

Feuchte altersabhängige Makuladegeneration: Behandlung mit Lucentis oder „off-label“ mit Avastin?

Das Bundesgesundheitsministerium will bei Kassenpatienten den Einsatz des Darmkrebsmittels Avastin gegen altersassoziierte Makuladegeneration ermöglichen. Denn Lucentis, das einzig zugelassene Mittel gegen dieses Augenleiden, ist deutlich teurer. In der privaten Krankenversicherung (PKV) ist der nicht-indikationsbezogene, sogenannte Off-Label-Einsatz von Avastin bereits möglich, die Pharmabranche allerdings will – wie den Einsatz bei gesetzlich Versicherten – auch dies verhindern.

Die Makula ist der Ort des schärfsten Sehens und des Farbsehens der Netzhaut. Dort steigt mit dem Alter das Risiko der Ablagerung von Stoffwechselprodukten, was zur sogenannten altersassoziierten Makuladegeneration (AMD) führt, die durch verzerrtes Sehen sowie den Verlust der Sehschärfe und des Farbsinns gekennzeichnet ist. Davon betroffen sind 14 bis 25 Prozent der 65- bis 74-Jährigen und 35 Prozent der über 74-Jährigen. Damit gehört AMD zu den häufigsten Gründen für Erblindung in der westlichen Welt. Allein in Deutschland sind rund vier Millionen Menschen betroffen, über zehn Prozent von ihnen von der feuchten Form.

Lucentis versus Avastin

Seit dem 22. Januar 2007 ist das Medikament Lucentis (Wirkstoff Ranibizumab, Hersteller Novartis) zur Behandlung der feuchten AMD durch die Europäische Kommission zugelassen. Es ist in den Glaskörper zu injizieren. Zuvor haben einige Augenärzte das Medikament Avastin (Wirkstoff Bevacizumab, Hersteller Roche), welches zur intravenösen Therapie von Darm- und Brustkrebs sowie kleinzelligem Lungenkarzinom zugelassen ist, außerhalb dieser Indikationen („off-label“) bei AMD eingesetzt. Lucentis wie Avastin sind Antikörper gegen einen Wachstumsfaktor und wurden beide von der Firma Genentech entwickelt, zu deren Eignern Roche gehört. Eine Durchstechflasche Avastin kostet 444,16, eine Flasche Lucentis mit 1.523,26 Euro fast dreieinhalbmal soviel. Am Auge wird jeweils nur ein Bruchteil des

Flascheninhaltes benötigt, Avastin ist dabei deutlich ergiebiger. Als dritter Antikörper steht Macugen (Wirkstoff Pegatinib, Hersteller Pfizer, 854,15 Euro je Fertigspritze) zur Verfügung.

Während die Zulassungsstudien für Lucentis nicht nur eine Verzögerung der Krankheitsprogression zeigten, sondern auch eine Verbesserung der Sehschärfe, konnten die Zulassungsstudien zu Macugen keine Sehschärfeverbesserung nachweisen. Zu Avastin gibt es in dieser Indikation keine randomisierten, placebo-kontrollierten Studien, allerdings vier retrospektive und zwei prospektive offene Studien. Danach bewirkt auch Avastin Verbesserungen der Sehschärfe.

Gewaltige Kostenunterschiede

Nach Angaben von Ulrich Schwabe, einem der beiden Herausgeber des Arzneiverordnungsreports, könnten alle 485.000 Patienten in Deutschland, die an einer feuchten Makuladegeneration leiden, mit Avastin für 32 Millionen Euro im Jahr behandelt werden. Lucentis hingegen würde für alle Betroffenen 8,9 Milliarden Euro erfordern – fast 280-mal so viel.

Die Frage, ob der Off-Label-Einsatz von Avastin bei AMD dadurch rechtswidrig geworden sein kann, dass Lucentis in dieser Indikation zugelassen wurde, stellt sich nur für die privat Versicherten. Denn im Rechtsbereich der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) gilt gemäß dem Urteil des Bundessozialgerichtes vom 19.

März 2002 ein grundsätzliches Verbot von Off-Label-Einsätzen. Privat Versicherte hingegen haben gemäß den Musterbedingungen des Verbandes der privaten Krankenversicherung e.V. Anspruch auf Arzneimittel grundsätzlich auch außerhalb der zugelassenen Indikation. Es besteht Leistungsanspruch auf medizinisch notwendige Heilbehandlung, bezüglich der Arzneimittel konkretisiert als „von der Schulmedizin überwiegend anerkannt“ oder als „in der Praxis ebenso erfolgversprechend bewährt“ oder als „angewandt, weil keine schulmedizinischen Arzneimittel zur Verfügung stehen“. Danach wäre also der fortgesetzte Off-Label-Einsatz von Avastin bei privat Versicherten grundsätzlich möglich. Das ökonomische Interesse ist unverkennbar.

