

im blickpunkt

INFORMATION FÜR VERTRAGSÄRZTINNEN UND -ÄRZTE



**Effiziente
Arzneimittelversorgung
in der Onkologie**

B  K

Burgenländische
Gebietskrankenkasse

Inhalt

Effiziente Arzneimittelversorgung in der Onkologie	Seite 3
Unterversorgung mit TNF-Blockern?	Seite 6
Problematik der Nicht-Dosisäquivalenz bei Wirkstoff-Switch	Seite 8
Die neuen Generikafirmen: MSD, Pfizer, Teva	Seite 11
Fixkombinationen von ARB mit Amlodipin	Seite 12
Nplate und Revolade als Therapieoptionen bei ITP	Seite 14

Impressum

Kontaktadresse:

Dr. Silvia Eder, Dr. Werner Krischka
 Chefarztlicher Dienst der Burgenländischen Gebietskrankenkasse
 Telefon: 02682/608, Kl. 1050
 E-Mail: silvia.eder@bgkk.at und werner.krischka@bgkk.at

DI Berthold Reichardt, Behandlungsökonomie
 Telefon: 02682/608 Kl. 1405, E-Mail: berthold.reichardt@bgkk.at

Druck:

Wiener Gebietskrankenkasse
 1100 Wien, Wienerbergstraße 15–19

Satz- und Druckfehler vorbehalten

Bildquelle: Bilderbox und WGKK

Nachdruck und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher
 Genehmigung der BGKK gestattet

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren!

Die Aufwandssteigerungen im Medikamentenbereich konzentrieren sich bereits seit einigen Jahren auf Onkologika. Der erste Beitrag befasst sich mit der speziellen Situation der Zulassungsstudien für den onkologischen Einsatzbereich und mit unterschiedlichen Finanzierungsmodellen, die in Abhängigkeit vom Gesundheitssystem auch zum Einsatz kommen.

Die Frage einer postulierten Unterversorgung mit TNF-Blockern wird mit Hilfe der Realversorgungsdaten von zwei SV-Trägern beantwortet: Nein, keine Unterversorgung in Österreich erkennbar.

Ein weiterer Schwerpunkt liegt beim Generika-Thema. Dr. Baumgärtel von der Zulassungsbehörde AGES nimmt zur Umstellungsproblematik bei Klasseneffekten Stellung und am Beispiel von international führenden Pharmafirmen wird aufgezeigt, dass auch die forschende Industrie Generika vertreibt und vice versa. Sind Fixkombinationen von Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten kurz vor Patentablauf der Monosubstanz eine Strategie zur Verlängerung der Hochpreisverkaufszeit oder eine Innovation mit langjähriger Entwicklungszeit? Die Daten der Realversorgung mit Fixkombinationen zeigen keine Substitution der Einzelsubstanzen durch die Fixkombination, wie sie in der Fachinformation der Fixkombination gefordert wird. Vor der Therapie mit einer Fixkombination sollte der individuelle Wirksamkeitsnachweis der Einzelsubstanzen erbracht werden.

Die Themenreihe zu seltenen Medikamenten in der Hausarztpraxis befasst sich mit den Thrombopoetinanaloga für splenektomierte Patienten mit chronischer immun (idiopathischer) -thrombozytopenischer Purpura (ITP). Wie schon im Beitrag zu Temozolomid in der letzten Ausgabe entspricht die Versorgung im niedergelassenen Bereich in den analysierten Parametern den publizierten klinischen Daten. Das nährt die Hypothese, dass auch bei seltenen Medikamenten mit bundesweit wenigen hundert Patienten die Versorgung durch die Hausarztpraxen ebm-mäßig funktioniert.

Freundliche Grüße

DI Berthold Reichardt
 Behandlungsökonomie

Effiziente Arzneimittelversorgung in der Onkologie

- **Zulassungsstudien in der Onkologie & Erstattung**
- **zukünftige Finanzierung innovativer onkologischer Arzneimittel**

Zulassungsstudien in der Onkologie

Arzneimittel müssen, um in den Markt zu gelangen, die durch das Arzneimittelgesetz (AMG) festgelegten Kriterien Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfüllen. Dies umfasst eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels („benefit“) im Verhältnis zum Risiko und wird im AMG als Nutzen-Risiko-Verhältnis bezeichnet. Diese Nutzen-Risiko-Abwägung wird seitens der zuständigen Zulassungsbehörden auf Grundlage der vom Hersteller eingereichten Ergebnisse klinischer Studien vorgenommen. Bei Zulassungsentscheidungen befinden sich zuständige Behörden häufig in dem Dilemma, einerseits den raschen Marktzugang neuer Wirkstoffe nicht unnötig zu verzögern, andererseits eine gründliche Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses anhand vorliegender Studiendaten vorzunehmen. Aus unterschiedlichen Gründen ist jedoch eine valide Bewertung zum Zeitpunkt der Zulassung oftmals nicht möglich.

Bei einer kritischen Betrachtung der Studien wird man als einen sehr häufigen Grund hierfür Mängel im Studiendesign erkennen. In Zulassungsstudien für onkologische Arzneimittel werden meist folgende klinische Endpunkte gewählt: Überlebensdauer, Progression-Free Survival (PFS), Disease-Free Survival (DFS), Lebensqualität u./o. Symptomkontrolle. Unter diesen hat die Überlebensdauer als harter Endpunkt zweifellos die größte Aussagekraft, weil sie klar definiert und messbar ist.

Bei weichen Surrogatparametern wie PFS und DFS ist der Zeitpunkt der nachgewiesenen Progression abhängig vom Intervall der Verlaufsuntersuchung (meist ein radiologisches Verfahren). Somit lässt sich zwischen DFS/PFS und Überlebensdauer letztendlich keine eindeutige Korrelation ableiten. Bei den Endpunkten Lebensqualität und Symptomkontrolle sind die aktuellen methodischen Standards zur Analyse unbefriedigend. Beide stellen ein multidimensionales Konzept dar, dessen Beurteilung maßgeblich von der Bereitschaft der Patienten abhängt, Angaben zu ihrer Lebensqualität zu machen, die im Verlauf der Therapie auch variieren kann. Damit ist die Überlebensdauer der einzig standardisiert evaluierbare Endpunkt. Eine Untersuchung von im Rahmen des zentralisierten Zulassungsverfahrens der EMA vorgelegten Ergebnissen klinischer Studien analysierte die gewählten primären

Endpunkte für insgesamt 14 Wirkstoffe in 27 onkologischen Anwendungsgebieten. In nur 7% dieser Studien wurde die Überlebenszeit als primärer Endpunkt untersucht.

Mangelhaftes Studiendesign setzt sich konsequenter Weise in strengen Einschlusskriterien (Alter der Probanden, Komorbiditäten, etc.) fort, was die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Zielpopulation einschränkt. Weitere Mängel sind, dass die Vergleichsintervention häufig nicht der gegenwärtigen Standardbehandlung entspricht oder der Vergleichsarm anstelle eines aktiven Wirkstoffs ein Placebo bzw. „best supportive care“ erhält. Kurze Untersuchungszeiträume tragen ebenfalls nicht zur Erhöhung der Validität bei.

