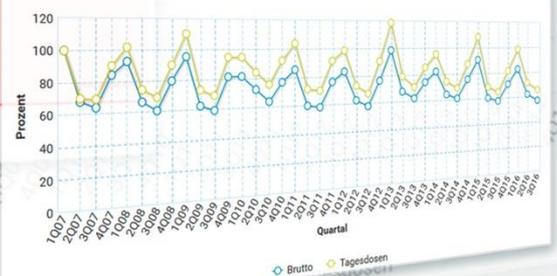


# Rx-Trendbericht: Thema im Fokus



Antibiotika: Entwicklung von Bruttoumsatz und Menge verordneter Tagesdosen seit 1. Quartal 2007



## Lipidsenker – ein Update

Autor: Kerstin Klimke

Berlin, 08.02.2019

Korrespondenz an:

Kerstin Klimke, [kklimke@zi.de](mailto:kklimke@zi.de)

## Lipidsenker – Ein Update

Vor etwa zwei Jahren wurde im Rahmen des „Thema im Fokus“ über die dynamische Entwicklung bei den Cholesterinsenkenern berichtet. An dieser Stelle sollen nun die weiter wachsenden Verordnungszahlen der lipidsenkenden Arzneimittel unter Berücksichtigung der aktuellen Marktsituation betrachtet werden.

Umfangreiche Evidenz bestätigt den kausalen Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterinsenkung und der Risikoreduktion für kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Ereignisse. Das Ziel der therapeutischen Bemühungen ist aus diesem Grund die Senkung des LDL-Cholesterins als wichtigsten Risikofaktor für Atherosklerose. Die zielwertorientierte Therapie ist dabei hierzulande nach wie vor üblich. [1] Begleitend zu einer geeigneten lipidsenkenden Diät und ggf. der Korrektur anderer Risikofaktoren wird als Basistherapie zunächst mit Statinen behandelt. Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg empfiehlt die ESC-Leitlinie Dyslipidämie von 2016 dann die Kombination mit Ezetimib, die PCSK9-Inhibitoren bleiben austerapierten Patienten mit anhaltend hohen Lipidwerten vorbehalten [2].

### *Entwicklung der Verordnungen bei den PCSK9-Inhibitoren*

Nachdem der Gemeinsame Bundesausschuss für die beiden Wirkstoffe Evolocumab und Alirocumab aus der neuen Gruppe der PCSK9-Inhibitoren keinen Zusatznutzen festgestellt hat, wurde die Verordnungsfähigkeit in der Arzneimittel-Richtlinie (Anlage III) eingeschränkt auf Patienten mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und Patienten mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen unter weiteren genau definierten Voraussetzungen. Mit der Veröffentlichung der Ergebnisse aus der FOURIER-Studie [3] zeigte sich zudem, dass Evolocumab trotz eindrucksvoller Senkung der LDL-C-Werte keinen Effekt auf die Mortalität, insbesondere nicht auf die kardiovaskuläre Mortalität hat. Der kombinierte primäre Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, instabiler Angina pectoris mit Hospitalisierung und koronarer Revaskularisation konnte in der Studie nach 2,2 Jahren um 1,5 % gesenkt werden. Für die europäischen Patienten in der Studie war der gezeigte Effekt nicht mehr signifikant. Ein Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie zur Rechtfertigung der hohen Behandlungskosten konnte somit nicht belegt werden. Dem Arzneiverordnungsreport zufolge kostet bei Jahrestherapiekosten von 8558 € für Evolocumab ein verhindertes Ereignis bei Patienten mit den Charakteristika der FOURIER-Studie 1,3 Mio. €. [1]

