



(20614, 20615, 20616) FIASP, Novo Nordisk Pharma AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2017

Zulassung Swissmedic

FIASP wurde von Swissmedic per 7. Juni 2017 mit folgender Indikation zugelassen:
«Diabetes mellitus bei Erwachsenen, sofern eine Insulinbehandlung notwendig ist.»

Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 – Russell-Jones, David, et al. "Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: Results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (Onset 1)." *Diabetes Care* (2017): dc161771.

Die Studie 1 ist eine 26-wöchige multizentrische, multinationale, randomisierte, teilweise doppelblinde, aktiv kontrollierte, Treat-to-Target-, Parallelgruppen- Studie in der 1'143 erwachsene Patienten mit Typ 1 Diabetes (HbA1c Ausgangswert 7.0-9.5%) mit FIASP oder NOVORAPID in Kombination mit LEVEMIR (Insulin Detemir) behandelt wurden. Das Bolus-Insulin wurde nach dem Treat-to-Target-Prinzip zum präprandialen glykämischen Ziel von 4.0 bis 6.0 mmol/l titriert. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c nach 26 Wochen. Die Nichtunterlegenheit von FIASP präprandial (Injektion 0-2 Minuten vor Beginn einer Mahlzeit) im Vergleich zu NOVORAPID präprandial wurde bestätigt (Nichtunterlegenheitsgrenze von 0.4% für FIASP versus NOVORAPID). Die primäre statistische Analyse zeigte einen geschätzten Behandlungsunterschied für FIASP präprandial (n=381, verblindeter Arm) gegenüber NOVORAPID präprandial (n=380, verblindeter Arm) von -0.15% [95% KI (Konfidenzintervall): -0.23 ; -0.07], was einer signifikant stärkeren Senkung des HbA1c mit FIASP entspricht (s. Tabelle 1). Auch die Nichtunterlegenheit von FIASP postprandial (Injektion 20 Minuten nach Beginn der Mahlzeit) im Vergleich zu NOVORAPID präprandial wurde bestätigt. Die primäre statistische Analyse zeigte einen geschätzten Behandlungsunterschied für FIASP postprandial (n=382, offener Arm) gegenüber NOVORAPID präprandial (n=380, verblindeter Arm) von 0.04 [95%KI: -0.04 ; 0.12].

Tabelle 1: Änderung des HbA1c nach 26 Wochen in der Studie 1 (Onset 1).

	FIASP präprandial + Insulin Detemir	FIASP postprandial + Insulin Detemir	NOVORAPID präprandial + Insulin Detemir
HbA1c [%] Ausgangswert (Baseline)	7.6	7.6	7.6
HbA1c [%] nach 26 Wochen	7.3	7.5	7.4
Angepasste Veränderung seit Baseline	-0.32	-0.13	-0.17
Geschätzte Behandlungsdifferenz	-0.15 [95%KI: -0.23; -0.07]*	0.04 [95%KI: -0.04; 0.12]**	

* Die Differenz bezieht sich auf präprandial verabreichtes FIASP und präprandial verabreichtes NOVORAPID.

** Die Differenz bezieht sich auf postprandial verabreichtes FIASP und präprandial verabreichtes NOVORAPID

Die geschätzte Odds Ratio für Patienten, die nach 26 Wochen ein HbA1c < 7.0% erreichten (sekundärer Endpunkt), war statistisch signifikant höher mit FIASP präprandial im Vergleich zu NOVORAPID präprandial (geschätzte Odds Ratio 1.47 [95% KI: 1.02; 2.13]). Mit postprandial verabreichtem FIASP konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu NOVORAPID präprandial festgestellt werden (geschätzte Odds Ratio 0.73 [95% KI: 0.49; 1.07]). Gegenüber dem Ausgangswert verringerte sich der Blutzuckeranstieg 2 Stunden postprandial (Mahlzeitentest) nach 26 Wochen (sekundärer Endpunkt) in der Gruppe mit FIASP präprandial (von 6.1 mmol/l auf 5.9 mmol/l) und erhöhte sich in der Gruppe mit FIASP postprandial (von 6.1 mmol/l auf 6.7 mmol/l) und mit NOVORAPID präprandial (von 6.2 mmol/l auf 6.6 mmol/l). Die geschätzte Behandlungsdifferenz von FIASP präprandial im Vergleich zu NOVORAPID präprandial ist statistisch signifikant zugunsten von präprandial verabreichtem FIASP -0.67 [-1.29 ; -0.04]).