Bestrebungen und Empfehlungen zuständiger Behörden zielen auf eine Verbesserung der Qualität von Zulassungsstudien ab. Um weiterhin ein hohes Niveau der wissenschaftlichen Beurteilung von Arzneimitteln in der EU zu gewährleisten, wurde im Rahmen einer Verordnung des europäischen Parlaments und Rates vom März 2004 für die Genehmigung von technologisch hochwertigen Arzneimitteln, insbesondere aus der Biotechnologie sowie für Wirkstoffe zur medikamentösen Therapie von Tumorerkrankungen ein zwingendes zentralisiertes Verfahren beschlossen, welches seit Ende 2005 konsequent umgesetzt und von der EMA koordiniert wird.

Eine bisher unveröffentlichte Studie betreffend die Durchführung von RCT's der Phase III und der in diesen Studien verwendeten Endpunkte zeigte, dass sich die Qualität der Zulassungsstudien verbessert hat, dass allerdings weiterhin Schwächen erkennbar sind: Kurze Untersuchungszeiträume, unzureichende bzw. fehlende Angaben zur medianen Nachbeobachtungsdauer, Zulassung von Arzneimitteln auf Basis von Zwischenanalysen, Akzeptanz vorzeitig abgebrochener Studien, nachträglich durchgeführte Subgruppenanalysen.

Aufholbedarf gibt es darüber hinaus bei dem Evidenzgewinn nach dem Zeitpunkt der Zulassung, im Besonderen bei den Zulassungsoptionen „bedingte Zulassung“, „Zulassung in Ausnahmefällen“ und „beschleunigtes Zulassungsverfahren“. In den genannten Fällen wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass zu einem späteren Zeitpunkt die vollständigen Daten zur Beurteilung der Wirksamkeit und des Risikos vorliegen und dass der Vorteil für die Patienten durch die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels größer ist als die Gefahr durch fehlende zusätzliche Daten. Dass die



Ist der Vorteil für die Patienten durch die Verfügbarkeit des Arzneimittels größer als die Gefahr durch fehlende zusätzliche Daten?

Vorlage weiterer Ergebnisse nach Erteilung der Zulassung nicht immer zeitgerecht oder überhaupt nicht erfolgt, konnte in einer Studie aus den USA von Avorn et al. gezeigt werden. Die Sanktionsmöglichkeiten der Zulassungsbehörden sind dabei zwar beschränkt, müssen aber unbedingt genutzt werden, um die konsequente Umsetzung der Regelung zu garantieren und Tumorkrankpatienten vor nicht ausreichend wirksamen oder risikoträchtigen Wirkstoffen zu schützen

In diesem Zusammenhang sollte auch der steigende Einfluss pharmazeutischen Sponsorings auf Ergebnisse von RCT's erwähnt werden. Zwischen 1975 und 2004 gab es einen mehr als zehnfachen Anstieg von durch Pharmaunternehmen gesponserten RCT's. Schott et al. untersuchten die Auswirkungen auf den Ablauf von Arzneimittelstudien durch pharmazeutisches Sponsoring. Die beobachteten Unterschiede beziehen sich u.a. auf die Patientenauswahl,

das Studiendesign, das Zurückhalten oder Verzögern von Publikationen negativer Studienergebnisse und die Einflussnahme auf die Ergebnisse und Schlussfolgerungen von Publikationen und Metaanalysen.

Erstattung und zukünftige Finanzierung innovativer onkologischer Arzneimittel

Für gesetzliche Krankenversicherungen stellt sich primär die Frage, ob ein Arzneimittel erstattet werden soll oder nicht. Österreich zählt zu den wenigen europäischen Staaten, die Medikamente – abgesehen von der Rezeptgebühr – in voller Höhe erstatten. In differenzierteren Erstattungssystemen finden therapeutischer Stellenwert, Kosten-Nutzen-Bewertung, verfügbare alternative Behandlungsstrategien, Schweregrad der Erkrankung oder ähnliche Kriterien Einfluss auf die Höhe der Erstattung. Bei Arzneimitteln, für die es gleichwertige oder vergleichbare Behandlungsalternativen gibt, gestaltet sich die Preisfindung unproblematisch. Ungleich komplexer ist dieser Prozess bei Medikamenten mit therapeutischer Alleinstellung, Arzneimitteln mit unsicherem therapeutischem Behandlungsbeitrag zum Zeitpunkt der Zulassung, Präparaten mit erheblichem Zusatznutzen sowie bei Orphan-Drugs. In diesen Fällen existieren zum Zeitpunkt der Zulassung in der Regel keine ausreichenden Daten über den Nutzen unter Alltagsbedingungen und somit fehlen valide Daten für eine Kosten-Nutzen-Bewertung als Grundlage für eine dauerhafte Festsetzung der Erstattungshöhe.

In diesen Fällen gibt es 2 extreme Lösungen: Die erste Möglichkeit besteht darin, das Medikament erst nach einer gesundheitsökonomischen Bewertung in die Erstattung aufzunehmen, mit dem Nachteil, einem großen Teil von Patienten den Zugang zu innovativen Arzneimitteln für einen relevanten Zeitraum zu verwehren. Die Alternative wäre, ab Zulassungszeitpunkt den vom Hersteller geforderten Preis zu akzeptieren mit dem Nachteil einer Belastung der Sozialversicherung und eventuell eines Missverhältnisses zwischen Erstattungshöhe und dem tatsächlich zu einem späteren Zeitpunkt evaluierten Zusatznutzen. In Erstattungssystemen mit Höchstpreisregelung würde sich als Lösung anbieten, das Medikament bis zur validen Kosteneffektivitätsbewertung mit einem **vorläufigen Höchst- bzw. Erstattungsbetrag** zu belegen, der vor allem die potentielle Höhe und die geschätzte Eintrittswahrscheinlichkeit des zusätzlichen Patientennutzens berücksichtigt. Dies würde ein fortlaufendes Monitoring durch eine unabhängige Institution voraussetzen,

welche aufgrund des Arbeitsaufwands zu einer Konzentration auf Medikamente mit einem hohen Ausgabenvolumen gezwungen sein würde. Darüber hinaus müsste ein Zeitrahmen, innerhalb dessen der erwartete Zusatznutzen eintreten soll, definiert werden um die Erstattungshöhe den Ergebnissen entsprechend anpassen zu können.

Als weitere alternative Lösungsansätze bieten sich Vertragsmodelle an, die sich entweder am Input bzw. den Kosten, dem Behandlungsprozess oder dem Behandlungserfolg (Outcome) orientieren. Bei Medikamenten, deren Kosten über einem Höchstbetrag liegen, scheiden Prozess- oder Outcome-orientierte Modelle aus, da weder die Qualität der Behandlung noch der therapeutische Zusatznutzen Probleme bereiten, sondern einzig die den Höchstbetrag übersteigenden Kosten. Sofern der Hersteller seinen Preis nicht auf den Höchstbetrag absenkt, weil dieser Preis ausländischen Regulierungsbehörden als Benchmark dient und er somit dort erhebliche Umsatzeinbußen befürchtet, bieten sich **Rabattverträge** als Lösungsansatz an. Wenn die gewährten Rabatte die Differenz zwischen dem offiziell geforderten Preis für das Medikament und dem Höchstbetrag abdecken, können die Krankenkassen diese Präparate vollständig finanzieren und ihren Patienten Zuzahlungen ersparen.

