



MASTER THESIS

Titel der Master Thesis / Title of the Master's Thesis

„Off-label-use von Bevacizumab zur Behandlung der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration in Österreich“

verfasst von / submitted by

Marion Gerlach

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (MSc)

Wien, 2021 / Vienna 2021

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
Postgraduate programme code as it appears on
the student record sheet:

UA 992 580

Universitätslehrgang lt. Studienblatt /
Postgraduate programme as it appears on
the student record sheet:

ULG "Pharmazeutisches Qualitätsmanagement" -
Aufbaulehrgang

Betreut von / Supervisor:

Dr. med. univ. Christoph Baumgärtel, MSc

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Wien, 29. Jänner 2021

Marion Gerlach

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	9
1.1	Begriffsbestimmung „off-label use“.....	9
1.2	Gründe für off-label use.....	9
1.3	Bevacizumab als off-label Anwendung bei AMD und Fragestellung	11
2	Methode.....	13
3	Ergebnisse.....	15
3.1	Die altersabhängige Makuladegeneration	15
3.1.1	Pathophysiologie der AMD	15
3.1.2	Therapieziel	17
3.1.3	Therapieoptionen.....	17
3.1.4	IVOM	18
3.2	Anti-VEGF-Therapie	21
3.2.1	Rolle VEGF im Krankheitsgeschehen.....	21
3.2.2	Zugelassene Anti-VEGF-Therapeutika in der Ophthalmologie.....	22
3.2.2.1	Ranibizumab – Lucentis®	22
3.2.2.2	Aflibercept – Eylea®	25
3.2.2.3	Brolucizumab – Beovu®	27
3.2.3	Nicht in der Ophthalmologie zugelassener VEGF-Inhibitor: Bevacizumab – Avastin® ...	28
3.3	Problemfelder der off-label Anwendung mit Bevacizumab.....	29
3.3.1	Wirksamkeit von Bevacizumab zur Behandlung der AMD.....	29
3.3.2	Sicherheit von Bevacizumab zur Behandlung der AMD.....	32
3.3.3	Der Kostenfaktor	37
3.3.4	„Auseinzeln“ als Problem	40
3.4	Konsequenzen des off-label use von Bevacizumab zur Behandlung der AMD.....	43
3.4.1	Rechtliche Situation des off-label-use in Österreich.....	43
3.4.2	Juristische Konsequenzen des verordnenden Arztes bei off-label Anwendung.....	44
3.4.2.1	Voraussetzungen für den Behandlungsvertrags zwischen Arzt und Patient	45
3.4.2.2	Strafrechtliche und zivilrechtliche Konsequenzen	46
3.4.2.3	Juristische Konsequenzen im zeitlichen Verlauf der off-label Anwendung von Bevacizumab in Österreich	47
3.4.3	Konsequenzen für den Patienten.....	49
4	Diskussion.....	51
5	Zusammenfassung/Abstract	55
6	Abkürzungsverzeichnis	57
7	Quellenverzeichnis	59
7.1	Literaturverzeichnis	59
7.2	Abbildungsverzeichnis	63

1 Einleitung

1.1 Begriffsbestimmung „off-label use“

Damit ein Arzneimittel rechtmäßig in der Europäischen Union in Verkehr gebracht werden kann, ist eine Zulassung erforderlich. Diese wird entweder von einer nationalen Arzneimittelbehörde eines EU-Landes oder zentral von der Europäischen Kommission nach Einreichen und Begutachtung der erforderlichen Unterlagen, erteilt. Auf diesem Weg soll gesichert werden, dass nur nach einheitlichen Kriterien und Maßstäben auf ihre Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität geprüfte Arzneimittel mit einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung, dem Markt zur Verfügung stehen. Die Fachinformation oder Summary of Product Characteristics (SmPC), die im Zuge dieses Zulassungsprozesses entsteht, enthält alle wesentlichen Informationen über das Arzneimittel. Sie beinhaltet eine detaillierte Beschreibung des Arzneimittels, seiner Eigenschaften, des vorgesehenen Indikationsgebietes und der Anwendung.

In der medizinischen Praxis werden Arzneimittel oft zulassungsüberschreitend oder off-label verwendet. Darunter ist jeder nichtbestimmungsgemäße Gebrauch des Arzneimittels zu verstehen, der von in den SmPC definierten Parametern (wie zum Beispiel Altersgruppe, Dosierung, Darreichungsform, Behandlungsdauer, Begleiterkrankungen, Indikation) abweicht (Janzen et al. 2012).

1.2 Gründe für off-label use

Gründe für einen off-label use ergeben sich zwangsläufig in der medizinischen Praxis. Am häufigsten liegt der Fall vor, dass keine geeignete zugelassene Behandlungsmöglichkeit für die individuelle Therapie des Patienten zur Verfügung steht. Dies trifft für viele Patientengruppen, wie zum Beispiel Kinder, Schwangere oder Personenkreise mit besonderen Einschränkungen wie Niereninsuffizienz oder Leberversagen zu. Auch bei der Behandlung seltener Krankheiten (orphan diseases) ist das Spektrum zugelassener Arzneimittel stark eingeschränkt. In den Therapiegebieten der Onkologie, Autoimmunerkrankungen, Palliativmedizin, Kardiologie, Neurologie und Psychiatrie werden laut einer EU-weiten Untersuchung von Weda et al. am häufigsten Arzneimittel off-label verordnet (Weda et al. 2017, S. 46).

Die Auslöser hierfür sind sehr vielfältig und lassen sich im Wesentlichen in folgende Punkte unterteilen (Weda et al. 2017, S. 50-54):

(1) Marktbezogene Prozesse

Die regulatorischen Anreize einer Zulassungserweiterung für die pharmazeutischen Hersteller von Seiten der Zulassungsbehörden sind begrenzt. Gesetzlich ist ein zusätzliches Jahr Marktschutz festgelegt, wenn es zu einer Indikationserweiterung innerhalb der ersten acht Jahre nach Marktzulassung eines Arzneimittels kommt. Demgegenüber stehen die Kosten für diese Erweiterung. Bei bereits abgelaufenen Patenten und dem Vorhandensein zahlreicher generischer Konkurrenzprodukte, ist anzunehmen, dass es nicht lohnend ist, weitere Investitionen zu tätigen.

Von Seiten der nationalen Zulassungsbehörden ist es nicht möglich die pharmazeutischen Hersteller zu einer Erweiterung der bestehenden SmPC, abseits von sicherheitsrelevanten Informationen, also insbesondere nicht zu Indikationserweiterungen, zu zwingen, selbst wenn es evidenzbasierte Daten gibt, die dies belegen.

Ebenfalls in diese Kategorie fallen Aspekte wie die mangelnde Marktverfügbarkeit von Arzneimitteln aus produktionsbedingten oder logistischen Gründen, so dass zu einem alternativen verfügbaren Präparat off-label zurückgegriffen werden muss.

Zusätzlich kann die Dynamik des Life-Cycle eines Arzneimittels einen off-label-use begünstigen, indem Zulassungen oder auch nur spezielle Indikationen vom Marktinhaber zurückgezogen werden.

(2) Auf das Gesundheitssystem bezogene Prozesse (Therapiekosten und -erstattung)

Bei einem starken Preisgefälle zwischen einem zugelassenen und einem off-label angewendeten Arzneimittel wird häufig zugunsten des off-label Präparates entschieden. Der Effekt verstärkt sich, wenn das günstigere off-label Präparat im Erstattungskatalog enthalten ist und das teurere zugelassene aus Kostengründen nicht.

(3) Arzt-Patient bezogene Prozesse

Mehrere Faktoren können hier als Auslöser für eine off-label Verordnung in Frage kommen. Dazu zählen die Möglichkeit einer größeren Auswahl verfügbarer Therapeutika oder aber die Weiterbehandlung mit einem off-label Präparat aus Gründen der Kontinuität und Adhärenz nach der Zulassung eines on-label- Arzneimittels. Auch das Vorhandensein von Leitlinien und ihren Empfehlungen (zum Beispiel pro off-label-use) beeinflusst den Verordnenden in seiner therapeutischen Entscheidung. Manchmal ist es dem Arzt auch nicht bewusst, dass er ein Arzneimittel off-label anwendet. Zusätzlich kann die Rückmeldung durch den Patienten oder der

Verlauf der Behandlung eine off-label Anwendung triggern, wenn zum Beispiel die zugelassene und verfügbare Arzneimitteltherapie nicht vertretbare Nebenwirkungen hervorruft oder nicht effektiv genug ist und alle anderen zugelassenen therapeutischen Maßnahmen erschöpft sind.

1.3 Bevacizumab als off-label Anwendung bei AMD und Fragestellung

Die off-label Anwendung von Bevacizumab (Avastin®) zur Behandlung der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) ist seit der (EU-) Zulassung von Avastin im Jahr 2005 ein hitzig diskutierter Fall. Zugelassen ist der VEGF-Inhibitor für die intravenöse Verabreichung zur Behandlung diverser Krebserkrankungen in Kombination mit anderen Krebstherapeutika. Schon früh wurde die Wirksamkeit von Bevacizumab bei der Behandlung der Makuladegeneration festgestellt (Michels et al. 2007). Eine Zulassung für diese Indikation wurde allerdings vom Zulassungsinhaber Roche nie angestrebt und demzufolge auch nie erteilt. Die länderübergreifende off-label Anwendung von Bevacizumab zur Behandlung der AMD erfolgt somit schon über einen Zeitraum von 15 Jahren.

Ziel dieser Master Thesis ist es, die Entwicklung des Forschungsstandes zur off-label-Anwendung von Avastin® bei der Behandlung der feuchten AMD seit seiner Zulassung, unter besonderer Betrachtung der Datenlage in Österreich, darzustellen und als Schwerpunkt folgende Fragestellung zu diskutieren: Welche Konsequenzen ergeben sich durch die off-label-use Anwendung von Avastin® zur Behandlung der AMD

(a) für den verordnenden Arzt

(b) für den Patienten?

2 Methode

Zur Erstellung dieser Arbeit wurde nach Literatur in Datenbanken wie der elektronischen Datenbank der Universität Wien, Google, PubMed und Cochrane Library recherchiert. Ebenso wurde gezielt in einschlägigen elektronischen Fachzeitschriften wie beispielsweise Deutsche Apotheker Zeitschrift, Pharmazeutische Zeitschrift, Österreichische Apotheker-Zeitung, Spektrum der Augenheilkunde und Recht der Medizin nach Informationen gesucht. Als Suchbegriffe dienten in unterschiedlicher Kombination: Bevacizumab, off-label, off-label-use, AMD, Makuladegeneration, Avastin. Weiters wurden die betreffenden Behördenseiten der EMA, BASG, BfArM sowie das RIS für regulatorische Inhalte, rechtliche Grundlagen, Stellungnahmen und Fachinformationen unter Zuhilfenahme der genannten Suchbegriffe abgesucht. Um dem Entwicklungsgeschehen gerecht zu werden, wurden die gefundenen Informationen gemäß ihrem Erscheinungsdatum sortiert und analysiert. Artikel in deutscher und englischer Sprache wurden dabei berücksichtigt.

3 Ergebnisse

3.1 Die altersabhängige Makuladegeneration

Bei der altersabhängigen Makuladegeneration handelt es sich um ein komplexes Krankheitsgeschehen, das in den westlichen Industrieländern als Hauptursache für die Erblindung von Patienten über 50 Jahre zählt (Stolba et al. 2017, S. 206). Als Risikofaktor für die Entstehung einer AMD wird das Zusammenspiel von Alter, genetischen Faktoren, wie eine positive Familienanamnese und Umwelteinflüssen wie zum Beispiel Rauchen diskutiert (Herrmann et al. 2013). Durch den demografischen Wandel hin zu einer alternden Bevölkerung wird erwartet, dass die Patientenzahlen sich in den kommenden Jahrzehnten um ein Vielfaches erhöhen werden. Berechtigterweise stellt sich die Frage, ob die Gesundheitssysteme dieser Belastung gewachsen sein werden.

3.1.1 Pathophysiologie der AMD

Zum Verständnis der therapeutischen Ansätze in der Behandlung der AMD ist es erforderlich, die pathophysiologischen Zusammenhänge kurz zu erläutern.

Unter Makuladegeneration versteht man eine Erkrankung der Netzhaut des Auges, genauer genommen die Gewebestrukturen der Macula Lutea (Gelber Fleck) betreffend. An der Entstehung der AMD sind dabei folgende drei Gewebeschichten wesentlich beteiligt: retinales Pigmentepithel (RPE), Bruch-Membran und die Choriokapillaris Schicht der Aderhaut.

Charakteristisch für die AMD sind degenerative Vorgänge im Bereich der äußeren Netzhautschichten und des RPE (Herrmann et al. 2013 S. 379).

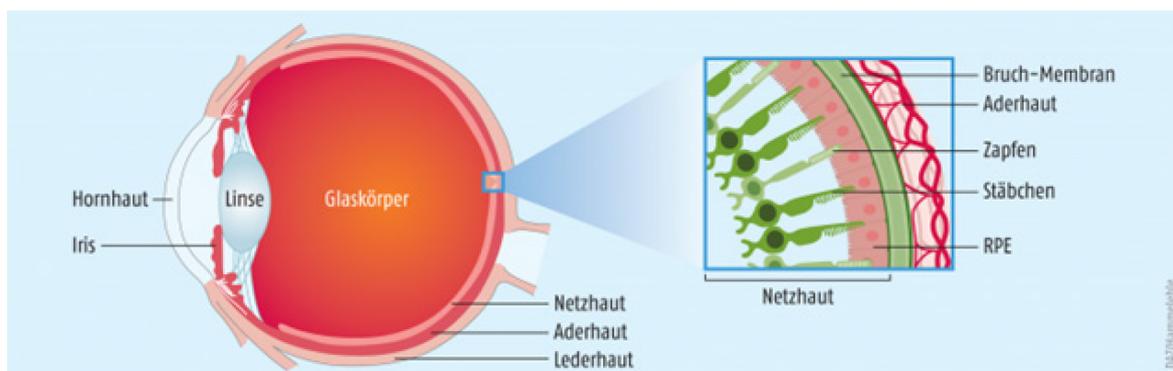


Abbildung 1: Schematischer Aufbau des Auges mit Veranschaulichung der beteiligten Strukturen am Krankheitsgeschehen der AMD von Bruhn, DAZ 6/2017.

Im Frühstadium der Erkrankung kommt es zu Veränderungen im RPE wie Hypo- und Hyperpigmentierung sowie der Ablagerung sogenannter Drusen zwischen RPE und der benachbarten Bruch-Membran. Bei Drusen handelt es sich um Stoffwechselprodukte in Form von gelblichen, körnerartigen Gebilden.

Durch die verminderte Durchlässigkeit der Bruch-Membran im höheren Lebensalter, können diese Stoffwechselprodukte nicht mehr optimal abtransportiert werden und lagern sich ab. Diese Vorgänge erfolgen schleichend, das Sehvermögen des Patienten ist nicht eingeschränkt (Bruhn 2017 S.42).

Im Spätstadium der AMD wird zwischen der trockenen und feuchten (neovaskuläre oder exsudative) Form unterschieden. Bei der trockenen AMD kommt es zu einer geographischen Atrophie, welche gekennzeichnet ist durch den langsamen Untergang der Pigmentepithelzellen, der Choriokapillarschicht der Aderhaut und der äußeren Schichten der neurosensorischen Netzhaut inklusive Photorezeptoren (DOG Leitlinie Nr. 21 AMD 2015, S. 2). Infolge dieses Prozesses vermindert sich die Sehleistung des Patienten schrittweise und unwiderruflich.

