

Dr. med. Torsten Kühn MBA

Ranibizumab oder Bevacizumab? Wie viel Evidenz benötigt die Augenheilkunde?

Seit Januar 2011 ist Ranibizumab für die Behandlung des Visusverlusts als Folge eines diabetischen Makulaödems zugelassen. Aflibercept (VEGF Trap-Eye, Eylea®) benötigte im direkten Vergleich zu Ranibizumab rund 42% weniger Injektionen pro Patient und Jahr, um eine Nicht-Unterlegenheit in der Behandlung der neovaskulären AMD zu demonstrieren. Die Zulassung von Aflibercept für die neovaskuläre AMD wird für das Jahr 2012 erwartet. Durch die Indikationserweiterungen und Neuzulassungen sowie dem Umstand, dass es sich bei der intravitrealen VEGF-Inhibition um eine palliative Behandlung chronisch Kranker handelt, wird eine zunehmend wachsende Anzahl an ophthalmologischen Patienten mit VEGF-Inhibitoren behandelbar sein, woraus ein Ausgabenanstieg für die gesetzliche und private Krankenversicherung in Deutschland resultiert. Mit dem Ziel, den ophthalmologischen Anti-VEGF-Markt korrekt abzubilden und Aussagen über zukünftige Marktentwicklungen zu ermöglichen, wurde eine bundesweite Versorgungsanalyse durchgeführt, die eine Vielzahl von operativen Augenärzten in Klinik und Niederlassung involvierte.

>> 615 augenheilkundliche Zentren (Klinik und Niederlassung) wurden ausgewählt, um an der Befragung teilzunehmen. Als Einschlusskriterien wurden operative Tätigkeit und Erfahrung im Umgang mit IVOM und VEGF-Inhibitoren definiert. Publikationen und Internetpräsenz waren hilfreich bei der Teilnehmerselektion. Pro Zentrum konnte nur ein Augenarzt an der Befragung teilnehmen, vorzugsweise der Augenarzt, dessen Expertise den Bereich der VEGF-Inhibitoren umfasste. Die Befragung wurde im November und Dezember 2009 durchgeführt, die Auswertung im ersten Halbjahr 2010.

Ergebnisse

615 Augenärzte in Klinik und Niederlassung mit dem nachweislichen Schwerpunkt „IVOM“ wurden telefonisch kontaktiert. Von 615 nahmen 253 (41,1%) Augenärzte an der Befragung teil, während 362 (58,9%) Augenärzte die Teilnahme ablehnten. Von den 253 teilnehmenden Augenärzten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung 40 (15,8%) in öffentlichen Kliniken und 213 (84,2%) in Niederlassung tätig. 246 der 253 Teilnehmer gaben an, intravitreale operative Medikamenteneingabe und Diagnostik selbst durchzuführen.

Die Verteilung und Wirkung der VEGF-Inhibitoren Bevacizumab, Pegaptanib und Ranibizumab

Auf die Frage der Marktanteile der VEGF-Inhibitoren Ranibizumab, Bevacizumab und Pegaptanib gaben 227 der Teilnehmer die Auskunft,

Abstract

Die VEGF-Antagonisierung ist eine bedeutende Behandlungsoption für Patienten mit ophthalmologischen Erkrankungsbildern wie der neovaskulären AMD oder den diabetischen Augenerkrankungen. Für den augenheilkundlichen Anti-VEGF-Markt stehen kaum Versorgungsdaten zur Verfügung, da die VEGF-Antagonisten Bevacizumab und Ranibizumab als Rezepturen angewendet (ausgeeinzelt) werden und die intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet ist. Eine Befragung von Experten in Deutschland wurde mit dem Ziel durchgeführt, Informationen zum Einsatz der VEGF-Antagonisten in augenheilkundlichen Indikationen zu erheben. Diese Datenerhebung zeigt, dass der ophthalmologische Anti-VEGF-Markt transparent erfasst und die Versorgungsqualität gesichert werden kann, wenn aus einer regelmäßigen Evaluation von Versorgungsdaten nachfolgend Management-Handlungen abgeleitet werden.

Keywords

Bevacizumab, Avastin, Ranibizumab, Lucentis, Luzentis, Pegaptanib, Macugen, Ozurdex, Aflibercept, VEGF Trap-Eye, VEGF Trap, AMD, altersbedingte Makuladegeneration, DMÖ, DME, diabetisches Makulaödem, RVO, retinaler Venenverschluss, Muster 16, Selektivverträge, Kostenerstattung, intravitreale Injektion, IVOM, EBM-Ziffer