Cost-Sharing-Verträge und Risk-Sharing-Verträge bieten sich besonders in jenen Fällen an, wo der Abgabepreis eines Medikaments ausländischen Regulierungsbehörden als Benchmark dient. **Cost-Sharing-Verträge** setzen allerdings als Planungsgrundlage für die Vertragspartner ein in seinem Umfang weitgehend bekanntes Patientenkollektiv voraus. Sofern der Vertrag auch potentiellen Off-Label-Use einschließt, gewährt er den Krankenversicherungen Transparenz und Sicherheit hinsichtlich des zukünftigen Ausgabenvolumens. Etwaige Erweiterungen des Patientenkreises oder angebotsinduzierte Nachfrageeffekte gehen dann zwangsläufig zu Lasten des pharmazeutischen Herstellers.

Risk-Sharing-Verträge sind üblicherweise an den Behandlungserfolg gekoppelt. Die Hersteller garantieren dem Vertragspartner das spätere Eintreten eines zuvor vereinbarten Behandlungsziels, andernfalls erstattet er den Preis, d.h. hier die Preisdifferenz zur bisherigen Standardtherapie, ganz oder teilweise zurück. Das Problem besteht hier in der Formulierung eindeutiger bzw. kontrollierbarer und justizialer Kriterien für die Erfassung des Behandlungserfolgs. Bedenkt man, dass allein in der biomedizinischen For-

schung ca. 40 % der Aufwendungen für Forschung und Entwicklung in die onkologische Arzneimitteltherapie fließen und pro Jahr mit der Zulassung von ca. 6 neuen Wirkstoffen für die Tumorthherapie zu rechnen ist, wird gegenwärtig, dass neuartige Verhandlungs- und Vertragsmodelle zwischen Herstellern und Versicherungsträgern notwendig sein werden, um weiterhin eine flächendeckende Versorgung onkologischer Patienten mit hochpreisigen Arzneimitteln zu gewährleisten.

Quelle
Prof. Dr. Gerd Glaeske et. al, Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie; Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit



Ca. 40 % der Aufwendungen für Forschung und Entwicklung fließen in die onkologische Arzneimitteltherapie

Unterversorgung mit TNF-Blockern?

Patientenbezogene Versorgungsanalyse im Umfeld einer Therapie mit TNF-Blockern

Die soziale Krankenversicherung ist immer wieder mit Vorwürfen konfrontiert, dass ihre Versicherten gerade mit neuen, meist teureren Medikamenten, wie etwa TNF-Blockern, bei Autoimmunerkrankungen unzureichend versorgt werden. Auch der Therapiebeginn wird als zu spät und der Zeitraum vom ersten Symptom bis zur wirksamen Therapie als zu lang angegeben (1).

Die Burgenländische Gebietskrankenkasse (BGKK) und die Sozialversicherungsanstalt der gewerblichen Wirtschaft (SVA) haben im Rahmen einer Versorgungsanalyse aus ihren Abrechnungsdaten und Bewilligungsanträgen die Patientenversorgung mit TNF-Blockern bei Autoimmunerkrankungen ausgewertet. Im ersten Halbjahr 2010 wurden insgesamt 1.117 Versicherte mit einem TNF-Blocker behandelt. Bei 75 % dieser Patienten konnte anhand der vorliegenden Daten die Diagnose zugeordnet werden.

Tabelle 1: Diagnosenverteilung

Diagnose	Anzahl der Patienten	Anteil an Patienten
Rheumatoide Arthritis	348	42 %
Psoriasis-Arthritis	159	19 %
Spondylitis ankylosans	139	17 %
Morbus Crohn	130	16 %
Plaque-Psoriasis	36	4 %
Colitis ulcerosa	26	3 %

Während beim Morbus Bechterew (78 %), bei der Psoriasis Arthritis (70 %) und der Plaque Psoriasis (92 %) die Männer deutlich in der Überzahl sind, überwiegen die Frauen bei der Rheumatoiden Arthritis (67 %). Bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist die Geschlechterverteilung ausgeglichen.

Tabelle 2: Diagnosenverteilung bei Neueinstellungen

Diagnose	Anzahl der Patienten	Anteil an Patienten
Rheumatoide Arthritis	32	30 %
Psoriasis-Arthritis	25	24 %
Spondylitis ankylosans	18	17 %
Morbus Crohn	22	21 %
Plaque-Psoriasis	5	5 %
Colitis ulcerosa	4	4 %

Bei 106 Patienten, die im Beobachtungszeitraum des 1. Halbjahr 2010 neu auf einen TNF-Blocker eingestellt wurden, zeigt sich ein Trend zu einem häufigeren Einsatz der TNF-Blocker bei Morbus Crohn und Psoriasis-Arthritis, während der Anteil der Diagnose Rheumatoide Arthritis abnimmt.

Zur Bewertung der Versorgungsqualität mit TNF-Blockern werden die Daten der beiden SV-Träger BGKK und SVA mit insgesamt 685.909 anspruchsberechtigten Erwachsenen mit publizierten Daten zur Prävalenz und Inzidenz der angeführten Autoimmunerkrankungen verglichen.

Tabelle3 : Vergleich publizierter Daten zur Realversorgung

Diagnose	Alter bei Therapiebeginn	
	Literatur	real
Rheumatoide Arthritis	52-55 ^{2,3}	51,1
Psoriasis-Arthritis	45,7 ⁴	50,3
Spondylitis ankylosans	40-42 ^{5,6}	44,8
Morbus Crohn	35 ⁷	41,2
Plaque-Psoriasis	45 ⁸	54,2
Colitis ulcerosa	41 ⁹	44,8

Laut Literatur (10) liegt die Prävalenz der Rheumatoiden Arthritis bei etwa 0,47 % und eine Biologikatherapie sollte bei ca. 10 % der diagnostizierten Patienten durchgeführt werden. Im untersuchten österreichischen Kollektiv liegt der Wert bei 11 % im Untersuchungszeitraum von 6 Monaten. Das Durchschnittsalter der mit einem TNF-Blocker therapierten Patienten beträgt 57,6 Jahre. In einer international durchgeführten Erhebung liegt das Durchschnittsalter länderabhängig bei 50-59 Jahren (11). In den Studien zur frühzeitigen Diagnosestellung und/oder Therapie mit TNF-Blockern liegt das Durchschnittsalter zwischen 50 und 55 Jahren (12,13,14). In diesem Bereich liegt auch das Alter der Neueinstellungen in Österreich. Im Vergleich zu den publizierten Daten eines österreichischen Rheumazentrums (15) ist das Durchschnittsalter der mit einem TNF-Blocker versorgten Patienten im niedergelassenen Bereich ident.

Auf Grund der geringeren Fallzahlen bei der Plaque-Psoriasis und der Colitis ulcerosa sind die Angaben zum Durchschnittsalter nicht repräsentativ.

