

Konsequenzen aus der CATT-Studie

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

The CATT Research Group*

Mai 2011

Studiendesign

- Ranibizumab gegen Bevacizumab
- „monatliche Injektionen“ gegen „bei Bedarf“
- 1185 Patienten in 43 Zentren in den USA
- „Single blind“
- Prinzip der „noninferiority“

Hintergrund

- Bevacizumab (Avastin^R) ist die in den USA am häufigsten verwendete Substanz zur Therapie der feuchten AMD, obwohl keine großen Studien zur Wirksamkeit vorhanden sind.
- Ranibizumab (Lucentis^R) wird in der Praxis typischerweise bei Bedarf (PRN) gegeben und nicht monatlich, wie von den Zulassungsstudien vorgegeben.

Vier Gruppen

Nach initialer „Aufsättigung“ = 3 Injektionen

- Lucentis „alle vier Wochen“
- Avastin „alle 4 Wochen“
- Lucentis „bei Bedarf“
- Avastin „bei Bedarf“

Dosierung

- 0,5 mg Lucentis
 - Originalverpackung
- 1,25 mg Avastin
 - unter sterilen Bedingungen ausgeeinztelt und in Glasampullen verpackt

Ablauf

- Untersuchung alle 4 Wochen mit Time-Domain-OCT (obligat) und FLA (untersucherabhängig)
- Aktiv wenn:
 - Flüssigkeit im OCT
 - neue oder persistierende Blutung
 - Visusabfall
 - Leckage in der FLA
 - Zunahme der Läsionsgröße in der FLA

Oberstes Prinzip

„zero-tolerance“
gegenüber Flüssigkeit im OCT

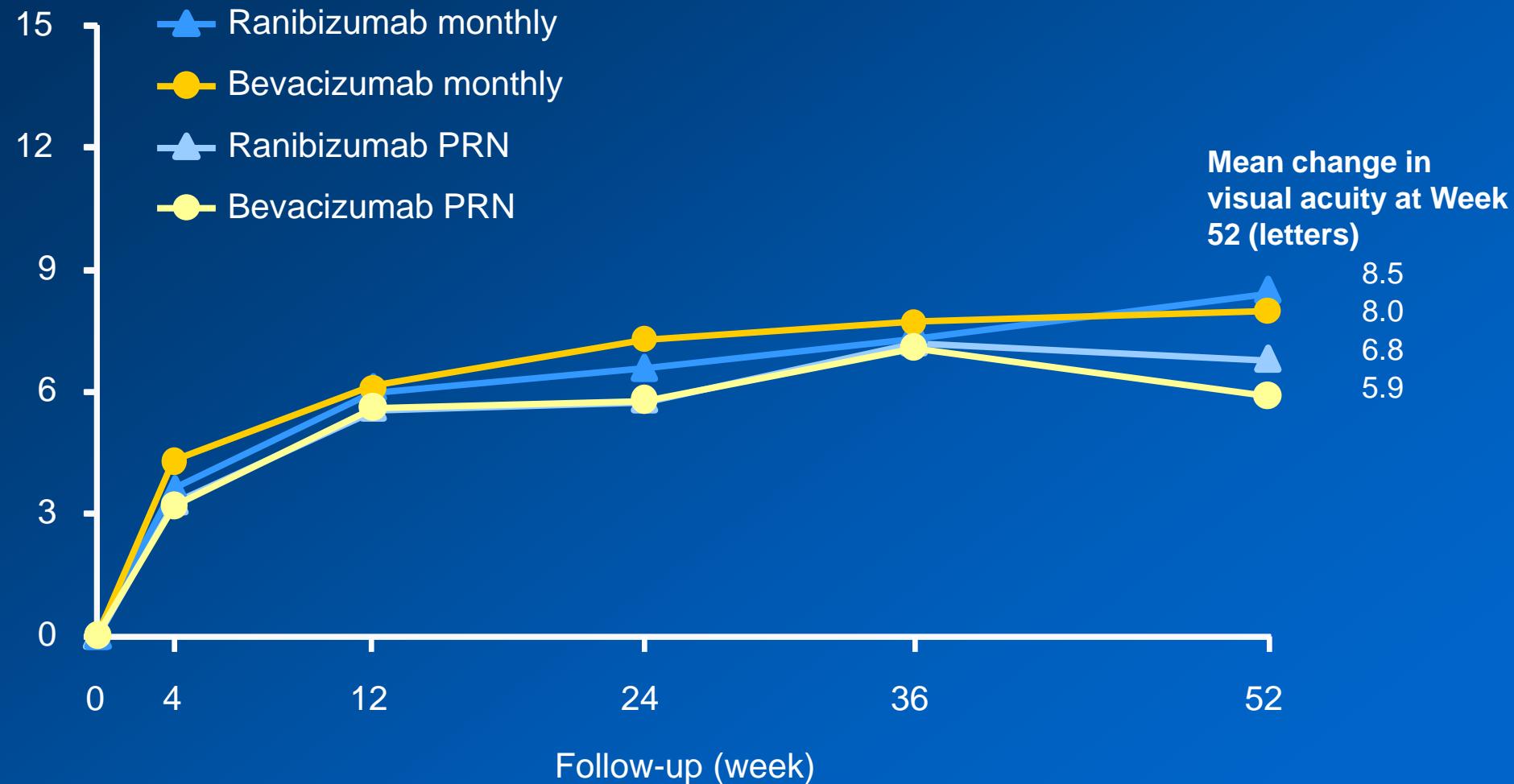
Therapieentscheidung bei PRN

- Getroffen von dem jeweiligen behandelnden Ophthalmologen in einem der 43 Zentren
- in erster Linie anhand des OCT
- Überprüfung im „Reading Center“
- Therapieentscheidung „nur“ zu 73 % als korrekt beurteilt, Ursache: „Flüssigkeit im OCT übersehen“

Nicht-Unterlegenheitskriterium

- „Nicht-Unterlegenheit“ = 1-Jahres-Ergebnis ist um nicht mehr als 5 Buchstaben schlechter
- Unterschied von 1 Zeile ETDRS-Visus bedeutet noch „Nicht-Unterlegenheit“
- Beispiel: Endvisus Gruppe A = 0,32
= n.s.
Endvisus Gruppe B = 0,40

Mean change in visual acuity at 12 months



Behandlungshäufigkeit bei PRN

- „Lucentis PRN“ = 6,9 pro Jahr
- „Avastin PRN“ = 7,7 pro Jahr
- Unterschied signifikant ($p < 0,001$)

