

Label gegen Off-label-Use

AMD-Update



Die **altersbedingte Makuladegeneration** ist die Hauptursache für ein Erblinden von Personen über 50 Jahren in den Industriestaaten. Durch den Einsatz von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln stehen inzwischen jedoch gute Therapieoptionen zur Verfügung. Die deutlichen Preisdifferenzen verleiten dabei zum Einsatz biotechnologischer Wirkstoffe abseits ihrer Zulassung mit teilweise unklaren rechtlichen Auswirkungen für den Anwender.

von DR. CHRISTOPH BAUMGÄRTEL

In Österreich leiden derzeit geschätzte 100.000 Personen an der altersbedingten Makuladegeneration (AMD). Bei knapp einem Viertel der Patienten liegt die so genannte »feuchte« Form der AMD vor, bei der es durch eine chorioidale Neovaskularisation, also eine abnorme Neubildung von Blutgefäßen unterhalb der Makula lutea, verbunden mit dem Austritt von Exsudat und Blut in die empfindliche Netzhautmitte, zu einer kontinuierlichen Zerstörung des Nervengewebes der Makula kommt. Da die Makula die Stelle des zentralen, schärfsten Sehens darstellt, kommt es



Dr. Christoph Baumgärtel

im Verlauf der Erkrankung zu einem Ausfall des gesamten mittleren Gesichtsfeldes, sodass in der optischen Wahrnehmung schlussendlich lediglich periphere Umrisse zu erkennen sind.

Therapie mit Anti-VEGF

Eine erst seit wenigen Jahren verfügbare Klasse von Arzneimitteln hat in der Therapie der AMD deutliche Fortschritte gebracht. Die mittels aufwändiger biotechnologischer Verfahren hergestellten Wirkstoffe zielen auf eine Hemmung des »vascular endothelial growth factor« (VEGF) ab und werden somit als Anti-VEGF oder auch VEGF-Blocker bezeichnet. VEGF stellt einen Schlüsselfaktor für die Vaskulogenese und Angiogenese dar und kann, über eine entsprechende Hemmung, den krankheitsmitbestimmenden Prozess der AMD therapeutisch beeinflussen. Dasselbe Prinzip der VEGF-Hemmung wird ebenfalls seit einigen Jahren erfolgreich auch bei ganz unterschiedlichen Erkrankungen wie Neoplasien, z. B. bei Darmkrebs, Brustkrebs oder Lungenkrebs angewendet. Auch hier wird durch die VEGF-Blockade die Vaskularisierung, in dem Fall von Tumoren, reduziert und durch die unter-

drückte Bildung neuer Tumorgefäßsysteme das Tumorstadium eingeschränkt.

Ranibizumab und Bevacizumab...

Zwei sehr ähnliche, aber wohlgeordnet, nicht idente Wirkstoffe, die beide gegen VEGF-A gerichtet sind und dadurch verhindern, dass VEGF an seine Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 bindet, sind Ranibizumab und Bevacizumab. Während Ranibizumab (Lucentis®) das Fragment eines humanisierten monoklonalen Antikörpers aus Escherichia coli ist und zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)

Aus Sicht des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen – der österreichischen »Arzneimittelbehörde« – ist hinsichtlich der Wirksamkeit die Gleichwertigkeit zwischen den beiden Präparaten nicht gewährleistet.

zugelassen ist, wird Bevacizumab (Avastin®) als monoklonaler Antikörper aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (sog. CHO-Zellen) gewonnen und ist zur Behandlung von metastasiertem Kolon- oder Rektum-, Mamma-, nichtkleinzelligem Bronchial- und Nierenzellkarzinom in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie zugelassen.