Studie 2 – Bowering, Keith, et al. "Faster Aspart Versus Insulin Aspart As Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial." *Diabetes Care* (2017): dc161770.

Die Studie 2 ist eine 26-wöchige multizentrische, multinationale, 1:1 randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, Treat-to-Target-, Parallelgruppen-Studie in der 689 erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes (HbA1c Ausgangswert 7.0-9.5%) mit FIASP oder NOVORAPID in Kombination mit LANTUS (Insulin Glargin) und Metformin behandelt wurden. Das Bolus-Insulin wurde nach dem Treat-to-Target-Prinzip zum präprandialen glykämischen Ziel von 4.0 bis 6.0 mmol/l titriert. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c nach 26 Wochen. Die Nichtunterlegenheit von FIASP präprandial im Vergleich zu NOVORAPID präprandial wurde bestätigt (Nichtunterlegenheitsgrenze von 0.4% für FIASP versus NOVORAPID). Der geschätzte Behandlungsunterschied für FIASP präprandial (n=345, verblindeter Arm) gegenüber NOVORAPID präprandial (n=344, verblindeter Arm) betrug $-0,02\%$ [95% KI: $-0,15$; $0,10$] (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Änderung des HbA1c nach 26 Wochen in der Studie 2 (Onset 2).

	FIASP präprandial + Insulin Glargin und Metformin	NOVORAPID präprandial + Insulin Glargin und Metformin
HbA1c [%] Ausgangswert (Baseline)	7.96	7.89
HbA1c [%] nach 26 Wochen	6.63	6.59
Geschätzte Behandlungsdifferenz	-0.02 [95%KI: -0.15 ; 0.10]*	

* Die Differenz bezieht sich auf präprandial verabreichtes FIASP und präprandial verabreichtes NOVORAPID.

Zwischen den Behandlungsarmen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zur Anzahl Patienten, die ein HbA1c < 7.0% erreichten (sekundärer Endpunkt). Gegenüber dem Ausgangswert verringerte sich der Blutzuckeranstieg 2 Stunden postprandial (Mahlzeitentest) nach 26 Wochen (sekundärer Endpunkt) in der Gruppe mit FIASP (von 7.57 mmol/l auf 4.55 mmol/l) und in der Gruppe mit NOVORAPID (von 7.34 mmol/l auf 4.90 mmol/l). Die geschätzte Behandlungsdifferenz von FIASP im Vergleich zu NOVORAPID betrug -0.36 mmol/l [95%KI: -0.81 ; 0.08]).

Sicherheit/Verträglichkeit

Die beiden hinzugefügten Hilfsstoffe Nicotinamid und Arginin stellen keine neuen besonderen Risiken dar. Insgesamt gab es laut Zulassungsinhaberinnen zwischen den Behandlungsgruppen mit FIASP und NOVORAPID keine klinisch relevanten Unterschiede bei den Profilen der UAW. Die häufigste während der Behandlung berichtete UAW ist Hypoglykämie (Sehr häufig). Häufig treten Reaktionen an der Injektionsstelle und allergische Hautreaktionen auf. Gelegentlich tritt eine Lipodystrophie oder Überempfindlichkeit auf. Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften von FIASP kann eine Hypoglykämie nach einer Injektion im Vergleich zu anderen Bolus-Insulinen rascher auftreten.

- In der Studie 1 berichtete ein ähnlicher Anteil von Patienten über schwerwiegende oder per Blutzucker-Messung bestätigte hypoglykämische Episoden (Schwere Hypoglykämie: Episode, die die Hilfe einer anderen Person erforderlich gemacht hat. Mittels Blutzuckermessung bestätigte Hypoglykämie definiert als Episode mit Blutzucker < 3.1 mmol/l, unabhängig von Symptomen) in der Gruppe mit FIASP präprandial (92.7% der Patienten), in der Gruppe mit FIASP postprandial (95.0% der

Patienten) und in der Gruppe mit NOVORAPID präprandial (97.4% der Patienten). Für alle schwerwiegenden oder per Blutzucker-Messung bestätigten hypoglykämischen Episoden nach 26 Behandlungswochen betrug das geschätzte Ratenverhältnis 1.01 [95% KI: 0.88; 1.15] (FIASP präprandial versus NOVORAPID präprandial) und 0.92 [95% KI: 0.81; 1.06] (FIASP postprandial versus NOVORAPID präprandial), sodass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auftraten.