Angiogenese

Die Angiogenese gilt als Schlüsselprozess bei der Entstehung der neovaskulären Form der altersbedingten Makuladegeneration (AMD), eine der Hauptursachen für Erblindung im Alter. Nach Identifikation von VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor) als Hauptmediator von Angiogenese und Leckage bei der Pathogenese der neovaskulären AMD begann Ende der 1990er Jahre die Entwicklung dreier Moleküle – Pegaptanib, Aflibercept und Ranibizumab – mit dem Ziel, das ophthalmologische Erkrankungsbild erfolgreicher behandelbar zu machen. Am 31. Januar 2006 erfolgte die Zulassung von Pegaptanib (Macugen®) für die Behandlung der neovaskulären AMD durch die europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency). Pegaptanib steht für ein Aptamer, welches gezielt die VEGF-A-Isoform 165 inhibiert. Ranibizumab (Lucentis®), ein gegen alle VEGF-A-Isoformen gerichtetes Antikörperfragment wurde am 22. Januar 2007 für die Behandlung der neovaskulären AMD durch die EMA zugelassen. Weltweit und auch in Deutschland wurden Patienten mit neovaskulärer AMD bereits vor der Zulassung von Pegaptanib und Ranibizumab mit Bevacizumab (Avastin®) behandelt. Bevacizumab steht für einen vollständigen IgG-Antikörper mit dem identischen Wirkmechanismus wie Ranibizumab. Nach Zulassung am 12. Januar 2005 für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms stand Bevacizumab auch für den ophthalmologischen Einsatz in Deutschland zur Verfügung. Im Jahr 2005 entstanden die ersten Publikationen, welche die Wirkung von intravitreal verabreichtem Bevacizumab auf Patienten mit neovaskulärer AMD und anderen Erkrankungsbildern darstellten.

VEGF-Inhibitoren

VEGF-Inhibitoren, die zur Behandlung von Netzhauterkrankungen eingesetzt werden, sind in das betroffene Auge durch eine intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) einzubringen. Die IVOM ist nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab abgebildet, so dass eine Verordnung von VEGF-Inhibitoren in der Augenheilkunde nur sehr selten auf einem Kassenrezept (Muster 16) erfolgt. Zwei Alternativen werden erfolgreich genutzt: Kostenerstattungsprinzip und Behandlung im Rahmen von (vertraglichen) Kooperationen zwischen Krankenkassen und ärztlichen Leistungserbringern, jeweils kombiniert mit einer Arzneimittelverordnung auf Privatrezept.

dass zum Zeitpunkt der Befragung 69,8% der Patienten, die eine Anti-VEGF-Therapie bekommen, mit Ranibizumab behandelt würden. 27,9% der Patienten würden Bevacizumab erhalten, rund 1,5% Pegaptanib (Abb. 1).

Durch den Einsatz von Bevacizumab, Ranibizumab und Pegaptanib sollen rund 9 von 10 Patienten eine Verbesserung (45,3%) oder keine Veränderung der Sehkraft (44,3%) erfahren. Jeder 10. Patient soll angeben, dass sich der Visus unter der Anti-VEGF-Therapie verschlechtert (Abb. 2).

44,9% der Augenärzte gaben aufgrund eigener Erfahrungen im Versorgungsalltag an, dass hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit

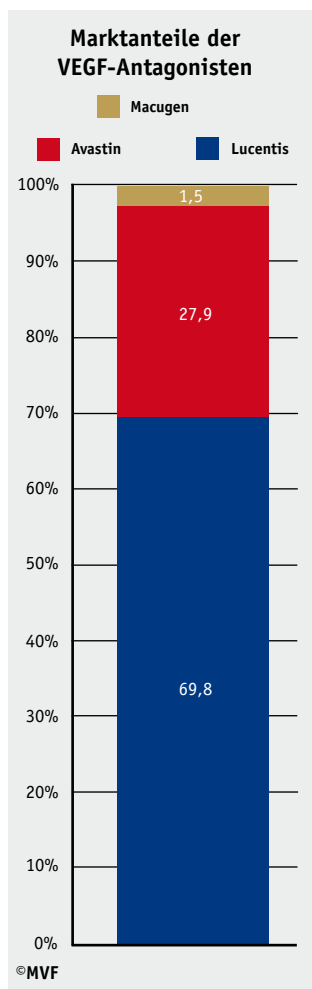


Abb. 1: Marktanteile der VEGF-Inhibitoren Ranibizumab, Bevacizumab & Pegaptanib, bezogen auf behandelte Patienten zum Zeitpunkt der Befragung (November und Dezember 2009). Über alle Indikationen hinweg besitzt Ranibizumab mit 69,8% den größten Marktanteil (n=227)

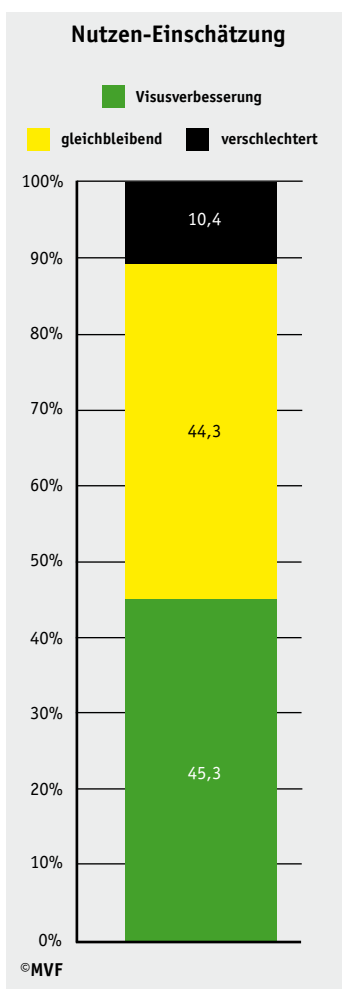


Abb. 2: Nach Einschätzung der teilnehmenden Augenärzte profitieren 89,6% der behandelten Patienten von der Anti-VEGF-Therapie mit Macugen, Avastin oder Lucentis (n=201).