Bei der feuchten oder neovaskulären AMD (nAMD) kommt es typischerweise zur Neovaskularisation oder Neubildung von Blutgefäßen aus der Aderhaut (Chorioidea) in die Netzhaut (Retina). Dieser Prozess geht einher mit Flüssigkeitsaustritt in das umliegende Areal sowie mit Einblutungen in die Retina, was zu Schwellungen und dem sogenannten Makulaödem führt. Im weiteren Verlauf kann es zu Abhebungen und Rissen bis hin zu Vernarbung des RPE im Endstadium kommen. Beim Patienten macht sich dies durch progrediente, unumkehrbare Visusverschlechterung wie verzerrtes Sehen oder blinden Flecken im Gesichtsmittelfeld bemerkbar, was mit erheblichen Einschränkungen im täglichen Leben einhergeht. Circa 80% der Fälle der neovaskulären Makuladegeneration werden durch eine altersbedingte Makuladegeneration hervorgerufen. Andere Ursachen können Myopie, Choroiditis oder hereditäre Makulopathien sein (Leitlinien zur Behandlung der feuchten AMD 2011). Beide Formen des Spätstadiums können im selben Auge gleichzeitig bestehen. Insgesamt tritt die feuchte Form der AMD zwar seltener auf (10-15%) aber schreitet schneller voran (Bruhn 2017 S. 43-44, Herrmann et al. 2013 S. 387-389).

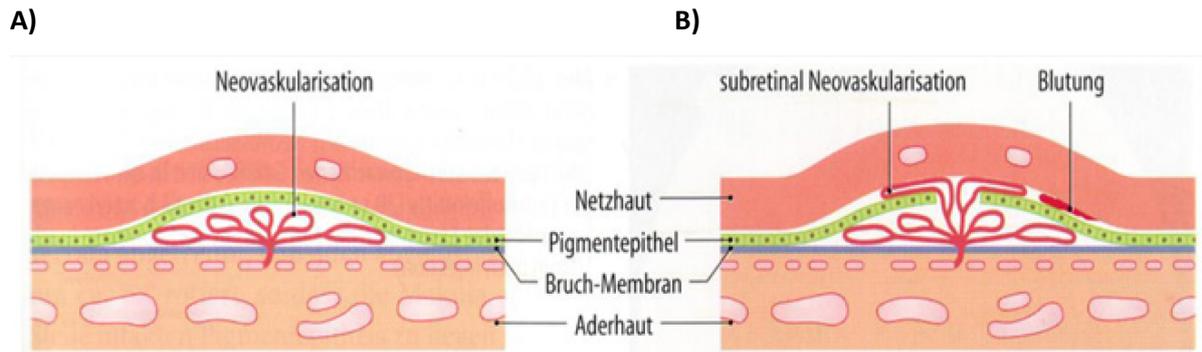


Abbildung 2: Schematische Darstellung der subretinalen Neovaskularisation bei AMD: Aus der Choriokapillaris wachsen Gefäßschlingen durch die Bruch-Membran unter das Pigmentepithel und unter die Netzhaut.

A) Gefäßneubildung unter dem Pigmentepithel. B) Gefäßneubildung durch das Pigmentepithel durchgebrochen (»klassische« choroidale Neovaskularisation (CNV)).

Abbildungen aus Grehn. Augenheilkunde 2012.

3.1.2 Therapieziel

Da es sich bei der AMD um eine nicht ursächlich heilbare Krankheit handelt, liegt der Schwerpunkt der Therapie darin, die Verschlechterung des Sehvermögens möglichst lange aufzuhalten und damit eine Erblindung im gesetzlichen Sinn weitestgehend zu vermeiden (DOG Leitlinie Nr. 21 AMD 2015, S. 3) Durch den schleichenden und lange symptomfreien Verlauf der Erkrankung ist es daher wichtig, präventive Maßnahmen wie die frühzeitige und regelmäßige Kontrolle der Netzhaut beim Augenarzt durchzuführen, damit rechtzeitig behandlungsbedürftige Stadien erkannt und therapiert werden können. Die deutsche Leitlinie zur AMD empfiehlt dazu die jährliche Kontrolle der Makula in der Bevölkerung ab dem 55. Lebensjahr.

3.1.3 Therapieoptionen

Für die Behandlung der trockenen Spätform der AMD und der damit einhergehenden geographischen Atrophie existieren derzeit keine zugelassenen Therapien. Die Einnahme von Antioxidantien und Zinkoxid können laut Empfehlungen der BVA, DOG und RG unterstützend wirken, ebenso Rauchverzicht (DOG Leitlinie Nr. 21 AMD 2015, S. 5).

Als etablierte Behandlungsmöglichkeit der nAMD sieht sowohl die deutsche als auch die österreichische Leitlinie die intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) von VEGF-Inhibitoren vor.

Weitere Therapieformen wie photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin, Makulachirurgie, Laserbehandlung und Strahlentherapie kommen ebenfalls bei der nAMD zum Einsatz, sind aber nur für bestimmte Sonderformen der nAMD indiziert und werden im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter diskutiert (DOG Leitlinie Nr. 21 AMD 2015, S. 5).

3.1.4 IVOM

Die intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) ist ein ambulanter ophthalmochirurgischer Eingriff, welcher sich zur Behandlung der AMD und anderer Netzhaut-bezogenen Erkrankungen etabliert hat. Unter Einhaltung der Empfehlungen der Netzhautkommission der ÖOG zur Durchführung einer IVOM von 2017 sollen Komplikationsrisiken minimiert und die IVOM als sicherer Eingriff in der augenärztlichen Praxis erfolgen (Kieselbach für die Netzhautkommission der ÖOG 2017).

Hier werden folgende Anforderungen aufgelistet (Kieselbach für die Netzhautkommission der ÖOG 2017):

- Praktische und theoretische Kenntnisse der IVOM des durchführenden Arztes mit Grundkenntnissen in der Augenheilkunde und Optometrie.
- Durchführung in einem geeigneten Raum, der nicht notwendigerweise ein Operationsaal sein muss; die Einhaltung steriler Injektionsbedingungen (wie Händedesinfektion, sterile Handschuhe, Atemmaske; Einsetzen eines sterilen Lidspekulums; Verwenden steriler Kanüle sowie von Medikamenten und Medizinprodukten in steriler Zubereitungsform) wird vorausgesetzt.
- Im Rahmen der Operationsaufklärung soll der Patient vor allem auf die Symptome einer postoperativen Endophthalmitis wie Rötung, Schmerzen, Sehverschlechterung oder verstärkte Lichtempfindlichkeit hingewiesen werden.
- IVOM erfolgt am flach gelagerten Patienten. Präoperativ erfolgt eine Spülung von Bindehaut, Fornices, Karunkel und Wimpern mit 2ml einer 5% Povidon-Jod-Lösung. Nach Einhaltung der Einwirkzeit wird eine topische Anästhesie durch mehrere Tropfen eines Lokalanästhetikums durchgeführt.
- Der Einstich der sterilen Injektionskanüle von 27-30 Gauge und einer maximalen Länge von 12mm erfolgt über die Pars plana in 3,5-4mm Limbusabstand. Die Kanüle wird um 6-7mm in Richtung Sehnervkopf bis zur Glaskörpermitte verschoben.
- Im Anschluss an die IVOM wird eine Prüfung auf Lichtempfindung durchgeführt und bei positivem Ergebnis gegebenenfalls ein steriler Verband bei dem behandelten Auge appliziert.

- Sowohl für eine präoperative als auch postoperative Antibiose gibt es keine gesicherten Daten, die einen positiven Effekt belegen, daher wird diese im Rahmen einer IVOM nicht empfohlen.
- Die deutsche Leitlinie empfiehlt eine Kontrolluntersuchung nach einer IVOM innerhalb der ersten Woche zur Beurteilung entzündlicher Reaktionen.

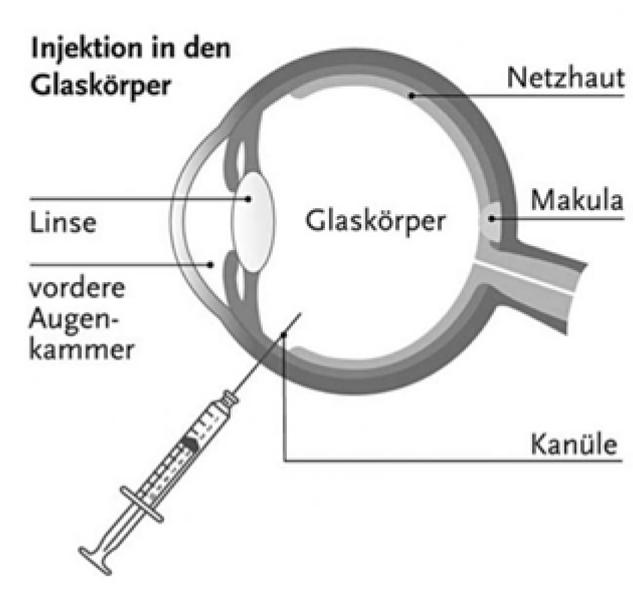


Abbildung 3: Schematische Darstellung der intravitrealen Medikamentenapplikation.
 Bild: <https://www.amd-netz.de/makuladegeneration/behandlung-und-therapie/ivom>

3.2 Anti-VEGF-Therapie

3.2.1 Rolle VEGF im Krankheitsgeschehen

Die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (englische Abkürzung VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor) umfassen eine Gruppe wichtiger Signalmoleküle, die eine zentrale Rolle in der Angiogenese spielen. Unter Angiogenese wird die Bildung neuer Blutgefäße aus bereits bestehenden Blutgefäßen verstanden. Demnach betrifft sie Prozesse zur Bildung von Gefäßen sowohl in embryonalen Stadien als auch beim erwachsenen Organismus, zum Beispiel als Reaktion auf eine Verletzung um geschädigtes Gewebe zu reparieren. Diese Neovaskularisationen treten ebenso bei Krebserkrankungen, Myokardinfarkten und Erkrankungen des Auges wie der nAMD auf. VEGF kommt dabei eine Schlüsselrolle zu, da es sowohl bei dem Wachstum und der Migration von Endothelzellen als auch bei der Regulation des Gefäßtonus und der Permeabilität von Gefäßen beteiligt ist (Schmetterer und Garhöfer 2012, S. 185-186).

Die VEGF Familie umfasst eine Gruppe von Proteinen zu welchen VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, das virale Homolog VEGF-E und Placental Growth Factor (PlGF) gehören. Für das Krankheitsgeschehen der nAMD ist dabei VEGF-A von Bedeutung.

Neun Isoformen von VEGF-A sind bekannt, vier davon sind gut untersucht. VEGF-A wird als Homodimer mit 36-46kDa oder als Heterodimer synthetisiert. Zu den Wirkungen von VEGF-A zählt die Aktivierung vaskulärer Proteinkinasen mittels den Rezeptorsubtypen VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3. Am Auge werden die Rezeptorsubtypen VEGFR-1 und VEGFR-2 und VEGF kontinuierlich exprimiert. Nicht nur neoplastische und inflammatorische, sondern auch hypoxische Prozesse, die bei ophthalmologischen Erkrankungen auftreten, triggern eine VEGF Überproduktion. Laut Schmetterer und Garhöfer wurden bei neovaskulären Erkrankungen des Auges in allen ophthalmologischen Geweben erhöhte Spiegel von VEGF gemessen, was den Einsatz der Anti-VEGF Therapie bei okulären Neovaskularisationen untermauert. Therapeutisch eingesetzt und untersucht ist vor allem die intravitreale Injektion der Anti-VEGF Präparate in der Ophthalmologie (Schmetterer und Garhöfer 2012, S. 185-186).

3.2.2 Zugelassene Anti-VEGF-Therapeutika in der Ophthalmologie

Aktuell sind folgende Anti-VEGF Therapeutika in der EU für die intravitrealen Injektion zur Behandlung der nAMD zugelassen:

- Lucentis® (Novartis) mit dem Wirkstoff Ranibizumab
- Eylea® (Bayer) mit dem Wirkstoff Aflibercept
- Beovu® (Novartis) mit dem Wirkstoff Brolucizumab

Der Vollständigkeit halber sei noch eines der ersten – seit 2006 in der EU - zugelassenen Präparate für die Indikation nAMD erwähnt: Macugen® mit dem Wirkstoff Pegaptanib, einem pegylierten Oligonucleotid. Seine Zulassung wurde zwischenzeitlich vom Hersteller zurückgezogen (Quelle: EMA Medicines Search am 11.11.2020).

3.2.2.1 Ranibizumab – Lucentis®

Ranibizumab ist ein von der Firma Genentech, San Francisco, USA entwickeltes rekombinantes humanisiertes monoklonales Antikörperfragment gegen VEGF-A. Die Erwähnung der Firma ist hier insofern von Bedeutung, da es sich um die gleiche Firma handelt, die Bevacizumab, den vollständigen humanisierten monoklonalen Antikörper, entwickelt hat. Beide Wirkstoffe basieren auf einem humanisiertem Maus-anti-human monoklonalem Antikörper (Fachinformation Lucentis®, Stand Webpage der EMA vom 17.11.2020).

Der Grundgedanke bei seiner Entwicklung war einen hochaffinen spezifischen Wirkstoff mit möglichst geringem Nebenwirkungspotential für die Indikation der AMD zu erlangen.

Als fragmentierter Antikörper (Fab) besitzt Ranibizumab kein Fc Segment wie der vollständige Antikörper Bevacizumab. Ein Fc Segment erhöht das Risiko das Immunsystem zu aktivieren und eine Immunantwort auszulösen. Zusätzlich wird durch die geringere Größe des Fab eine bessere Gewebepenetration im Vergleich zum vollwertigen Antikörper angestrebt. Daten, die sich auf Tierexperimenten mit Hasen- und Primatenstudien beziehen, führen zu dem Schluss, dass Fabs aufgrund ihres geringeren Molekulargewichts bessere Penetrationseigenschaften aufweisen. Dafür muss eine kürzere Halbwertszeit des Fab im Vergleich zum vollwertigen Antikörper in Kauf genommen werden (Schmetterer und Garhöfer 2012, S. 188-189).

Ranibizumab bindet mit hoher Affinität an die Isoformen VEGF-A110, VEGF-A121 und VEGF-A165 und verhindert dadurch deren Bindung an die Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2. Somit werden entsprechend Endothelzell-Proliferation und Neovaskularisation sowie vaskuläre Leckage, welche im Krankheitsgeschehen der nAMD bedeutend für das Fortschreiten der Erkrankung gesehen werden, unterbunden. Seine Bindungskapazität ist um den Faktor 5-20 mal höher, wenn man sie mit der Bindung des vollwertigen Antikörpers Bevacizumab vergleicht (Schmetterer und Garhöfer 2012, S.188-189).

Ranibizumab ist seit Januar 2007 in der EU zur intravitrealen Injektion für nAMD zugelassen. Seine klinische Wirksamkeit und Sicherheit wurden mittels mehrerer randomisierter Doppelblind-Studien von einer Dauer von 24 Monaten bestätigt. Die „Minimally Classic/Occult Trial of Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD (MARINA)“ Studie zeigte, dass Ranibizumab zu einem signifikanten visusbezogenen Nutzen für die Patienten mit AMD im Vergleich zur Kontrollgruppe führte. Diese Daten bestätigte auch die „Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD (ANCHOR)“ Studie. Die Verträglichkeit von Ranibizumab erwies sich dabei als gut. Zu den in den Studien am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen zählen subkonjunktivale Blutungen, geringförmige Inflammation der Vorderkammer sowie ein Anstieg des Augeninnendrucks. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Endophthalmitis, Netzhautabhebung und iatrogener traumatischer Katarakt waren seltener (Fachinformation Lucentis®, Stand Webpage der EMA vom 17.11.2020).

