderen schwerwiegenden systemischen Nebenwirkungen unter Avastin etwas höher (+2,9 %).

In MANTA zeigte sich ebenfalls ein nahezu identes Muster, die Unterschiede sind aber statistisch nicht signifikant.

3.6 Ergebnisse zur Sicherheit: Beobachtungsstudien

Beobachtungsstudien können keine kausalen Zusammenhänge aufzeigen, können aber bestehende Assoziationen verstärken oder schwächen. Einerseits sind retrospektive Analysen anfällig für Selektions- und Reporting Bias, andererseits zeigen sie Daten aus der „realen Welt“.

In einer retrospektiven Auswertung [20] wurden die Daten von 146.942 US-amerikanischen Medicare PatientInnen (2004-2007), die entweder mit Ranibizumab, Bevacizumab, Pegaptanib oder PDT/Photodynamische Therapie behandelt wurden, nach vier Ereignissen ausgewertet: Tod verursacht durch jedwede Ursache, Herzinfarkt, Schlaganfall, Blutungen. In keiner der vier Endpunkte war bei den vier Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zu finden. Bei einem Vergleich nur von Ranibizumab und Bevacizumab war zunächst ein Unterschied bei Mortalität jeglicher Ursache und Schlaganfall zu Ungunsten von Avastin, nach Adjustierung des sozio-ökonomischen Status (These: Menschen mit höherem sozialen Status erhielten öfter Lucentis, jene mit niedrigerem Status Avastin) war kein Unterschied mehr zu finden.

Die wohl größte retrospektive Beobachtungsstudie war ein Internet-basierte „Safety Survey“ [21] an weltweit 70 Zentren mit 5.228 PatientInnen und 7.113 behandelten Augen bei Avastin. Es wurde zwischen prozedurbezogenen und substanzbezogenen Nebenwirkungen unterschieden. Die Sicherheits-Ergebnisse (vgl. [22]) sind in Bezug auf Häufigkeit und Schweregrad vergleichbar mit jenen aus den Lucentis Studien.

Weitere Zusammenfassungen von Sicherheitsanalysen finden sich in Gutachten renommierter österreichischer OphtalmologInnen [1, 23, 24] und weiterer internationaler OphtalmologInnen [25] und sollen hier nicht repliziert werden. Sie kommen einheitlich zum Schluss, dass sowohl unter Ranibizumab wie unter Bevacizumab die oben genannten Risiken für Nebenwirkungen zu erwarten sind (Endophthalmitis, Glaskörperblutung etc.), diese aber wenig häufig sind.

**146.942
US-amerikanische
Medicare PatientInnen:
Lucentis und Avastin
gleich in ihren NW**

**bei gleichen
Voraussetzungen: kein
Unterschied bei NW**

**Avastin „Safety Survey“
zu 7.113 Augen:
NW vergleichbar**

**Gutacher/innen:
vergleichbare NW**

4 Diskussion

Reaktionen auf Nachweis der Gleichwertigkeit „eruptiv“

in Ärztejournalen

Die Diskussion um die Gleichwertigkeit der Wirksamkeit der beiden Medikamente Avastin und Lucentis kann als abgeschlossen gelten. Die Reaktionen der Fachwelt (aber auch der Finanzwelt) waren dementsprechend „eruptiv“ in Ärzteblättern:

- ✧ Avastin, Lucentis Equivalent in Treating AMD (Review of Ophthalmology Online): http://www.revophth.com/content/d/review_news/c/34728
- ✧ US-Studie: Avastin und Lucentis bei AMD gleichwertig (Deutsches Ärzteblatt): <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/45618>
- ✧ Etc.

aber auch:

Aber auch in Investoreninformationen nach Veröffentlichung der CATT-Ergebnisse ...

bei Investorinformationen

- ✧ Unlocking the Value of Science (Life Tech Capital): <http://lifetechcapital.com/ltc/wp-content/uploads/2012/05/Morning-Note-05-01-12-ROG-NVS-REGN-BAYN.pdf>

wo etwa im Mai 2012 geschrieben wird: „we further believe that the upcoming 12-months results of the UK IVAN trial puts Novartis at risk.“

rechtliche Frage, aber auch ethische der Ressourcenverwendung

mit Avastin können 30 mal mehr Menschen behandelt werden oder mit Lucentis muss vielen die Behandlung vorenthalten werden

Während sich die Gesetzgeber und Zulassungsbehörden einheitlich für einen gesetzeskonformen Umgang mit „off label“ Produkten aussprechen, ist die Frage der Verwendung von Avastin in der Behandlung der AMD nicht nur eine rechtliche allein, sondern eine ethische über den Umgang mit den zur Verfügung stehenden Ressourcen: das Vorenthalten von erwiesenermaßen wirksamen Therapien aufgrund (notwendigerweise) limitierter Geldmittel. Eine Anwendung von medizinischen Interventionen (hier Arzneimittel), die 30-40 Mal teurer sind als vergleichbare (in Wirksamkeit und Sicherheit) vorenthält jenen PatientInnen, für die das Budget bei der teureren nicht ausreicht, ein Therapie. Im Fall Avastin vs. Lucentis können mit gleichen Geldmitteln 30-40 Mal mehr PatientInnen mit AMD behandelt werden!