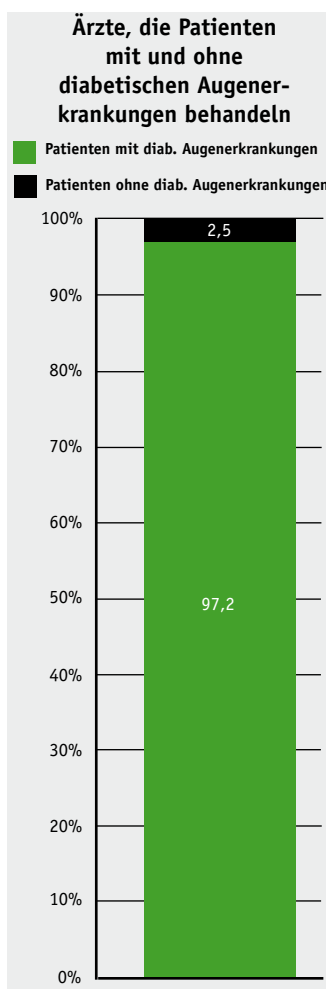


Abb. 3: Anteil der Augenärzte, die zum Zeitpunkt der Befragung Patienten mit diabetischen Augenerkrankungen behandeln (n=253).

Bevacizumab und Ranibizumab gleichwertig und beide Arzneimittel Pegaptanib überlegen seien (n=214).

Anti-VEGF-Therapie für Patienten mit diabetischen Augenerkrankungen

Der Begriff „diabetische Augenerkrankungen“ vereint hier die diabetische Retinopathie und die diabetische Makulopathie (das diabetische Makulaödem). 97,2% der befragten Augenärzte gaben an, Patienten mit diabetischen Augenerkrankungen zu behandeln. 2,8% behandelten zum Zeitpunkt der Befragung nach eigenen Angaben keine Patienten mit diabetischen Augenerkrankungen (Abb. 3).

Während 26,1% der Augenärzte davon ausgehen, dass weniger als 10% der Patienten mit diabetischen Augenerkrankungen in Behandlung sind, schätzen 23,4% dass alle behandelbaren Patienten gegenwärtig in Behandlung sind (Abbildung 4).

89,2% der Augenärzte definieren zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Lasertherapie als ‚First Line‘ für Patienten mit diabetischen Augenerkrankungen. Dagegen betrachten rund 5,6% der Experten VEGF-Inhibitoren als Mittel der ersten Wahl (n=251). Als ‚Second Line‘

nach der Lasertherapie positionieren 56,6% der Befragten VEGF-Inhibitoren (n=214).

Die intravitreale Arzneimitteltherapie findet bei mehreren Erkrankungsbildern Anwendung

Die Befragung fand im November und Dezember 2009 statt. In Deutschland war bis zum Januar 2011 die neovaskuläre AMD das einzige Erkrankungsbild, für dessen Behandlung die intravitreale Verabreichung eines VEGF-Inhibitors zugelassen war. Vor diesem Hintergrund wurde den teilnehmenden Ophthalmologen die Frage gestellt, ob sich die intravitreale Arzneimitteltherapie lediglich auf die neovaskuläre AMD beschränkt oder darüber hinaus auch andere Anwendungsgebiete umfasst. 79,5% der Augenärzte gaben an, weitere Erkrankungsbilder zu behandeln, während 17,7% mitteilten, dass sie die intravitreale Arzneimitteltherapie auf die neovaskuläre AMD begrenzen. 2,8% der Teilnehmer machten zu dieser Fragestellung keine Angabe (Tab. 1).

Die Augenärzte, welche mitteilten, dass sie die VEGF-Inhibition nicht auf die neovaskuläre AMD begrenzen, wurden aufgefordert, spontan die Erkrankungsbilder zu nennen, welche sie mit der intravitrealen Arzneimitteltherapie behandeln. 197

Ophthalmologen nannten spontan neben der neovaskulären AMD 16 weitere Anwendungsgebiete der intravitrealen VEGF-Inhibition. Zu den Erkrankungsbildern, die in über 50% der Fälle genannt wurden, zählen das diabetische Makulaödem, das Irvine-Gass-Syndrom, die neovaskuläre AMD und das Makulaödem als Folge eines Venenverschlusses (Tab. 2).

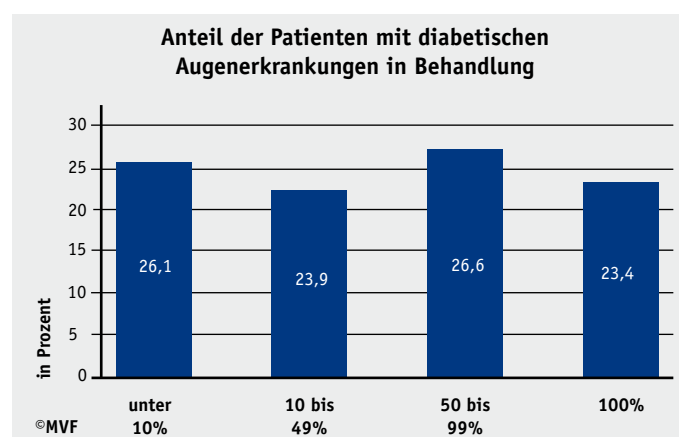


Abb. 4: Anteil der Patienten, die von einer diabetischen Augenerkrankung betroffen und in Behandlung sind (n=188).