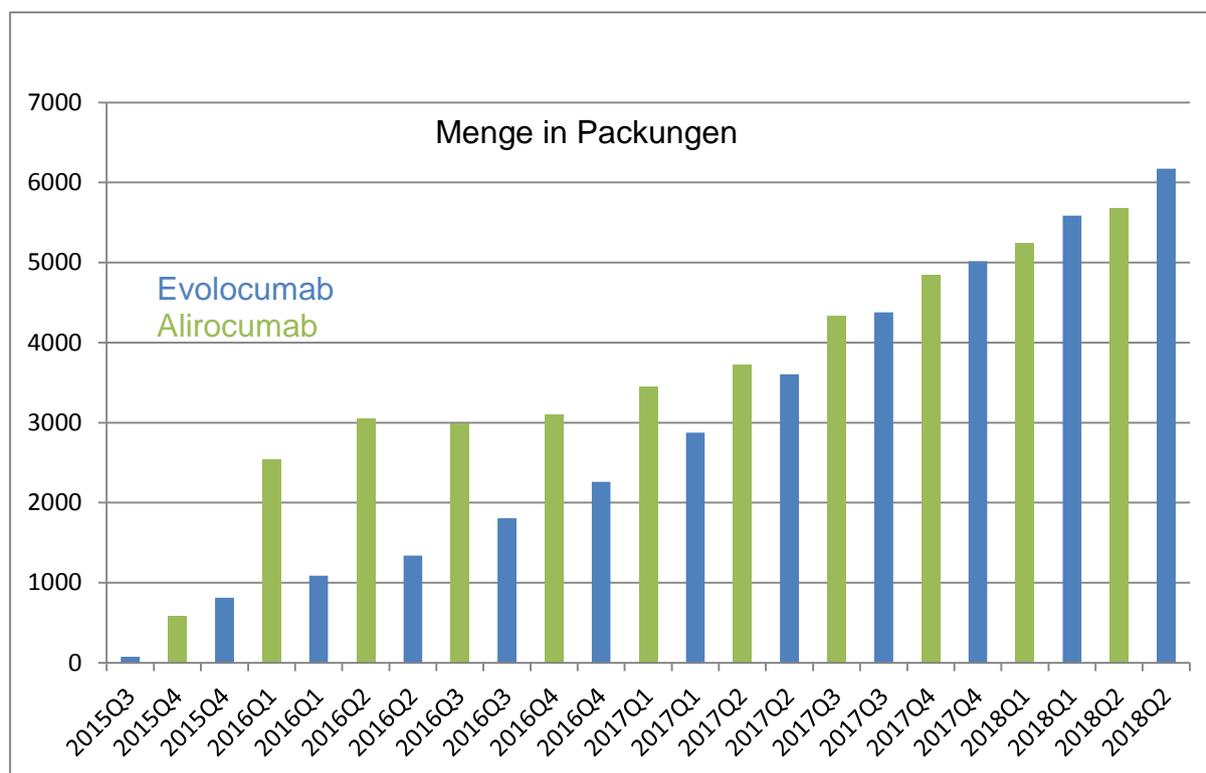
Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt auch die vor wenigen Wochen veröffentlichte ODYSSEY OUTCOMES-Studie mit Alirocumab [4]. In die Studie wurden kardiovaskuläre Hochrisiko-Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) eingeschlossen, die „add-on“ zu laufender Statintherapie alle 2 Wochen 75mg Alirocumab bzw. Placebo erhielten. Die Alirocumab-Behandlung reduzierte über im Schnitt 2,8 Jahre das Risiko für Herztod, Herzinfarkt, Schlaganfall und instabile Angina (kombinierter primärer Endpunkt) um absolut 1,6 %. Beobachtet wurde auch eine Assoziation mit der Gesamtmortalität (Rückgang um 0,6%), nicht signifikant war jedoch die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität ( $p=0,38$ ).

Die Autoren des Arzneimittelbriefs kommen bei der Bewertung der Studie zu dem Fazit, dass in Relation zur erzielten zusätzlichen LDL-C-Senkung und dem hohen Preis die klinischen Effekte enttäuschend sind. Bestimmte Subgruppen (Patienten mit Ausgangs-LDL-C von 80-100 mg/dl, Asiaten) scheinen gar keinen und andere (Frauen, Westeuropäer) kaum einen Nutzen von den extrem niedrig eingestellten (25-50 mg/dl) LDL-C-Werten zu haben.