Risiken des Off-Label-Einsatzes

Warum allerdings sollten sich Arzt und Patient (weiterhin) auf einen Off-Label-Einsatz einlassen, wenn auch ein zugelassenes Arzneimittel verfügbar ist? Denn die Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmens greift nur bei bestimmungsgemäßem Gebrauch eines Arzneimittels und fällt beim Off-Label-Einsatz grundsätzlich weg. Bei nicht-bestimmungsgemäßem Gebrauch oder unzureichender Aufklärung haftet grundsätzlich der Arzt. Bestimmungsgemäß ist der Gebrauch allerdings auch dann, wenn er zwar den zugelassenen Angaben des Unternehmens nicht entspricht, aber in der medizinischen Wissenschaft allgemein anerkannt ist oder in der Praxis allgemein angewandt

wird und der Unternehmer dies nicht be-
anstandet, sondern geduldet hat.

In der Vergangenheit hat Roche den Off-
Label-Einsatz von Avastin geduldet. Erst
mit der Zulassung von Lucentis hat das
Unternehmen die Ärzteschaft darüber in-
formiert, dass es die Gefährdungshaftung
für den Off-Label-Einsatz von Avastin
nunmehr ablehnt. In den USA hat Roche
sogar Maßnahmen ergriffen, die Beliefe-
rung von Augenärzten mit Avastin zu ver-
hindern. Der Wille des Herstellers, den
Off-Label-Einsatz nicht zu dulden, ist mit-
hin unübersehbar. Vor diesem Hinter-
grund dürfte der Vorschlag des Bundes-
versicherungsamtes, die Übernahme der
Kosten von Avastin durch die GKV aus
Opportunitätsgründen nicht zu beanstan-
den, am Fehlen der Produkthaftung schei-
tern. Nach neuem Recht (GKV-WSG) wä-
re es grundsätzlich auch möglich, von der
Vertragskompetenz gemäß § 78 Abs. 3
Arzneimittelgesetz (AMG) Gebrauch zu
machen. Es dürfte aber schwerlich gelin-
gen, den Hersteller von Lucentis als Mo-
nopolisten zu einem bedeutsamen Rabatt
zu bewegen.

Vergleichsstudie erforderlich

Letztlich bedarf es mindestens einer me-
thodisch adäquaten Studie mit direktem
Vergleich von Lucentis und Avastin.
Wegen ihrer Verquickungen dürften die
beteiligten Pharmaunternehmen eine sol-
che Studie kaum je selbst durchführen. Je-
doch könnten sich zum Beispiel Kranken-
versicherer zusammenfinden und eine un-
abhängige Forschungseinrichtung beauf-
tragen. Das staatliche „National Eye In-
stitute“ in den USA hat angekündigt, eine
solche Studie finanzieren zu wollen und
auch das Bundesministerium für Gesund-
heit hat angeregt, eine solche Studie
durchzuführen.

Ein günstiges Ergebnis der Studien
könnte aber nur dann zu einer Indika-
tionserweiterung für Avastin führen, wenn

Roche einen entsprechenden Antrag stel-
len würde, was eher unwahrscheinlich ist.
Die Studienergebnisse könnten also pri-
mär nur dazu beitragen, Off-Label-Einsät-
ze zu rechtfertigen. Das Problem der
Produkthaftung bliebe aber weiter unge-
löst.

Bundesgesundheitsministerin Ulla Schmidt
äußerte bei der Vorstellung des Arznei-
verordnungsreports 2007, sie wolle die In-
dustrie verpflichten, Zulassungsanträge
für Arzneimittel wie Avastin zu stellen.
Bisher gibt es dafür allenfalls einen ver-
wandten Präzedenzfall: Mifepriston (RU
486, Mifegyne) wurde in Deutschland
1999 auf erheblichen öffentlichen Druck
und vor dem Hintergrund kontroverser
Debatten für die Indikation Schwanger-
schaftsabbruch zugelassen. Der Hersteller
hatte seinerzeit kein ökonomisches Inter-
esse, das einem Zulassungsantrag ent-
gegenstand, sondern wollte sich vor ethi-
schen Vorwürfen insbesondere der katho-
lischen Kirche schützen.

Ausblick

Es dürfte leichter sein, eine Produkthaft-
tung für den Off-Label-Einsatz von Avas-
tin zu organisieren, als den Hersteller zu
bewegen, einen Antrag auf Indikationser-
weiterung zu stellen oder eine Indika-
tionserweiterung von Amts wegen zu er-
zwingen. Dazu bedürfte es einer Anpas-
sung des AMG, denn dort regelt § 84, dass
ausschließlich der pharmazeutische Un-
ternehmer, der das Arzneimittel in den
Verkehr gebracht hat, verpflichtet ist, dem
Verletzten den daraus entstandenen Sch-
aden zu ersetzen. Das ist auch logisch, da
sich nach AMG die Produkthaftung nur
auf Schädigungen erstreckt, die ihre Ursa-
che im Bereich der Arzneimittelentwick-
lung und -herstellung haben.

Der „Fall Lucentis“ kann als Prototyp für
ein künftig häufiger auftretendes Problem
angesehen werden, wodurch das Gesund-
heitswesen ökonomisch erheblich heraus-
gefordert wird. Für dieses Problem müs-
sen Lösungen gefunden werden. *jf*



Die Wirkung der Pillen ist etwas umstritten...
Könnten wir uns in diesem Fall auf Barzahlung
verständigen?