Visusgewinn nach 1 Jahr

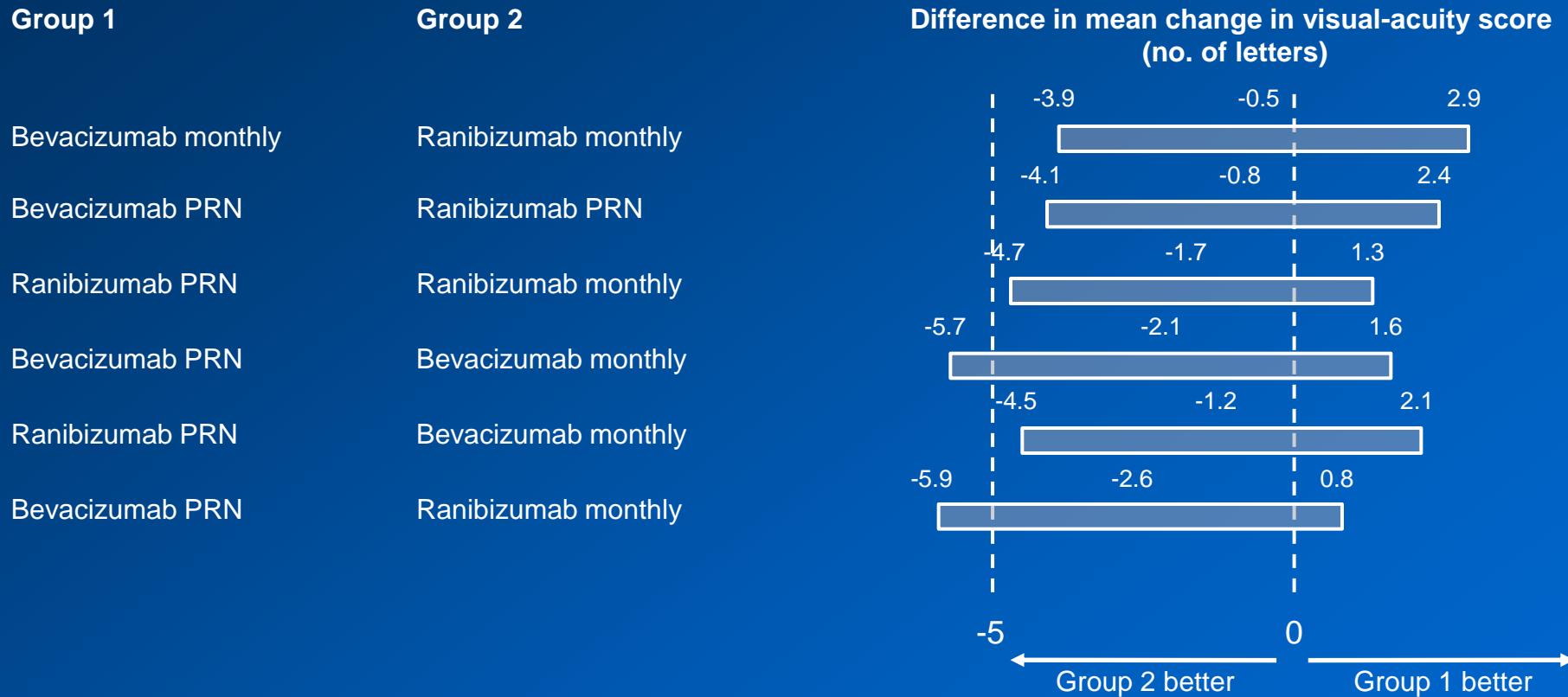
- Lucentis „alle 4 Wochen“ 8,5 ($\pm 14,1$)
- Avastin „alle 4 Wochen“ 8,0 ($\pm 15,8$)
- Lucentis „bei Bedarf“ 6,8 ($\pm 13,1$)
- Avastin „bei Bedarf“ 5,9 ($\pm 15,7$)

n.s., aber.....

„Reduktion des Erfolgs“

- Bestes Ergebnis: plus 8,5 Buchstaben
- „Schlechtestes“ Ergebnis: plus 5,9 Buchstaben
- Differenz = 2,6 Buchstaben = $\frac{1}{2}$ Zeile
- oder Reduktion des maximal möglichen Visuserfolgs um 30 Prozent !

Differences between study group pairs in mean VA change at 12 months



Lucentis „alle 4 Wochen“ gegen Avastin „bei Bedarf“

	Luc 4 Wo	Ava PRN	Signifikanz
Fovea-dicke	266 µm	308 µm	0,002
Retina-dicke	152 µm	172 µm	0,001
OCT trocken	43,7 %	19,2 %	< 0,001
FLA Trocken	58,8 %	41,0 %	< 0,001

Erste Schlußfolgerung

Avastin bei Bedarf ist dem monatlichen Lucentis funktionell und morphologisch unterlegen !

Gilt nur für die 1-Jahres-Ergebnisse !!

Reduktion der Kosten

Lucentis „alle 4 Wochen“
= 23.400 \$ pro Jahr

Avastin „bei Bedarf“
= 385 \$ pro Jahr

Reduktion um 98,4 Prozent

Visusgewinn nach 1 Jahr

- Lucentis „alle 4 Wochen“ 8,5 ($\pm 14,1$)
- Avastin „alle 4 Wochen“ 8,0 ($\pm 15,8$)
- Lucentis „bei Bedarf“ 6,8 ($\pm 13,1$)
- Avastin „bei Bedarf“ 5,9 ($\pm 15,7$)

n.s., aber.....

Lucentis „alle 4 Wochen“ gegen Avastin „alle 4 Wochen“

	Luc 4 Wo	Ava 4 Wo	Signifikanz
Fovea-dicke	266 µm	300 µm	0,002
Retina-dicke	152 µm	172 µm	0,001
OCT trocken	43,7 %	26,0 %	< 0,001
FLA Trocken	58,8 %	57,7 %	n.s.

Zweite Schlußfolgerung

Monatliches Avastin ist dem monatlichen Lucentis funktionell und in der FLA nicht unterlegen, im OCT verbleibt aber mehr Flüssigkeit!

Gilt nur für die 1-Jahres-Ergebnisse !!

Visusgewinn nach 1 Jahr

- Lucentis „alle 4 Wochen“ 8,5 ($\pm 14,1$)
- Avastin „alle 4 Wochen“ 8,0 ($\pm 15,8$)
- Lucentis „bei Bedarf“ 6,8 ($\pm 13,1$)
- Avastin „bei Bedarf“ 5,9 ($\pm 15,7$)

n.s., aber.....

Lucentis „bei Bedarf“ gegen Avastin „alle 4 Wochen“

	Luc PRN	Ava 4 Wo	Signifikanz
Fovea-dicke	294 µm	300 µm	n.s.
Retina-dicke	166 µm	172 µm	n.s.
OCT trocken	23,9 %	26,0 %	n.s.
FLA trocken	46,7 %	57,7 %	??

Dritte Schlußfolgerung

Avastin „alle 4 Wochen“ und Lucentis „bei Bedarf“ sind hinsichtlich Funktion und Morphologie nahezu identisch !

Gilt nur für die 1-Jahres-Ergebnisse !!

Letzte Schlußfolgerung

Ein vollständig trockenes OCT lässt sich
auch mit monatlichem Lucentis nur bei
43 % der Patienten erreichen !

Gilt nur für die 1-Jahres-Ergebnisse !!

Was sagen wir jetzt dem Patienten ?

- Sie haben eine Dauertherapie vor sich.
- Das „Beste“, was Sie für Ihr Auge tun können, sind monatliche Injektionen von Lucentis.
- Aber Ihre Krankenkasse wird das nicht bezahlen.

Was sagen wir jetzt dem Patienten ?

- Ein vergleichbar gutes Ergebnis können Sie aber mit “monatlichem Avastin“ oder „Lucentis bei Bedarf“ erzielen!
- Ihre Krankenkasse wird „Lucentis bei Bedarf“ bezahlen müssen, aber öfter mal Schwierigkeiten machen.
- „Monatliches Avastin“ wird von der Krankenkasse wahrscheinlich nicht bezahlt.

Vergleich der Kosten

- Lucentis PRN
= 7 Injektionen
 7×1.100
 7×300
- Summe = 9.800
- Avastin monatlich
= 12 Injektionen
 12×70
 12×300
- Summe = 4.400

Kostenreduktion um 55 Prozent !

Weitere Punkte für das Patientengespräch

- Lucentis zugelassen, Avastin nicht !
- Untersuchungskosten für den Patienten (OCT/FLA) bei PRN deutlich höher (ggf. IGEL)
- Im Mittel: 7 gegen 12 Injektionen
- 2 Jahres-Ergebnisse könnten anders sein und kommen in Kürze

Therapie-Algorithmus

Kann es überhaupt einen Therapie-Algorithmus geben, den man graphisch darstellen kann ?