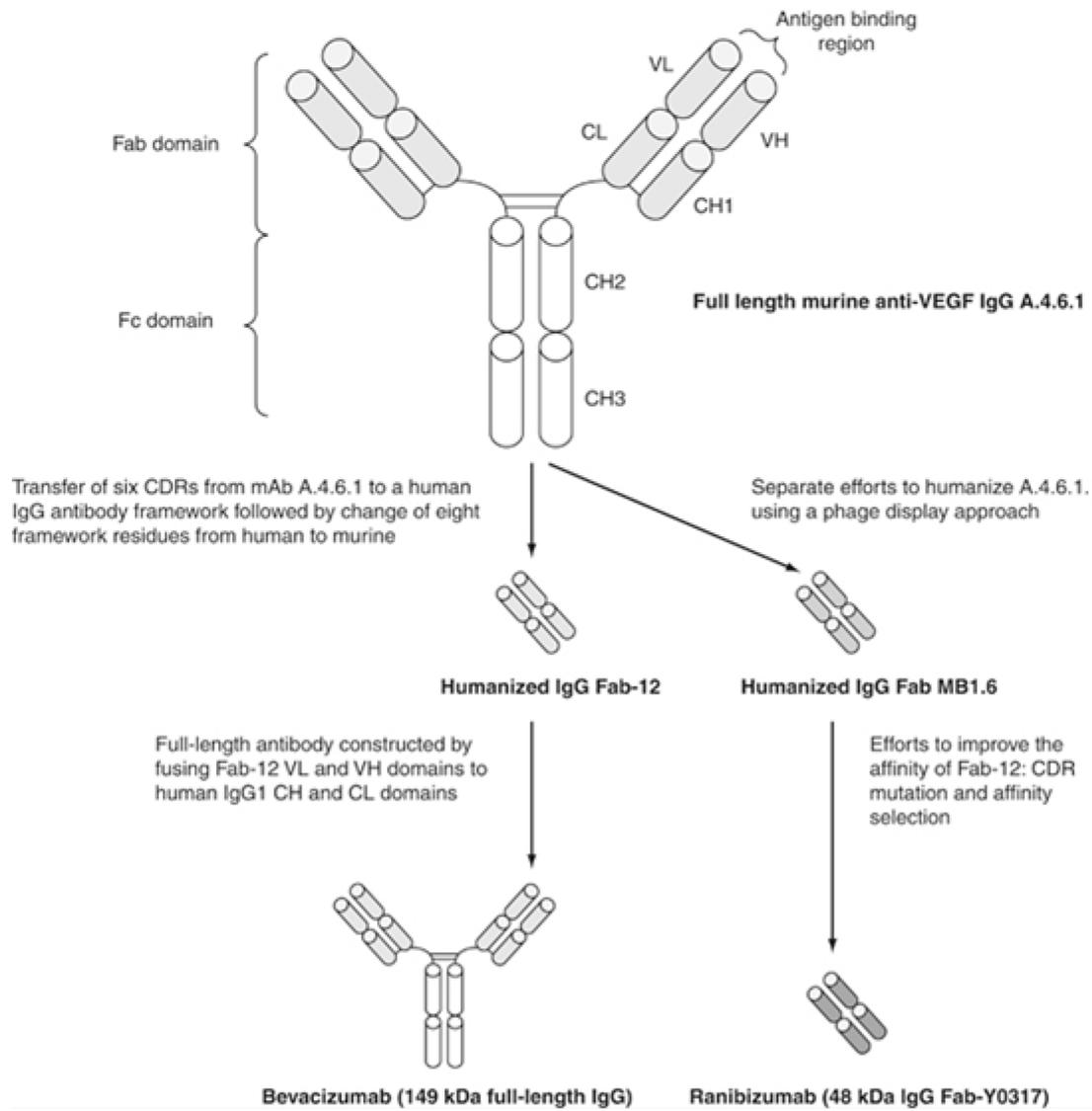


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Herstellung von Bevacizumab und Ranibizumab aus Meyer und Holz. Eye (Lond) 2011.

3.2.2.2 Aflibercept – Eylea®

Im November 2012 ist Eylea® von Bayer für das Inverkehrbringen in der EU zur Behandlung der nAMD genehmigt worden. Bei dem Wirkstoff Aflibercept handelt es sich um ein mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestelltes Fusionsprotein aus Fragmenten der extrazellulären Domänen der humanen VEGF-Rezeptoren 1 und 2 sowie dem Fc-Fragment des humanen Immunglobulin G1. Das Protein hat ein Molekulargewicht von 97-115 kDA (Fachinformation Eylea® auf der Webpage der EMA vom 20.11.2020).

Im Unterschied zu den anderen VEGF-Inhibitoren bindet Aflibercept nicht nur an VEGF-A sondern auch an den verwandten Placental Growth Factor (PlGF) unter Ausbildung biologisch inaktiver Dimere (Schmetterer und Garhöfer 2012, S. 190). Die Bindungsaffinität an Aflibercept ist dabei höher als an die natürlichen Rezeptoren, so dass die Bindung und Aktivierung der VEGF-Rezeptoren gehemmt wird und damit das Wachstum neuer Blutgefäße aus der Aderhaut in die Netzhaut unterbunden wird. Nachdem Aflibercept über ein Fc-Segment verfügt, gelten theoretisch alle für Bevacizumab postulierten Angaben wie das erhöhte Risiko einer Immunantwort auch für Aflibercept (Schmetterer und Garhöfer 2012, S. 190).

Die Wirksamkeit von Aflibercept im Vergleich zur Standardtherapie Ranibizumab wurde in zwei großen Studien (VIEW-1 und VIEW-2) untersucht. Als Ergebnis zeigte sich, dass Aflibercept in allen Dosierungen bei einer Verabreichung alle 2 Monate (nach drei monatlicher Initialbehandlung) gegenüber Ranibizumab monatlich 0,5mg nicht überlegen ist (Schmetterer und Garhöfer 2012, S. 190).

Laut einer Stellungnahme der DOG, RG und BVA vom November 2014 (S. 2) sind beide Wirkstoffe: „... in ihrer Effektivität bezüglich des Visus über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren basierend auf den vorliegenden Studienergebnissen als gleichwertig und gleichermaßen als Mittel der ersten Wahl anzusehen.“ (Stellungnahme der DOG, RG und BVA Stand November 2014 S. 2).

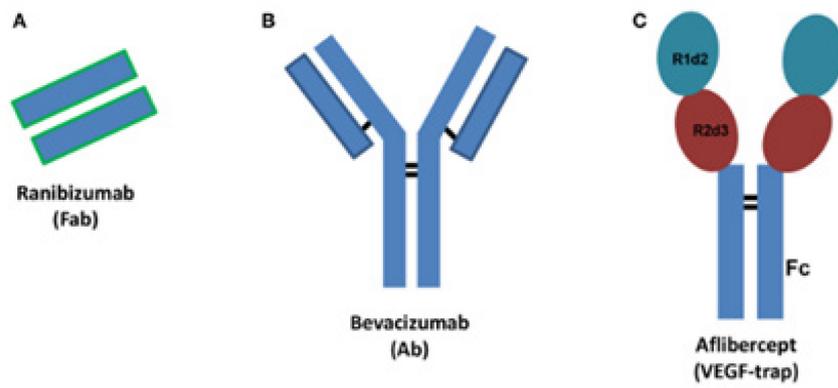


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Strukturen von Ranibizumab, Bevacizumab und Aflibercept aus Platania et al. *Frontiers in Pharmacology* 2015.

3.2.2.3 Brolucizumab – Beovu®

Der neueste Zugang zur Gruppe der VEGF-Inhibitoren mit der Indikation zur Behandlung der neovaskulären AMD ist seit Februar 2020 Beovu® von der Firma Novartis. Bei seinem Wirkstoff Brolucizumab handelt es sich um ein einzelkettiges Fragment der variablen Region (scFv) eines humanisierten monoklonalen Antikörpers, das durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird. Durch sein geringes Molekulargewicht von 26 kDa soll Brolucizumab leichter und schneller als andere VEGF-Inhibitoren die Netzhautschichten durchdringen. Durch den schnelleren Abbau des kleinen Antikörperfragments soll der Wirkstoff laut Hersteller auch weniger systemische Nebenwirkungen hervorrufen (Webpage Pharmazeutische Zeitung, Arzneistoffe Brolucizumab 67/2020 vom 19.11.2020). Brolucizumab bindet mit hoher Affinität an alle VEGF-A Isoformen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Beovu® wurden in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studien (HAWK und HARRIER) bei Patienten mit neovaskulärer AMD über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht. Dabei wurde gezeigt, dass Brolucizumab bei Verabreichung alle 12 oder alle 8 Wochen einer Therapie mit 2 mg Aflibercept (alle 8 Wochen) nicht unterlegen ist (Fachinformation Beovu® auf der Webpage der EMA vom 19.11.2020).

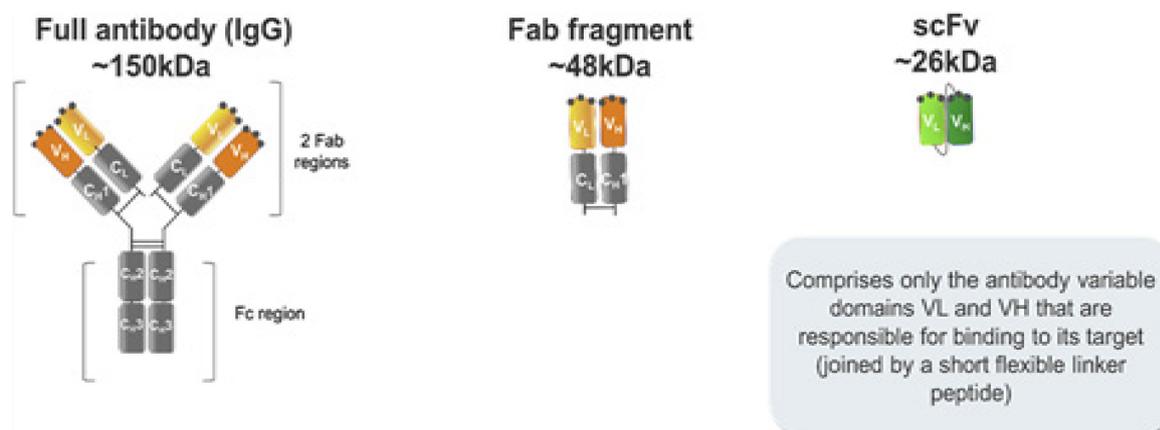


Abbildung 6: Vergleichende schematische Darstellung Bevacizumab – Ranibizumab – Brolucizumab aus Nguyen et al. Ophthalmology 2020.

3.2.3 Nicht in der Ophthalmologie zugelassener VEGF-Inhibitor: Bevacizumab – Avastin®

Bevacizumab ist ein von der Firma Genentech, San Francisco, USA entwickelter rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der mit Hilfe von DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. Der Zulassungsinhaber von Avastin® ist Roche Registration GmbH (Webpage des BASG, Arzneispezialitätenregister vom 20.11.2020).

Als vollwertiger Antikörper hat es ein Molekulargewicht von 149 kDa und ist damit das größte Molekül, der hier vorgestellten intravitreal applizierten Anti-VEGF Therapeutika. Das Antigenbindende Fragment (Fab) von Bevacizumab bindet an alle Isoformen des VEGF und entfaltet damit seine antiangiogene Wirkung (Bruhn 2017, S. 45-47; Michels et al. 2007, S. 155).

Seit Januar 2005 ist Bevacizumab in der EU als Krebstherapeutikum in Kombination mit weiteren Chemotherapeutika zunächst mit der Indikation des metastasierenden Kolonkarzinoms zugelassen. Zwischenzeitlich sind noch zahlreiche weitere Indikationen im Bereich Krebs hinzugekommen, darunter metastasierendes Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nierenkrebs, Ovarialepithelkarzinom und Zervixkarzinom. Avastin zählt als Innovation in der Krebstherapie und ist eines der meist eingesetzten Therapeutika und sorgt für entsprechend hohe Umsätze bei seinem Hersteller Roche (Roche Geschäftsbericht vom 30.01.2020).

Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer systemischen intravenösen Therapie mit Bevacizumab aus klinischen Studien führt der Hersteller in der Fachinformation Hypertonie, Fatigue oder Asthenie, Diarrhö und Bauchschmerzen auf. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen zählen Magen-Darm-Perforationen, Blutungen (einschließlich Lungeneinblutungen, die bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom häufig auftreten) sowie arterielle Thromboembolien.

Laut Fachinformation (Webpage der EMA vom 20.11.2020 zu Avastin®) ist Bevacizumab ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, welche systemisch verabreicht wird. Eine intravitreale Injektion ist nicht vorgesehen, in der Fachinformation heißt es explizit:

„Die Formulierung von Avastin wurde nicht für die intravitreale Anwendung entwickelt.“ (Seite 9/86).

Auch in der Packungsbeilage findet sich folgender Hinweis:

„Avastin wurde nicht zum Einspritzen ins Auge entwickelt oder hergestellt und ist deshalb für diese Art der Anwendung nicht zugelassen.“ (Seite 84/86).

Demnach erfolgen alle intravitrealen Anwendungen von Bevacizumab off-label. Welchen Problemen man sich damit konfrontiert sieht, wird in den folgenden Kapiteln dargelegt.

3.2.4 Problemfelder der off-label Anwendung mit Bevacizumab

3.2.5 Wirksamkeit von Bevacizumab zur Behandlung der AMD

Seit seiner Zulassung wird Bevacizumab international im breiten Maßstab off-label für die Behandlung der nAMD angewandt. Zum Zulassungszeitpunkt von Avastin im Jahr 2005 ist diese Praxis durch den damaligen Mangel an alternativ verfügbaren und dermaßen erfolgsversprechenden Behandlungsmethoden durchaus plausibel und rechtlich vertretbar.

Mit der Verfügbarkeit zugelassener Anti-VEGF Therapeutika in der EU in den Jahren 2006 (Pegaptanib) und 2007 (Ranibizumab) entsteht allerdings ein Konflikt zwischen dem Einsatz dieser beiden Präparate und dem nicht auf evidenzbasierten medizinischen Richtlinien eingesetzten Bevacizumab. Zu diesem Zeitpunkt ist die Datenlage zum Sicherheitsprofil und zur Wirksamkeit von Bevacizumab bei nAMD nicht durch randomisierte kontrollierte direkte Vergleichsstudien (Head-to-Head Studien) gegeben.

Es gibt zu diesem Zeitpunkt zwar mehrere klinische Studien, welche eine systemische als auch intravitreale Anwendung von Bevacizumab im Indikationsgebiet AMD betrachten. Diese werden von Wild in einem Rapid Assessment Report des Ludwig Boltzmann Instituts 2007 ausführlich ausgearbeitet. Wild stellt fest, dass allen gemeinsam ist, dass sie vielversprechende Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab postulieren. Allerdings ist kritisch zu sehen, dass es sich oftmals um Fallserien oder methodisch unzureichende Studien mit einer zu geringen Anzahl Studienteilnehmern über ein zu kurzen Beobachtungszeitraum oder fehlenden Einschlusskriterien und unsystematisch erfassten Nebenwirkungsmeldungen handelt, so dass keine abschließend ausreichend gesicherten Aussagen getroffen werden können. Im Rapid Assessment 2007 des Ludwig Boltzmann Instituts kommt Wild zu der Schlussfolgerung, dass (S. 40):

„Die hier durchgeführte Analyse der Studien zur Sicherheit von Bevacizumab bei AMD lässt keine gesicherten Rückschlüsse, weder zugunsten noch gegen Avastin® zu. Die vorliegenden Studien sind schlichtweg (dafür) nicht ausreichend.“

Weiters heißt es hier (Wild 2007, S. 40):

“Die intravitreale Therapie mit Bevacizumab bei AMD kann daher nicht als wissenschaftlich abgesichert gelten, solange keine randomisierte Vergleichsstudie gegen Ranibizumab vorliegt.“

Dennoch betont Wild:

„Aber: angesichts der bisher beobachteten, preliminär guten Verträglichkeit der intravitrealen Therapie mit Bevacizumab bei AMD ist eine Aussage gegen Avastin® - vor dem Hintergrund der gesundheitspolitischen Notwendigkeit einer effizienten Nutzung vorhandener finanzieller

Ressourcen und auch der international sehr ungewöhnlichen Einstimmigkeit – nicht rechtfertigbar“ (Wild 2007, S.40).