Arzneimittelpreise, Honorare, Selektivverträge und Medikamenten-auseinzelung

Über 90% der Augenärzte halten die Arzneimittel Macugen und Ranibizumab für überteuert. Lediglich 8,7% der Augenärzte empfinden den Apothekenverkaufspreis von Macugen für angemessen, nur 7,9% halten den Apothekenverkaufspreis von Ranibizumab für gerechtfertigt (Tab.3).

60,0% der Augenärzte sind nach eigenen Angaben zum Zeitpunkt der Befragung Vertragspartner von Krankenkassen hinsichtlich der IVOM. Dabei handele es sich vorwiegend um Verträge gemäß §§140a ff. SGB V (integrierte Versorgung) und weniger um Verträge gemäß §73c SGB V (besondere ambulante ärztliche Behandlung). 40,0% der Befragten gaben an, keiner vertraglichen Krankenkassenkooperation beigetreten zu sein (Abb. 5).

Die Fragestellung, ob das Honorar für die intravitreale operative Medikamenteneingabe den ärztlichen Aufwand angemessen widerspiegelt, bejahten 83,3% der befragten Augenärzte. Dagegen halten 16,7% der Augenärzte die IVOM für nicht ausreichend honoriert (Tabelle 4). Im bundesweiten Durchschnitt beträgt das ärztliche Honorar für die IVOM zum Zeitpunkt der Datenerhebung nach Aussagen der Befragten 291,15

Behandeln Sie ausschließlich Patienten mit neovaskulärer AMD mit intravitrealer Arzneimittelgabe?	Anteil der Augenärzte (n=248)
Ja	17,7%
Nein	79,5%
Keine Angabe	2,8%

Tab. 1: Anteil der Augenärzte, welche ausschließlich die neovaskuläre AMD mit der intravitrealen Verabreichung von Arzneimitteln behandeln oder zudem weitere Erkrankungsbilder (n=248).

Eur, während die Spannweite von 150,00 Eur bis 450,00 Eur reicht (n = 185). Die Implementierung einer EBM-Ziffer für die intravitreale operative Medikamenteneingabe befürworteten 9,4% der Augenärzte. Während 62,9% der Augenärzte die EBM-Ziffer für den Fall akzeptieren würden, dass das Honorar für die IVOM bei mindestens 300,00 Eur liegt, lehnen 27,7% der Teilnehmer die EBM-Ziffer kategorisch ab (Tab. 4).

Ist die Auseinzelung der VEGF-Inhibitoren bedenklich?

Die Auseinzelung der VEGF-Inhibitoren Bevacizumab und Ranibizumab halten 66,4% der Augenärzte für bedenklich. Von diesen 66,4% würden 50,7% die Auseinzelung und den nachfolgenden Transport zum Operateur für den Fall befürworten, dass der Nachweis der Arzneimittelqualität (Wirksamkeit und Sicherheit) erbracht wird und das ausgeeinzelte Produkt als bedenkenlos eingestuft werden kann. Dagegen lehnen 49,3% der Augenärzte, welche die Auseinzelung als bedenklich einstufen, diese Praxis auch unter allen Hypothesen ab. 31,8% der Augenärzte halten die Auseinzelung der VEGF-Inhibitoren für unbedenklich, während 1,8% keine Angaben zu dieser Fragestellung machten (n = 220; Abb. 6)

Diskussion

Die Dominanz von Ranibizumab im Markt der intravitrealen VEGF-Inhibitoren mit einem Marktanteil von 69,8% basiert auf einer juristischen Diskussion um Off Label Use und Arzthaftung.

In Bezug auf behandelte Patienten besitzt Ranibizumab im Markt

Bitte nennen Sie spontan die Erkrankungsbilder, die Sie regelmäßig mit VEGF-Inhibitoren behandeln!	Anteil der Augenärzte (n=197)
Anteriore Ischämische Optikusneuropathie (AION)	1,5%
Arterienverschluss (AAV und ZAV)	25,4%
Chorioretinitis	1,0%
CNV idiopathischer Genese	17,3%
CNV infolge pathologischer Myopie	20,8%
Diabetische Retinopathie	28,4%
Diabetisches Makulaödem	85,8%
Hornhautneovaskularisationen (subkonjunktival)	38,6%
Irvine-Gass-Syndrom	55,8%
Morbus Best (vitelliforme Makuladystrophie)	2,5%
Neovaskuläre AMD (feuchte AMD)	98,0%
Neovaskularisationsglaukom	33,0%
Pseudoexfoliationssyndrom	3,6%
Retinopathia centralis serosa (RCS)	6,1%
Strahlenretinopathie	0,5%
Uveitis	6,6%
Venenverschluss (VAV und ZVV)	55,8%

Tab.2: Darstellung der Erkrankungsbilder, welche von den teilnehmenden Augenärzten (n=197) durch die intravitreale Verabreichung von VEGF-Inhibitoren behandelt werden. Mehrfachnennungen waren möglich und gewünscht.

Halten Sie den Apothekenverkaufspreis von Macugen in Höhe von 854,15 Euro* für angemessen?	Anteil der Augenärzte (n=173)
Ja	8,7%
Nein, zu hoch	91,3%

Halten Sie den Apothekenverkaufspreis von Lucentis in Höhe von 1.296,22 Eur* für angemessen?	Anteil der Augenärzte (n=215)
Ja	7,9%
Nein, zu hoch	92,1%

Tab.3: Anteil der Augenärzte, welche die Apothekenverkaufspreise von Macugen (n=173) und Lucentis (n=215) für angemessen oder ungerechtfertigt (zu hoch) halten.