Faktoren für einen Algorithmus

- Erstes Auge oder letztes Auge
- Visus und Befund in OCT/FLA/ICGA
- Versicherungs- und Sozialstatus
- Verlauf der bisherigen Therapie am betroffenen und am Partnerauge
- Aktuelle Studienlage

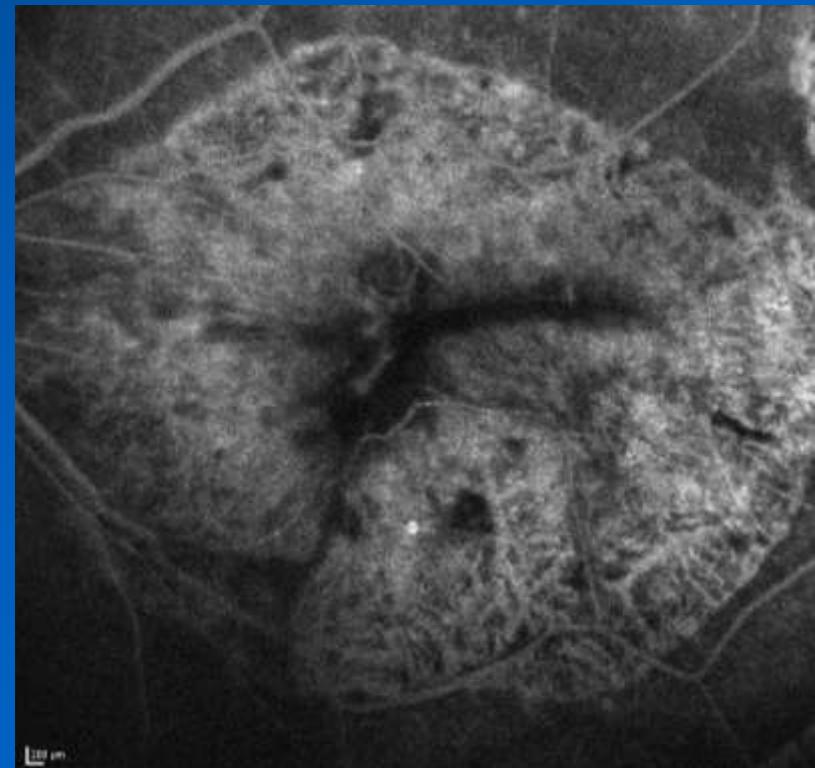
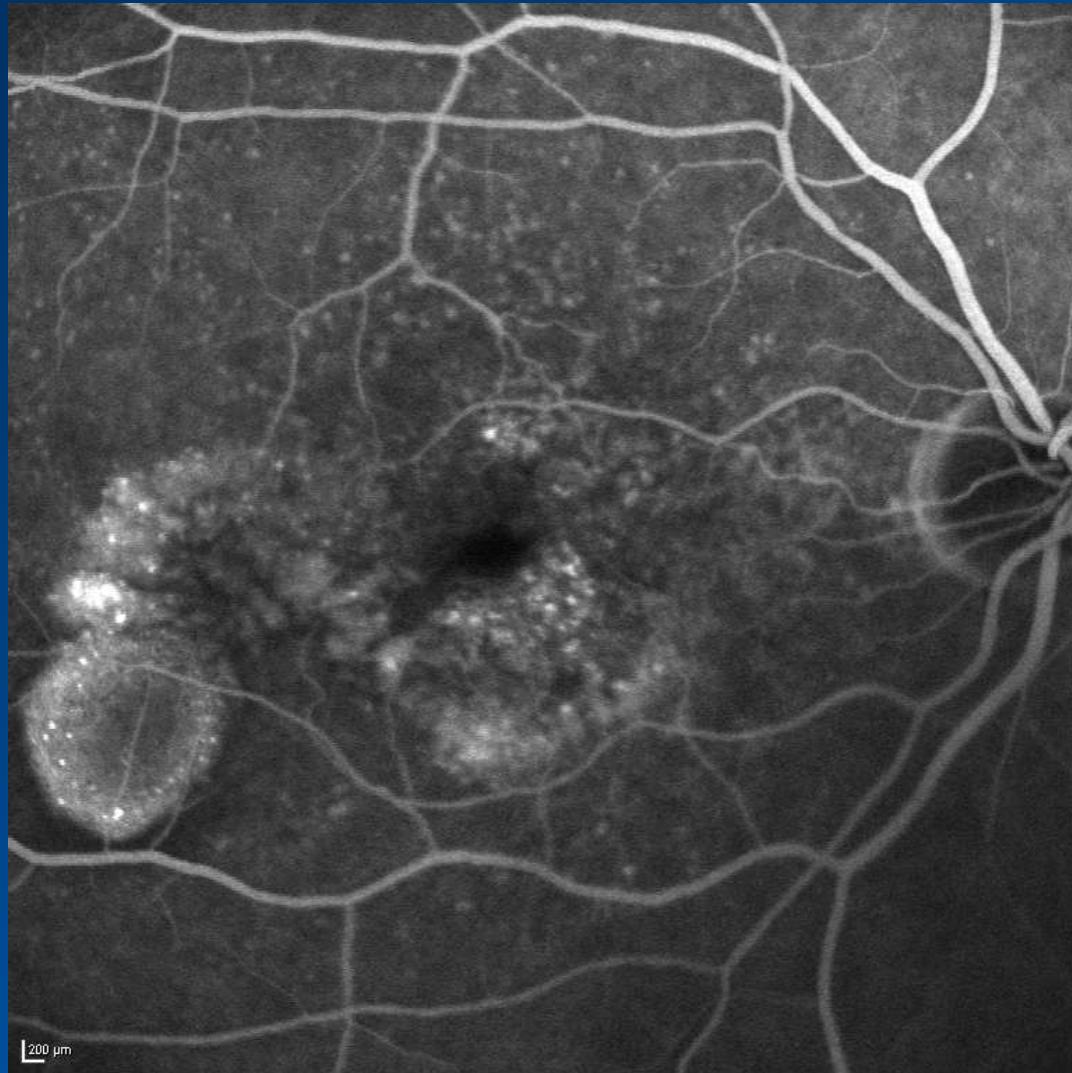
Faktoren für einen Algorithmus

- Informationsgrad des Patienten
- Rechtliche Situation
- Empfehlung von BVA/DOC
- Räumliche Nähe des Patienten
- Zu erwartende Compliance