Wild's Handlungsempfehlung lautet:

„...,dass Avastin® in dem Zeitraum bis zum Vorliegen der Vergleichsdaten aus den beiden unabhängigen klinischen Studien (National Eye Institute/USA [CATT] sowie NCCHTA/GB [IVAN]) unter strikter Dokumentation der Nebenwirkungen an Zentren eingesetzt werden sollte“ (Wild 2007, S.41).

Von Seiten der Behörden äußert sich der damalige Gesundheitsminister Alois Stöger im Rahmen einer Anfrage betreffend die Therapie der AMD am 18.02.2011 und verweist auf die zu dem Zeitpunkt zugelassenen Arzneispezialitäten zur Behandlung von AMD: Macugen®, Lucentis® und Visudyne®. Stöger betont dabei die Therapiefreiheit des behandelnden Arztes und erklärt:

„Seitens des Bundesministeriums für Gesundheit erfolgen in dieser Hinsicht keine Vorgaben“.

Auch deutet Stöger auf die in mehreren Ländern laufenden „Head to Head“ Studien, wie zum Beispiel die von der Gesellschaft der österreichischen Augenärzte initiierte „MANTA“-Studie, deren Auswertung in absehbarer Zukunft, Aufschluss über die Wirksamkeit von Bevacizumab bringen soll (BMI Anfragebeantwortung 7087/AB XXIV.GP Februar 2011).

Den Standpunkt des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen macht Dr. Christoph Baumgärtel in dem Artikel „AMD-Update“, welcher in der österreichischen Apotheker-Zeitung vom 29.03.2010 erscheint, deutlich:

„Aus Sicht des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen – der österreichischen „Arzneimittelbehörde“ - ist hinsichtlich der Wirksamkeit die Gleichwertigkeit zwischen den beiden Präparaten [gemeint sind hier Bevacizumab und Ranibizumab] nicht gewährleistet.“ Auch hier wird auf die Auswertung der laufenden Vergleichsstudien MANTA und VIBERA verwiesen.

2012 erfolgt eine neuerliche Bewertung von „Avastin® bei Altersbedingter Makuladegeneration“, welche vom Ludwig Boltzmann Institut in einem weiteren Rapid Assessment von Wild herausgegeben wird. Die Auswertung der drei Head-to-Head randomisierten Studien CATT, IVAN und MANTA steht hier im Fokus und führt auf Grund der evidenzbasierten Datenlage unter „höchsten methodologischen Anforderungen“ zu der Conclusio, dass:

„Die Diskussion um die Gleichwertigkeit der Wirksamkeit der beiden Medikamente Avastin und Lucentis kann als abgeschlossen gelten.“ (Wild 2012, S. 14)

„Die Wirksamkeit gilt – nicht zuletzt durch diese RCTs – als erwiesen.“ (Wild 2012, S. 5)

Alle drei genannten Studien sind öffentlich finanziert und von industrie-unabhängigen Studienteams geführt. Angelegt sind sie als non-inferiority oder Nicht-Unterlegenheits-Studien. Das bedeutet, dass eine bestimmte Grenze für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit zwischen den beiden Wirkstoffen Bevacizumab und Ranibizumab festgelegt wird, anhand dessen sich beurteilen lässt, ob ein Unterschied in der Wirksamkeit besteht.

Es gilt:

- CATT: Limit für non-inferiority: 5 Buchstaben
- IVAN: Limit für non-inferiority: 3,5 Buchstaben
- MANTA: Limit für non-inferiority: 7 Buchstaben

Der wesentliche Zielparameter in der Augenheilkunde ist der Erhalt oder die Verbesserung der Sehschärfe. So wird auch das Ergebnis einer AMD Therapie durch die sich ergebende Veränderung der Sehschärfe erhoben, welche in den klinischen Studien mittels ETDRS Tafeln durchgeführt wird. Eine ETDRS Zeile entspricht 5 Buchstaben. Eine Verbesserung wird bei mindestens 2 ETDRS Zeilen wahrgenommen und von einem stabilen Sehvermögen wird erwartet, dass der Verlust nicht mehr als 3 ETDRS Zeilen beträgt. Wichtig zu erwähnen ist, dass Patienten eine Sehverbesserung erst ab 5-9 Buchstaben wahrnehmen, so dass eine statistisch signifikante Verbesserung aus dem Studienoutcome nicht unbedingt klinisch relevant ist (Wild 2012, S. 7-8).

	CATT	IVAN	MANTA
Land	USA	GB	Österreich
Zentren	44	23	10
N (Teilnehmer)	1208	600	321
Studienarme	4	4	2
Protokoll	IVOM monatlich oder PRN	IVOM monatlich oder PRN 3x	3x monatlich IVOM PRN
N - randomisiert	1185	610	317

Tabelle 1: Head-to-Head Studien Avastin vs Lucentis angepasst aus Wild 2012, S. 6.

Wie aus der Tabelle ersichtlich wurden sowohl die CATT Studie als auch die IVAN Studie vierarmig angelegt und verglichen die monatliche IVOM von Bevacizumab mit Ranibizumab beziehungsweise eine bedarfsorientierte Therapie („Pro Re Nata“) beider Wirkstoffe. Lediglich die MANTA Studie aus Österreich ist zweiarmig angelegt und vergleicht monatliche intravitreale Injektionen von Bevacizumab mit Ranibizumab.

Sowohl die 1-Jahres als auch die 2-Jahres Auswertung der CATT Studie führt zu dem Ergebnis, dass eine gleiche Wirksamkeit der beiden untersuchten Präparate vorliegt - bezogen auf den Outcome Verbesserung der Sehschärfe, gemessen in Buchstaben.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse besagen, dass es bei den monatlichen Injektionen zu einem Gewinn von 7,8 bis 8,8 Buchstaben kam und bei den bedarfsorientierten Injektionen zu einem Gewinn von 5,0 bis 6,7 Buchstaben.

Eine statistisch signifikante Zunahme der Sehschärfe in allen 4 Gruppen zeigte auch die IVAN Studie. Nach einem Jahr monatlicher Injektionen ergibt sich in der Ranibizumab Gruppe eine Verbesserung um 7,2 Buchstaben und 5,0 Buchstaben in der Bevacizumab Gruppe.

Auch die MANTA Studie zeigt eine gleichwertige Zunahme der Sehschärfe in beiden Gruppen, nämlich um 4,3 Buchstaben in der Ranibizumab Gruppe und 5,2 Buchstaben in der Bevacizumab Gruppe (Wild 2012, S. 8).

Alles in allem weisen die Ergebnisse dieser drei Studien nach, dass eine intravitreale Therapie mit Bevacizumab einer solchen mit Ranibizumab nicht unterlegen ist.

3.2.6 Sicherheit von Bevacizumab zur Behandlung der AMD

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der in den drei Head-to-Head Studien betrachtet wurde, waren die Ergebnisse zur Sicherheit von Bevacizumab. Das Auftreten von schwerwiegenden systemischen Nebenwirkungen, wie sie bei intravenöser Gabe von Bevacizumab entsprechend seiner Zulassung in der Krebstherapie laut Fachinformation aufgeführt werden, wurde im Besonderen beachtet.

Dazu zählen:

- Thromboembolische Ereignisse (Schlaganfall, Herzinfarkt)
- Anaphylaktische Reaktionen
- Hypertonie

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen werden laut der Fachinformation von Ranibizumab in Verbindung mit der intravitrealen Injektion gesehen und schließen ein:

Augenschmerzen, okuläre Hyperämie, erhöhter Augeninnendruck, Vitritis, Glaskörperabhebung, Einblutungen in die Retina, Beeinträchtigung der Sehfähigkeit, „Fliegende Mücken“ (mouches volantes), Bindehautblutung, Augenirritation, Fremdkörpergefühl im Auge, verstärkter Tränenfluss, Blepharitis, trockenes Auge und Pruritus des Auges.

Seltener auftretende, aber dafür schwerwiegende Nebenwirkungen am Auge entsprechen:

Endophthalmitis, Erblindung, Netzhautablösung, Einriss der Retina und iatrogene traumatische Katarakt (Fachinformation Lucentis®, Stand Webpage der EMA vom 17.11.2020).

Das Auftreten dieser Nebenwirkungen steht im engem Zusammenhang mit der IVOM und ein Risiko diesbezüglich steht daher bei allen zugelassenen Anti-VEGF Therapeutika in einem geringen prozentualen Rahmen im Raum.

Aus der CATT Studie ergibt sich bei der 1-Jahres-Auswertung ein höheres Auftreten schwerer systemischer Ereignisse in den Bevacizumab Gruppen von 22,4% gegenüber 17,6% in den Ranibizumab Gruppen. In der 2-Jahres-Auswertung ist dieser Unterschied noch etwas größer, nämlich 39,9% in den Bevacizumab Gruppen versus 31,7% in der Ranibizumab Gruppen. Allerdings ist die Power der CATT Studie nicht ausreichend, um beurteilen zu können, ob diese Unterschiede zufällig oder statistisch signifikant sind (Wild 2012, S.11).

Die Ergebnisse der IVAN Studie weisen darauf hin, dass das Auftreten von Herzinfarkt und Schlaganfall unter Bevacizumab nicht signifikant häufiger als unter Ranibizumab beobachtet wurde. Andere schwerwiegende Nebenwirkungen traten unter Avastin etwas häufiger auf (+2,9%). Die Ergebnisse der MANTA Studie ergänzen dieses Muster, sind aber statistisch nicht signifikant (Wild 2012, S. 9-12).

Studie	Schwerwiegende systemische Ereignisse	Ranibizumab 1Jahr/2Jahre	Bevacizumab 1Jahr/2Jahre
CATT monatliche IVOM	Tod jeglicher Ursache	1,3/5,3%	1,4/6,1%
	Myokardinfarkt	0,7/1,5%	0,7/1%
	Schlaganfall	1/1,3%	0,7/1,4%
	Venöses thromboembolisches Ereignis	0/0,5%	1,4/1,7%
	≥1 Schwerwiegende systemische Ereignisse	17,6/31,7%	22,4/39,9%
CATT PRN	Tod jeglicher Ursache	1,7%	3,7%
	Myokardinfarkt	1,0%	0,3%
	Schlaganfall	0,3%	0,7%
	Venöses thromboembolisches Ereignis	0,7%	0,3%
	≥1 Schwerwiegende systemische Ereignisse	20,5%	25,7%
IVAN	Tod jeglicher Ursache	1,9%	1,7%
	Myokardinfarkt	0,6%	0,3%
	Schlaganfall	1%	0%
	Venöses thromboembolisches Ereignis	0%	0,7%
	≥1 Schwerwiegende systemische Ereignisse	9,6%	12,5%
MANTA	Tod jeglicher Ursache	1,2%	1,9%
	Myokardinfarkt	1,2%	1,9%
	Schlaganfall	0,61%	0,65%
	Venöses thromboembolisches Ereignis	0%	0,65%
	≥1 Schwerwiegende systemische Ereignisse	9,2%	12,3%

Tabelle 2: Klinische Ergebnisse zur Wirksamkeit in CATT, IVAN, MANTA nach Wild 2012, S. 12.

Zusätzliche Daten zur Sicherheit von Bevacizumab wurden bereits früh aus Anwendungsbeobachtungen erhoben. Auch wenn diese nicht die Aussagekraft einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie haben, zeigen sie doch eine eindeutige Tendenz.

Bei einer großen retrospektiven Beobachtungsstudie von 2006 wurden die Daten von 5228 Patienten und 7113 mit Bevacizumab behandelten Augen mittels einer Internet-basierten Umfrage evaluiert (Wild 2012, S. 13; Vecsei-Marlovits et al. 2009, S. 251). Bei dieser „International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey“ von Fung et al. (2006) wurde zwischen prozedurbezogenen und substanzbezogenen Nebenwirkungen unterschieden. In 0,01% der Fälle kam es zum Auftreten von Endophthalmitiden, in 0,15% zu Kornea-Abrasionen. Zu den systemischen Nebenwirkungen zählte eine leichte Hypertonie in 0,21%, transiente ischämische Attacken bei 0,01%, zerebrovasculäre Zwischenfälle in 0,07% und tiefe Venenthrombosen in 0,06% der Fälle (Vecsei-Marlovits 2009, S. 255). Insgesamt lassen sich die Ergebnisse bezüglich Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen mit denen aus den Ranibizumab Zulassungstudien vergleichen (Wild 2012, S. 13).

In einem systematischen Review von 2014 haben Wissenschaftler der Cochrane-Collaboration unter Moja et al. neun randomisierte und kontrollierte klinische Studien ausgewertet, die die intravitreale Verabreichung von Bevacizumab mit Ranibizumab bei AMD verglichen. Insgesamt wurden dabei die Daten von 3665 Studienteilnehmern untersucht mit dem Ergebnis, dass bezüglich Todesfällen und schwerwiegenden Ereignissen in den ersten beiden Behandlungsjahren keine Unterschiede zwischen den beiden Präparaten festgestellt werden konnte.

„This systematic review of non-industry sponsored RCTs could not determine a difference between intravitreal bevacizumab and ranibizumab for deaths, All SSAEs, or specific subsets of SSAEs in the first two years of treatment, ...

The current evidence is imprecise and might vary across levels of patient risks, but overall suggests that if a difference exists, it is likely to be small. Health policies for the utilisation of ranibizumab instead of bevacizumab as a routine intervention for neovascular AMD for reasons of systemic safety are not sustained by evidence“ (Moja et al. 2014).

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es derzeit keinen Nachweis dafür gibt, dass die standardmäßige Anwendung von intravitrealem Ranibizumab zur Behandlung der nAMD hinsichtlich dem Auftreten systemischer Nebenwirkungen einer Behandlung mit Bevacizumab überlegen ist (Moja et al. 2014).

In der rezentesten Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration mit dem Stand von Februar 2020 wird dem off-label eingesetzten Bevacizumab hinsichtlich seiner Effektivität und Nebenwirkungen ein den aktuell zugelassenen Anti-VEGF-Therapeutika ähnliches Profil zugeschrieben. Diese Aussage wird allerdings mit dem Hinweis ergänzt:

„..., dass eine direkt vergleichende Bewertung immer dadurch begrenzt ist, dass nur wenige direkte Head-to-Head-Studien vorliegen oder dass es sich im Studiendesign um Non-inferiority Studien handelte.“ (Stellungnahme DOG, RG und BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei nAMD 2020).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Bevacizumab in der intravitrealen Therapie der AMD ein vielfach untersuchter Wirkstoff ist. Es gibt eine Reihe von anerkannten Head-to-Head-Studien, die die Wirksamkeit von Bevacizumab gegenüber Ranibizumab als nicht unterlegen dargelegt haben, so dass viele Fachkreise den Wirkstoff in ihren Leitlinien - als off-label-Therapie gekennzeichnet aufnehmen. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils gibt es zahlreiche Belege – wenn auch nicht in Form der angestrebten Head-to-Head-Studien- welche in der Anwendung von Bevacizumab kein höheres Risiko erkennen lassen als bei den gängigen zugelassenen Anti-VEGF-Therapeutika ersichtlich. Insgesamt kann die intravitreale Anwendung von Bevacizumab damit als sicher und wirksam im Vergleich zu den bestehenden zugelassenen Therapieoptionen beurteilt werden.