- In der Studie 2 gab es nach 26 Behandlungswochen keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der beobachteten Rate von schwerwiegenden oder per Blutzucker-Messung bestätigten hypoglykämischen Episoden zwischen den Behandlungsgruppen.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit wird aus folgenden Gründen als erfüllt erachtet:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Es werden die gleichen Dosierungen und Packungsgrössen wie beim Referenzpräparat NOVORAPID angeboten. In der Regel liegt der individuelle Insulinbedarf bei Erwachsenen zwischen 0.5 und 1.0 Einheiten/kg/Tag. Bei einer Basal-Bolus-Therapie mittels Injektion entfallen rund 50% des täglichen Insulinbedarfs auf das Bolus-Insulin, d.h. müssen durch FIASP abgedeckt werden. Der Rest wird von einem intermediär wirkenden oder lang wirkenden Insulin abgedeckt. FIASP hat einen schnelleren Wirkungseintritt als NOVORAPID und Humaninsulin. Aufgrund des rascheren Wirkungseintritts kann FIASP unmittelbar (0-2 Minuten) vor Beginn einer Mahlzeit und in Ausnahmefällen auch kurz nach Beginn der Mahlzeit verabreicht werden.

Medizinischer Bedarf

Um postprandiale Blutzuckerspitzen abzufangen, muss Insulin bei der Behandlung von Diabetes gleichzeitig mit der Glucose aus der Nahrung ins Blut gelangen. Für Normalinsulin wird daher in der Regel ein Spritz-Ess-Abstand von etwa 30 Minuten eingehalten. Kurzwirksame Insulin-Analoga mit einem Wirkungseintritt von etwa 10 bis 15 Minuten wurden entwickelt, um den Spritz-Ess-Abstand zu reduzieren.

Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG die Grundlagen zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Zweckmässigkeit des Arzneimittels, des therapeutischen Quervergleichs und des Innovationszuschlags sowie den durchschnittlichen Fabrikabgabepreis der Referenzländer.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Limitierung,
- aufgrund des Preisvergleiches (TQV):
 - für (20614) FIASP Flextouch, 100 E/ml, mit APIDRA, 100 E/ml, SoloStar, HUMALOG, 100 E/ml, KwikPen und NOVORAPID, 100 E/ml, FlexTouch, auf der Grundlage der Kosten pro Einheit von Fr. 0.0337 unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz,
 - für (20615) FIASP Penfill, 100 E/ml, mit APIDRA, 100 E/ml, Penfill, HUMALOG, 100 E/ml, Penfill und NOVORAPID, 100 E/ml, Penfill, auf der Grundlage der Kosten pro Einheit von Fr. 0.0325 unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz,
 - für (20616) FIASP Ampulle, 100 E/ml, mit APIDRA, 100 E/ml, Ampulle, HUMALOG, 100 E/ml, Ampulle und NOVORAPID, 100 E/ml, Ampulle, auf der Grundlage der Kosten pro Einheit von Fr. 0.0292 unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz.
- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des Auslandpreisvergleiches (APV) für (20614) FIASP Flextouch, 100 E/ml, zu Fr. 46.17, für (20615) FIASP Penfill, 100 E/ml, zu Fr. 41.90 und für (20616) FIASP Ampulle, 100 E/ml, zu Fr. 24.31,
- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- Zu folgenden Preisen:

FIASP	FAP	PP
(20614) Flextouch (5 x 3 ml)	Fr. 48.39	Fr. 71.95
(20615) Penfill (5 x 3 ml)	Fr. 45.30	Fr. 68.40
(20616) Ampulle (1 x 10 ml)	Fr. 26.76	Fr. 47.10