[9] Ob aufgrund dieser Daten die Verordnungseinschränkungen der PCSK9-Inhibitoren überarbeitet werden, bleibt abzuwarten.

Trotz der hohen Therapiekosten nehmen die Verordnungszahlen der PCSK9-Inhibitoren seit Markteinführung kontinuierlich zu. Das Verordnungsvolumen der beiden Wirkstoffe ist im 2. Quartal 2018 mit 11.852 Packungen und knapp 17 Mio. € gemessen am Lipidsenker-Gesamtmarkt (knapp 200 Mio. € für 621 Mio. DDD) noch relativ gering.

Abbildung 1 zeigt die Entwicklung der Verordnungszahlen der beiden Wirkstoffe seit deren Marktzugang.



**Abb. 1:** Anzahl verordneter Packungen Evolocumab (blau) und Alirocumab (grün) in Deutschland (GKV), Datenquelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage der Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V.

### Weitere Optionen bei der lipidsenkenden Therapie?

Im Moment sieht es so aus, als ob die PCSK9-Inhibitoren die einzigen auf dem deutschen Markt verbliebenen Lipidsenker-Neuzugänge der letzten Jahre sind. Für den Wirkstoff Mipomersen, ein sogenanntes Antisense-Oligonukleotid (ASO), das die Messenger-RNA für die Synthese von Apolipoprotein B (Apo B) in der Leber blockiert, gab es im Dezember 2012 eine negative Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel der EMA (negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis, lebertoxisch). Die US-Arzneimittelbehörde FDA hingegen hat den Cholesterinsenker zur Behandlung homozygot-vererbter familiärer Hypercholesterinämie zugelassen [5].

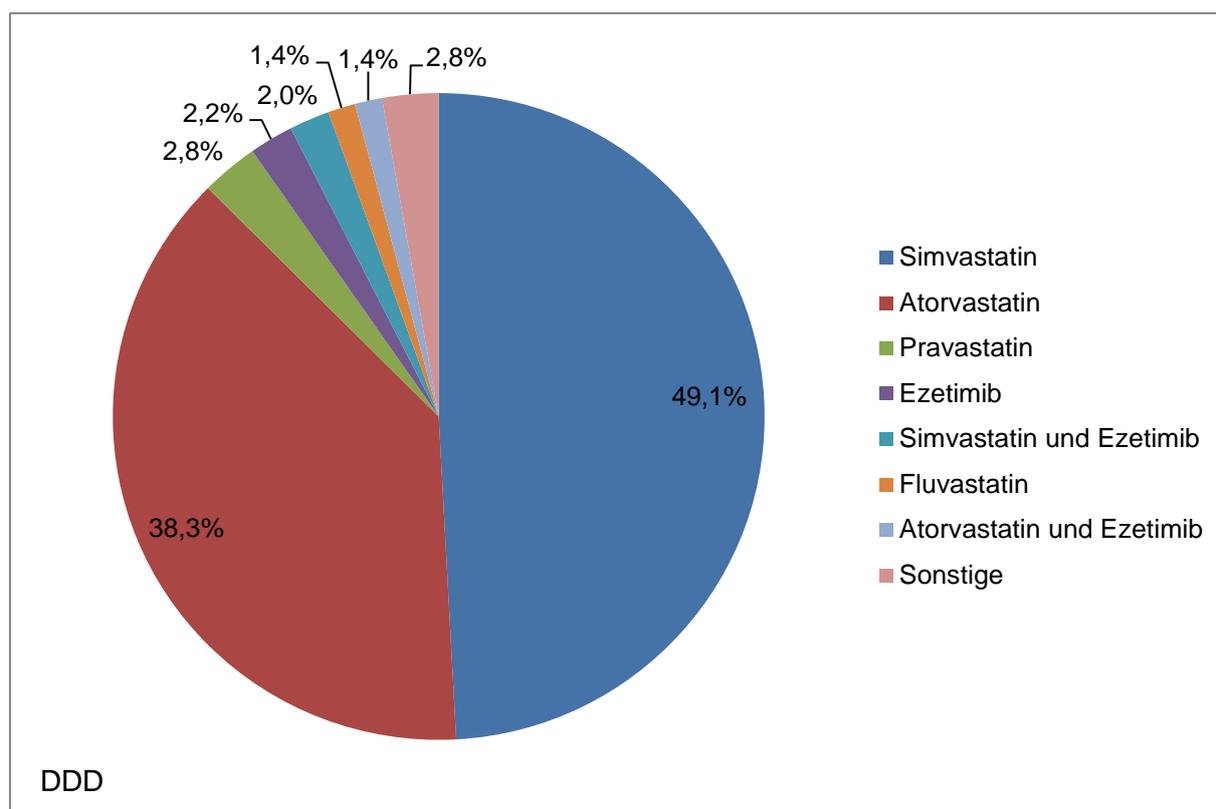
Der erste Vertreter einer weiteren neuen Wirkstoffklasse ist Lomitapid, ein selektiver Inhibitor des mikrosomalen Triglycerid-Transfer-Proteins (MTP). Die wichtigste unerwünschte Arzneimittelwirkung von Lomitapid ist eine starke Leberverfettung. Die EMA hat Lomitapid bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Juli 2013 zugelassen, allerdings im Gegensatz zur FDA ohne „Orphan-drug“-Status. Diese Entscheidung wurde damit begrün-