3.2.7 Der Kostenfaktor

Ein viel diskutierter Punkt in der off-label Anwendung von Bevacizumab bei der intravitrealen Therapie der AMD ist der wirtschaftliche Faktor. Zwischen Bevacizumab und allen anderen zugelassenen Anti-VEGF-Therapeutika gibt es einen erheblichen preislichen Unterschied. 2007 belaufen sich die Kosten für eine intravitreale Injektion mit Bevacizumab auf ca. 20-30€, hingegen für Ranibizumab auf rund 1200€ je Dosis (Wild 2007, S. 10). Diese extremen Preisunterschiede führen dazu, dass von Seiten der Ophthalmologen als auch der Kostenträger die off-label- Anwendung von Bevacizumab toleriert, wenn nicht sogar bevorzugt wird (Wild, 2007, S. 10-12).

Als Argument für die off-label-Anwendung ist der „Zugang zur Therapie und Verhinderung von Diskriminierung“ (Wild 2007, S. 11) anzusehen. Es muss davon ausgegangen werden, dass eine kostenintensive Therapie mit Ranibizumab nur einem deutlich kleineren Patientenpool ermöglicht werden kann, um die jährlichen Kosten für nAMD nicht explodieren zu lassen beziehungsweise um eine „Zwei-Klassen-Medizin“ (Wild 2007, S. 11) nicht zu unterstützen. Hingegen könnte mit Bevacizumab ein Vielfaches an Patienten mit dem gleichen Outcome behandelt werden unter der Voraussetzung, dass Wirkung und Sicherheitsprofil beider Wirkstoffe vergleichbar sind.

Wirkstoff	Preis in €	Dosierung/Injektion	Jahrestherapiekosten in €
Ranibizumab	1133	0,5mg	9064 (8x)*
Bevacizumab	20-35**	1,25-2,5mg	<250 (9x)
Pegaptanib	681	0,3mg	6129 (9x)
Aflibercept	1136,03***	2mg	9088,24****
Brolucizumab	1135,26	6mg	6.181,80 - 9.374,33****

Tabelle 3: Kosten Anti-VEGF Therapeutika zur Behandlung der AMD gemäß Wild 2007, S. 14.

* Anzahl der Behandlungen variiert zwischen 3-12 mit einer Wahrscheinlichkeit von 7-10 Anwendungen

** off-label; Zubereitung in der Spitalsapotheke

*** Stand gemäß Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vom 28.02.2013

**** Kosten abhängig von Indikation und Therapieschema; (Quelle: IQWiG Bericht Nr. 930 mit Stand vom 10.06.2020)

Vom rechtsmedizinischen Standpunkt wird die off-label Anwendung von Bevacizumab zur Behandlung der AMD kontrovers diskutiert. Insbesondere der Kostenfaktor wird als Legitimation für eine zulassungsüberschreitende Anwendung in Frage gestellt. Müller kritisiert 2011 diesen off-label-use als hauptsächlich ökonomisch motiviert und stellt ihn nicht nur medizinisch in Frage, sondern betont auch seine rechtswidrige Komponente und das damit einhergehende erhöhte Haftungsrisiko

des behandelnden Arztes (Müller 2011, S. 54). Seiner Auslegung nach wird ein off-label-use ausschließlich durch den Mangel vorhandener verfügbaren Therapieoptionen legitimiert und entspricht somit einem Ausnahmecharakter. Da es im betreffenden Fall allerdings verfügbare zugelassene Alternativen wie Ranibizumab gibt, unterstellt er den Verantwortlichen, finanzielle Aspekte anstelle des therapeutischen Nutzens und damit dem Wohl des Patienten in den Vordergrund zu stellen. Ein ökonomisch motivierter off-label-use von Bevacizumab wäre kein ausreichender Rechtfertigungsgrund, da der Behandler (zum damaligen Zeitpunkt im Jahr 2011) weder erforderliche Informationen betreffend Nebenwirkungen noch bezüglich dem zu erwartenden Behandlungserfolg hätte und demzufolge die Aufklärung des Patienten mangelhaft wäre. Daraus folge, dass eine Einwilligung des Patienten nicht für rechtmäßig erachtet werden kann und die Behandlung einem Eingriff in die körperliche Integrität gleichkäme (Müller 2011, S. 49-54).

Auch wenn von Seiten der behandelnden Ärzteschaft das Vermeiden der off-label Anwendung und des damit verbundenen rechtlichen Dilemmas angestrebt wird, so zeigt die medizinische Realität ein anderes Bild.

In Österreich wird eine IVOM zu 90% in den Augenabteilungen im klinischen Setting durchgeführt (Bro et al. 2020, S. 504). Eine Erstattung ist lediglich für den stationären Bereich von dem Hauptverband der Sozialversicherungsträger vorgesehen und wird anhand eines festgelegten Budgets unabhängig vom Arzneimittel bezahlt (267€ pro Behandlung; laut Wiesinger et al. 2017, S. 645). Angesichts der Kosten für die zugelassenen Arzneimittel für die Behandlung der AMD wird klar, dass die Rechnung nicht ganz aufgeht. Daher bleibt in den Abteilungen kaum eine Wahl, als zu off-label Präparaten zu greifen.

Es ist davon auszugehen, dass die Hauptintention der behandelnden Ärzte nicht die möglichst kostengünstige Behandlung der AMD-Patienten ist, sondern vielmehr jeden AMD Patienten mit den verfügbaren Ressourcen so gut wie möglich zu versorgen. Dabei nehmen die Ärzte teils auch bewusst die rechtlichen Unsicherheiten, die diesen off-label use begleiten, in Kauf. Wiesinger et al. resümiert in der an der Augenabteilung der Barmherzigen Brüder in Linz durchgeführten Studie von 2017, dass es für die Ärzte wünschenswert wäre, ohne Einbeziehung wirtschaftlicher Argumente das zu verabreichende Präparat frei wählen zu können und sich dabei keine Gedanken über das Krankenhausbudget machen zu müssen. Ein entsprechendes Umdenken in Politik und Wirtschaft bezüglich des finanziellen Mehraufwands könnte langfristig gesehen eine leitlinienkonforme Behandlung absichern (Wiesinger et al. 2017, S. 644-645).

Insgesamt wirft der off-label-use von Bevacizumab in der Behandlung der AMD damit nicht nur ein rechtliches sondern auf Grund der ökonomischen Aspekte, eine ethische Fragestellung auf: Ist es rechtens eine zwar nicht zugelassene aber erwiesenermaßen wirksame Therapieform, Patienten vorzuenthalten und damit ihre Gesundheit zu gefährden, wenn die alternative zugelassene Therapie finanziell nicht abgedeckt wird und den Krankheitsfortschritt aus Kostengründen somit nicht ausreichend zu verhindern vermag? Kann man es verantworten auf eine gleichwertige bzw. nicht unterlegene Therapie zu verzichten, wenn damit 30-40 mal mehr Patienten behandelt werden könnten? Im Sinne der gesundheitsökonomischen Betrachtungen müsste an dieser Stelle auch die Frage auftauchen, inwiefern der hohe Preis der zugelassenen AMD Therapeutika gerechtfertigt ist. Wieviel mal besser müssten die zugelassenen Präparate wirken, um dem Gesundheitswesen die hohen Kosten zu begründen?

Das Problemfeld „Kostenfaktor“ in der off-label Therapie von Bevacizumab kann angesichts der vorliegenden Daten zur Kostenerstattung der IVOM in Österreich als nicht abschließend geklärt gesehen werden. Es liegt auf der Hand, dass mittlerweile budgetäre Gründe ursächlich an der off-label Anwendung von Bevacizumab beteiligt sind.

3.2.8 „Auseinzeln“ als Problem

Nachdem Avastin® in Behältnissen zu 4 und 16 ml in Verkehr gebracht wird, aber nur eine sehr geringe Teilmenge von 0,05 ml zur Behandlung der AMD ins Auge injiziert wird, ist ein Umfüllen und damit „Auseinzeln“ der Lösung auf mehrere Injektionen erforderlich. Dieser Aspekt führt auch dazu, dass die Anwendung insgesamt so kostengünstig ausfällt. Schmetterer und Garhöfer sehen in diesem Prozessschritt eine Gefahrenquelle für unerwünschte Verunreinigungen, wie Mikrosilikonöltropfen (Schmetterer und Garhöfer 2012, S. 187). Auch die allgemeinen Lager- und Handhabungsbedingungen von Avastin® bergen ein gewisses Risikopotential. Wie viele Biologika handelt es sich dabei um sensible Substanzen, die in diesem Fall bei 2 - 8° C lichtgeschützt zu lagern und nur bedingt lang im verdünnten Zustand einsatzfähig sind (Fachinformation Avastin® EMA Webpage vom 30.12.20, S. 62/86).

Durch die Anwendung von Bevacizumab fast ausschließlich im stationären Setting, findet diese „Auseinzelnung“ allerdings in der zuständigen Krankenhausapotheke mit entsprechenden Fachkenntnissen und Berechtigungen statt. Damit kann sichergestellt werden, dass mögliche Risiken auf ein Minimum herabgesenkt werden.

Aus Gründen der Kostensenkung und Wirtschaftlichkeit wird das „Auseinzeln“ auch beim zugelassenen Präparat Lucentis® durchgeführt. Dieses wird in Durchstechflaschen zu je 0,23 ml in den Verkehr gebracht. Nach Anwendungsbeschreibung soll vom Arzt der gesamte Inhalt in die Injektionspritze aufgezogen und auf die gewünschten 0,05 Milliliter reduziert werden, um die Bildung von Luftblasen in der Spritze zu vermeiden (Fachinformation Lucentis® EMA Webpage vom 16.12.2020, S 84-88). Dass dabei der Großteil der Lösung verworfen wird, nimmt der Hersteller Novartis aus Sicherheitsgründen in Kauf. Bereits 2013 wurde daher der Inhalt der Durchstechflasche von Lucentis® auf mehrere intravitreal anwendbare Injektionen ausgeeinzelt, was streng genommen einer off-label Anwendung gleich kommt. Novartis klagte gegen die betreffende Firma Apozyt GmbH, die dieses Verfahren sowohl bei Lucentis® als auch Avastin® im Auftrag von ärztlichen Verordnungen unter sterilen Bedingungen durchführte. Aus der Sicht von Novartis ist für das Befüllen von Fertigspritzen mit Teilmengen unveränderter Arzneimittel eine Zulassung erforderlich. Der Streitfall wurde am Europäischen Gerichtshof entschieden. Das Gericht befand 2013, dass eine Zulassung dann nicht erforderlich ist, wenn die Umfüllung nicht zu einer Veränderung des Arzneimittels führt und auf der Grundlage individueller ärztlicher Verordnungen vorgenommen wird. Dabei argumentierte der EuGH, dass das „Auseinzeln“ nicht damit gleichzusetzen ist, dass ein neues Präparat in Verkehr gebracht würde. Die betreffenden Arzneimittel besäßen bereits eine Zulassung

und eine Entnahme und Umfüllen in Spritzen hätte genauso gut von einer Apotheke oder Arzt vorgenommen werden können (Weda et al 2017, S. 30).

Dieses Urteil wurde von dem EuGH 2018 erneut bestätigt, als es um einen anderen Streitfall zwischen Novartis und der italienischen Arzneimittelagentur (Agenzia Italiana del Farmaco) um die Frage ging, ob es dem Unionsrecht widerspricht, wenn die Kosten für ein off-label verschriebenes Arzneimittel von einem nationalen Krankenversicherungssystem übernommen werden. Hier bestätigte der EuGH erneut, dass es Sache der Mitgliedsstaaten sei, wie die Organisation und Verwaltung des Gesundheitswesens als auch die Arzneimittelpreisgestaltung und deren Erstattung durch nationale Krankenversicherungssysteme erfolge. Das Unionsrecht macht weder Vorgaben zur Verschreibung von Arzneimitteln außerhalb ihrer Verkehrsgenehmigung noch zu der Umverpackung von Arzneimitteln zu diesem Zweck, sofern bestimmte Vorgaben eingehalten werden. Dazu gehört das Einhalten der Richtlinie, die eine Verpflichtung zum Besitz einer Verkehrsgenehmigung und Herstellerlaubnis vorsieht. Das Umverpacken von Avastin für eine zulassungsüberschreitende Anwendung bedarf demnach weder einer neuen Verkehrsgenehmigung wenn

- der Vorgang nicht zu einer Veränderung des Arzneimittels führt,
- eine ärztliche Verordnung für einen individuellen Patienten vorliegt und
- dieser Vorgang von einer zugelassenen Apotheke durchgeführt wird für eine Verabreichung im Krankenhaus.

Weiters ist auch keine Herstellerlaubnis für diesen Vorgang nötig, wenn die letzten beiden Punkte erfüllt werden (Ofner 2018).

Damit scheint zusammenfassend betrachtet das „Auseinzeln“ als Problemfaktor der off-label-Anwendung von Bevacizumab keine bedeutende Rolle mehr zu spielen. Durch Vorgabe der rechtlichen Rahmenbedingungen seitens des EuGH sowie der praktischen Umsetzung in einem dafür fachlich bestens ausgerüsteten Betrieb wie beispielsweise einer Krankenhausapotheke steht einem „Auseinzeln“ nichts entgegen.

3.3 Konsequenzen des off-label use von Bevacizumab zur Behandlung der AMD

3.3.1 Rechtliche Situation des off-label-use in Österreich

Auf EU-Ebene gibt es keine Vorgabe zum Umgang mit der off-label Anwendung von Arzneimitteln. Der Europäische Gerichtshof bestätigt in einem Urteil 2015 lediglich, dass eine off-label Verschreibung weder verboten noch im weiteren Sinn von der europäischen Gesetzgebung reguliert ist (Weda et al. 2018, S. 8). Gemäß Artikel 168 (7) des Vertrages über die Arbeitsweise der EU unterliegt die Verantwortung gesundheitsspezifischer Belange dem regulativen Bereich der einzelnen Mitgliedsstaaten. Insgesamt ergibt sich damit je nach EU- Staat ein uneinheitlicher Umgang mit dem Thema.

Österreich zählt zu den Ländern, in welchen es keine spezifische Gesetzgebung zum Umgang mit off-label-use gibt.

In den Gesetzesvorschriften des österreichischen Arzneimittelrechts (AMG) trifft man den Begriff off-label-use nicht an. In § 8 AMG werden die Möglichkeiten des Einsatzes von nicht zugelassenen Arzneispezialitäten reguliert. Eine Sonderstellung nehmen dabei gemäß § 8 Abs. 1 Z 1 AMG Arzneispezialitäten zur Durchführung klinischer Studien, als auch die im sogenannten „Compassionate Use Programm“ gemäß § 8 a Abs. 1 - 4 AMG geregelten Arzneispezialitäten ein. Für beides ist eine Durchführung mit nicht zugelassenen Arzneispezialitäten erlaubt.

Vorgaben für eine zulassungsüberschreitende Anwendung im Sinne des off-label-use lassen sich am ehesten aus § 8 Abs 1 Z 2 AMG entnehmen. Arzneispezialitäten bedürfen hiernach keiner Zulassung, wenn:

„...ein zur selbständigen Berufsausübung im Inland berechtigter Arzt, Zahnarzt oder Tierarzt bescheinigt, dass die Arzneispezialität zur Abwehr einer Lebensbedrohung oder schweren gesundheitlichen Schädigung dringend benötigt wird und dieser Erfolg mit einer zugelassenen und verfügbaren Arzneispezialität nach dem Stand der Wissenschaft voraussichtlich nicht erzielt werden kann, ...“

Müller sieht in der Auslegung dieser Passage eindeutig den „Ausnahmecharakter des „Off-Label-Use“ als Grundsatz festgelegt, ...“ womit die Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel nur im „Therapienotstand“ im Sinne des Patientenwohls vereinbar ist (Müller 2011, S. 51).