Zusammenfassend kann daher argumentiert werden, dass die erhobenen Daten der Realversorgung der Versicherten der BGKK und der SVA im Bereich der Therapie mit Biologika bei Autoimmunerkrankungen weder auf eine Unterversorgung noch auf eine zu späte Diagnosestellung hinweisen.



Ist die Patientenversorgung mit TNF-Blockern bei Autoimmunerkrankungen adäquat?

Dr. Peter Haubenberger
 Stabsstelle Gesundheitsmanagement,
 Sozialversicherungsanstalt der gewerblichen
 Wirtschaft
 Dipl.-Ing. Berthold Reichardt
 Behandlungsökonomie, Burgenländische Gebiets-
 krankenkasse

Literatur

- 1 The Research Partnership: Living with Rheumatoid Arthritis (<http://www.researchpartnership.com/news>, Zugang am 30.8.2011)
- 2 Marchesoni A et al: TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1173:837-46.
- 3 van der Heijde D et al: Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Apr;54(4):1063-74. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21655/pdf>, Zugang am 24.10.2011)
- 4 Saad A et al: Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*, 49(4), 697-705
- 5 McLeod C et al: Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(28)
- 6 Braun J et al: Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2011 Jun; 63(6):1543-51
- 7 Colombel JF et al: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010 Apr 15;362(15):1383-95 (<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0904492>, Zugriff am 24.10.2011)
- 8 Gniadecki R et al: Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2011 May;164(5):1091-6
- 9 Fasanmade AA et al: Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 Dec;65(12):1211-28 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2778780/pdf/228_2009_Article_718.pdf, Zugang am 24.10.2011)
- 10 Kobelt G, Kasteng F: Access to Innovative Treatments in Rheumatoid Arthritis in Europe (EFPIA) (<http://www.lif.se/default.aspx?id=44400>, Zugang am 30.8.2011)
- 11 Curtis JR et al: A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Aug;40(1):2-14.e1. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958101/pdf/nihms234142.pdf>, Zugang am 24.10.2011)
- 12 Verstappen SM et al: Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. *Ann Rheum Dis.* 2010 Mar;69(3):503-9
- 13 Choy EH et al: Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(5) 656-63.
- 14 Goekoop-Ruiterman YP et al: Clinical and Radiographic Outcomes of Four Different Treatment Strategies in Patients With Early Rheumatoid Arthritis (the BeSt Study). *Arthritis Rheum.* 2008 Feb;58(2 Suppl):S126-35 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.23364/pdf>, Zugang am 24.10.2011)
- 15 Haberhauer G, Fasching P: Verordnungsmodalitäten und „Switching“ von Biologika in der Rheumatologie. *Klinik* 1/2009;59-61

Problematik der Nicht-Dosisäquivalenz bei Wirkstoff-Switch

Generika – Keine unterschiedliche Wirkung bei Umstellung

Für Aufsehen sorgte der Bericht über die Ankündigung einer Studie, die am ESC 2010 (European Society of Cardiology) präsentiert wurde. Angeblich zeigte dieses Abstract, dass man besser beim Originalprodukt Lipitor® bleiben sollte, anstatt auf generische Statin-Präparate umzustellen. Sind Statin-Generika also schlechter als das Originalpräparat? Und wie sieht es eigentlich mit anderen Wirkstoffen aus?

Unlängst wurde ein interessantes Abstract zum Thema Austausch von Statinen zu Generika auf dem Kongress der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) präsentiert (1). Ebenso bemerkenswert waren manche Schlagzeilen, die über dieses Abstract berichtet haben. „Patienten sollen bei ihrem Statin-Originator bleiben und nicht auf Generika umgestellt werden“, lauteten teilweise die unvollständigen Meldungen (2). Tatsächlich prognostiziert dieses Abstract ein erhöhtes, simuliertes Risiko, wenn auf Statin-Generika umgestellt wird. Die Frage, ob Statin-Generika aufgrund dieser Daten weniger wirksam, also schlechter als das Originalprodukt sind, kann dennoch, trotz der interessanten Daten die diese Studie liefert, mit einem klaren »Nein« beantwortet werden.

Problematik der Nicht-Dosisäquivalenz der Statine

Diese auf den ersten Blick widersprüchliche Schlussfolgerung erklärt sich jedoch aus dem Ansatz der Studie, die bei genauer Betrachtung keineswegs zu dem Schluss kommt, dass Generika grundsätzlich anders wirken als der Originator, sondern dass es vielmehr im Zuge einer Generika-Umstellung in Holland zu einer vom Arzt – wissentlich oder unwissentlich – verordneten Dosisreduktion gekommen ist. In Holland wurde nämlich nicht einfach ein wirkstoffidentenes Generikum anstelle des Originators verschrieben, sondern man hat dort vom Atorvastatin-Originator (Sortis®) auf verschiedene Simvastatin-Generika umgestellt. Dieser an sich schon nicht als generische Umstellung im eigentlichen Sinn zu wertende Switch (da dabei auch der verschriebene Wirkstoff geändert wurde) hat zudem eine weitere Besonderheit: die nicht-Äquipotenz der beiden Wirkstoffe. So ist schon seit längerem bekannt, dass die gleiche molare Menge von Atorvastatin wesentlich stärker wirkt als die entsprechende Menge von Simvastatin (3). Die Dosisäquivalenz liegt dadurch etwa im Bereich eines Verhältnisses von 1:2 bis 1:4. Diese

Tatsache bestätigt sich, wenn man die zugelassenen Dosierungen in der Fachinformation der betreffenden Arzneimittel nachschlägt.

Nichtsdestotrotz dürften sich eventuell nicht alle verschreibenden Ärzte dieser Tatsache bewusst gewesen sein und offenbar eine 20 mg-Dosis Atorvastatin mit einer 20 mg-Dosis Simvastatin ersetzt haben. Aus der Analyse der niederländischen Datenbank geht hervor, dass von den darin gespeicherten 39.031 umgestellten Patienten mehr als ein Drittel (33,7 Prozent) auf eine nicht äquivalent wirksame Dosis des Fettsenkers umgestellt wurden. Diese Zahlen errechneten die Autoren übrigens unter der Annahme einer Dosisäquivalenz von 1:2. Hätten sie die Auswertung mit einer Ratio von 1:4 durchgeführt, wäre diese Zahl sogar noch um einiges höher gewesen. Die Berechnung mit statistischen Modellen zeigte, dass durch diese unzureichende Dosierung ein 5,6-prozentiger Anstieg der LDL-Cholesterinwerte zu befürchten wäre. Werden diese Werte im Rahmen einer Meta-Regressions-Analyse (4) übertragen, die davon ausgeht, dass es pro erfolgreicher 25 mg/dl (0,65 mmol/L) Absenkung des LDL-Wertes zu einer 14-prozentigen Risikoreduktion von schwerwiegenden Herz-Kreislaufkrankungen kommt, ergibt sich für die beobachtete Statin-Unterdosierung ein Anstieg des kardiovaskulären Risikos um bis zu 5,5 Prozent. Es ist unklar, ob die Dosisreduktion absichtlich oder versehentlich erfolgte. Eine gewollte Dosisreduktion ist jedoch aufgrund der großen Zahl an unterdosierten Patienten unwahrscheinlich und entspricht in diesem Ausmaß auch nicht dem klinischen Alltag. Es bleibt also zu befürchten, dass bei einer Vielzahl der Umstellungen in Holland die Problematik der Nicht-Dosisäquivalenz der Statine zu wenig berücksichtigt wurde. Anlass für die Umstellungen war offenbar eine geänderte Vorgabe im öffentlichen Gesundheitswesen, die eine mehr oder weniger verpflichtende Umstellung von Original-Statinen auf generische Statine vorsah. Da es zu diesem Zeitpunkt aber noch keine Atorvastatin-Generika gab, wurden somit viele Patienten, die bislang mit Atorvastatin behandelt wurden, auf Simvastatin-Generika umgestellt.