det, dass Fettstoffwechselstörungen als Gesamtindikation betrachtet werden. Der G-BA konnte keinen Beleg für einen Zusatznutzen bei den potentiellen 60-70 GKV-Patienten in der zugelassenen Indikation feststellen, das Arzneimittel ist seit Oktober 2014 in Deutschland nicht mehr auf dem Markt [6].

Ein weiterer Wirkansatz besteht in der Hemmung des Cholesterinester-Transferproteins (CETP). Anacetrapib hat als erster von vier CETP-Hemmern, die die Atherosklerose durch Anheben des HDL-Cholesterins verlangsamen sollen, die abschließende klinische Prüfung in einer Phase-3-Studie bestanden. Drei Vertreter dieser Wirkstoffklasse waren bereits gescheitert. Der Vorteil für Anacetrapib gegenüber Placebo beim Erreichen des kombinierten Endpunktes (aus Herzinfarkt, Revaskularisierung oder koronarem Tod) fiel allerdings mit einer absoluten Differenz von 1% sehr gering aus. Es gibt auch Bedenken zur Sicherheit der Substanz, die sich über Jahre mit unklaren gesundheitlichen Auswirkungen im Fettgewebe anreichert. [7] Der Hersteller hat auf die Beantragung einer Zulassung verzichtet.

