



(20681) CARIVALAN, Servier (Suisse) SA

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2018

1 Zulassung Swissmedic

CARIVALAN wurde von Swissmedic per 15. Dezember 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„Carivalan ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II bis IV) mit systolischer Dysfunktion als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit normalem Sinusrhythmus, die bereits mit einer Kombination aus Carvedilol und Ivabradin in der gleichen Dosierung gut eingestellt sind.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 SHIFT

Swedberg K et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. The Lancet 376.9744 (2010): 875-885

In die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen Studie wurden 6558 Patienten mit einer seit mindestens 4 Wochen stabilen chronischen symptomatischen Herzinsuffizienz litten mit einer linksventrikulären Auswurfraction von $\leq 35\%$ und im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 70 bpm, welche innerhalb des letzten Jahres aufgrund der Herzinsuffizienz hospitalisiert waren, eingeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert zu einer Therapie mit Ivabradin zweimal täglich oder Placebo zweimal täglich. Die Einzeldosis von Ivabradin betrug 5 mg an Tag 0 und wurde abhängig von der Herzfrequenz und der Verträglichkeit auf 7.5 mg erhöht, auf 2.5 mg gesenkt oder beibehalten. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund Verschlimmerung der Herzinsuffizienz. Ein sekundärer Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund Verschlimmerung der Herzinsuffizienz bei Patienten, die bei Randomisierung mindestens 50% der Zieldosis eines β -Blockers erhielten.

Den primären kombinierten Endpunkt erreichten 24% unter Ivabradin und 29% unter Placebo (HR=0.82; 95% CI, 0.75, 0.90; $p < 0.0001$). Die kardiovaskuläre Mortalität wurde durch Ivabradin nicht signifikant reduziert, jedoch wurde die Anzahl der Hospitalisierungen durch Ivabradin signifikant reduziert (HR=0.74; 95% CI, 0.66, 0.83; $p < 0.0001$). Der Effekt von Ivabradin auf den sekundären kombinierten Endpunkt war nicht signifikant (HR=0.90; 95% CI, 0.77, 1.04; $p = 0.155$), nur die Anzahl der Hospitalisierungen wurde durch Ivabradin reduziert (HR=0.81; 95% CI, 0.67, 0.97; $p = 0.21$).

Studie 2 CARVIVA HF

Volterrani M et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). International Journal of Cardiology 151.2 (2011): 218-224.

In die randomisierte, offene, verblindete Endpunkt-Studie wurden 121 Patienten, bei denen seit mindestens 12 Monaten Herzinsuffizienz diagnostiziert wurde, eingeschlossen. Vor der Randomisierung wurde

der β -Blocker bei Patienten, die eine suboptimale Dosis erhielten, ausgeschlichen und die Dosis des ACE-Inhibitors optimiert. Die Patienten erhielten entweder Carvedilol bis zu 25 mg zweimal täglich (n=41), Ivabradin bis zu 7.5 mg zweimal täglich (n=38) oder Carvedilol/Ivabradin bis zu 12.5/5 mg zweimal täglich (n=42) über 12 Wochen. Die co-primären Endpunkte waren die Distanz im 6-min-Gehtest und der maximale Sauerstoffverbrauch (MVO₂) im kardiopulmonalen Belastungstest.

Nach drei Monaten verbesserten sich signifikant die Distanz im 6-min-Gehtest und MVO₂ im kardiopulmonalen Belastungstest unter der Kombinationstherapie und unter Ivabradin (p<0.01).

Sicherheit/Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind bei Ivabradin Phosphene und Bradykardie und bei Carvedilol Anämie, Sehstörungen, verminderte Tränensekretion, Augenreizung, Pneumonie, Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, Beeinträchtigte Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes und Hypotonie.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Es werden Packungen zu 56 und 112 Filmtabletten in den Dosisstärkenkombinationen 6.25 mg / 5 mg, 6.25 mg / 7.5 mg, 12.5 mg / 5 mg, 12.5 mg / 7.5 mg, 25 mg / 5 mg und 25 mg / 7.5 mg angeboten. CARIVALAN wird bei Patienten angewendet, die schon stabil mit den Monosubstanzen eingestellt sind. CARIVALAN wird zweimal täglich eingenommen. Die Packungsgrössen decken den Bedarf für ein und zwei Monate ab.