Ökotool berücksichtigt Äquipotenz

Eine Problematik wie sie bei der Umstellung von zwei an sich gleich wirksamen und sicheren Statin-Wirkstoffen (HMGCoA Reduktase Inhibitoren) in Holland berichtet wurde, hat man in der Form in Österreich nicht beobachtet. Zwar gibt es die Richtlinie zur ökonomischen Verschreibung (5), die vorsieht, dass bei zwei gleich gut geeigneten Arzneimitteln jeweils das günstigere zu verschreiben ist und diese beinhaltet



Das Ökotool berücksichtigt Äquipotenz

somit auch den Austausch auf ein Generikum. In dem den Ärzten zur Verfügung gestellten Hilfsmittel »Ökotool« (6) wurde jedoch korrekterweise die Problematik der Äquipotenz bereits ausreichend berücksichtigt. Gibt man in das Ökotool auf der Suche nach einer Alternative für Atorvastatin den Originator (also Sortis® 20 mg Filmtabletten) ein, bekommt man folgerichtig als Ergebnis Simvastatin Generika mit einer Darreichungsform von 80 mg (mit Bruchrille) vorgeschlagen. Damit ist sichergestellt, dass die Dosisäquivalenz im Bereich 1:2 bis 1:4 eingehalten werden kann. Auch ein Blick in die Fachinformation bestätigt diese Wirkdosis-Ratio: So werden zum Beispiel zur Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen 10 mg Atorvastatin pro Tag als zugelassene Dosis empfohlen, bei Simvastatin hingegen beträgt die zugelassene Dosis 20 bis 40 mg pro Tag.

Wichtig: Der Blick in die Fachinfo

Anhand der Studie aus Holland zeigt sich einmal mehr wie wichtig ein Blick in die Fachinformation sein kann: Denn eine irrtümliche Umstellung auf Simvastatin in einer zwei- bis vierfach niedrigeren Dosierung als zugelassen hätte bei Benutzung der Fachinformation eigentlich auffallen müssen. Dass die jetzt in der ESC-Studie erwähnte, dort auftretende Problematik das Bild dann vordergründig zu Ungunsten der Generika verzerrt, wäre somit geklärt.

Weitere Ergebnisse zur Generika-Umstellung

Im Übrigen gab es kürzlich auch aus einer weiteren therapeutischen Fachrichtung interessante Erkenntnisse zur Umstellung auf Generika. Aufgrund immer wieder auftauchender Einzelberichte, die eine schlechtere Wirkung von Antiepileptika nach Umstellung auf

ein generisches Produkt postulierten, hat sich eine aktuelle Studie speziell mit dieser Thematik beschäftigt (7). Dabei wurde in Kanada untersucht, ob es zu einer höheren Anfallswahrscheinlichkeit kommt, wenn sich ein Patient sein zuvor schon eingenommenes Antiepileptikum mit einer neuen Verschreibung in der Apotheke erneut abholt. Dabei wurde sowohl berücksichtigt, ob es sich bei der Abgabe in der Apotheke um das idente Arzneimittel wie zuvor gehandelt hat, oder ob der Patient bei der Abgabe auf ein Generikum umgestellt wurde. Das Ergebnis zeigte, dass das primäre Problem eines vermehrten Krampf-Auftretens vor allem durch die Neuverschreibung und das Einlösen des Arzneimittels, also dem »Nachfüllen« desselben Arzneimittels, bedingt war, kaum jedoch zusätzlich durch den Switch auf ein generisches Arzneimittel beeinflusst wurde. Nach der Neueinlösung des Rezeptes mit dem identen Arzneimittel war das Risiko einen Anfall zu erleiden 2,3-fach erhöht. Wurde bei der Nachfüllung zugleich auch ein Switch durchgeführt, ergab sich dabei ein 2,7-fach erhöhtes Risiko. Ein reiner Switch hatte lediglich ein 1,2-fach erhöhtes Risiko und war nicht statistisch signifikant. Obwohl die Studie aufgrund relativ geringer Fallzahlen (1.762 Krampfanfälle) gering gepowert war und sich dies in den relativ weiten Konfidenzintervallen widerspiegelte, gibt sich dennoch ein deutlicher Hinweis darauf, dass berichtete Fälle nicht kausal mit einem Generika-Switch in Zusammenhang stehen.

Weiters bestätigt auch eine kürzlich publizierte Meta-Analyse (8), dass Patienten mit generischen Präparaten eine ebenso gute Anfallskontrolle erzielen wie mit Originalprodukten: Untersucht wurden dabei die Unterschiede der Anfallshäufigkeit bei Patienten, die entweder auf antiepileptische Originalpräparate oder auf ein jeweiliges Generikum eingestellt waren. In der Auswertung, in die sieben randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) eingeflossen sind, zeigte sich kein er-



Generika: Keine unterschiedliche Wirkung bei Umstellung

höhtes Risiko für das Auftreten von Krämpfen beim Originator oder beim Generikum (Odds Ratio 1,1; 95-prozentiges Vertrauensintervall 0,9, 1,2).

Fazit

Einmal mehr steht also unkontrollierten Einzelfallberichten und unbewiesenen »eminence-based«-Anekdoten eine bemerkenswerte Fülle an solider Evidenz in der wissenschaftlichen Literatur entgegen, die belegt, dass Generika, sofern sie die strenge und sorgfältige Zulassung erfolgreich durchlaufen haben, keine schlechtere Wirkung haben als die Originalpräparate.

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

Referenzen:

- (1) Liew D, et al »The cardiovascular consequences of switching from atorvastatin to generic simvastatin in the Netherlands« ESC 2010; Abstract 3562.
- (2) Bloomberg News, 2010-08-20 <http://www.bloomberg.com/news/2010-08-20/cholesterol-drugstudy-shows-heart-risks-in-switch-to-generic-from-lipitor.html>
- (3) Rogers et al., A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomized controlled trials of atorvastatin and simvastatin, Clin Ther. 2007 Feb; 29 (2):242-52.
- (4) Delahoy PJ et al., The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: An updated meta-analysis, Clin Ther. 2009 Feb; 31 (2):236-44.
- (5) Richtlinien über die ökonomische Verschreibweise von Heilmitteln und Heilbehelfen (RÖV 2005), 2. Änderung https://www.oegkk.at/mediaDB/630775_2006-2.%c3%84nderung%20R%c3%96V.pdf
- (6) Infotool zum Erstattungscode http://www.hauptverband.at/portal27/portal/hvbp_ortal/emed/eMedWindow?action=e&windowstate=no_rmal&javax.faces.portletbridge.STATE_ID=22338096-69e5-4e98-9b54-5b289089567a%3Aview%3A5e025165-b25f-45d7-b221-395759eadcec&cid=385&mode=view
- (7) Gagne JJ et al., Refilling and Switching of Antiepileptic Drugs and Seizure-Related Events, Clin Pharmacol Ther. 2010 Sep;88(3):347-53.
- (8) Kesselheim AS et al., Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis, Drugs. 2010 Mar 26;70(5):605-21.