*Apothekenverkaufspreis (AVP) zum Zeitpunkt der Befragung. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegt der AVP für Lucentis bei 1.285,90 Eur und der AVP von Macugen bei 847,36 Eur (Stand: 01.05.2011)

der intravitrealen VEGF-Inhibitoren einen Marktanteil in Höhe von 69,8% und Bevacizumab einen Marktanteil in Höhe von 27,9%, obwohl

- Ranibizumab und Bevacizumab mit der VEGF-A-Inhibition einen identischen Wirkmechanismus besitzen,
- 44,9% der Augenärzte aufgrund eigener Erfahrung annehmen, dass Ranibizumab und Bevacizumab in Wirksamkeit und Sicherheit für die Behandlung ophthalmologischer Erkrankungsbilder gleichwertig sind und der durchschnittliche Apothekenverkaufspreis einer 1,25mg-Bevacizumab-Spritze mit rund 59,00 Euro deutlich geringer ist als der AVP einer 0,5mg-Ranibizumab-Spritze.

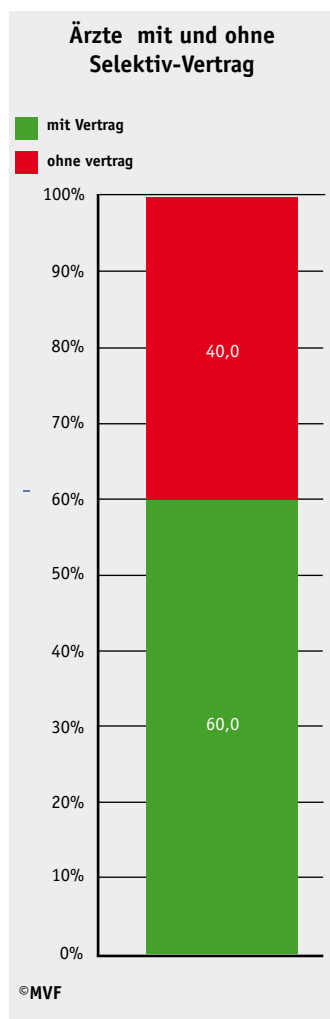


Abb.5: Anteil der Augenärzte, die keiner oder mindestens einer vertraglichen Kooperation mit einer Krankenkasse beigetreten sind (n=210)

Die Dominanz von Ranibizumab ist durchaus nachvollziehbar, da aus der juristischen Diskussion um Off-Label-Anwendung und Arzthaftung Unsicherheit unter den ärztlichen Leistungserbringern resultiert. Schließlich wird Bevacizumab in der Augenheilkunde weder durch einen pharmazeutischen Unternehmer vermarktet noch ist Bevacizumab für die Behandlung augenheilkundlicher Erkrankungen zugelassen.

Die VEGF-Inhibitoren Bevacizumab, Ranibizumab und Pegaptanib werden bei einer Vielzahl an augenheilkundlichen Erkrankungen gleichermaßen ‚off-label‘ eingesetzt

Gegenwärtig ist Pegaptanib ausschließlich für die Behandlung der neovaskulären AMD zugelassen, während Ranibizumab eine Zulassung für die Behandlung der neovaskulären AMD sowie des Visusverlusts als Folge eines diabetischen Makulaödems besitzt. Darüber hinaus existiert eine Vielzahl an Erkrankungsbildern, welche mit den VEGF-Inhibitoren Bevacizumab, Ranibizumab und Pegaptanib behandelt werden, obgleich keines der genannten Arzneimittel für diese Indikationen zugelassen ist. Insbesondere die Off-Label-Anwendung von Bevacizumab stellt für viele

Erkrankungsbilder in der Augenheilkunde eine sinnvolle, und vom Betroffenen aus eigener Kraft finanzierbare Behandlungsmöglichkeit dar.

Der Einsatz der VEGF-Inhibitoren für Patienten mit diabetischen Augenerkrankungen wird zunehmen

97,2% der Augenärzte behandeln zum Zeitpunkt der Befragung Patienten mit diabetischen Augenerkrankungen. 89,2% der Augenärzte definieren die Lasertherapie als ‚First Line‘, 56,6% die VEGF-Inhibitoren als ‚Second Line‘. Erfolgreiche Phase-II-Studien reichten für 5,6% der Augenärzte aus, um bereits zum Zeitpunkt der Befragung – zum Zeitpunkt der Befragung lag für keinen VEGF-Inhibitor eine Zulassung zur Behandlung von diabetischen Augenerkrankungen vor – die VEGF-Inhibitoren vor die Laserbehandlung als Mittel der Wahl für Patienten mit diabetischen Augenerkrankungen zu positionieren. Sehr häufig gaben Augenärzte an, dass mit Vorliegen positiver Ergebnisse der Phase-III-Studien die VEGF-Inhibition den Vorzug vor der Laserbehandlung erhielt. Mittlerweile ist Ranibizumab für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems zugelassen. Die Ausgaben der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung für die Behandlung von Patienten mit diabetischen Augenerkrankungen werden sich erhöhen, indem die Marktanteile der VEGF-Inhibitoren – insbesondere Ranibizumab – innerhalb des Marktes „diabetische Au-

Ist das durchschnittliche Honorar für die IVOM angemessen?	Anteil der Augenärzte (n=220)
Ja	83,3%
Nein, zu niedrig	16,7%

Befürworten Sie die Implementierung einer EBM-Ziffer für die IVOM?	Anteil der Augenärzte (n=224)
Ja	9,4%
Ja, solange das IVOM-Honorar ≥ 300,00 Eur ist	62,9%
Nein	27,7%

Tab.4: Anteil der Augenärzte, welche das IVOM-Honorar für angemessen oder zu niedrig bewerten (n=220) und die Implementierung einer EBM-Ziffer für die IVOM befürworten oder ablehnen (n=224).