Diese Rechtsauslegung untermauern auch Bachinger und Plank indem sie die Legitimität einer off-label Anwendung in dem individuellen Heilversuch des Arztes unter Einwilligung des Patienten betrachten. Der individuelle Heilversuch steht dabei im Kontrast zur üblichen Heilbehandlung als ultima ratio im Raum, wenn eine Standardtherapie mit dem zugelassenen Mittel entweder nicht verfügbar, medizinisch aussichtslos oder bereits erfolglos angewendet wurde (Bachinger und Plank 2008, S. 22).

Dem gegenüber steht die Freiheit des Arztes über die am besten geeignete Therapieform im Sinne des Patientenwohles zu entscheiden (Müller 2011, S. 21). Damit steht dem Arzt theoretisch auch die Möglichkeit einer zulassungsüberschreitenden Anwendung zu. Rechtlich begrenzt ist die Therapiefreiheit durch die Vorgabe in § 49 Abs 1 ÄrzteG:

„ ... nach Maßgabe der ärztlichen Wissenschaft und Erfahrung sowie unter Einhaltung der bestehenden Vorschriften und der fachspezifischen Qualitätsstandards ... das Wohl der Kranken und den Schutz der Gesunden zu wahren.“

Ärztlich getroffene therapeutische Entscheidungen sollen dem Wohl des Patienten dienen und im Einklang mit den geltenden anerkannten Standards der medizinischen Wissenschaft stehen. Somit wählt der Arzt auf Grund seines Fachwissens die wirksamste und sicherste Therapieform, die den angestrebten Behandlungserfolg am wahrscheinlichsten erzielt. Ausschlaggebend für seine Entscheidung ist der individuelle Nutzen für den Patienten. Prinzipiell gilt, dass falls es eine Wahlmöglichkeit zwischen einer zugelassenen und nicht zugelassenen Therapieform, deren Wirksamkeit und Sicherheit als annähernd gleichwertig belegt ist, gibt, die zugelassene Therapieform vorzuziehen ist (Bachinger und Plank 2008, S. 26).

Sofern eine zulassungsüberschreitende Anwendung vom Arzt vorgesehen wird, befindet er sich rechtlich in einer verhältnismäßig unsicheren Situation wieder.

3.3.2 Juristische Konsequenzen des verordnenden Arztes bei off-label Anwendung

Nachdem es in Österreich keine allgemein verbindliche Regelung des off-label-use gibt, ist es im Allgemeinen die Aufgabe des behandelnden Arztes zu entscheiden, welche therapeutische Maßnahmen er für angemessen und zielführend - gemessen an der vorliegenden patienten-individuellen Situation - befindet.

Grundsätzlich bedeutet eine off-label Therapie für den behandelnden Arzt eine individuelle „medizinisch indizierte Risikoabwägung“ (Thöni et al. 2008, S. 112). Dem gegenüber steht die

kollektive Risikoabwägung, welche im gesetzlich klar geregelten Rahmen der Arzneimittelzulassung von den zuständigen Behörden umgesetzt wird und bei einem positiven Nutzen-Risiko Verhältnis ein qualitativ geprüftes Arzneimittel für den Markt verfügbar macht. Bei einer off-label Verordnung übernimmt nun der behandelnde Arzt diese Rolle und wägt die Risiken und den Nutzen unter Einbeziehung seines medizinischen Wissens und seiner Einschätzung über den voraussichtlichen Erfolg der Behandlung individuell ab. Seine Entscheidung muss viele weitere Faktoren wie die Patientenhistorie, persönliche rechtliche Konsequenzen und wirtschaftliche Aspekte berücksichtigen. Dass diese Abwägung mit einem hohen Unsicherheitsgrad einhergeht und entsprechend anfechtbar ist, ist unbestreitbar.

3.3.2.1 Voraussetzungen für den Behandlungsvertrags zwischen Arzt und Patient

Als Grundlage einer medikamentösen Behandlung zwischen Arzt und Patient gilt ein vorab (mündlich) geschlossener Vertrag zwischen beiden Parteien, der Rechte und Pflichten für beide beinhaltet. Von Seiten des Arztes stehen insbesondere die Behandlung „lege artis“ und seine Aufklärungspflicht im Mittelpunkt (Thöni et al. 2008, S. 110). „Lege artis“ bedeutet die Verpflichtung des Arztes sein fachliches Know-How gemäß den Regeln der medizinischen Wissenschaften, gewissenhaft und ohne Unterschied der Person zum Wohle des Patienten einzusetzen (§ 49 Abs. 1 ÄrzteG). Des Weiteren beinhaltet eine Behandlung „lege artis“ auch die Verpflichtung zur beruflichen Fort- und Weiterbildung sowie die Einhaltung berufsspezifischer Verhaltensgebote und Sorgfaltspflichten. Der Maßstab für Sorgfalt und Fachkunde ist dabei nach dem jeweiligen Stand der medizinischen Erkenntnis zu bewerten (Thöni et al. 2008, S. 110).

Die Aufklärungspflicht des Arztes ist sowohl im Ärztegesetz (§ 51) als auch im Kranken- und Kuranstaltengesetz (§ 5a) verankert und dient dem Zweck, dem Patienten alle Informationen zu geben, die nötig sind, um „... das Wesen, die Bedeutung und Tragweite einer medizinischen Maßnahme zu erfassen.“ (Thöni et al. 2008, S. 111). Hier soll die Entscheidungsfreiheit und somit das Selbstbestimmungsrecht des Patienten über die Vornahme medizinischer Maßnahmen gewahrt werden, indem er möglichst umfassend über die möglichen Risiken der Therapie, die vorhandenen Alternativen und ihrer Zweckmäßigkeit im subjektiven Fall aufgeklärt wird. Im Rahmen einer off-label Therapie ergibt sich für den Arzt eine erhöhte Aufklärungspflicht (Bachinger und Plank 2008, S. 26). Diese umfasst nicht nur die Information, dass es sich um eine geplante zulassungsüberschreitende Therapie handelt, sondern auch die damit einhergehenden Nebenwirkungen, Risiken und Kosten. Speziell im Fall Bevacizumab sollte der Patient darüber aufgeklärt werden, dass die sonst übliche Produkthaftung des Arzneimittelherstellers hier ausgeschlossen ist, da dieser in der

Gebrauchsinformation ausdrücklich die intravitreale Anwendung zur Indikation AMD ablehnt (Produktinformation Avastin® EMA Webpage vom 16.12.2020, S.84/88).

Für den behandelnden Arzt ergeben sich bei dem off-label- use von Bevacizumab theoretisch sowohl strafrechtliche als auch zivilrechtliche Konsequenzen.

3.3.2.2 Strafrechtliche und zivilrechtliche Konsequenzen

Als strafrechtlicher Verstoß wäre eine Strafbarkeit wegen fahrlässiger Körperverletzung gemäß § 88 StGB oder sogar wegen fahrlässiger Tötung gemäß § 80 StGB denkbar (Thöni et al. 2008, S. 111; Müller 2008, S. 54). Dafür müsste ein Nachweis vorliegen, dass der Arzt seine Behandlung nicht „lege artis“ durchgeführt hat bzw. sein therapeutischer Ansatz gegen die aktuellen Regeln medizinischer Erkenntnisse verstößt. Ebenso würde ein Verstoß gegen die ärztliche Sorgfaltspflicht mit daraus resultierendem Eingriff in die körperliche Integrität des Patienten die oben angeführten Tatbestände rechtfertigen. Im Falle einer schwerwiegenden Nebenwirkung bei der off-label Therapie mit Bevacizumab, wie zum Beispiel einer Erblindung oder Todesfall auf Grund eines anaphylaktischen Schocks, muss sich der behandelnde Arzt schlimmstenfalls dafür strafrechtlich verantwortlich zeigen.

Weitere strafrechtliche Konsequenzen liegen vor, wenn der behandelnde Arzt seine Verpflichtung zur Aufklärung des Patienten über die geplante Therapie nicht oder nur mangelhaft umgesetzt hat. Die Einwilligung des Patienten kann nur rechtmäßig erfolgen, wenn er umfassend vorab informiert wurde. Trifft dies nachweislich nicht zu, steht der Tatbestand einer eigenmächtigen Heilbehandlung gemäß § 110 StGB für den Arzt im Raum (Thöni et al. 2008, S. 112).

Prinzipiell ist es besonders im Rahmen eines invasiven Eingriffes wie die IVOM üblich, den Patienten vorab schriftlich über alle Abläufe und Folgen aufzuklären und seine Einwilligung schriftlich einzuholen. Jedoch sollten auch Inhalte wie die zulassungsüberschreitende Anwendung von Bevacizumab und die sich daraus ergebenden Fragestellungen in der Aufklärung thematisiert werden. Fehlen diese, dann kann der behandelnde Arzt für die Folgen einer solchen lückenhaften Aufklärung juristisch belangt werden.

Eine off-label Anwendung kann für den behandelnden Arzt ein erhöhtes Haftungsrisiko bedeuten. Im Fall einer zulassungskonformen Arzneimitteltherapie haftet üblicherweise der Zulassungsinhaber bei einem Produktmangel gemäß Produkthaftungsgesetz und § 84 AMG (Bachinger et al. 2008, S. 22). Diese Haftung ist insoweit hinfällig, wenn das Arzneimittel nicht gemäß seinem in der SmPC

bestimmten Gebrauch angewendet wird. Wie schon erwähnt, weist der Zulassungsinhaber Roche in der Gebrauchsinformation von Avastin® gezielt darauf hin, dass sein Produkt nicht für die intravitreale Injektion zur Behandlung der AMD entwickelt wurde. Damit werden jedwede Produkt haftungsansprüche an den Zulassungsinhaber hinfällig (Produktinformation Avastin® EMA Webpage vom 16.12.2020, S.84/88).

Haftbar gemacht werden könnte der behandelnde Arzt, falls ihm Sorgfaltswidrigkeiten im Sinne von Behandlungs- oder Aufklärungsfehler angelastet werden. Als Behandlungsfehler gilt auch hier ein Verstoß gegen die anerkannten Regeln der medizinischen Wissenschaft (Thöni et al. 2008, S. 112). Kommt es zu einem Schaden des Patienten, muss der Arzt sich rechtfertigen, warum er dem off-label Produkt dem Vorzug gegeben hat, wenn ein zugelassenes gleichwertiges Präparat verfügbar war (Bachinger und Plank 2008, S. 22).

3.3.2.3 Juristische Konsequenzen im zeitlichen Verlauf der off-label Anwendung von Bevacizumab in Österreich

Betrachtet man das Risiko juristischer Konsequenzen für den Verordner im zeitlichen Verlauf seit der Zulassung von Bevacizumab, ergibt sich ein uneinheitliches Bild. Lediglich im Zeitraum ab der Zulassung von Bevacizumab 2005 bis ca. 2006/2007, als die erste für die Behandlung der AMD zugelassene Anti-VEGF-Therapie verfügbar war, befand der verordnende Arzt sich auf einem juristisch weitestgehend unanfechtbaren Standpunkt. Zu diesem Zeitpunkt gab es keine alternative und gleichermaßen therapeutisch aussichtsreiche Behandlungsstrategie nach dem Stand der Wissenschaft für diese Erkrankung. Hier ist die off-label-Anwendung von Bevacizumab im Sinne des „Therapienotstands“ (Müller 2011, S. 51) mangels zugelassener Alternativtherapie durchaus legitim.

Ab der Zulassung der ersten Anti-VEGF-Therapeutika mit dem Indikationsgebiet AMD (2006: Pegaptanib; 2007: Ranibizumab) ist der off-label use Bevacizumabs in einem juristisch sehr unsicheren Rahmen von Seiten des Verordnenden zu sehen. Alle dargestellten strafrechtlichen sowie zivilrechtlichen Schadensansprüche könnten dem Arzt zur Last gelegt werden. In diesem Zeitraum gab es keine ausreichende wissenschaftlich erwiesene Evidenz für die Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab zur Behandlung der AMD. Damit wäre die Voraussetzung einer Behandlung „lege artis“ nicht erfüllt. Mangels zuverlässiger Informationen zum Stand der medizinischen Wissenschaft konnte der Arzt in dieser Phase auch seiner Aufklärungspflicht nicht in einer rechtlich angemessenen Form nachkommen, da die Tragweite der Behandlung mit dem off-label Produkt gar nicht

vorhersehbar war. Zudem gab es Alternativen, deren sichere und wirksame Anwendung EU-weit durch den Zulassungsprozess legitimiert wurden.

Dem gegenüber steht die Stellungnahme der Netzhautkommission der ÖOG zur transskleralen Applikation von Wachstumshemmern im Jahr 2009. Hierin wird erklärt, dass die Zulassung eines Medikaments die Abgabe und nicht die Anwendung am Patienten betreffe (AMG § 7 Abs. 1). Demnach könne jeder Arzt zugelassene Arzneyspezialitäten auch außerhalb ihrer zugelassenen Indikation anwenden und von einer Apotheke gegebenenfalls herstellen lassen (AMG § 7 Abs. 3), wenn dadurch ein größtmöglicher Therapieerfolg gewährleistet wird. Daher lautet die Empfehlung der Netzhautkommission im Jahr 2009, von den verfügbaren Therapieoptionen diejenige auszuwählen, welche eine Verschlechterung verhindert und das Sehvermögen weitestmöglich verbessert. Letztendlich wird die Verantwortung für diese schwierige Entscheidung dem behandelnden Arzt übertragen (Stellungnahme der Netzhautkommission der ÖOG zur transskleralen Applikation von Wachstumshemmern 2009). Die Tragweite dieser Verantwortung resultiert wiederum in den möglichen juristischen Konsequenzen für den behandelnden Arzt.

Etwas optimistischer wenn auch juristisch weiterhin umstritten, würde ich die rechtliche Situation des off-label Gebrauchs von Bevacizumab ab dem Vorliegen weltweit anerkannter Head-to-Head Studienergebnisse aus CATT, IVAN und MANTA Ende 2012 einschätzen. Die nun vorliegende wissenschaftliche Evidenz legitimiert den off-label Einsatz dahingehend, dass Bevacizumab zumindest den zugelassenen Alternativen hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit nicht unterlegen ist. Viele ophthalmologische Leitlinien in anderen Ländern, wie zum Beispiel in Deutschland, führen Bevacizumab mit diesem Hinweis als in Frage kommendes Therapeutikum der AMD an. In der österreichischen Leitlinie zur Behandlung der feuchten Makuladegeneration von 2011 werden die beiden Anti-VEGF-Therapeutika Ranibizumab und Bevacizumab als Behandlungsmöglichkeiten angegeben, mit einem Verweis auf die Stellungnahme der Netzhautkommission von 2009 was die problematische off-label Anwendung von Bevacizumab angeht.

In einer 2. Stellungnahme der Netzhautkommission zum gleichen Thema von 2013 beklagt diese, dass aus Kostengründen in vielen Bundesländern Österreichs lediglich das einzig nicht zugelassene Medikament zur Verfügung stünde und fordert die Kostenträger auf, den Wechsel auf andere Anti-VEGF-Therapeutika zu ermöglichen, unabhängig von deren Kosten. Zusammenfassend wird in der Stellungnahme bemängelt, dass mangels notwendiger Infrastruktur und erforderlicher Kostendeckung die IVOM in Österreich zur Behandlung der AMD eine zu geringe Effizienz aufweise. Die behandelnden Ärzte hätten damit nicht die Möglichkeit, jedem Patienten die individuell

erforderliche und bestmögliche Therapie anzubieten (2. Stellungnahme der Netzhautkommission der ÖOG zur transskleralen Anwendung von Wachstumshemmern 2013).