Die neuen Generikafirmen: MSD, Pfizer, Teva

Die forschende Pharmaindustrie hat sich in der Vergangenheit von den Generikafirmen oft distanziert und deren unterschiedliches Konzept betont: Forschung versus Nachahmung nach Patentablauf. Auch die Firma Novartis, die in beiden Kategorien zu den führenden Anbietern gehört, hat eine konzernintern konkurrierende Strategie: Die Generika-Division hat als „Sandoz“ sogar einen eigenen Firmennamen.

Die letzten Monate haben eine neue Perspektive für das österreichische Gesundheitssystem gebracht:

- Pfizer ist mit mehreren Produkten im Generikasegment, die bereits im grünen Bereich des EKO gelistet sind, vertreten. Weitere patentabgelaufene Substanzen werden zur Aufnahme in den EKO eingereicht.
- MSD bietet neben Cosaar nach Patentablauf auch Losartan „MSD“ und Losartan/HCT „MSD“ an.
- Nach der Übernahme von Ratiopharm bietet Teva/Ratiopharm ihre Produkte auch unter „Teva“ an.

Teva ist eine der größten Generikafirmen weltweit, und gleichzeitig Produzent und Zulassungsinhaber von patentgeschützten Erstanbieterpräparaten.

Die oft wertende Kategorisierung in „forschende Pharmafirma“ oder „Generikaanbieter“ sollte einer rationaleren Bewertung weichen, die den Nutzen für den Patienten und das Gesundheitssystem in den Vordergrund stellt:

- Gängige Strategien der Pharmafirmen zum längeren Erhalt der Marktexklusivität dürfen nicht mit Innovation verwechselt werden.
- Ein hoher Preis ist kein zwingender Indikator für Qualität, Innovation oder Patientennutzen.
- Die Einteilung in forschende Pharmaindustrie und Generikaanbietern ist überholt und nicht relevant. Die Patienten müssen die Medikamente in jener Dosierung und Darreichungsform erhalten, die sie benötigen. Um diese Zielsetzung abzusichern und umzusetzen, gilt es, wirtschaftlich zu verordnen; und das Ökotool hilft Ihnen dabei.



Neue Perspektiven für das österreichische Gesundheitssystem

Fixkombinationen von ARB mit Amlodipin

Hintergrund

In der Hochdrucktherapie werden immer mehr Fixkombinationen eines ARB (Angiotensin-Rezeptorblockers) mit der bereits generisch verfügbaren Substanz Amlodipin angeboten und in den EKO aufgenommen.

Fragestellung

Die Verfügbarkeit einer Einmaldosierung kann die Compliance erhöhen und die Fixkombinationen kosten weniger als die freie Kombination der Einzelsubstanzen. Kritisch wird allerdings hinterfragt, ob durch die Fixkombinationen die Dosierungsvariabilität eingeschränkt wird und seitens der Anbieter versucht wird, vor generischer Verfügbarkeit der ARB (die bei Losartan und Losartan+HCT bereits gegeben ist) durch diese Variante des Lebenszyklusmanagements der Medikamente das hohe Preisniveau zu halten?

Realversorgungsdaten von 6 Gebietskrankenkassen mit 5,4 Mio. Anspruchsberechtigten

Die Realversorgung von Kombinationstherapien mit ARB+Amlodipin (+HCT) als Fixkombination und in freier Kombination vor und nach Verfügbarkeit der

Fixkombination soll Hinweise zur Akzeptanz und Relevanz dieser Substanzkombinationen geben. In der Folge wird die Realversorgung von Kombinationspräparaten dargestellt, die in den letzten 18 Monaten in den EKO aufgenommen wurden. Im 1. Halbjahr 2011 haben monatlich ca. 66.000 Patienten die freie Kombination eines ACE-I/ARB mit Amlodipin erhalten

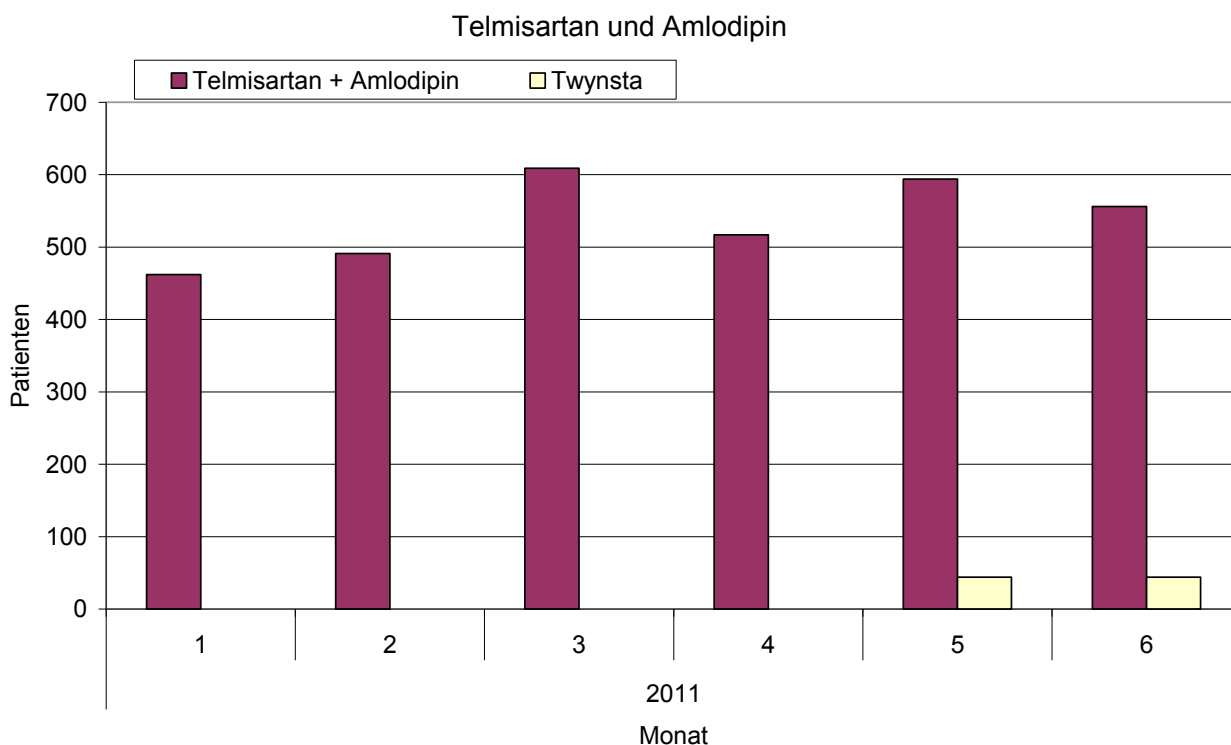
Diagramm 1: Patientenzahl mit Telmisartan und Amlodipin, Verfügbarkeit der Fixkombination im Grünen Bereich des EKO ab Mai 2011