...ähnliche, aber keinesfalls idente Wirkstoffe

Aufgrund des eindeutigen Zulassungsstatus sollte man meinen, dass es angesichts der beschriebenen Indikationen keinen Grund für einen Off-label-Use bei der Behandlung der AMD geben sollte. Betrachtet man je-



doch die deutlichen Preisdifferenzen der beiden Präparate, wird der in letzter Zeit vermehrt berichtete Off-label-Use von Bevacizumab erklärbar. So kostet Bevacizumab in einer für die Off-label-Anwendung am Auge verabreichten, intravitreal injizierten Menge lediglich einen Bruchteil dessen, was für die für eine Injektion ins Auge zugelassene benötigte Dosisform an Ranibizumab zu zahlen ist. Unabhängig vom Preisunterschied bleibt jedoch festzuhalten, dass beide Wirkstoffe zwar als durchaus sehr ähnlich zu bezeichnen sind, aber keinesfalls als ident. Beide Substanzen sind zwar gegen VEGF-A gerichtet und bei beiden handelt es sich um monoklonale Antikörper die vom gleichen, so genannten murine-monoclonal-antibody (»muMAb-A4.6.1«) der Maus abstammen, dennoch ist die Herstellungsweise vollkommen unterschiedlich.

Unterschiede

Der auffälligste Unterschied betrifft dabei die Größe bzw. die Struktur des Wirkstoffantikörpers. Während bei Ranibizumab der Antikörper lediglich als Fab-Fragment, also als Teil-Antikörper vorliegt, handelt es sich bei Bevacizumab um einen so genannten whole-antibody, also um einen vollständigen Antikörper (bestehend aus je zwei Fab-Armen und dem Fc-Arm). Demzufolge weist Ranibizumab ein chemisches Molekulargewicht von 48 Kilodalton (kD) auf, während Bevacizumab einen Wert von 148 kD aufweist. Weiters verfügt Ranibizumab im Vergleich zu Bevacizumab über eine zusätzliche Modifikation am Fab-Fragment. Dieses unterscheidet sich im Aufbau in insgesamt 6 Aminosäuren vom Bevacizumab-Fab-Fragment, wodurch eine höhere Affinität zu VEGF-A erzielt wird. Verbunden mit der unterschiedlichen



Eine erst seit wenigen Jahren verfügbare Klasse von Arzneimitteln hat in der Therapie der AMD deutliche Fortschritte gebracht.

Größe der beiden Wirkstoffe wird postuliert, dass Ranibizumab aufgrund der kleineren Fab-Struktur besser in die Netzhaut eindringen kann und durch das modifizierte Fab-Fragment theoretisch eine bessere Wirkung im Auge aufweisen könnte.

Ein weiterer Wirkstoff: Pegaptanib

Vollständigkeitshalber muss auch ein weiterer Wirkstoff, nämlich Pegaptanib (Macugen®) an dieser Stelle erwähnt werden. Dieser ist ebenfalls zur Therapie der feuchten, altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) zugelassen. Es handelt sich im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Wirkstoffen allerdings um keinen Antikörper im eigentlichen Sinn, sondern um ein Aptamer, also einen einzelnen Nukleinsäurestrang, der ebenfalls an VEGF-A bindet und dadurch blockiert. Eine Off-label-Use-Problematik wie bei den beiden Wirkstoffen Bevacizumab und Ranibizumab ist hier aufgrund der deutlich anderen Bauweise des Wirkstoffes bisher nicht berichtet worden.

Off-label-Use und die Frage der Sicherheit

Die Frage, die sich somit im Zusammenhang mit dem Off-label-Use von biotechnologisch hergestellten Antikörper-basierten Wirkstoffen in der Therapie der AMD zurzeit grundsätzlich stellt, lautet: Ist Bevacizumab in der Anwendung bei AMD genauso sicher und wirksam wie Ranibizumab? Leider ist diese Frage derzeit nicht schlüssig zu beantworten, da bisher nur unzureichende Daten über Bevacizumab in der Therapie der AMD vorhanden sind. Diese Tatsache spiegelt sich auch im aktuellen Zulassungsstatus und den bisher genehmigten Indikationen wider. Während Ranibizumab also über

wissenschaftlich valide und evidente, zulassungstaugliche und daher bereits positiv bescheidete Studien zur Anwendung in der AMD des Auges verfügt, liegen für Bevacizumab derzeit ausschließlich Studien in zulassungstauglicher Qualität in den bisher bereits tatsächlich genehmigten Indikationen, nämlich bei der Behandlung diverser Neoplasien, vor. Zur Behandlung der feuchten AMD mit Bevacizumab liegen hingegen bis dato keine brauchbaren Studien vor. Es wurden in der Vergangenheit zwar vereinzelte, kleinere Studien durchgeführt, jedoch waren diese im Design allesamt nicht randomisiert und vergleichend.

