



(19952) LIVAZO, Recordati AG

Vergütung einer neuen Indikation von LIVAZO per 1. September 2021

1 Zulassung Swissmedic

LIVAZO wurde von Swissmedic per 3. Juni 2020 mit folgender neuer Indikation zugelassen:

*„LIVAZO ist zugelassen zur Reduktion eines erhöhten Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinspiegels **bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren** mit primärer Hypercholesterinämie, einschliesslich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, oder bei kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, zusammen mit einer unterstützenden Diät, wenn Diät und andere nicht-pharmakologische Massnahmen (z.B. Bewegung und Gewichtsreduktion) keine ausreichende Wirkung erbringen.“*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus:

Pitavastatin ist ein kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase, welche den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Cholesterinbiosynthese katalysiert, und es hemmt die Cholesterin-Synthese in der Leber. Im Ergebnis wird die Expression von LDL-Rezeptoren in der Leber verstärkt, was die Aufnahme von zirkulierendem LDL aus dem Blut fördert und die Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-Cholesterin (LDL-C) -Konzentrationen im Blut sinken lässt. Seine anhaltende Hemmung der hepatischen Cholesterinsynthese reduziert die Sekretion von VLDL in das Blut und reduziert dabei die Plasmatriglyzerid (TG)-Konzentrationen.

Beschreibung der Indikation und kurz der bisher in dieser Indikation eingesetzten Therapien:

Die primäre (familiäre) Hypercholesterinämie ist genetisch bedingt. Das Alter, in dem sich die Krankheit manifestiert, ist jedoch unterschiedlich. Die familiäre Hypercholesterinämie manifestiert sich früh und ist die häufigste Dyslipidämie, die bei Kindern diagnostiziert wird. Als erste Therapiemassnahme wird Ernährungsumstellung und Lifestyleänderung empfohlen, eine medikamentöse Therapie kommt erst bei Versagen der vorgenannten Massnahmen in Frage. Bisher ist LIVAZO das einzige Arzneimittel, das zur Senkung des LDL-C Spiegels ab 6 Jahren zugelassen ist.

In der Schweiz sind Arzneimittel zur Lipidsenkung bei Kindern wie folgt zugelassen:

- Pravastatin ab 8 Jahren
- Fluvastatin bei Knaben ab 9 Jahren und bei postmenchalen Mädchen ab 10 Jahren.
- Rosuvastatin unter 10 Jahren nicht empfohlen
- Ezetimibe unter 10 Jahren nicht empfohlen
- Atorvastatin und Simvastatin enthalten keine Angaben zur Anwendung bei Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren in der Fachinformation

NK-104-4.01 EU (PASCAL 1)

Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo kontrollierte Studie über 12 Wochen. Es wurden 106 (48 männlich und 58 weiblich) Kinder und Jugendliche Patienten (≥ 6 Jahre und < 17 Jahre) mit Hochrisiko-Hyperlipidämie (nüchtern-LDL-C-Konzentration im Plasma ≥ 160 mg/dl (4,1 mmol/l), oder LDL-C ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) mit zusätzlichen Risikofaktoren in die Studie eingeschlossen. Zu Studienbeginn war bei den meisten Patienten eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie diagnostiziert worden, etwa 41 % der Patienten waren 6 bis < 10 Jahre alt und etwa 20 %, 9 %, 12 % und 9 % waren jeweils im Tanner-Stadium II, III, IV bzw. V. Die Patienten wurden 12 Wochen lang mit Pitavastatin 1 mg, 2 mg, 4 mg oder Placebo täglich behandelt. Die Behandlung mit Pitavastatin 1mg, 2mg und 4mg ging mit einer signifikanten Reduktion des LDL-C Wertes einher. Durch Pitavastatin 1, 2 und 4 mg wurde der mittlere LDL-C-Wert um 23,5 %, 30,1 % bzw. 39,3 % gesenkt, verglichen mit 1,0 % für Placebo.

In allen Pitavastatin-Behandlungsgruppen konnte der Zielwert von einem LDL-C Spiegel von ≤ 130 mg/dl erreicht werden. 18 Patienten erreichten in Woche 12 den LDL-C-Zielwert mit LOCF (last observation carried forward): 1 (3,8%) in der Pitavastatin-1-mg-Dosisgruppe, 8 (30,8%) in der Pitavastatin-2-mg-Dosisgruppe und 9 (37,5%) in der Pitavastatin 4 mg Dosisgruppe. Kein Patient in der Placebogruppe erreichte in Woche 12 mit LDL-C ≤ 130 mg/dl LOCF. In den höher dosierten Behandlungsgruppen konnte mit Pitavastatin ein Zielwert von LDL-C-Spiegel ≤ 110 mg/dl erreicht werden. In der Pitavastatin-2-mg-Dosisgruppe haben 2 (7,7%) und in der Pitavastatin-4-mg-Dosisgruppe 4 (16,7%) den Zielwert von ≤ 110 mg/dl in Woche 12 mit LOCF erreicht. Kein Patient in der Pitavastatin 1mg Dosisgruppe und der Placebogruppe erreichte in Woche 12 den Zielwert von ≤ 110 mg/dl in Woche mit LOCF.