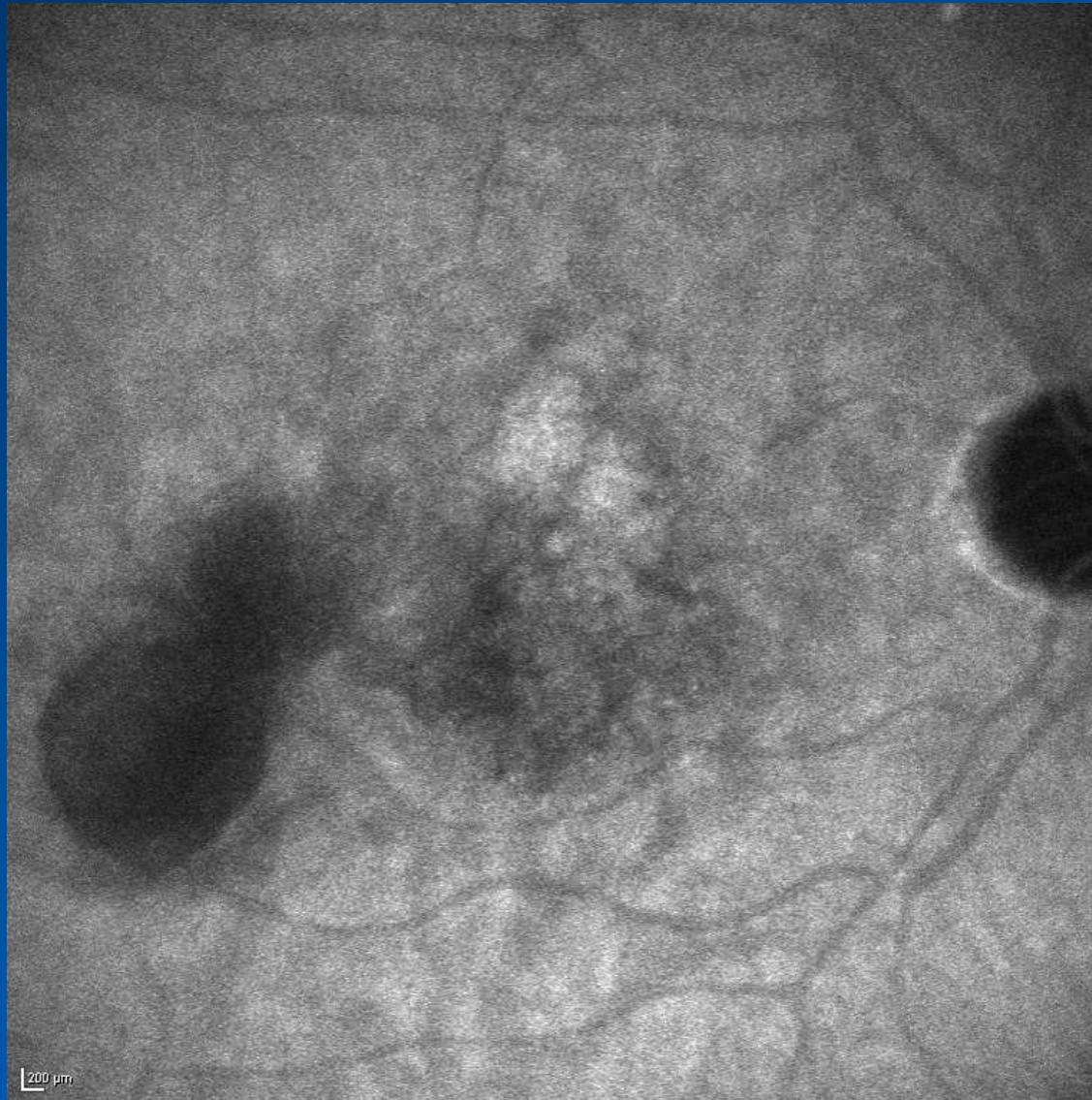
Extremsituation 1

- Patientin, privat versichert, linkes Auge: Z. n. PE-Transplantation, Visus 1/35
- Rechtes Auge: Visus 0,3, große okkulte CNV
- Patientin intelligent, voll informiert und finanziell gut gestellt
- Ausführliche Aufklärung über den „besten Effekt“ mit monatlicher Lucentis-Injektion
- Seit 4-2010 monatlich Lucentis