Gesundheitsökonomische Evaluationen alternative Ressourcenverwendung haben genau hier ihren Platz

Gesundheitsökonomische Evaluationen kommen immer dann zum Einsatz, wenn über alternative Ressourcenverwendung und Nutzenmaximierung nachgedacht wird: Auch hier ist die Evidenz der gesundheitsökonomischen Evaluationen eindeutig [26, 10]. Selbst unter der Bedingung, dass die „Imbalance“ bei den schwerwiegenden Nebenwirkungen zu-ungunsten von Avastin nicht allein statistischer Zufall ist, sondern Tatsache, ist die Behandlung mit Avastin um ein Vielfaches kosten-efektiver als mit Lucentis. Aus diesem Grund hat sich das Niederländische CVZ (Äquivalent zum Österr. HVB) für einen Ausschluss von Lucentis aus dem Leistungskatalog ausgesprochen und dieses auch der Ministerin vorgeschlagen [10]. Als Option zum gänzlichen Ausschluss wird Lucentis als Vorhaltemedikation für jene PatientInnen, die Avastin nicht vertragen, diskutiert.

off-label“ Gebrauch weit verbreitet

Der „off-label“ Gebrauch von Medikamenten ist weit verbreitet [27], keineswegs nur in der Pädiatrie und Onkologie (im Rahmen von „last lin“ oder „compassionate use“).

Eine rechtliche Regelung steht in Österreich dringend an, um evidenz-basierte „off-label“ Anwendung auf (haftungs- und versicherungs-)rechtliche Fundament zu stellen.

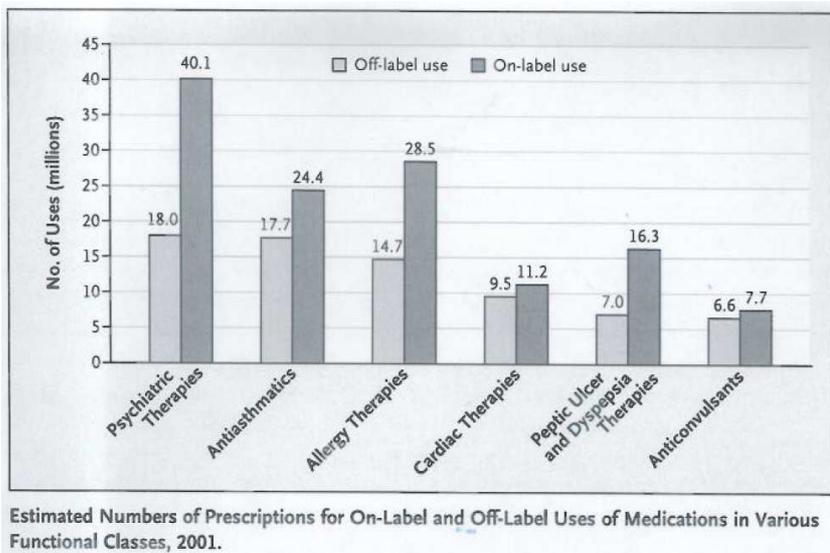


Abbildung 1: „off-label“ use (USA) in sechs Indikationsbereichen
Quelle: [28]

In einer rezenten Veranstaltung zu „off-label use – Braucht es neue Regeln?“, die im Rahmen der PHARMIG-Academy abgehalten wurde, wurde vor allem zweierlei diskutiert: eine „angemessene Kommunikation statt Ängsten um Haftungsrisiko“ (Zahlr, ÖÄK) sowie die riesige Diskrepanz zwischen den juristischen Sorgen der Ärzteschaft und dem, was in der Judikatur tatsächlich entschieden wird (Aigner, BMG). Dass „off-label use“ im österreichischen Arzneimittelgesetz gar nicht geregelt ist und daher in jede Richtung ausgelegt werden kann, vertrat ein Rechtswissenschaftler (Ofner, Europarecht) [28].

Eine gesetzliche Regelung oder Politiken zum Umgang mit evidenz-basiertem „off-label“ Einsatz wäre dementsprechend ein Schritt in eine konstruktive Richtung.