NK-104-4.02 EU

Eine 52-wöchige offene Verlängerungs- und Sicherheitsstudie. In die Studie wurden Patienten, die die 12-wöchige Doppelblindstudie (NK-104-4.01EU) abgeschlossen haben und auch Kinder und Jugendliche, die nicht vorher an der Doppelblindstudie teilgenommen haben, eingeschlossen. Letztere wurden vor Eintritt in die 52-wöchige Studienphase in einer 5-wöchigen Screeningperiode ausgewählt. Total wurden 113 Patienten (darunter 87 Patienten aus der 12-wöchigen Placebo kontrollierten Studie; 55 männlich und 58 weiblich) behandelt. Zu Studienbeginn waren etwa 37 % der Patienten 6 bis < 10 Jahre alt und etwa 22 %, 11 %, 12 % und 13 % waren jeweils im Tanner- Stadium II, III, IV bzw. V. Die Mehrzahl der Patienten (n = 103) wurde auf täglich 4 mg Pitavastatin hochtitriert.

Alle Patienten begannen die Behandlung mit Pitavastatin 1 mg täglich und es bestand die Möglichkeit, die Pitavastatin-Dosis auf 2 mg und 4 mg zu erhöhen, um ein optimales LDL-C-Behandlungsziel von < 110 mg/dl (2,8 mmol/l) auf Grundlage der LDL-C-Werte in Woche 4 und Woche 8 zu erreichen.

Das mittlere LDL-C war am Endpunkt in Woche 52 um 37,8 % reduziert. Insgesamt erreichten 47 Patienten (42,0 %) in Woche 52 einen LDL-C-Zielwert von < 130 mg/dl und 23 Patienten (20,5 %) erreichten in Woche 52 den idealen LDL-C-Zielwert von < 110 mg/dl. Die Senkung des mittleren LDL-C-Werts am Endpunkt in Woche 52 betrug 40,2 % für Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 10 Jahren (n = 42), 36,7 % für Patienten im Alter von ≥ 10 bis < 16 Jahren (n = 61) und 34,5 % für Patienten im Alter von ≥ 16 bis < 17 Jahren (n = 9). Das Geschlecht der Patienten schien keinen Einfluss auf das Ansprechen zu haben. Darüber hinaus war der mittlere Gesamtcholesterin-Wert am Endpunkt in Woche 52 um 29,5 % und der mittlere Triglyzerid-Wert um 7,6 % gesunken.

Über alle Behandlungsgruppen hatten 10 (8,9%) Patienten eine UAW, es starb während der Studie kein Patient. Ein Patient hatte eine behandlungsbedingte schwerere UAW. Ein Patient hat die Studie aufgrund von arzneimittelbedingter UAW abgebrochen. Die häufigsten UAW waren: Nasopharyngitis (18 [16.1%] Patienten), Influenza (12 [10.7%] Patienten), Gastroenteritis viral (11 [9.8%] Patienten), Influenza-like illness (9 [8.0%] Patienten) und Kopfschmerzen (9 [8.0%] Patienten).

Sicherheit / Verträglichkeit

In der neuen Patientengruppe wurden keine neuen unbekanntenen Sicherheitsdaten protokolliert. Das Sicherheitsprofil zeigt sich vergleichbar zu demjenigen von Erwachsenen Patienten.

Medizinische Leitlinien

AACE Guidelines 2017 Paul S. Jellinger et al.

[...] As such, drug therapy in children and adolescents older than 10 years of age who satisfy the following criteria, can be considered:

- LDL-C \geq 190 mg/dL, or
- LDL-C \geq 160 mg/dL and the presence of 2 or more cardiovascular risk factors, even after vigorous intervention (10 [EL 4; NE]; 653 [EL 4; NE]);
- having overweight or obesity, or having other elements of the insulin resistance syndrome; and/or
- a family history of premature ASCVD (before age 55 years).

Additionally, the AAP indicates that children with diabetes be considered for pharmacologic intervention if they have an LDL-C concentration of 130 mg/dL or greater (283 [EL 4; NE]). [...]