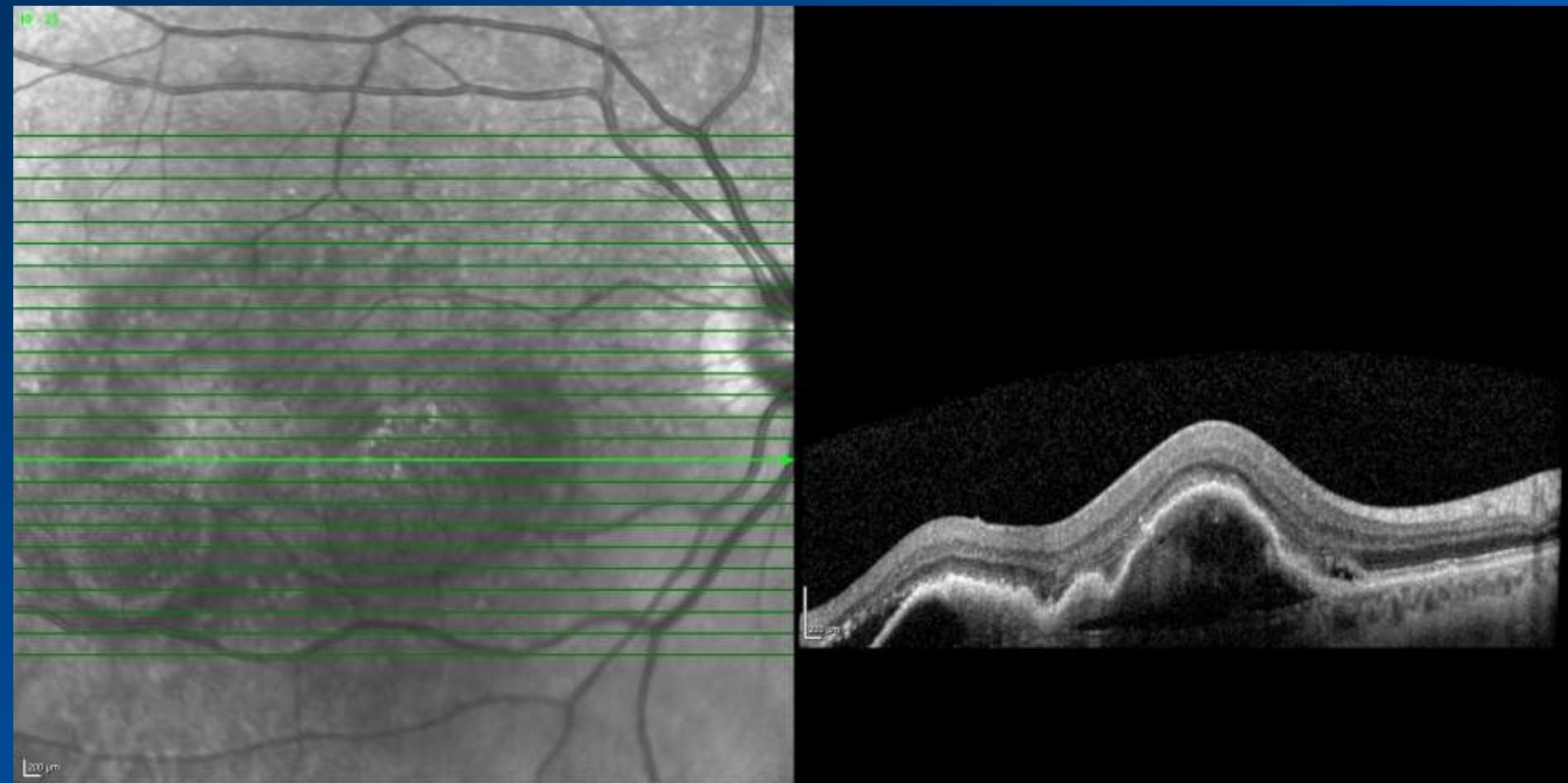
FLA vor Therapie



ICGA vor Therapie



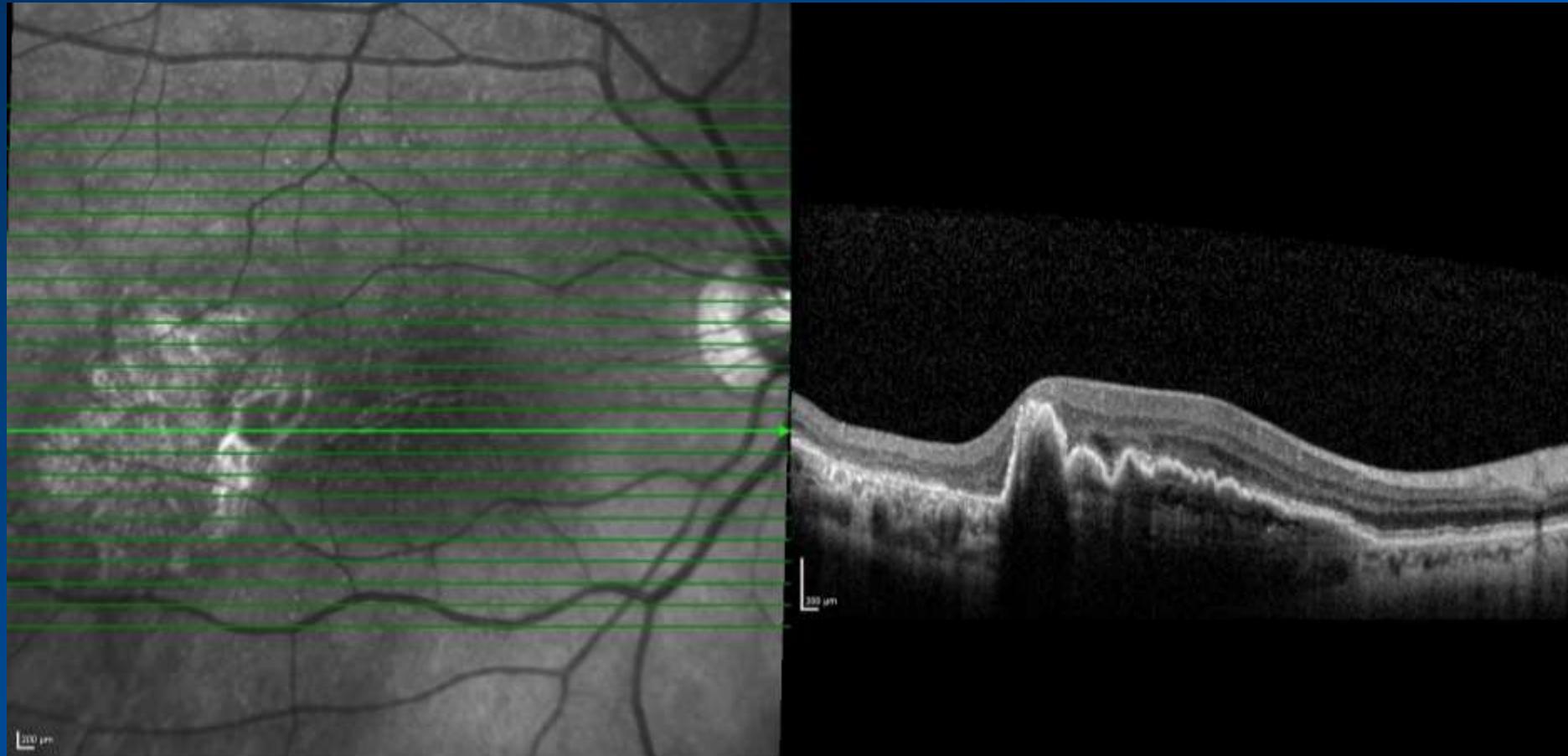
OCT vor Therapie



FLA 16 Injektionen später



OCT 16 Injektionen später

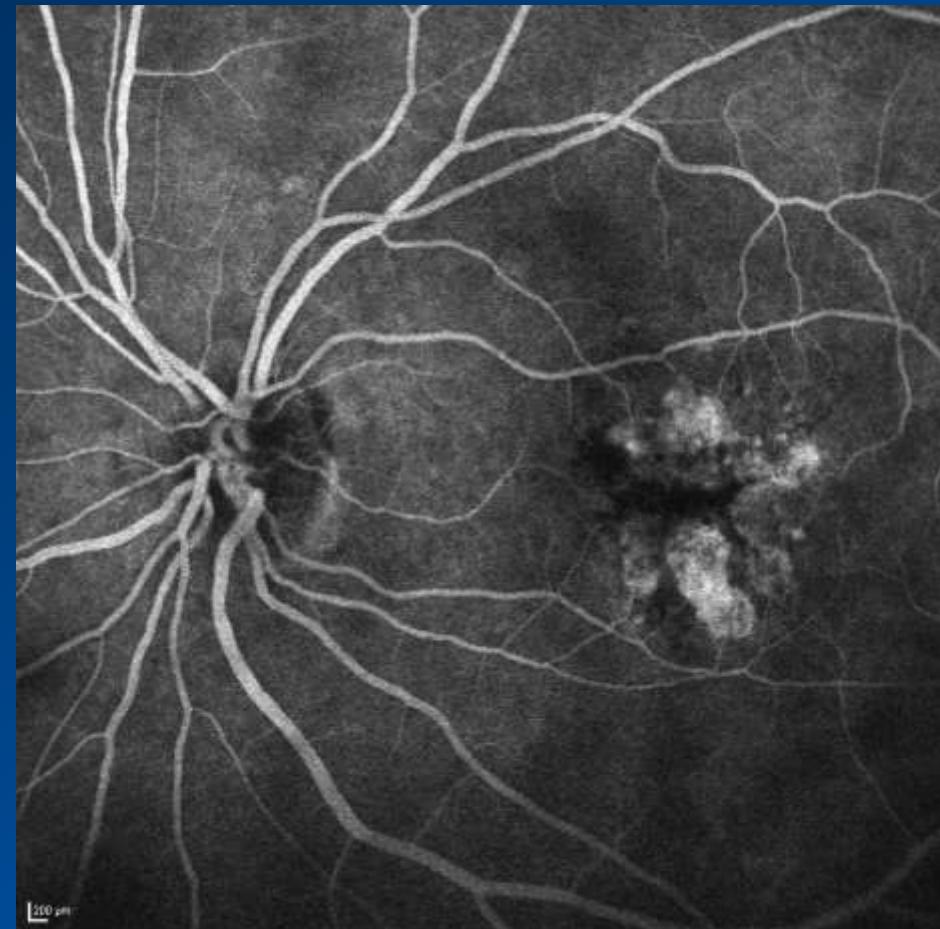


Visus 0,6

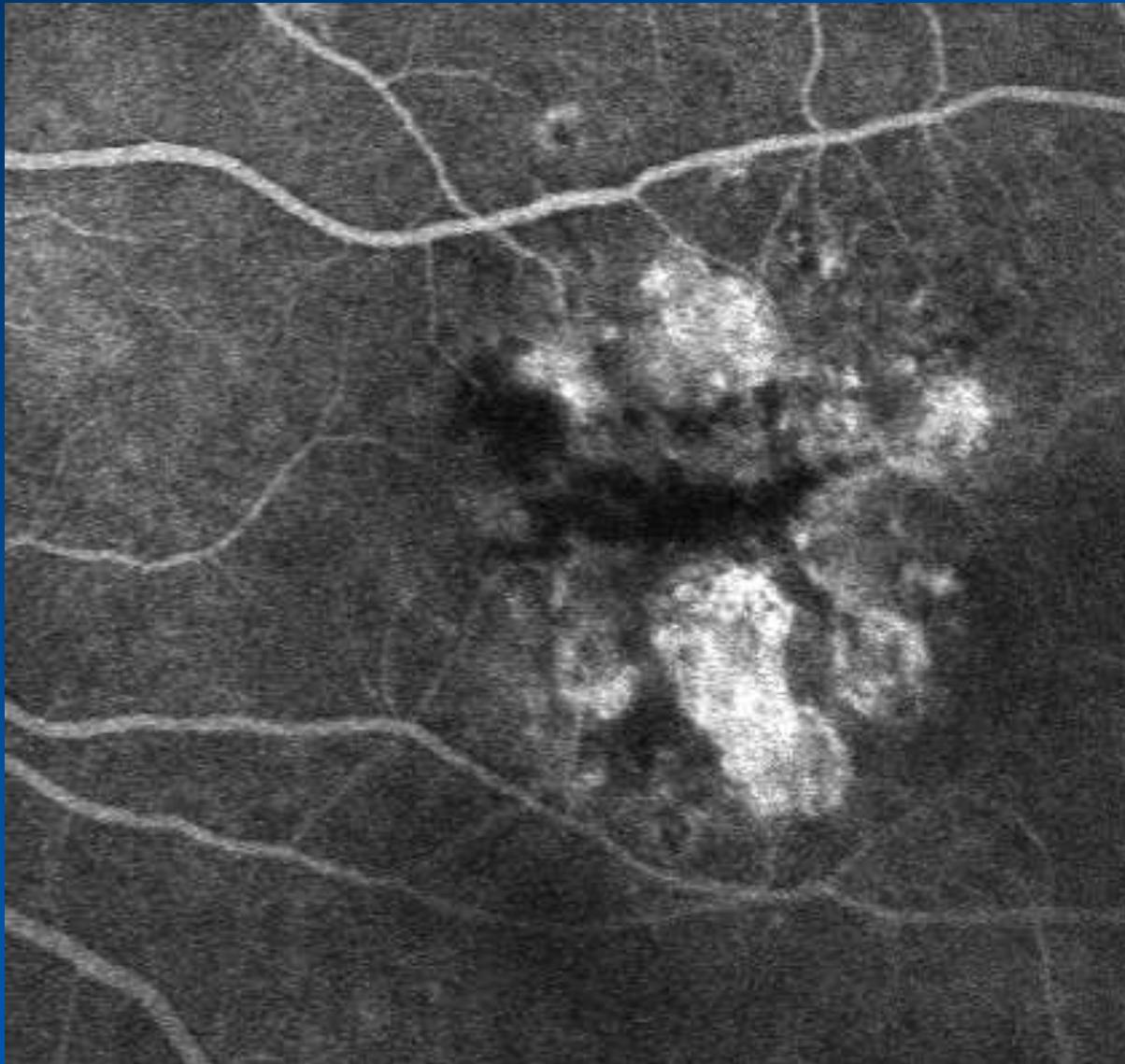
Extremsituation 2

- Erstes Auge betroffen, Visus 0,3
- Kleine, klassische CNV, extrafoveal
- Patientin gesetzlich versichert
- Lucentis: initial 3 Injektionen
- Kontrolle mit OCT/FLA/ICGA alle 4 Wochen
- Fortsetzung, wenn wieder aktiv werdend