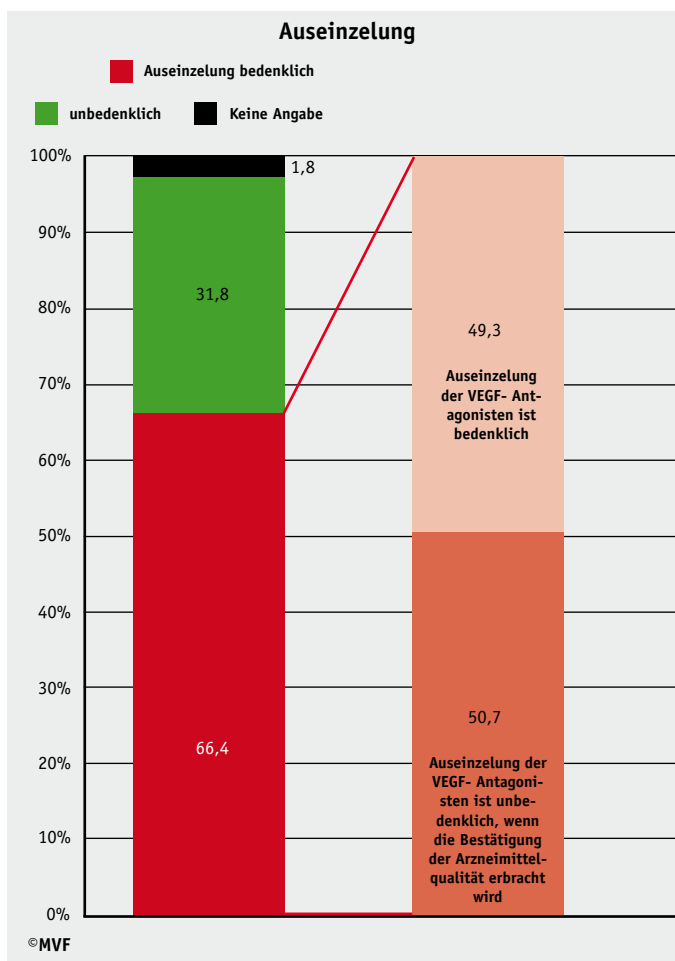


Abb.6: Anteil der Augenärzte, welche die Auseinzellung der VEGF-Antagonisten für bedenklich bzw. unbedenklich einstufen. 66,4% der Augenärzte stufen das gegenwärtige Verfahren zur Aufteilung von Arzneimitteln als bedenklich ein, davon fordern 50,7% Nachweise zur Bestätigung der Arzneimittelqualität (n=220)

generkrankungen“ steigen und sich die Anzahl behandelbarer Patienten erhöht. Immerhin sind 76,0% der Augenärzte davon überzeugt, dass nicht alle Patienten mit diabetischen Augenerkrankungen behandelt werden, während nur 24,0% davon ausgehen, dass sich alle behandelbaren Patienten auch in Behandlung befinden. Die Kommunikation von positiven Resultaten klinischer Phase-III-Studien kann die Anzahl der Patienten in den augenärztlichen Praxen und Kliniken signifikant steigern.

60% der operativ tätigen Augenärzte nutzen das Instrument „Selektivvertrag“

60,0% der teilnehmenden Ophthalmologen gaben an, dass sie einem oder mehreren Krankenkassenverträgen beigetreten sind. Kaum eine andere Fachgruppe wird eine derartige Flächendeckung an Krankenkassenkooperationen vorweisen können. Die Kombination aus fehlender EBM-Ziffer und einer für die ärztlichen Leistungserbringer nicht nachvollziehbaren Preisbildung der pharmazeutischen Hersteller kann als treibende Kraft für die Vielzahl der Kooperationen angesehen werden. Vertragliche Krankenkassenkooperationen lassen neben der Kostenbegrenzung und der Qualitätsbestimmung und -sicherung auch eine Verminderung des ärztlichen bürokratischen Aufwands zu. Schließlich ist der bürokratische Aufwand des Kostenerstattungsprinzips für Patient und behandelnden Arzt hoch.

Durch die Selektivverträge ist für behandlungsbedürftige Patienten flächendeckend ein Zugang zur notwendigen Anti-VEGF-Therapie gegeben. Die Schaffung einer EBM-Ziffer brächte hinsichtlich einer zeitnahen und unbürokratischen Patientenversorgung keinerlei Vorteile.