S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, 15. April 2015

[...] Eine medikamentöse Therapie wird nur selten für stark übergewichtige Kinder mit erhöhten Triglyzeriden benötigt, sofern eine wirksame Gewichts- und Lebensstilmodifikation nicht erreicht werden können. [...]

[...] Statine werden bei Kindern und Jugendlichen mit Hypercholesterinämie als Medikamente der ersten Wahl empfohlen und sind behördlich zugelassen ab einem Alter von 8 (Pravastatin) oder ab 10 Jahren (einige andere Statine, s.5.1). [...]

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien mit anderen Statinen in dieser Patientenpopulation vor. Es ist davon auszugehen, dass eine medikamentöse Therapie in dieser Population nur nach Versagen von sämtlichen anderen Therapieoptionen (Lifestyle Veränderung) in Betracht gezogen wird.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In Studie 1 konnte in allen drei Dosierungsgruppen von Pitavastatin (1 mg, 2 mg und 4 mg) eine statistisch signifikante Reduktion des LDL-C-Spiegels gegenüber Placebo gezeigt werden.

Zudem wurde die längerfristige Sicherheit und Wirksamkeit von LIVAZO in Kindern ab 6 Jahren und Jugendlichen im Rahmen der Studie 2 bestätigt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Entsprechend Fachinformation wird LIVAZO in der neuen Patientenpopulation wie folgt dosiert:

Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche

Die Anwendung von Livazo bei Kindern sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung einer Hyperlipidämie durchgeführt werden und der Therapiefortschritt sollte regelmäßig überprüft werden.

Bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die übliche Anfangsdosis 1 mg einmal täglich. Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen vorgenommen werden. Die Dosierung sollte nach den LDL-C-Spiegeln, dem Therapieziel und dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie individuell eingestellt werden. Bei Kindern zwischen 6 und 9 Jahren beträgt die maximale Tagesdosis 2 mg. Bei Kindern ab 10 Jahren beträgt die maximale Tagesdosis 4 mg.

In klinischen Studien hat sich 2 mg und 4 mg als die optimale Dosisstärke erwiesen. Die Zulassungsinhaberin geht davon aus, dass bei Kindern mehrheitlich die 2mg Dosierung verwendet wird. Sämtliche Dosisstärken (1 mg, 2 mg, 4 mg) sind in Packungen zu 30 und 90 Stk verfügbar.

Medizinischer Bedarf

Die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie ist sehr selten und bei Kindern ab 6 Jahren ist nur selten eine medikamentöse Therapie erforderlich. Mit LIVAZO steht nun eine zugelassene Therapieoption zur Senkung des LDL-Spiegels ab 6 Jahren zur Verfügung.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund der Anwendung des Prävalenzmodells:
Die Zulassungsinhaberin verzichtet auf 35% des voraussichtlichen Gesamtumsatzes durch die neue Indikation. Aufgrund des von der Zulassungsinhaberin prognostizierten Gesamtumsatzes nach 24 Monaten erfolgt eine prozentuale Senkung des FAP über sämtliche Packungen um **0.02%**,
- die Anwendung des Prävalenzmodells wird zudem mit der Auflage verknüpft, dass eine Rückvergütung von 35% der Mehreinnahmen und eine entsprechende weitere Preissenkung erforderlich werden, wenn die von der Zulassungsinhaberin einzureichende Gesamtumsatz (IQVIA Zahlen APO/SD/SPI) den prognostizierten Gesamtumsatz nach 24 Monaten überschreitet.

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabl, 1 mg, 30 Stk	Fr. 28.50	Fr. 49.10
Filmtabl, 1 mg, 90 Stk	Fr. 85.51	Fr. 114.55
Filmtabl, 2 mg, 30 Stk	Fr. 34.69	Fr. 56.20
Filmtabl, 2 mg, 90 Stk	Fr. 104.08	Fr. 135.90
Filmtabl, 4 mg, 30 Stk	Fr. 50.33	Fr. 74.20
Filmtabl, 4 mg, 90 Stk	Fr. 150.99	Fr. 189.75

- ohne Limitierung,
- mit folgender Auflage:
Die Änderung/Erweiterung der Indikation wird mit der Auflage verbunden, dem BAG bis spätestens am 01. Oktober 2023 die Gesamtumsatzzahlen (inkl. Mehrumsatz) einzureichen. Übersteigt der tatsächliche Gesamtumsatz den von der Zulassungsinhaberin angegebenen voraussichtlichen Gesamtumsatz, verpflichtet das BAG die Zulassungsinhaberin zur Rückerstattung von 35% der erzielten Mehreinnahmen an die gemeinsame Einrichtung nach Artikel 18 KVG und einer weiteren angemessenen Preissenkung.