Insgesamt zeigt sich, dass die problematische off-label Anwendung von Bevacizumab zur Behandlung der AMD in vielerlei Hinsicht zu Lasten der Ärzteschaft ausgetragen wird. Aus ökonomischen Gründen besteht für viele Ophthalmologen in den Krankenanstalten (in welchen zu 90% eine IVOM durchgeführt wird) gar nicht erst die Wahl zwischen verschiedenen zugelassenen Arzneimitteln. Zusätzlich sehen sie sich einer Reihe von rechtlichen Konsequenzen ausgesetzt, wenn sie die zwar als wirksam und sicher belegte aber zulassungsüberschreitende Therapie mit Bevacizumab anwenden. Gleichzeitig besteht der Anspruch, im Sinne des Patientenwohls zu handeln und eine Visusverschlechterung zu vermeiden. In der Summe ergibt sich damit eine verfahrenere Situation für alle Beteiligten.

3.3.3 Konsequenzen für den Patienten

Im Jahr 2014 ist die IVOM in Österreich der häufigste operative Eingriff mit 55.000 Injektionen pro Jahr (Kieselbach 2016, S. 107). Laut Schätzungen von Stolba et al. muss bereits 2016 die 100.000-er Grenze in Österreich überschritten worden sein, wenn man mit einer jährlichen 15-20% Steigerung rechnet (2017, S. 207). Die Kostenerstattung durch die Sozialversicherungsträger erfolgt ausschließlich in Klinikambulanzen, was deren Kapazitäten, organisatorische und personelle Auslastung stark einschränkt. Daher ist es nicht verwunderlich, wenn mehrere Untersuchungen und Studien in Österreich darauf hinweisen, dass die Versorgung der Patienten nicht ausreichend ist, um deren Sehvermögen zu erhalten.

Bereits 2013 kritisiert die Netzhautkommission der ÖOG in einer Stellungnahme zur transskleralen Anwendung von Wachstumshemmern, dass die IVOM in Österreich mit zu geringer Effizienz erfolge. Gründe dafür sähe die Kommission im Fehlen erforderlicher Infrastrukturen sowie mangels der notwendigen Kostenabdeckung (2. Stellungnahme der Netzhautkommission der ÖOG zur transskleralen Anwendung von Wachstumshemmern 2013).

Eine retrospektive Evaluierung von 31.768 mittels IVOM behandelten Augen im Jahr 2013 von Kieselbach et al. zeigt, dass im Schnitt in Österreich 3,3 IVOMs pro Auge in 12 Monaten erfolgten. Davon erfolgten 67% der Injektionen zur Behandlung der AMD. Um eine Visusverschlechterung zu vermeiden, sollten gemäß Studienergebnisse durchschnittlich nicht weniger als 5 IVOMs pro Jahr über einen Zeitraum von 3 Jahren verabreicht werden, unabhängig vom injizierten Anti-VEGF

Therapeutikum. Die Korrelation ist eindeutig: Mit abnehmender Anzahl Injektionen kommt es auch zu einer Abnahme des Sehvermögens. Lediglich in ca. einem Drittel der Fälle wurden demnach die Patienten mit AMD ausreichend behandelt um eine Erhaltung der Sehleistung zu gewährleisten. Kieselbach et al. appellieren daher dringend an das Bundesministerium für Gesundheit, den Hauptverband der Sozialversicherungen und die Privatversicherungen, und fordern eine Verbesserung der organisatorischen und budgetären Situation der Augenabteilungen, sowie die Ausweitung der IVOM in den extramuralen Bereich (Kieselbach et al. 2016, S. 109).

Vergleichbare Schlussfolgerungen ziehen Wiesinger et al. im Rahmen einer prospektiven Datenerhebung in der Augenabteilung der Barmherzigen Brüder in Linz (2017). Ihre vom November 2012 bis August 2014 laufende Studie an 1492 Augen untersuchte die anti-VEGF Therapie im Klinikalltag. Insgesamt wurden 6.054 IVOMs ausgewertet. Aus Kostengründen wurde in 72,6% der Fälle Bevacizumab und 27,2% Aflibercept injiziert. Insgesamt kommen Wiesinger et al. zu dem Schluss, dass sich eine leitlinienkonforme Behandlung des „Makulaödems“ in Österreich problematisch gestaltet. Die Verwendung ausschließlich zugelassener anti-VEGF Therapeutika würde das Kostenbudget der Krankenanstalten sprengen, daher erfolge die IVOM vorwiegend mit off-label-Präparaten. Die von den Leitlinien geforderte 4-wöchige Kontrolle mittels OCT-Untersuchung sei in der Praxis auf Grund der „Patientenflut“ kaum bewältigbar und müsse ambulant durchgeführt werden. Zur Erreichung einer Visusstabilisierung und angesichts demographisch bedingt steigender Patientenzahlen müssten zusätzliche Ressourcen geschaffen werden um langfristig gesehen eine leitlinienkonforme Behandlung abzusichern (Wiesinger et al. 2017, S. 644-645).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Diagnose einer AMD für den Patienten nicht nur per se eine Hiobsbotschaft ist, sondern ihn langfristig mit Schwierigkeiten konfrontiert. Für den Visuserhalt sind regelmäßige intravitreale Behandlungen mit anti-VEGF Therapeutika sowie Nachsorgeuntersuchungen erforderlich, die dem Patienten sowohl logistisch als auch zeitlich einiges abverlangen. Eine optimale leitliniengerechte Therapie scheint aktuell in Österreich mangels Ressourcen und aus Kostengründen nur unzureichend umgesetzt werden zu können. Die Debatte um den Einsatz von off-label-Präparaten wirkt dabei fast schon nebensächlich, wenn erforderliche Infrastrukturen fehlen, die der wachsenden Zahl betroffener Patienten gerecht werden können.

4 Diskussion

Die zulassungsüberschreitende Anwendung von Bevacizumab ist eine viel diskutierte und komplexe Thematik, die seit Jahren die Gemüter erregt. Nachdem es von regulatorischer Seite aus keine konkreten Vorgaben zum Umgang mit der off-label Anwendung von Bevacizumab in Österreich gibt, bleibt die Hauptverantwortung bei den verordnenden Ärzten, die sich damit in eine juristische und ethische Zwickmühle begeben. Auf der einen Seite sehen sie sich bei einer off-label Verordnung mit den schlimmstenfalls drohenden juristischen Konsequenzen wie zivil- und strafrechtlichen Maßnahmen konfrontiert. Auf der anderen Seite steht die leitliniengerechte Therapie, die aus budgetären Gründen nicht für alle AMD Patienten verfügbar ist. Gleichzeitig besteht der Anspruch, das Wohl des Patienten als oberste Handlungsmaxime zu sehen. Es ist sehr schwierig bei einer solchen Entscheidung, eine für alle Beteiligten geeignete Kompromisslösung zu finden.

Eine naheliegende Lösung des Problems wäre, wenn der Zulassungsinhabers Roche eine Zulassungserweiterung für die Indikation AMD für sein Präparat Avastin® in die Wege leiten würde. Dass dies keinesfalls in seiner Absicht liegt, hat Roche mehrfach bewiesen. Laut Unternehmenssprechern gehöre der Bereich der Ophthalmologie nicht zu den Forschungsschwerpunkten (Korzilius 2007, S. 2772). Ob die Tatsache, dass Novartis, der Inhaber des zugelassenen Konkurrenzproduktes Lucentis®, ein Drittel der stimmberechtigten Aktien von Roche hält, dabei eine Rolle spielt, sei dahingestellt. Beide Unternehmen jedenfalls haben im Laufe dieses off-label Disputes mehrfache Geldstrafen und rechtliche Verstöße in Kauf genommen. Zuletzt wurden beide Firmen 2018 mit einer Geldbuße von jeweils über 90 Millionen Euro vom EuGH belangt. Ihnen wurde „bezweckte“ Wettbewerbsbeschränkungen und unzulässige Absprachen vorgeworfen, da sie irreführende Informationen über die Nebenwirkungen von Avastin verbreitet haben, mit dem Ziel Lucentis als besseres Arzneimittel darzustellen und damit das Ordnungsverhalten der Ärzte zu beeinflussen (Sucker-Sket 2018). Ein Schritt in die Richtung einer Lösung der off-label-Problematik ist jedenfalls von Seiten der Herstellerfirmen nicht zu erwarten.

Ein denkbarer Lösungsansatz wäre, gesetzliche Strukturen zu schaffen, die einen off-label use in Österreich regulieren. Betrachtet man die europäischen Mitgliedsstaaten, so gibt es unterschiedliche Ansätze wie hier mit dem Thema umgegangen wird.

Frankreich beispielsweise erließ 2012 ein Gesetz zur Regelung der Arzneimittelanwendungen außerhalb ihres Zulassungsstatus. Unter festgelegten Bedingungen kann die französische

Gesundheitsbehörde ANSM für in Frankreich zugelassene Arzneimittel nach vorhergehender Nutzen-Risiko-Abwägung eine temporär gültige off-label Anwendungsempfehlung abgeben. Die Hauptintention der sogenannten „Recommandations Temporaires d'Utilisation“ (RTU) liegt darin, die Sicherheit der off-label-Anwendung für Patienten zu erhöhen, neue Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln zu erlangen und den Zulassungsinhabern einen Anreiz für eine denkbare Zulassungserweiterung zu geben. Dabei wird auch auf die Kooperation der pharmazeutischen Unternehmer gesetzt. (Weda et al. 2017 S. 62-63).

In Deutschland hat das Bundesministerium für Gesundheit seit 2002 ein off-label Expertengremium ins Leben gerufen, das am BfArM angesiedelt ist. Der Expertengruppe werden Arzneimittel zur Bewertung über ihre Eignung zu einem off-label-use vorgelegt. Insgesamt sollen damit Voraussetzungen geschaffen werden, um Patienten frühzeitig innovative Arzneimitteltherapien entsprechend dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Verfügung stellen zu können. Auch die Kostenübernahme für off-label angewandte Arzneimittel ist abhängig von der positiven Beurteilung des Expertengremiums und dem Vorliegen wissenschaftlicher Belege (Webpage BfArM, Expertengruppe off-label).

Ob derartige Ansätze für ein kleines Land wie Österreich umsetzbar sind, bleibt offen. Grundsätzlich würde es zur Lösung der off-label Problematik Bevacizumabs in Österreich beitragen, wenn die bereits bestehenden Strukturen hinterfragt und adaptiert werden könnten. Bereits 2011 forderten die österreichischen Augenchirurgen eine Verlagerung der intravitrealen Anti-VEGF-Therapien in den niedergelassenen Bereich und die Kostenübernahme der betreffenden Medikamente und OCT-Untersuchungen durch den Hauptverband. Die intravitreale operative Medikamenteneingabe wird bis zum aktuellen Zeitpunkt in Österreich ausschließlich in den Augenabteilungen der Krankenhäuser mittels einem vom verwendeten Arzneimittel unabhängigen Budget (267€ gemäß Wiesinger et al. 2017, S. 645) erstattet. Eine IVOM im niedergelassenen Bereich ist lediglich Privatpatienten möglich, wobei eine Kostenübernahme durch die Privatversicherungen meist nur dann stattfindet, wenn der Versicherte eine ambulante Behandlung vertraglich festgelegt hat. Sämtliche Anti-VEGF Therapeutika sind nicht im Erstattungskodex des Dachverbandes der Sozialversicherungsträger (EKO) enthalten und werden nicht von den Krankenkassen bezahlt. Dies wird vom Hauptverband damit begründet, dass die IVOM eine Leistung sei, die ausschließlich im Krankenhaussetting erbracht werden könne. Die Aufnahme der Anti-VEGF Therapeutika in den EKO und die damit geschaffene Möglichkeit, IVOMs im niedergelassenen Bereich durchzuführen, würde

nicht nur die Krankenanstalten bedeutend entlasten, sondern auch eine optimalere Versorgung der betroffenen Patienten und Verbesserung ihrer Lebensqualität zur Folge haben (Smolek, 2011).

Zweifellos würde sich damit auch die Problematik der off-label Anwendung von Bevacizumab relativieren. Allerdings sind scheinbar die Anti-VEGF Therapeutika zur Behandlung der feuchten AMD für den Hauptverband zwar medizinisch aber nicht nach gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten vertretbar. Schon mehrfach hat sich der Zulassungsinhaber Novartis um die Aufnahme von Ranibizumab (Lucentis®) in den gelben Bereich des Erstattungskodex bemüht, jedoch ohne Erfolg. Zuletzt wurde 2013 Novartis' Beschwerde gegen die Nichtaufnahme vom Hauptverband in weiterer Instanz vom Verfassungsgerichtshof abgelehnt, mit der Begründung, dass:

„... die Kosten einer vergleichbaren tagesklinischen Behandlung in einer Krankenanstalt deutlich geringer sind als jene Behandlungskosten, die im niedergelassenen Bereich entstehen würden.“ (Entscheidung des Verfassungsgerichtshofes vom 29.06.2013 zur Geschäftszahl B287/2012).

Letztendlich scheint die Wirtschaftlichkeit der Anti-VEGF Therapeutika der entscheidende Schlüsselfaktor zu sein, der weitere Schritte in Richtung einer Veränderung bestehender Strukturen behindert. Zusätzlich stellt sich die Frage, inwieweit dem Bedarf die off-label-Problematik zu regulieren, ein Stellenwert beigemessen wird. Nachdem sowohl die Netzhautkommission der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft (2013) als auch diverse Untersuchungen von Kieselbach et al. (2016) und Wiesinger et al. (2017) die geringe Effizienz der Anti-VEGF Therapie, die mangelnde Infrastruktur und fehlenden Ressourcen in Österreich beklagen, ist eine baldige Neugestaltung der gegenwärtigen Strukturen, obwohl sie augenscheinlich dringend notwendig wäre, als eher unwahrscheinlich einzustufen.

5 Zusammenfassung/Abstract

Die off-label Anwendung von Arzneimitteln ist in der medizinischen Praxis allgegenwärtig. Man versteht darunter die, von den in der Fachinformation dargelegten und im Zulassungsprozess genehmigten Parametern, abweichende Verordnung und Anwendung von Arzneimitteln. Ein prominentes Beispiel dafür stellt der monoklonale Antikörper Bevacizumab (Avastin®) dar.

Bevacizumab ist ein in der EU seit 2005 für diverse Krebserkrankungen zugelassenes Anti-VEGF Therapeutikum zur intravenösen Verabreichung, wird aber seit seiner Markteinführung in der Augenheilkunde zur Behandlung der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration, off-label angewendet. Dabei wird eine geringe Menge Bevacizumab per intravitrealer operativer Medikamenteneingabe (IVOM) direkt in den Glaskörper des zu behandelnden Auges injiziert. Dieser zulassungsüberschreitende Einsatz wird kontrovers diskutiert und wirft eine Reihe von Problempunkten auf, vor allem seit es zugelassene, jedoch teurere Alternativen zur Behandlung der feuchten AMD gibt.

Hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit zeigen mehrere Head-to-Head Studien, dass Bevacizumab zur Behandlung der feuchten AMD der zugelassenen Alternative Ranibizumab nicht unterlegen ist. Viele Leitlinien zur Behandlung der feuchten AMD führen daher Bevacizumab als off-label Therapie an. Der große preisliche Unterschied zwischen Bevacizumab und den zugelassenen Therapieoptionen begünstigt eine off-label Anwendung aus ökonomischen Gründen. Erschwerend kommt hinzu, dass in Österreich die Behandlung der AMD ausschließlich im klinischen Bereich erstattet wird und zugelassene Arzneimittel das festgelegte Budget übersteigen. Da die off-label Anwendung von Arzneimitteln in Österreich nicht gesetzlich geregelt ist, liegt es im Verantwortungsbereich des behandelnden Arztes, eine geeignete Therapieoption auszuwählen. Fällt die Entscheidung für eine off-label Anwendung mit Bevacizumab, kann das eine Reihe juristischer und haftungsrechtlicher Konsequenzen für den behandelnden Arzt nach sich ziehen, vor allem wenn er seiner erhöhten Aufklärungs- und Sorgfaltspflicht nicht nachkommt. Für die wachsende Anzahl betroffener Patienten bedeutet die derzeitige Situation logistischer und finanzieller Beschränkungen, dass sie schlimmstenfalls nicht die erforderliche Therapie erhalten, um ein Fortschreiten der AMD zu verhindern. Nach derzeitigem Stand sind keine Strukturen erkennbar, die einen baldigen Ausweg von der off-label Thematik Bevacizumabs zur Behandlung der AMD ermöglichen.

Abstract

Off-label use of pharmaceutical products is a common issue in medical routine practice. This represents the concept, that prescription and use of drugs differ from the parameters set out in the product information and the admission process. A prominent example of this is the monoclonal antibody bevacizumab (Avastin®).

Bevacizumab is an anti-VEGF therapeutic agent for intravenous administration approved for various cancers in the EU since 2005. Nevertheless, it has been used off-label in ophthalmology for the treatment of wet age-related macular degeneration since its market launch. In that use case, a small amount of bevacizumab is injected directly into the vitreous humor of the eye to be treated via intravitreal drug administration (IVOM). This non-approved use is controversially discussed and raises several problematic points, especially since the availability of approved, but more expensive alternatives for the treatment of wet AMD.

In terms of efficacy and safety, several head-to-head studies show that bevacizumab, used for the treatment of wet AMD, is not inferior to the approved alternative ranibizumab. Many guidelines for the treatment of wet AMD therefore list bevacizumab as an off-label therapy. The large price difference between bevacizumab and the approved therapy options favors off-label use for economic reasons. As an additional aggravating factor in Austria, the treatment of AMD is only reimbursed when taking place in the clinical setting and approved drugs exceed the target budget. Since off-label use is not regulated by law in Austria, it lies within the responsibility of the attending physician to select a suitable therapy option. If the decision is made in favor of off-label use, this can lead to legal and liability-related consequences for the attending physician, especially if he does not comply with his increased duty of information and due diligence. For the growing number of affected patients, the current situation of logistical and financial restraints means that, in a worst case scenario, they will not receive the required therapy to slow down the progression of AMD. At present, there is no solution shortly available for the ongoing off-label use of Bevacizumab for the treatment of AMD.

6 Abkürzungsverzeichnis

ÄrzteG	Ärztegesetz (Österreich)
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
AMG	Arzneimittelgesetz (Österreich)
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (französische Behörde für Arzneimittelsicherheit)
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (Österreich)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Deutschland)
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands
DOG	Deutsche ophthalmologische Gesellschaft
EKO	Erstattungskodex (Österreich)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EuGH	Gerichtshof der Europäischen Union
Fab Fragment	Fragment antigen binding (engl.): das Antigen bindende Fragment eines Antikörpers
Fc Fragment	Fragment cystallisable (engl.): Antikörperfragment, das mit den Fc-Rezeptoren interagiert
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe
nAMD	Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration
ÖOG	Österreichische Ophthalmologische Gesellschaft
PIGF	Placental Growth Factor
PDT	Photodynamische Therapie
RG	Retinologische Gesellschaft (Deutschland)
RIS	Rechtsinformationssystem des Bundes (Österreich)
RPE	Retinales Pigmentepithel
RTU	Recommandations Temporaires d'Utilisation (Zeitliche begrenzte Gebrauchsempfehlungen für off-label genutzte Arzneimittel in Frankreich)
scFv	Single chain variable fragment (engl.)
SmPC	Summary of product characteristics (entspricht der Fachinformation eines Arzneimittels)
StGB	Strafgesetzbuch (Österreich)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (deutsch: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

7 Quellenverzeichnis

7.1 Literaturverzeichnis

Bachinger G, Plank M-L. „Off-Label-Use“ von Arzneimitteln. Medizinischer Alltag und juristische Konsequenzen wie Haftung und Kostenerstattung. Recht der Medizin 2008. Heft 1, Seiten 21-27.

Baumgärtel C. AMD-Update. Österreichische Apotheker-Zeitung 2010. Heft 7, Seiten 388-390.

Bro T, Derebecka M, Jørstad Ø, Grzybowski A. Off-label use of bevacizumab for wet age-related macular degeneration in Europe. Graefe`s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2020. Heft 258, Seiten 503-511.

Bruhn C. Schleichender Verlust - Pathogenese und leitliniengerechte Behandlung der AMD. Deutsche Apotheker Zeitung 2017. Heft 6, Seiten 42-47. Verfügbar unter <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2017/daz-6-2017/schwerpunkt-altersabhaengige-makuladegeneration> (zuletzt abgerufen am 29.12.2020).

Herrmann P, Holz F, Charbel Issa P. Ätiologie und Pathogenese der altersabhängigen Makuladegeneration. Der Ophthalmologe 2013. Heft 110, Seiten 377-389.

Janzen R, Ludwig W, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin. Off-Label-Therapie: aktuelle Probleme aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Zeitschrift für Rheumatologie 2012. Heft 71, Seiten 108-118.

Kieselbach G. Empfehlungen der Netzhautkommission der ÖOG zur Durchführung einer IVOM (intravitreale operative Medikamentenapplikation) 2017. Spektrum der Augenheilkunde 2018. Heft 32, Seiten 242-243.

Kieselbach G, Vavrovsky A, Hochreiter R. IVOM in Österreich 2013 – Eine Auswertung anhand realer Patientenzahlen. Spektrum Augenheilkunde 2016. Heft 30, Seiten 106-110.

Kirchhof B, Lehmacher W, Thomas S. Bevacizumab versus Ranibizumab: Ist off-label use geboten? Deutsches Ärzteblatt 2013. Heft 110, Seiten 708-713.

Korzilius H. Off label Use in der Augenheilkunde: Streit auf dem Rücken von Patienten und Ärzten. Deutsches Ärzteblatt 2007. Jg 104, Heft 41, Seite 2772.

Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. British Journal of Ophthalmology 2013. Heft 97, Seiten 266-271.

Martin D, et al. (CATT Research Group): Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. New England Journal of Medicine 2011. Heft 364, Seiten 1897-1908.

Michels S, Becker M, Wachtlin J, Binder S. The intravitreal injection: Variations in regulations, cost and reimbursement in Europe. Spektrum der Augenheilkunde 2012. Heft 26, Seiten 2-6.

Michels S, Prager F, Geitzenauer W, et al. Systemisches und intravitreales Bevacizumab (Avastin®) bei neovaskulärer altersbezogener Makuladegeneration. Spektrum der Augenheilkunde 2007. Heft 21, Seiten 154-159.

Müller B. „Off-Label-Use“ von Arzneimitteln zwischen medizinischer Notwendigkeit und ökonomischer Zweckmäßigkeit. Recht der Medizin 2011. Heft 2, Seiten 49-54.

Moja L, Lucenteforte E, Kwag K, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. The Cochrane database of systematic reviews 2014 (9): Cd011230.

Ofner H. Kostenübernahme für „off label use“. Zeitschrift für Europarecht, Internationales Privatrecht und Rechtsvergleichung 2018. Heft 6, Seite 241.

Schmetterer L, Garhöfer G. Pharmakologische Basis der Anti-VEGF Therapie. Spektrum der Augenheilkunde 2012. Heft 4, Seiten 185-196.

Smolek I, Die österreichischen Augenchirurgen fordern Finanzierung von OCT-Untersuchungen und intravitrealen Anti-VEGF-Therapien im niedergelassenen Bereich zu verlagern. Spektrum der Augenheilkunde 2011. Heft 25, Seiten 61-62.

Stolba U, Ansari-Shahrezaei S, Hagen S, et al. Neovascular age-related macular degeneration in Austria. Spektrum der Augenheilkunde 2017. Heft 31, Seiten 206-211.

Stur M. Leitlinien zur Behandlung der feuchten Makuladegeneration. Spektrum der Augenheilkunde 2011. Heft 25, Seiten 51-55.

Stur M für die Netzhautkommission. Stellungnahme der Netzhautkommission der ÖOG zur transskleralen Applikation von Wachstumshemmern. Spektrum der Augenheilkunde 2009. Heft 23, Seiten 293-294.

Stur M für die Netzhautkommission. 2. Stellungnahme der Netzhautkommission der ÖOG zur transskleralen Applikation von Wachstumshemmern. Spektrum der Augenheilkunde 2013. Heft 27, Seiten 216-217.

Sucker-Sket K. EUGH Urteil: Roche und Novartis dürfen nicht schlecht über Avastin reden. DAZ.online 2018. Verfügbar unter <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/01/24/bezweckte-wettbewerbsbeschraenkung-ist-keine-nebenabrede/chapter:1> (zuletzt abgerufen am 29.12.2020).

Thöni M, Stühlinger V, Staudinger R. Rechtliche Rahmenbedingungen zum Off-Label-Use in Österreich. Recht der Medizin 2008. Heft 4, Seiten 109-114.

Vécsei-Marlovits P, Binder S, Stur M. Wirksamkeit und Sicherheit der transskleralen Anti-VEGF-Eingabe. Spektrum der Augenheilkunde 2009. Heft 23, Seiten 249-255.

Weda M, Hoebert J, Vervloet M, et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. European Commission. 2017. Verfügbar unter https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf (zuletzt abgerufen am 29.12.2020).

Wiesinger K, Reinelt P, Ennemoser A, Edelmayr M, Schönherr U. Was bringt die Anti-VEGF-Therapie im Klinikalltag? Ophthalmologe 2017. Heft 114, Seiten 639-645.

Wild C. Avastin® bei Altersbedingter Makuladegeneration. Rapid Assessment Nr. 002. 2007 Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

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

Graue Literatur

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Informationen zu neuen Arzneimitteln - Eylea®. Verfügbar unter <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201302-Eylea.pdf> (zuletzt abgerufen am 23.01.2021).

Avastin® Fachinformation. Verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_de.pdf (zuletzt abgerufen am 29.12.2020).

BASG Arzneispezialitätenregister. Verfügbar unter https://aspregrister.basg.gv.at/aspregrister/faces/aspregrister.jspx?_afLoop=1820929048014691&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=c7hqn04k4_4 (zuletzt abgerufen am 31.12.2020).

Beovu® Fachinformation. Verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_de.pdf (zuletzt abgerufen am 29.12.2020).

Bundesministerium für Gesundheit. Anfragebeantwortung zu „Therapie der feuchten Altersbedingten Makuladegeneration (AMD)“ 7087/AB XXIV. GP vom 17. Februar 2011. Seiten 1-4. Verfügbar unter https://www.parlament.gv.at/PAKT/VHG/XXIV/AB/AB_07087/index.shtml (zuletzt abgerufen am 29.12.2020).

EMA Medicines Search. Verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (zuletzt abgerufen am 31.12.2020).

Eylea® Fachinformation. Verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_de.pdf (zuletzt abgerufen am 29.12.2020).

Expertengruppe Off-Label des BfArM. Verfügbar unter https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zugelassene_Arzneimittel/Expertengruppen_OffLabel/AllgemeineInformationen/_node.html (zuletzt abgerufen am 29.12.2020).

IQWiG – Berichte – Nr. 930. Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter https://www.iqwig.de/download/a20-23_brolucizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?rev=117386 (zuletzt abgerufen am 23.01.2021).

Leitlinie Nr. 21 Altersabhängige Makuladegeneration AMD. Herausgeber Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. Stand 30. Oktober 2015. Verfügbar unter <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr-21-Altersabh%C3%A4ngige-Makuladegeneration-AMD-Stand-30-10-2015.pdf> (zuletzt abgerufen am 29.12.2020).

Lucentis® Fachinformation. Verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_de.pdf (zuletzt abgerufen am 29.12.2020).

Nutzenbewertung zum Wirkstoff "Brolucizumab" des G-BA. Modul 1. Stand 09.03.2020. Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3593/2020-03-09_Modul1_Brolucizumab.pdf (zuletzt abgerufen am 29.12.2020).

Pharmazeutische Zeitung Arzneistoffsuche. Verfügbar unter https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/arzneistoff-wirkstoff/a_z/B/ (zuletzt abgerufen am 31.12.2020).

Rechtsinformationssystem des Bundes (Österreich). Verfügbar unter <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011138> (zuletzt abgerufen am 29.12.2020).

Roche Pharma (Schweiz) AG Geschäftsbericht 2019. Verfügbar unter <https://www.roche.com/de/media/releases/med-cor-2020-01-30.htm> (zuletzt abgerufen am 29.12.2020).

Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. Die Anti-VEGF Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. Stand November 2014. Verfügbar unter http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie_bei_der_neovask_Therapeut_Strategie.pdf (zuletzt abgerufen am 29.12.2020).

Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stand November 2020. https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Anti-VEGF-Therapie-bei-der-neovaskul%C3%A4ren-altersabh%C3%A4ngigen-Makuladegeneration_02_20-1.pdf (zuletzt abgerufen am 29.12.2020).

Verfassungsgerichtshof Österreich, Entscheidung vom 29.06.2013 zur Geschäftszahl B287/2012. Verfügbar unter https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/Vfgh/JFT_20130629_12B00287_00/JFT_20130629_12B00287_00.html (zuletzt abgerufen am 23.01.2021).

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1: Schematischer Aufbau des Auges mit Veranschaulichung der beteiligten Strukturen am Krankheitsgeschehen der AMD

Quelle: Bruhn C. Schleichender Verlust - Pathogenese und leitliniengerechte Behandlung der AMD. Deutsche Apotheker Zeitung 2017. Heft 6, Seite 42. 15

Abbildung 2: Schematische Darstellung der subretinalen Neovaskularisation bei AMD.

Quelle: Grehn. Augenheilkunde 2012. Seite 256, Springer Verlag. 17

Abbildung 3: Schematische Darstellung der intravitrealen Medikamentenapplikation.

Quelle: <https://www.amd-netz.de/makuladegeneration/behandlung-und-therapie/ivom> 19

Abbildung 4: Schematische Darstellung der Herstellung von Bevacizumab und Ranibizumab

Quelle: Meyer CH and Holz FG. Preclinical aspects of anti-VEGF agents for the treatment of wet AMD: ranibizumab and bevacizumab. Eye (Lond) 2011. Seite 663. 24

Abbildung 5: Schematische Darstellung der Strukturen von Ranibizumab, Bevacizumab und Aflibercept

Quelle: Platania et al. Molecular features of interaction between VEGFA and anti-angiogenic drugs used in retinal diseases: a computational approach. Front. Pharmacol. 2015. Seite 250. 26

Abbildung 6: Vergleichende schematische Darstellung Bevacizumab – Ranibizumab – Brolucizumab

Quelle: Nguyen et al. Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 2020. Seite 968. 27

Tabellen

Tabelle 1: Head-to-Head Studien Avastin vs Lucentis angepasst aus Wild C. Avastin® bei

Altersbedingter Makuladegeneration. Rapid Assessment Nr. 05. 2012 Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment. Seite 6. 31

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

Quelle: Wild C. Avastin® bei Altersbedingter Makuladegeneration. Rapid Assessment Nr. 05. 2012 Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment. nach Wild C. Avastin® bei Altersbedingter Makuladegeneration. Rapid Assessment 2012. Seite 12. 34

Tabelle 3: Kosten Anti-VEGF Therapeutika zur Behandlung der AMD nach Wild C. Avastin® bei

Altersbedingter Makuladegeneration. Rapid Assessment 2007. Seite 14. 37