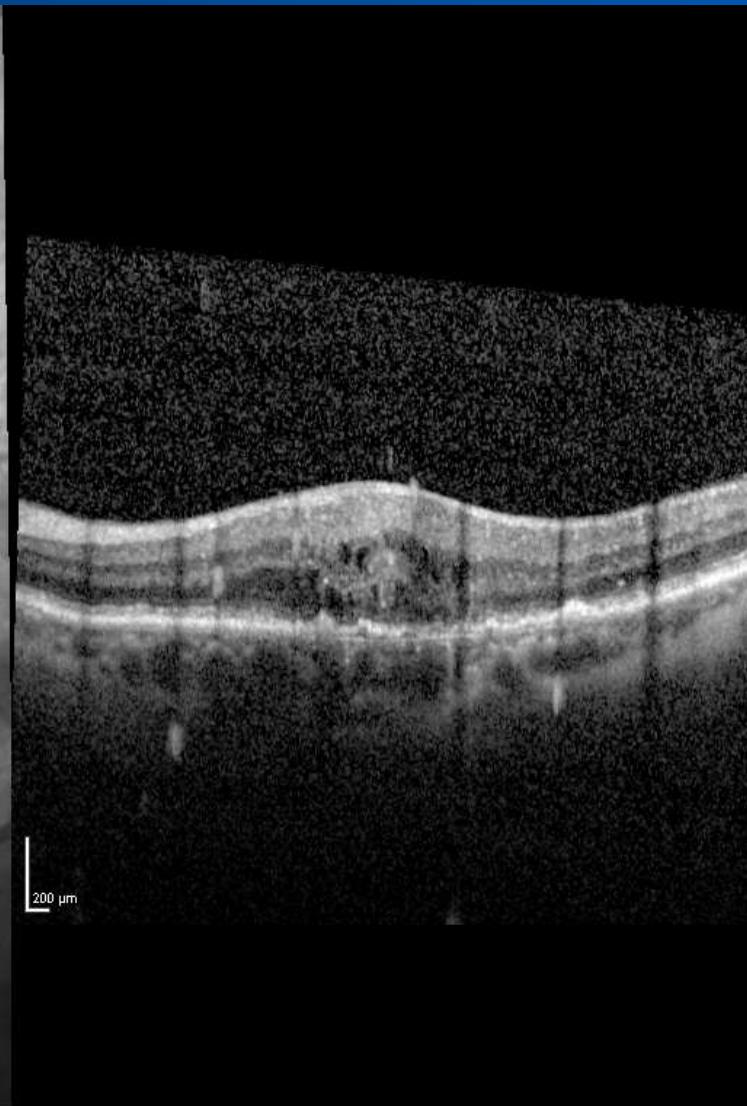
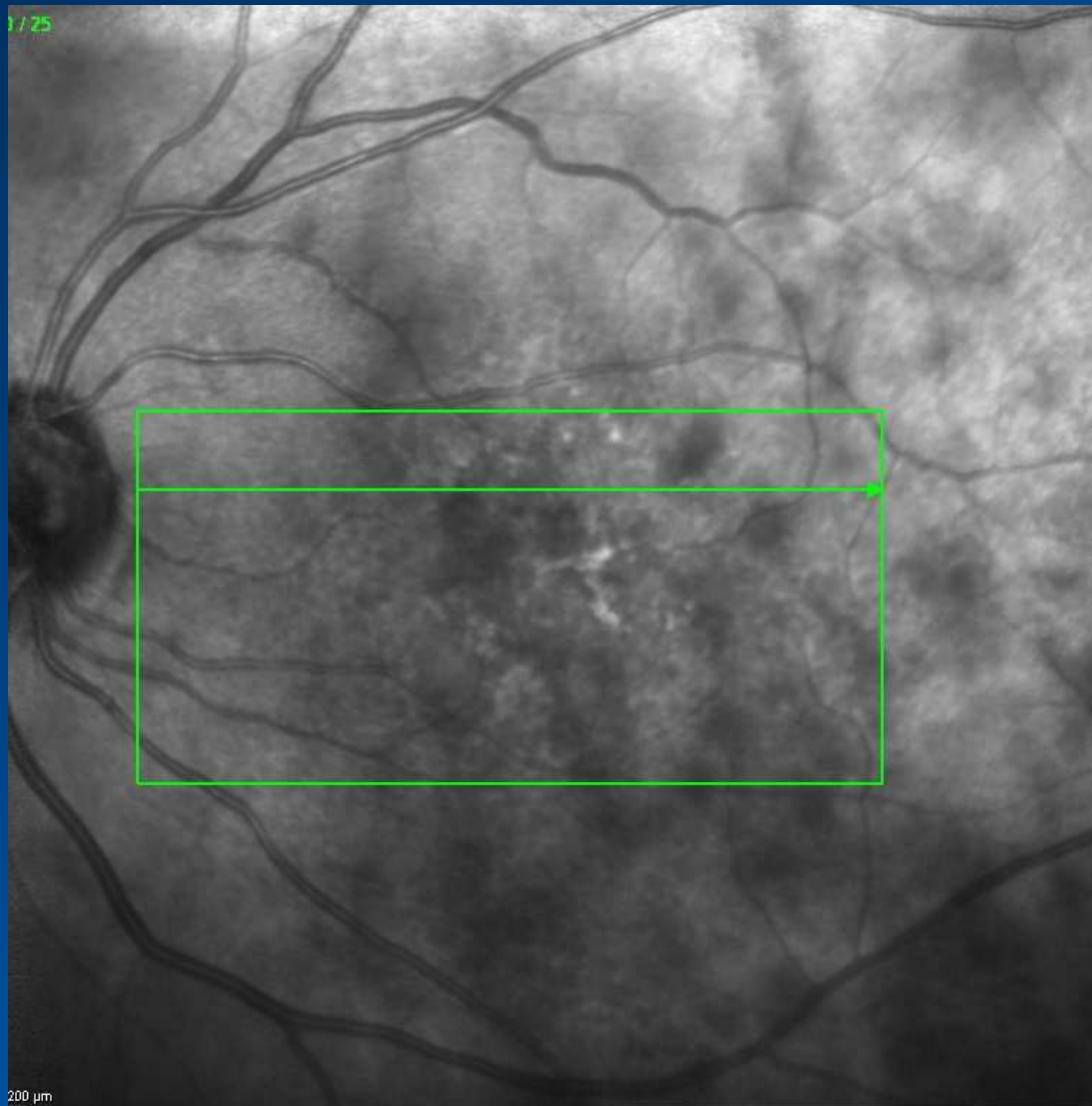
FLA vor Therapie