Die Erfassung des ophthalmologischen Anti-VEGF-Marktes erfordert eine spezifische Datengewinnung und -verwertung

Die Verordnung der VEGF-Inhibitoren findet nahezu ausschließlich auf Privatrezepten statt. Dies begründet die Tatsache, dass Versorgungsdaten über den ophthalmologischen Markt der VEGF-Inhibitoren fehlen. Regionen-spezifische oder bundesweite Hochrechnungen sind mit den gebräuchlichen Software-Lösungen, die in der Regel auf abgerechnete Muster 16 zugreifen, nicht möglich. Die gesetzlichen und privaten Krankenversicherer können – unter Aufwendung gesteigerter Ressourcen – den eigenen ophthalmologischen Anti-VEGF-Markt auswerten.

Der Rückschluss von abgerechneten Muster 16 auf die behandelte Anzahl der Patienten ist jedoch nicht möglich, da Bevacizumab und Ra-

nibizumab ausgeeinzelt werden. Aus den Packungen werden Teilmen- gen entnommen und zur Patientenbehandlung genutzt. Eine einzelne abgerechnete Packung von Ranibizumab und Bevacizumab steht somit für mehrere behandelte Patienten. Zudem verbleibt nach Herstellung der körperrgewichtsadaptierten Bevacizumab-Infusionslösungen für onkologische Patienten häufig eine Wirkstoffrestmenge, die für die Behandlung von ophthalmologischen Patienten verwendet werden kann. Eine einzelne abgerechnete Packung Bevacizumab kann somit für einen onkologischen Patienten und mehrere ophthalmologische Patienten stehen. Das Ziel, die intravitreale Arzneimitteltherapie in ihrer Quantität und Qualität zu evaluieren und zu sichern, erfordert die vollständige und transparente Erfassung der Arzneimittelwert-schöpfungskette. Dagegen brächte die Schaffung einer EBM-Ziffer hinsichtlich der Transparenz des augenheilkundlichen Anti-VEGF-Marktes keinerlei Vorteile.

Ist Aflibercept der kommende Goldstandard?

Forschung und Entwicklung von Aflibercept werden von dem US-amerikanischen Unternehmen Regeneron in Kooperation mit Sanofi-Aventis (Onkologie) und Bayer Healthcare (Ophthalmologie) geleistet. Diese Art der Kooperation erinnert stark an die Konstellation rund um Ranibizumab. Genentech entwickelte und vertreibt mit Novartis Ranibizumab und mit Roche Bevacizumab. Doch während es sich bei Ranibizumab und Bevacizumab um unterschiedliche Moleküle handelt, wird hinter der onkologischen Therapieoption VEGF Trap und der ophthalmologischen Therapieoption VEGF Trap-Eye der identische Wirkstoff Aflibercept stehen.

Die Zulassung von Aflibercept für die Behandlung von Patienten mit neovaskulärer AMD wird für das Jahr 2012 erwartet. Der Erfolg von Eylea® ist abhängig von der Bereitschaft Bayers, innovative Vermarktungsmaßnahmen in Kooperation mit gesetzlichen und privaten Krankenkassen sowie den augenheilkundlichen Leistungserbringern zu verwirklichen.

Bevacizumab ist in der Phase-III-Studie CATT Ranibizumab nicht unterlegen

Ein identischer Wirkmechanismus von Bevacizumab und Ranibizumab war in der Vergangenheit ausreichend, um die Ergebnisse der Phase-III-Studien MARINA, ANCHOR und PIER, in welchen die

Literatur

- Ferrara N, Damico L, Shams N et al. Development of Ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy or neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 859-870
- Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation Pegaptanib®. In: Pfizer Pharma GmbH (Hrsg). Fachinformation Pegaptanib®. Rote Liste GmbH (Stand: März 2009)
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-2816
- Ng EW, Sima DT, Calias P, et al. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 123-132
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: 2-year results of the MARINA study. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-31
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-44
- Novartis Pharma GmbH: Fachinformation Ranibizumab®. In: Novartis Pharma GmbH (Hrsg). Fachinformation Ranibizumab®. Rote Liste GmbH (Stand: Dezember 2008)
- Roche Pharma AG: Fachinformation Bevacizumab®. In: Roche Pharma AG (Hrsg). Fachinformation Bevacizumab®. Rote Liste GmbH (Stand: Juli 2009)
- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Bevacizumab) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005 Jul-Aug; 36(4): 331-5
- Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Bevacizumab) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005 Jul-Aug; 36(4): 336-9
- Ahmadi H, Moradian S, Malihi M. Rapid regression of extensive retinovitreal neovascularization secondary to branch retinal vein occlusion after a single intravitreal injection of bevacizumab. *Int Ophthalmol*. 2005 Aug-Oct; 26(4-5): 191-3
- The CATT Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2011; abgerufen am 08.05.2011 unter: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1102673>

Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab in der Behandlung der neovaskulären AMD untersucht wurde, auf Bevacizumab zu übertragen und trotz fehlender Zulassung die intravitreale Bevacizumab-Verabreichung als Standardbehandlung durchzuführen. Im Februar 2008 wurde die Phase-III-Studie CATT (Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials: Lucentis-Avastin Trial) durch die nationale Gesundheitsbehörde (National Eye Institute) der Vereinigten Staaten von Amerika mit 59 teilnehmenden Zentren gestartet. Rund 1200 Patienten mit neovaskulärer AMD wurden auf vier Studienarme randomisiert, mit dem Ziel einen direkten Vergleich zwischen Ranibizumab und Bevacizumab bei der AMD-Behandlung herzustellen. Dabei wurden Bevacizumab und Ranibizumab sowohl monatlich als auch variabel bei Bedarf verabreicht. Die Patienten, welche in die Studienarme mit monatlicher Ranibizumab- oder Bevacizumab-Verabreichung randomisiert wurden, konnten nach einem Jahr re-randomisiert werden, um weiterhin monatlich oder nach Bedarf behandelt zu werden (Abb. 7).