Aus Sicht der AGES

Das Ludwig Boltzmann Institut hat diesbezüglich bereits eine Bewertung des Sachverhaltes abgegeben¹ und dabei unter anderem festgehalten, dass die Analysen der Studien zur Sicherheit der intravitrealen AMD-Therapie mit Bevacizumab keine gesicherten Rückschlüsse zulassen, weder zugunsten noch gegen die Therapie mit Bevacizumab, und dass die erwähnten, bisher vorliegenden kleineren Studien maßgebliche Mängel aufweisen. Aus Sicht des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen – der österreichischen »Arzneimittelbehörde« – ist hinsichtlich der Wirksamkeit die Gleichwertigkeit zwischen den beiden Präparaten nicht gewährleistet. Auch zur Bewertung der Sicherheit, die immer in Relation zur Wirksamkeit gesetzt werden muss, liegen den Behörden EU-weit derzeit keine bewerteten Daten vor. Das Thema des Off-label-Gebrauchs und der Sicherheit wurde auch mehrfach in der Pharmacovigilance Working Party, einem Arbeitsgremium der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA), diskutiert. Generell steht dieses Gremium der intravitrealen Anwendung von Bevacizumab aus den erwähnten Gründen ablehnend gegenüber.

Diesen Umstand musste man auch in Deutschland zur Kenntnis nehmen, als die damalige Gesundheitsministerin *Ulla Schmidt* aufgrund der großen preislichen Differenzen der beiden Präparate eine Zwangszulassung von Bevacizumab für die Behandlung der AMD erwog. In Anbetracht der wissenschaftlich nicht abgeklärten Situation und der unzulänglichen Datenlage kam man aber von diesem Vorhaben wieder ab. Auch die deutsche ophthalmologische Gesellschaft äußerte sich bereits wiederholt zu dem Thema² und forderte, dass die Behandlung zum Wohle der Patienten auf die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin zu stellen sei. Daher sollte die Therapie mit einem Medikament erfolgen, dessen Wirksamkeit und Sicherheit in klinischen Studien für diese

Indikation geprüft wurde. Eine direkte Vergleichsstudie wird auch von dieser Gesellschaft als notwendig erachtet. Vergleichende Studien wären dabei selbstverständlich auch im Sinne einer Zulassung zu fordern.

Auch eine, wie mancherorts diskutierte, Substitution der beiden Wirkstoffe im Sinne eines so genannten »Biosimilars«, also eines – vereinfacht gesagt – biotechnologisch hergestellten Generikums, verbietet sich im vorliegenden Fall: Einerseits da es sich – trotz der Ähnlichkeit – um zwei unterschiedliche Wirkstoffe handelt, für Biosimilars jedoch immer der idente Wirkstoff herangezogen werden muss, andererseits weil auch für die Zulassung eines »Biosimilars« entsprechende Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich mit dem »Originator« durchgeführt werden müssen. An vergleichenden Studien führt somit auch aus dieser Sichtweise kein Weg vorbei.

Ergebnisse von Vergleichsstudien werden abgewartet

Einen vorsichtig optimistischen Blick in die Zukunft kann man diesbezüglich jedenfalls wagen, denn voraussichtlich wird sich im Jahr 2010 die Datenlage deutlich verbessern da die beschriebenen Vergleichsstudien bereits im Lauf sind. So werden noch heuer Ergebnisse aus einer randomisierten, kontrollierten Bremer-Vergleichsstudie zu Avastin® und Lucentis® erwartet (VIBERA, Prevention of Vision Loss in Patients with AMD by Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab). Aber auch in Österreich werden bald die ersten Ergebnisse einer ebenfalls randomisierten, kontrollierten Multi-Center-Vergleichsstudie zur Verfügung stehen. (MANTA, Avastin® Versus Lucentis® in Age Related Macular Degeneration, Multicenter Anti-VEGF Trial Austria).