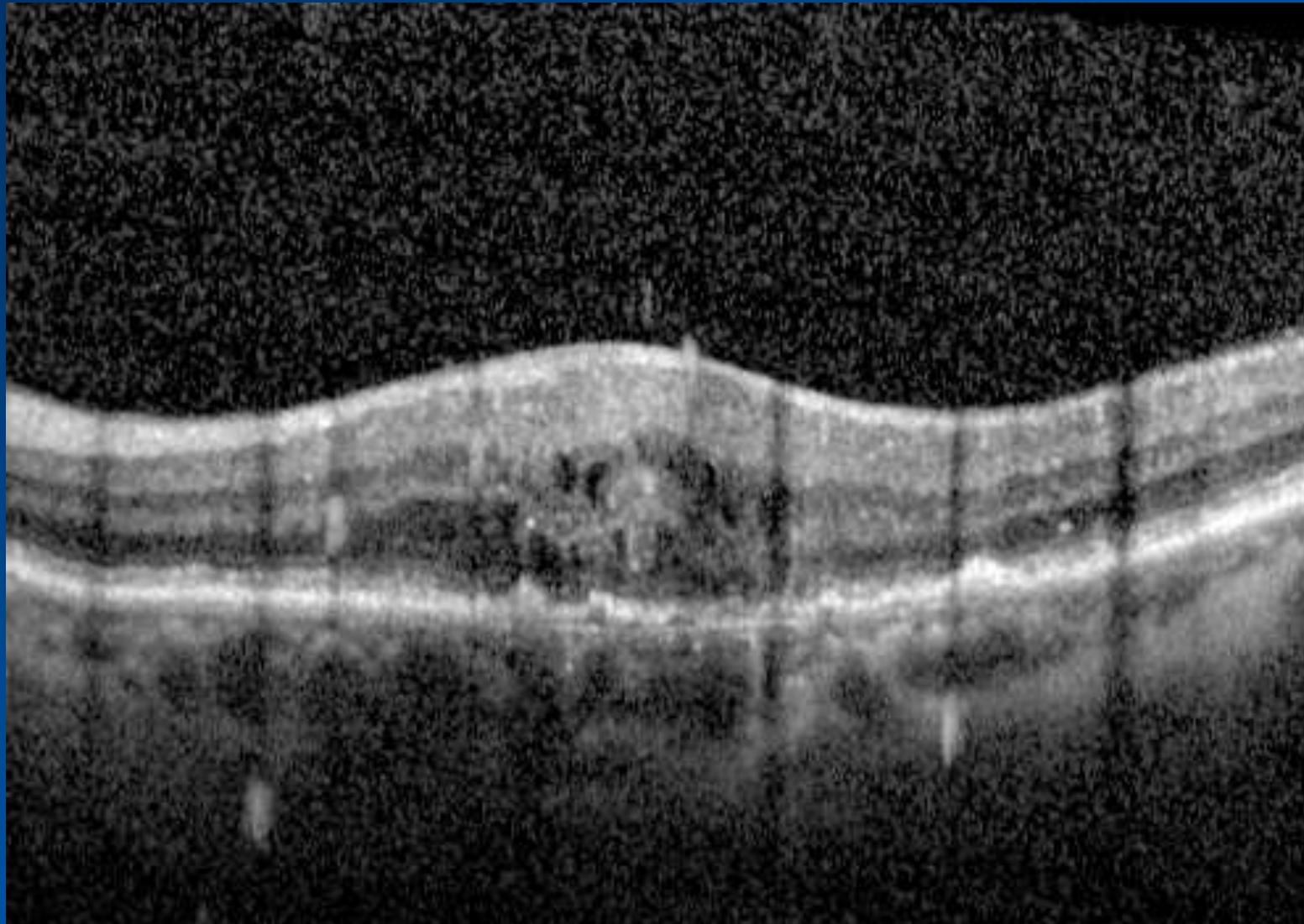
FLA vor Therapie



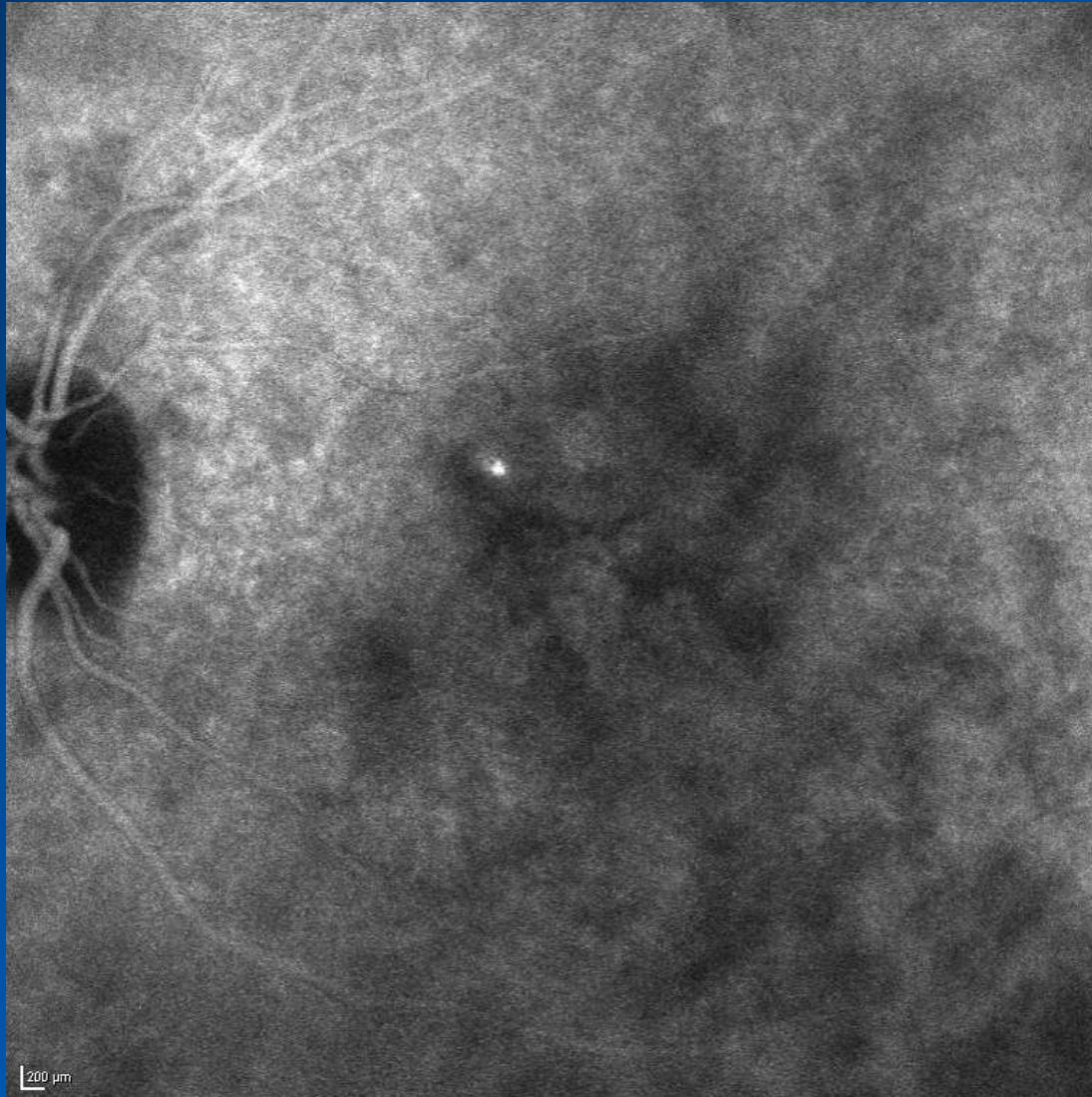
OCT vor Therapie



OCT vor Therapie



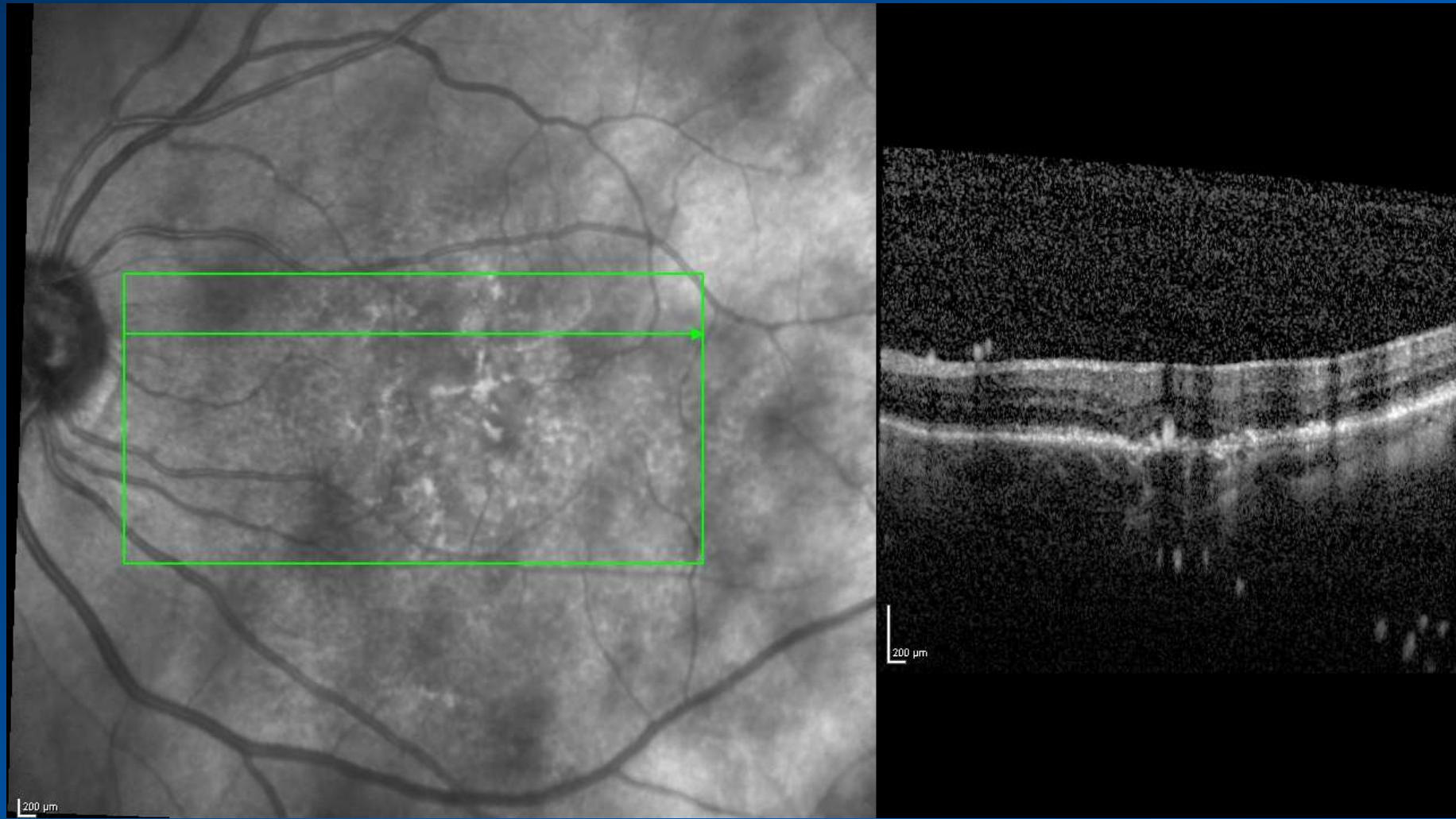
ICGA vor Therapie



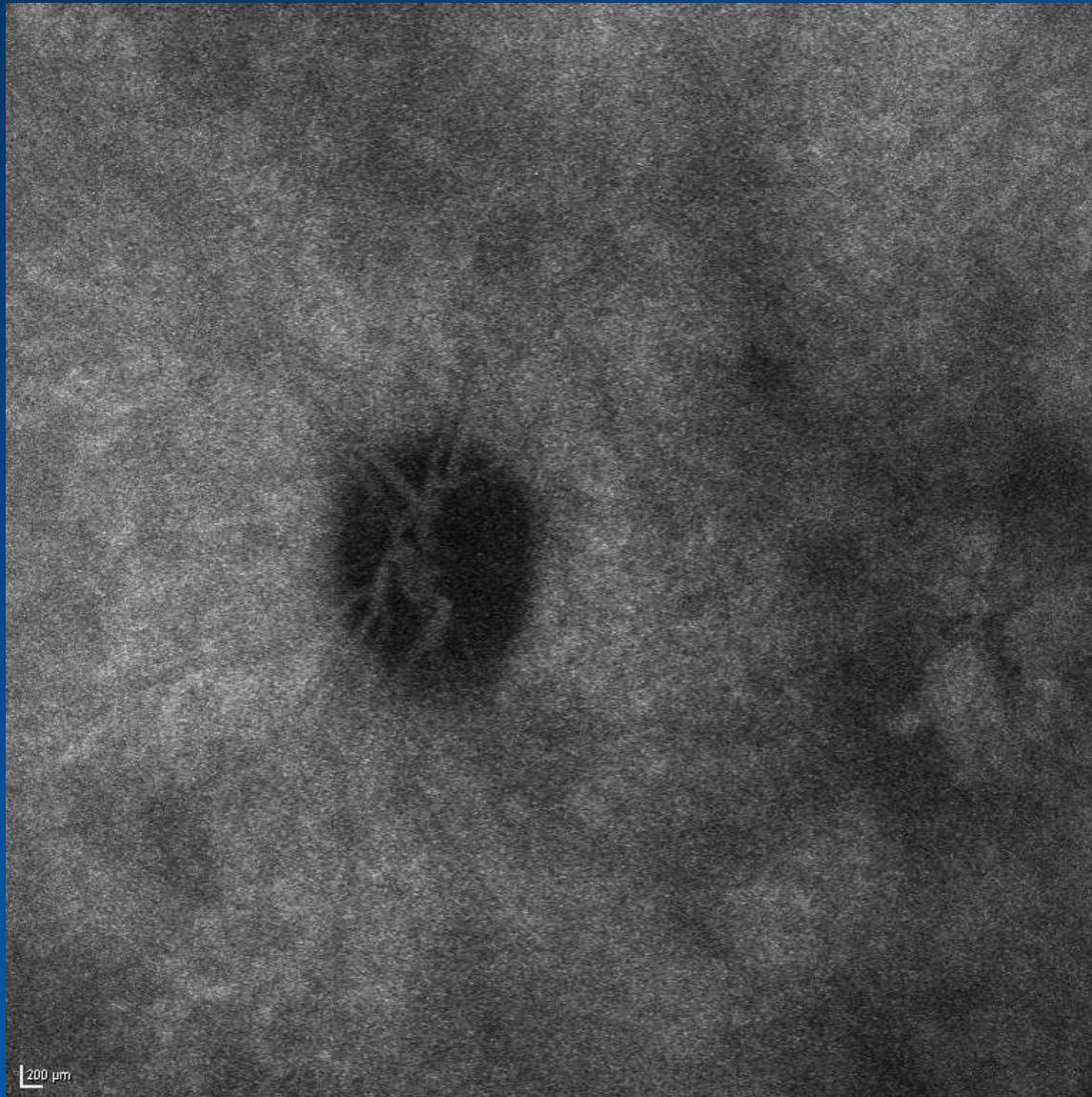
FLA nach 3 Injektionen



OCT nach 3 Injektionen



ICGA nach 3 Injektionen



Zusammenfassung

- „Lucentis bei Bedarf“ und „Avastin monatlich“ sind äquivalent
- „Lucentis bei Bedarf“ sollte am OCT-Befund und nicht am Visus orientiert sein (Problem = Krankenkassen gehen nach Visus)
- „Avastin monatlich“ ist nicht zugelassen !
- „Lucentis monatlich“ bei letzten Augen mit massivem Befund unbedingt mit dem Patienten diskutieren !