### Aktuelles Verordnungsspektrum

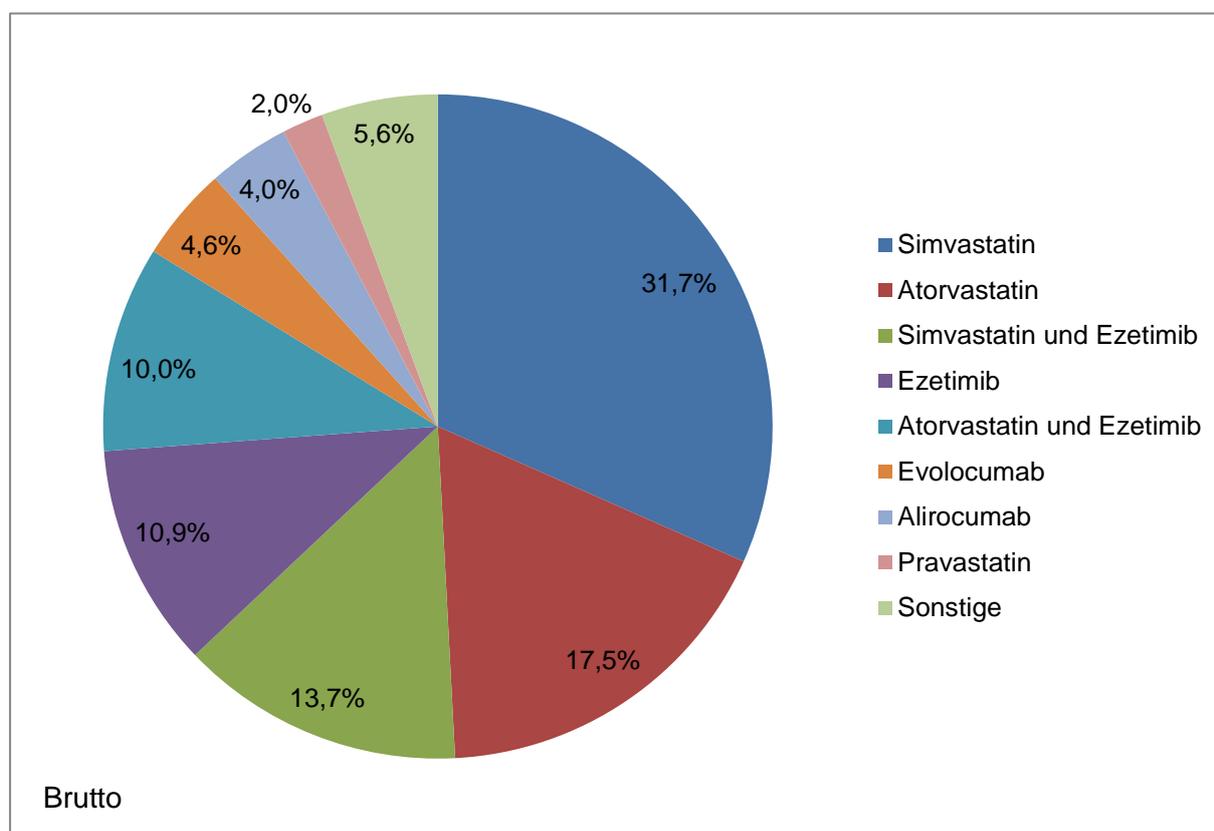
Unabhängig von den Neuentwicklungen wird das Verordnungsgeschehen im Rahmen der lipidsenkenden Therapie in Deutschland von den Statinen bestimmt. Der nach DDD am häufigsten verordnete Lipidsenker in Deutschland ist weiterhin Simvastatin (49%). Allerdings erzielten nach Auslaufen des Patentschutzes Atorvastatin-Präparate den größten Zuwachs und erreichten einen DDD-Anteil von 38%, siehe Abbildung 2.



**Abb. 2:** Prozentuale Verteilung der Verordnungsmenge (in DDD) auf die einzelnen Wirkstoffe der Lipidsenker im 2. Quartal 2018, Datenquelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage der Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V.

Die beiden PCSK9-Inhibitoren bleiben, gemessen in verordneten DDD, jeweils unter 1% Verordnungsanteil. Weiter steigende Verordnungszahlen sind bei den Kombinationspräparaten eines Statins mit dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib zu beobachten. Bis Mitte des Jahres waren Simvastatin und Atorvastatin die Kombinationspartner, neu seit Mai 2018 ist eine Fixkombination von Rosuvastatin mit Ezetimib. Sowohl Ezetimib als auch Rosuvastatin, das bisher wegen hoher Aufzählung auf den Festbetrag keine Rolle in der Versorgung spielte, haben 2018 ihren Patentschutz verloren. Für beide Substanzen sind neben den Kombinationen auch zahlreiche Generika als Monopräparate auf den Markt gekommen.