Die Problematik des Off-label-Use von Bevacizumab wird voraussichtlich aber auch dann weiter bestehen, denn solange es keine Zulassung in der AMD-Indikation gibt, ist die Anwendung per definitionem, auch bei möglicherweise besserer Datenlage, als »off-label« anzusehen. Nach § 8 Abs 1 Arzneimittelgesetz (AMG) benötigen Arzneimittel unter anderem nämlich nur dann keine Zulassung, wenn der therapeutische Erfolg mit einer zugelassenen Arzneispezialität nach dem Stand der Wissenschaft voraussichtlich nicht erreicht werden kann. Nach mehrheitlicher Rechtsauslegung³ und im Einklang mit dem AMG wäre daher ein »Off-label-Use« nur unter folgenden Prämissen denkbar, nämlich dann wenn es sich um eine schwerwiegende Erkrankung handelt, wenn der Arzt die Notwendigkeit der Therapie

bescheinigt und wenn der therapeutische Erfolg mit keiner anderen zugelassenen Arzneispezialität nach Stand der Wissenschaft erzielt werden kann. Insbesondere durch den letzten Punkt wäre daher derzeit die rechtliche Voraussetzung für den Off-label-Use im Falle der Therapie der AMD mit Bevacizumab nicht gegeben, da ein zugelassenes und wirksames Ranibizumab-Arzneimittel zur Verfügung steht.

Off-label-Use immer nur als ultima-ratio

Grundsätzlich sollte der Off-label-Use daher immer nur als ultima-ratio in Betracht gezogen und nur unter erhöhten Vorsichtsmaßnahmen durchgeführt werden. Dazu gehören unter anderem die Anwendung eines Präparates auf Basis gültiger Leitlinien, Empfehlungen anerkannter wissenschaftlicher Gesellschaften oder wissenschaftlicher Literatur. Weiters werden an die Aufklärung des Patienten beim Off-label-Use erhöhte Anforderungen gestellt und der Patient muss in jedem Fall über den Off-label-Use informiert werden. Der behandelnde Arzt begibt sich zudem hinsichtlich der Haftungsfrage auf sprichwörtlich »dünnes Eis«: Üblicherweise haften Pharmaunternehmen nämlich im Schadensfall nur bei »bestimmungsgemäßem Gebrauch«. Dieser ist zwar nicht nur auf den Einsatz im Sinne der Zulassung beschränkt, sondern teilweise auch auf den Off-label-Use erweiterbar, insbesondere wenn Pharmaunternehmen von einer regelmäßigen Anwendung außerhalb der Zulassung hätten wissen können, jedoch nicht wenn das Pharmaunternehmen bereits öffentlich vor dieser Anwendung warnt oder diese missbilligt³.

Aus Sicht der Arzneimittelbehörde ist daher einem zugelassenen Arzneimittel der Vorzug zu geben. Dies wurde in gleicher Weise auch von Seiten der Patienten-anwaltschaft deklariert⁴.

Referenzen:

1. Ludwig Boltzmann Institut, Health Technology Assessment, Avastin bei altersbedingter Makuladegeneration. 2007 http://eprints.hta.lbg.ac.at/718/1/Rapid_Assessment_002.pdf
2. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft <http://www.dog.org/>
3. »Off-Label-Uses« von Arzneimitteln, Recht der Medizin, 2008 (01)
4. http://www.patientenanwalt.com/fileadmin/dokumente/04_publicationen/expertenletter/gesundheitswesen/0804upatzent-Off-Label-Use_DrPlank_DrBachinger.pdf

Autor: Dr. Christoph Baumgärtel, AGES PharmMed,
Institut Zulassung & Lifecycle Management,
Leiter Abteilung Medizinisch-Klinische Begutachtung,
Experte in der Pharmacokinetic-Expert Group und Safety Working Party der EMA.
E-Mail: christoph.baumgaertel@ages.at
Website: www.basg.at