Medizinischer Bedarf

CARIVALAN ist eine Fixkombination bestehend aus Carvedilol und Ivabradin, die bereits zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz zugelassen sind und auch in Kombination vergütet werden. Mit der beantragten Limitation kann CARIVALAN bei Patienten eingesetzt werden, die schon auf eine der angebotenen Fixdosiskombinationen mit den entsprechenden Monopräparaten eingestellt sind. Dadurch dass die Anzahl einzunehmender Tabletten reduziert wird, kann ggf. die Compliance verbessert werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
„Zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II bis IV) mit systolischer Dysfunktion als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit normalem Sinusrhythmus, die bereits mit einer Kombination aus Carvedilol und Ivabradin in der gleichen Dosierung gut eingestellt sind.“
- Aufgrund des Preisvergleiches mit CARVEDILOL HELVEPHARM (14 Tabletten, 6.25 mg: Fr. 1.05 / 30 Tabletten, 12.5 mg: Fr. 7.77 / 30 Tabletten, 25 mg: Fr. 11.72), CARVEDILOL-MEPHA (30 Tabletten, 6.25 mg: Fr. 4.80 / 30 Tabletten, 12.5 mg: Fr. 8.58 / 30 Tabletten, 25 mg: Fr. 13.26), CARVEDILOL SANDOZ (30 Tabletten, 6.25 mg: Fr. 1.05 / 30 Tabletten, 12.5 mg: Fr. 8.61 / 30 Tabletten, 25 mg: Fr. 13.26), CARVEDILOL SPIRIG HC (30 Tabletten, 6.25 mg: Fr. 4.80 / 30 Tabletten, 12.5 mg: Fr. 8.61 / 30 Tabletten, 25 mg: Fr. 13.46) und PROCORALAN (56 Filmtabletten, 5 mg: Fr. 55.86) auf der Grundlage der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz.
56 Filmtabletten 6.25 mg / 5 mg: Fr. 6.58 / 2 + Fr. 55.86 = Fr. 59.15
56 Filmtabletten 12.5 mg / 5 mg: Fr. 15.67 / 2 + Fr. 55.86 = Fr. 63.69
56 Filmtabletten 25 mg / 5 mg: Fr. 24.13 / 2 + Fr. 55.86 = Fr. 67.92

- Ohne Auslandpreisvergleich.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
56 Filmtabletten, 6.25 mg / 5 mg	Fr. 59.15	Fr. 84.30
112 Filmtabletten, 6.25 mg / 5 mg	Fr. 104.10	Fr. 135.90
56 Filmtabletten, 6.25 mg / 7.5 mg	Fr. 59.15	Fr. 84.30
112 Filmtabletten, 6.25 mg / 7.5 mg	Fr. 104.10	Fr. 135.90
56 Filmtabletten, 12.5 mg / 5 mg	Fr. 63.69	Fr. 89.50
112 Filmtabletten, 12.5 mg / 5 mg	Fr. 112.10	Fr. 145.10
56 Filmtabletten, 12.5 mg / 7.5 mg	Fr. 63.69	Fr. 89.50
112 Filmtabletten, 12.5 mg / 7.5 mg	Fr. 112.10	Fr. 145.10
56 Filmtabletten, 25 mg / 5 mg	Fr. 67.92	Fr. 94.35
112 Filmtabletten, 25 mg / 5 mg	Fr. 119.55	Fr. 153.65
56 Filmtabletten, 25 mg / 7.5 mg	Fr. 67.92	Fr. 94.35
112 Filmtabletten, 25 mg / 7.5 mg	Fr. 119.55	Fr. 153.65