**Bedarf nach
gesetzlicher Regelung
für evidenzbasierten
Einsatz von
„off-label use“**

5 Referenzen

- [1] Binder S. Avastin vs. Lucentis. Gutachten BM für Gesundheit. Wien: unveröffentlicht 2010.
- [2] Colquitt J, Bryant J, Baxter L, Frampton G, Picot J, Welch K. Bevacizumab for age-related macular degeneration and other eye conditions: an assessment of published evidence and ongoing trials: Southampton Health Technology Assessments Centre; 2010 July 2010.
- [3] CATT Research Group, Martin D, Maguire M, Ying G, Grunwald J, Fine S, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(20):1897-908.
- [4] CATT Research Group, Martin D, Maguire M, Fine S, Ying G, Jaffe G, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012; 119(7):1388-98.
- [5] IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding S, Rogers C, Downes S, Lotery A, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab to Treat Neovascular Age-related Macular Degeneration. One-Year Findings from the IVAN Randomized Trial. *Ophthalmology* 2012;Jul;119(7):1399-411.
- [6] Novartis Pharma GmbH. Personal Communication. 2011.
- [7] Novartis. Media Release: Recent publicly-funded CATT trial highlights serious safety concerns around unlicensed ocular bevacizumab use versus Lucentis. www.novartis.com. 2012.
- [8] McCartney M. Off-label prescribing in macular degeneration. *BMJ*. 2011; 343:d6778.
- [9] Novartis. Aktuelles aus europäischen Behörden zum Off-Label Use im Auge. 2012.
- [10] Schelleman H. Advies ranibizumab (Lucentis) bij de indicatie neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Diemen: College voor zorgverzekeringen 2012.
- [11] Binder S, Krebs I, Schmetterer L. MANTA Study. 2012.
- [12] Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, et al. Group ftMR. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013;online first: doi 10.1136/bjophthalmol-2012-302391.
- [13] Püntmann I, Graumann K, Ferrari A, Lucke K, Mohr A, Kaluscha M, et al. Avastin vs. Lucentis in der Therapie der neovaskulären AMD – Die VIBERA-Studie. Workshop „Evidenz durch Forschung“. Bremen 2011.
- [14] Wild C, Mathis S, Guba B, Gartlehner G. Rheopherese® bei Altersbedingter Makuladegeneration, Hörsturz & Tinnitus, Diabetesspätfolgen. LBI-HTA Decision Support Document 12. 2008.
- [15] Novartis. Fachinformation Lucentis Nebenwirkungen. NN.
- [16] Rosenfeld PJ. Bevacizumab versus Ranibizumab for AMD. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(20):1966-7.

- [17] Schmucker C, Ehlken C, Agostini H, Antes G, Ruecker G, Lelgemann M, et al. A Safety Review and Meta-Analyses of Bevacizumab and Ranibizumab: Off-Label versus Goldstandard. PLOS ONE 2012;7(8):e42701.
- [18] Biswas P, Sengupta S, Choudhary R, Home S, Paul A, Sinha S. Comparative role of intravitreal ranibizumab versus bevacizumab in choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration Indian J Ophthalmology. 2011;59(3):191-6.
- [19] Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. Eye. 2010 Nov;24(11):1708-15.
- [20] Curtis L, Hammill B, Schulman K, Cousins S. Risks of Mortality, Myocardial Infarction, Bleeding, and Stroke Associated With Therapies for Age-Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol. 2010;128(10):1273-9.
- [21] Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. Br J Ophthalmology. 2006;90:1344-9.
- [22] Wild C, Adlbrecht C. Avastin® bei Altersbedingter Makuladegeneration. Analyse der Sicherheit und Nebenwirkungen. LBI-HTA Rapid Assessment 02. 2007.
- [23] Vecsei-Marlovits PV, Binder S, Stur M. Wirksamkeit und Sicherheit der transskleralen Anti-VEGF-Eingabe. Gutachten, unveröffentlicht 2010.
- [24] Wedrich A. Gutachten zum Thema Makuladegeneration, im speziellen bezüglich des Einsatzes von avastin und Lucentis in der Behandlung der feuchten altersbedingten Makuladegeneration. Graz 2010.
- [25] Schouten JS, Heij EC, Webers CA, Lundqvist IJ, Hendrikse F. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2009;247(1):1-11.
- [26] Raftery J, Clegg A, Jones J, Tan SC, Lotery A. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. Br J Ophthalmol. 2007;91(1244-1246).
- [27] Stafford RS. Regulating Off-Label Drug-Use: Rethinking the Role of the FDA. NEJM. 2008;358(14):1427-29.
- [28] OTS-Meldung. Off-labelUse – Ärzte zwischen Haftungssorgen und Kostendruck. 2012;26. April 2012.