Die Ergebnisse der CATT-Studie liegen seit Ende April 2011 vor und zeigen, dass Bevacizumab und Ranibizumab vergleichbare Ergebnisse bei der Behandlung der neovaskulären AMD bewirken und die in den Zulassungsstudien für Ranibizumab durchgeführten monatlichen Injektionen bei den meisten Patienten nicht erforderlich sind. Mit monatlichen Untersuchungen des Augenhintergrundes und Re-Injektionen nach Bedarf lassen sich Ergebnisse erzielen, welche mit den Ergebnissen monatlicher Verabreichungen vergleichbar sind.

Schlussfolgerung

Der ophthalmologische Anti-VEGF-Markt erfordert zwingend eine regelmäßige Evaluation der Versorgungsdaten mit nachfolgender Ableitung von Management-Handlungen zur Bestimmung und Sicherung der Versorgungsqualität.

Neben der Optimierung der Arzneimittelwertschöpfungskette ist eine dauerhafte und regelmäßig wiederkehrende Evaluation von Versorgungsdaten zu empfehlen. Schlüsselindikatoren zur Wirksamkeit und Sicherheit der VEGF-Inhibitoren sind hilfreich, um im Versorgungsalltag die ophthalmologische Anti-VEGF-Therapie in ihrer Qualität und Quantität zu bestimmen. Diese Daten eröffnen zudem die Möglichkeit, Managementhandlungen abzuleiten, um eine Qualitätssicherung der Behandlung auf höchstem Niveau zu erreichen. <<

Ranibizumab or Bevacizumab? What Evidence is needed for Ophthalmology?

VEGF antagonism is an important treatment option for patients with eye diseases like wet AMD or diabetic eye diseases. Concerning VEGF antagonism in Germany's Ophthalmology there is lack of health care data. A standardized telephonic survey addressing treating ophthalmologists in Germany was used to acquire information in terms of VEGF antagonists in Ophthalmology. To evaluate the ophthalmologic anti VEGF market in Germany and to identify and secure the treatment quality a recurring acquisition of health care data with following management actions is needed.

Keywords

Bevacizumab, Avastin, Ranibizumab, Lucentis, Pegaptanib, Macugen, Ozurdex, Aflibercept, VEGF Trap-Eye, VEGF Trap, AMD, age-related macular degeneration, DME, diabetic macular edema, RVO, retinal vein occlusion, reimbursement, intravitreal Injection

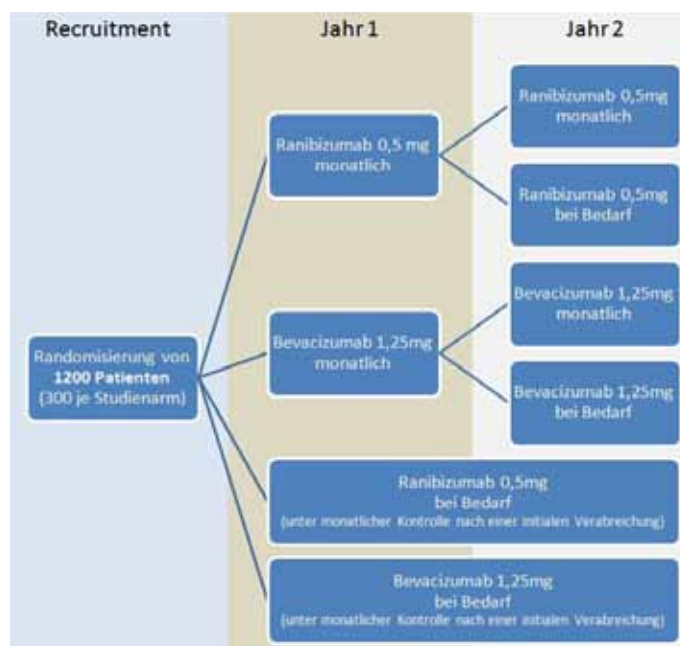


Abb.7: Darstellung des CATT-Studiendesigns. Rund 1200 Patienten wurden auf vier Studienarme randomisiert, um in der Behandlung der neovaskulären AMD die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab und Bevacizumab im direkten Vergleich zu untersuchen.

Erklärung:

Dr. med. Torsten Kühn MBA ist Geschäftsführer der ContraCare GmbH. Die Durchführung der Befragung und die Erstellung des Artikels erhielt keinerlei finanzielle Unterstützung.

Dr. med. Torsten Kühn MBA

ist Geschäftsführer der ContraCare GmbH.

Nach seinem Studium der Humanmedizin und Promotion am Institut für Neurophysiologie an der Georg-August-Universität Göttingen sowie seinem MBA-Studium (Betriebswirtschaftslehre) in Hamburg und Peking war er zunächst ärztlich in der Universitäts-Augenklinik Göttingen tätig. In den Jahren 2006 bis 2009 war Dr. Kühn in der Pharmaindustrie tätig. Kontakt: torsten.kuehn@contracare.com