Die Verteilung der Kosten in Abbildung 3 zeigt, dass Atorvastatin und Simvastatin bei einem gemeinsamen DDD-Anteil von 87% nur für die Hälfte der Lipidsenker-Verordnungskosten verantwortlich sind. Ein großer Kostenblock entfällt hier auf die Ezetimib-haltigen Präparate, insgesamt 35%. Im selben Zeitraum (2. Quartal 2018) erreichten die PCSK9-Hemmer einen Anteil von knapp 9% an den Brutto-Verordnungskosten der Cholesterinsenker. Im ersten Halbjahr 2016 (dem in unserem ersten Lipidsenker-Bericht untersuchten Zeitraum) waren es noch 2,5%.



**Abb. 3:** Prozentuale Verteilung der Verordnungskosten (Brutto, in €) der Lipidsenker im 2. Quartal 2018, Datenquelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage der Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V.

### Zusammenfassung und Ausblick

Die Statine gelten als erwiesenen wirksamen und sicheren Säule der lipidsenkenden Therapie, andere Wirkstoffgruppen wie Fibrate und Anionenaustauscher nehmen weiter an Bedeutung ab. Die PCSK9-Inhibitoren bleiben einer kleinen Gruppe von Hochrisikopatienten vorbehalten.

ten, sind aber aufgrund des hohen Preises eine wahrnehmbare Größe bei der Kostenentwicklung in der Gruppe der Lipidsenker.

Die Lipidtherapie der Zukunft könnte eine Impfung gegen Atherosklerose sein. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass eine gegen PCSK9 gerichtete Vakzinierung eine wirksame Immunantwort erzeugt. Als Folge der Impfung gingen die Plasmalipid-Spiegel der Mäuse drastisch zurück, systemische und vaskuläre Entzündungsprozesse sowie die atherosklerotische Plaquebildung nahmen ab. [8]

#### Literatur:

- [1] Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.-D., Klauber, J. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2017, S. 529 f.
- [2] 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), Eur Heart J 2016, online 27. August 2016
- [3] Sabatine, M.S., Giugliano, R.P., Keech, A.C., Honarpour, N., Wiviott, S.D., Murphy, S.A., Kuder, J.F., Wang, H., Liu, T., Wasserman, S.M., Sever, P.S., Pedersen, T.R.; FOURIER Steering Committee and Investigators (2017): Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 376: 1713-1722
- [4] Schwartz, G.G., Steg, P.G., Szarek, M., Bhatt, D.L. et al.: Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 379: 2097-2107 DOI: 10.1056/NEJMoa1801174, 29. November 2018
- [5] Klose, G., Laufs, U., März, W., Windler, E.: Familial hypercholesterolemia: Developments in diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 523–9. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0523
- [6] G-BA: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lomitapid: [HTTPS://WWW.G-BA.DE/INFORMATIONEN/NUTZENBEWERTUNG/175/#TAB/BESCHLUESSE](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/175/#tab/beschluesse)
- [7] Deutsches Ärzteblatt: [rme/aerzteblatt.de](https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/77928/ANACETRAPIB-SENKT-HERZ-KREISLAUF-RISIKO-BEI-HOCH-RISIKO-PATIENTEN), 30. August 2017: [HTTPS://WWW.AERZTEBLATT.DE/NACHRICHTEN/77928/ANACETRAPIB-SENKT-HERZ-KREISLAUF-RISIKO-BEI-HOCH-RISIKO-PATIENTEN](https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/77928/ANACETRAPIB-SENKT-HERZ-KREISLAUF-RISIKO-BEI-HOCH-RISIKO-PATIENTEN)
- [8] Schlimpert, V.: Impfung gegen Atherosklerose – die Lipidtherapie der Zukunft? 21. Juni 2017 [HTTPS://WWW.KARDIOLOGIE.ORG/PRAEVENTION---REHABILITATION/IMPFUNG-GEGEN-ATHEROSKLEROSE-DIE-LIPIDTHERAPIE-DER-ZUKUNFT-/12458564](https://www.kardiologie.org/praevention---rehabilitation/impfung-gegen-atherosklerose-die-lipidtherapie-der-zukunft-/12458564)
- [9] AMB 2018, **52**, S. 91-93, Dezember 2018