Diagramm 2: Patientenzahl mit Valsartan+HCT und Amlodipin, Verfügbarkeit der Fixkombination im Grünen Bereich des EKO ab Mai 2010

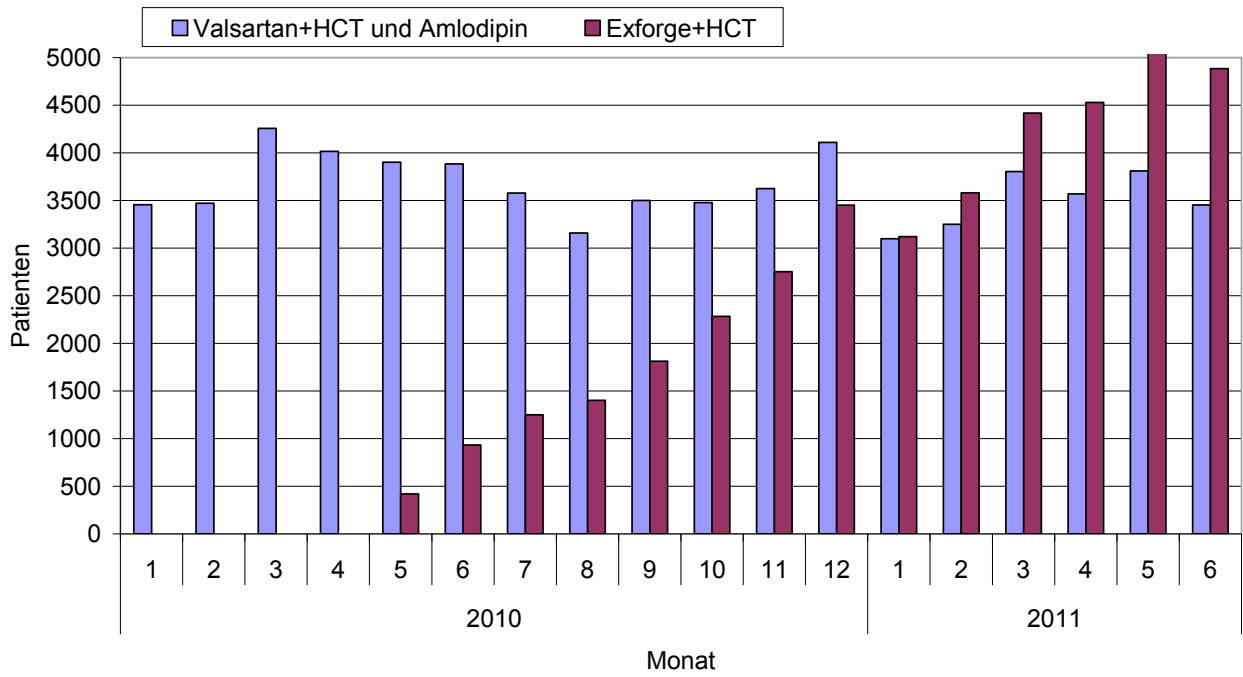
Diagramm 3: Patientenzahl mit Olmesartan und Amlodipin, Verfügbarkeit der Fixkombination im Grünen Bereich des EKO ab August 2009

Diskussion

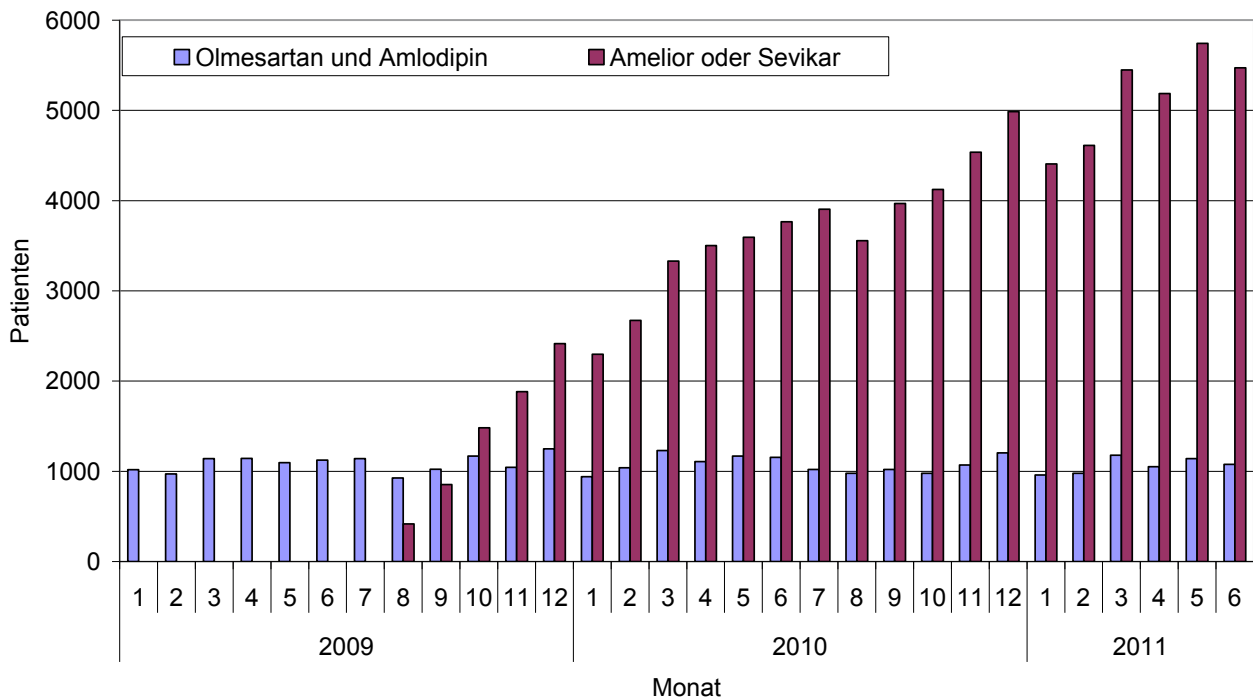
Die Entwicklung der Patientenzahlen mit freier Wirkstoffkombination oder Fixkombination weist darauf hin, dass die Kombinationstherapien durch die Fixkombinationen nicht abgelöst werden, sondern dass durch die Fixkombinationen ein neues Marktsegment erschlossen wird.



Valsartan+HCT und Amlodipin



Olmesartan und Amlodipin



Nplate und Revolade als Therapieoptionen bei ITP

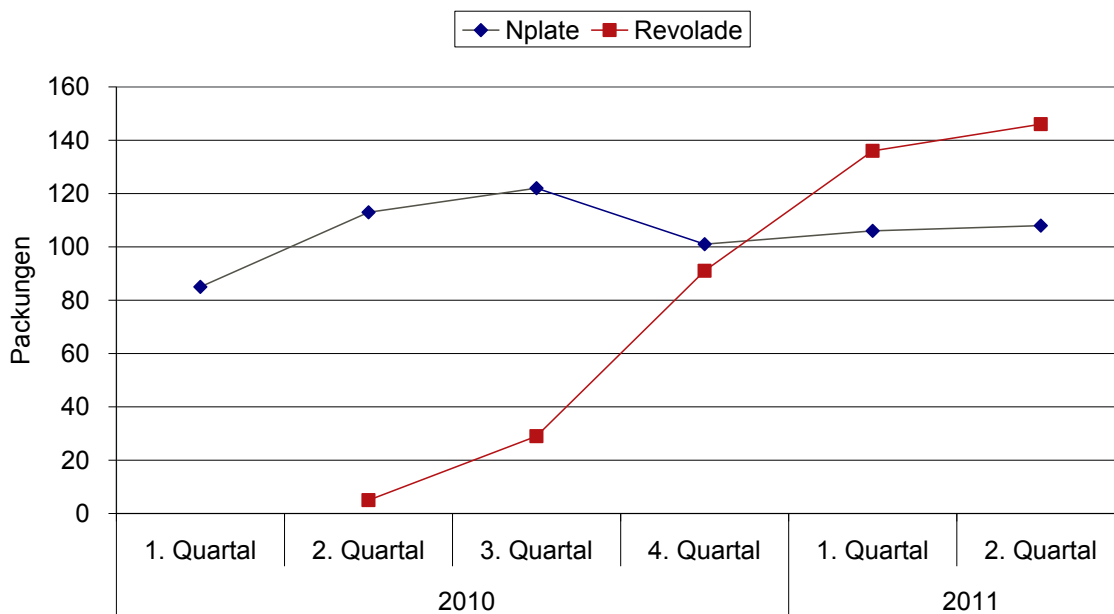
Die Regelvorgabe der beiden Thrombopoetinanaloge Nplate (Romiplostim) und Revolade (Eltrombopag) entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet: Behandlung erwachsener, splenektomierter Patienten mit chronischer immun (idiopathischer) -thrombozytopenischer Purpura (ITP), die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline). Außerdem kann deren Anwendung als Zweitlinien-Therapie bei nicht splenektomierten Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine Operation kontraindiziert ist.

Die klinischen Studien zeigen, dass mit diesen Substanzen die Thrombozytenzahl in etwa bei jedem zweiten Patienten auf über 50.000 gesteigert werden kann (1, 2, 3). Die beiden Medikamente werden gut vertragen, aber ihre Anwendung erhöht das Risiko der Entwicklung oder Progression von Retikulinfasern im Knochenmark und als Wachstumsfaktoren können sie

die Entwicklung maligner Erkrankungen wie MDS stimulieren (4). Außerdem erhöht sich die Blutungsneigung nach Absetzen der Präparate wieder (4). Ob das Überleben mit diesen Substanzen gesteigert werden kann, wurde nicht untersucht, und die Blutungshäufigkeit wird nicht signifikant reduziert (5). Im Gegensatz zu österreichischen (6) und anderen Therapieempfehlungen (7) wird der Einsatz von Eltrombopag von NICE nicht unterstützt (8).

Ein Unterschied zwischen den beiden Thrombopoetinanaloga ist die Applikationsart. Nplate wird einmal wöchentlich subcutan (selbst) appliziert; Revolade wird als Filmtablette einmal täglich genommen, mindestens 4 Std. vor oder nach der Einnahme polyvalenter Kationen wie Milchprodukte oder Antacida. Die Verordnungsentwicklung zeigt nach einigen Quartalen nach Aufnahme in den EKO eine vergleichbare Akzeptanz bei den Verordnern.

Verordnungen Thrombopoetinanaloga



Grafik: Verordnungsentwicklung von Nplate und Revolade (Quelle: BIG)

Pharmakoepidemiologische Daten aus den Abrechnungsdaten sollen zeigen, ob die Realversorgung mit den Zahlen aus publizierten klinischen Studien übereinstimmt.

Tabelle: Vergleich publizierter klinischer Daten mit patientenbezogenen Daten der Realversorgung von 6 Gebietskrankenkassen mit 5,4 Mio. Anspruchsberechtigten



Teure Therapie mit Thrombopoetinanaloga

	Klinische Studie	Realversorgung
Patientenalter in Jahren	50 (Mw) (1) bzw. 47 bis 58 (Median) (3,9,10)	58
Geschlecht weiblich	54 % bis 69 % (1,3,9,10)	63 %
Wöchentliche Durchschnittsdosierung Nplate	300 mcg (10) bzw. 454 mcg (3)	274 mcg
Tägliche Durchschnittsdosierung Revolade	61 mg Eltrombopag (1)	50 mg

Mw: Mittelwert

Das Patientenalter, die Geschlechterverteilung und die durchschnittliche Dosierung stehen in guter Übereinstimmung mit den publizierten klinischen Daten. Mit Hinweis auf die realen Dosierungen ist die Therapie mit Revolade mit einem Kassenpreis von € 1.957,45 für 28 Stück zu 50 mg (Stand Jänner 2012) nicht so teuer wie mit Nplate mit einem Kassenpreis von € 2.769,-- (gewichteter Durchschnittspreis der verfügbaren Wirkstärken zu 250 mcg und 500 mcg entsprechend der Realversorgung). Der Kostenunterschied wird auch durch Krankenhausaufenthalte im Therapiezeitraum nicht egalisiert: durchschnittlich 12 Tage unter Nplate und 10 Tage unter Revolade.

Zusammenfassung

- die Versorgung im niedergelassenen Bereich entspricht in den analysierten Parametern den publizierten klinischen Daten
- die Therapie mit den Thrombopoetinanaloga ist teuer und Revolade hat einen Kostenvorteil

Literatur

1 Bussel JB et al: Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009 Feb 21;373(9664):641-8

2 Kuter DJ et al: Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008 Feb 2;371(9610):395-403

3 Bussel JB et al: Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009 Mar 5;113(10):2161-71 (<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/113/10/2161.long>, Zugang am 24.10.2011)

4 Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Romiplostim (Nplate) i eltrombopag (Revolade) per al tractament de la púrpura trombocitopènica immunitària. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010 (http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/romiplostim_eltrombopag_pti_aiaqs2010ca.pdf, Zugang am 24.10.2011)

5 Zeng Y et al: TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD008235

6 Ay C, Pabinger I: Immnthrombozytopenie. *Wien Klin Wochenschr. Education* Heft 3-4/2009

7 Provan D et al: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168-86 (<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/115/2/168.long>, Zugang am 24.10.2011)

8 National Institute for Health and Clinical Excellence: Final appraisal determination – Eltrombopag for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. September 2010

9 Cheng G et al: Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011 Jan 29;377(9763):393-402

10 Kuter DJ et al: Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1889-99 (<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1002625>, Zugang am 24.10.2011)

