



## **(21097) LYUMJEV, Eli Lilly (Suisse) AG**

### **Nouvelle admission dans la liste des spécialités (LS) au 1<sup>er</sup> janvier 2021**

#### **1 Approbation Swissmedic**

LYUMJEV a été autorisé par Swissmedic le 3 décembre 2020 avec l'indication suivante :

« *Traitement de patients adultes atteints de diabète sucré.* »

#### **2 Évaluation de l'efficacité**

Le médicament est considéré comme efficace sur la base des considérations suivantes :

LYUMJEV (insuline lispro) contient le même principe actif qu'HUMALOG, mais diffère par l'ajout de deux excipients, le tréprostinil et le citrate, qui permettraient potentiellement d'accélérer l'absorption de l'insuline lispro par des mécanismes complémentaires. Le citrate en augmentant la perméabilité vasculaire locale et le tréprostinil en induisant une vasodilatation locale.

LYUMJEV diffère également d'HUMALOG par son indication limitée à l'adulte, alors qu'HUMALOG possède une indication officielle chez l'adulte et chez l'enfant.

Les insulines rapides et ultra-rapides autorisées en Suisse et figurant dans la LS sont :

- Insuline glulisine : APIDRA
- Insuline lispro : HUMALOG
- Insuline asparte : NOVORAPID, FIASP ultra-fast-acting

Selon l'assessment report de l'EMA, les données pharmacodynamiques montrent un début d'action plus rapide avec LYUMJEV par rapport à HUMALOG. L'exposition totale à l'insuline lispro ( $AUC_{0-\infty}$ ) est similaire entre LYUMJEV et HUMALOG. Par contre, en raison d'une absorption plus rapide, la  $C_{max}$  est légèrement plus élevée pour LYUMJEV par rapport à HUMALOG après une injection SC.

Une augmentation de 14 % de la  $C_{max}$  a été estimée dans une méta-analyse de quatre études cliniques.

#### **Étude 1 (PRONTO-T1D) – Leslie Klaff et al., Ultra Rapid Lispro Improves Postprandial Glucose Control Compared With Lispro in Patients With Type 1 Diabetes : Results from the 26-Week PRONTO-T1D Study. ; Diabetes Obes metab. 2020 ; 1-9**

Il s'agit d'une étude de phase 3, de non-infériorité par rapport à HUMALOG (insuline lispro), internationale, multicentrique (166 centres dans 19 pays), randomisée, en 3 groupes parallèles, dont deux évalués en double-aveugle et un groupe en ouvert.

### Critères d'inclusion :

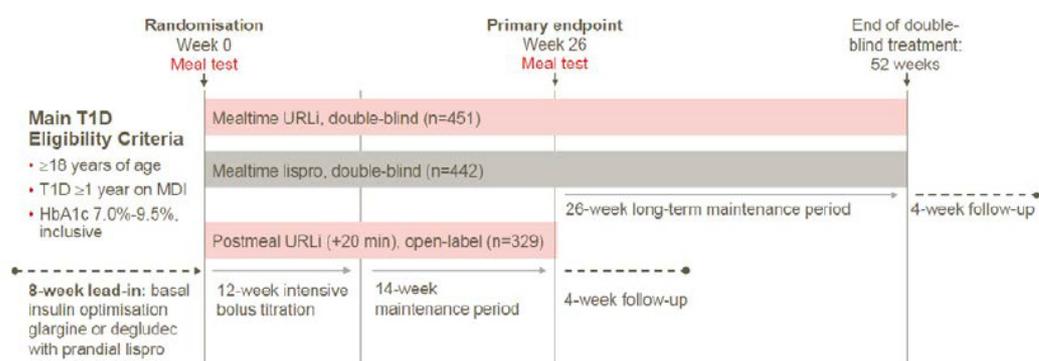
- Patient âgé d'au moins 18 ans avec un **DT1** diagnostiqué depuis au moins un an au moment de la pré-inclusion,
- Traitement par insuline depuis au moins un an au moment de la pré-inclusion,
- Traitement par insulinothérapie selon le schéma « basal-bolus », avec pour insuline basale : insuline NPH, insuline glargine, insuline détémir ou insuline dégludec depuis au moins 30 jours et associée à un analogue d'insuline à action rapide : insuline lispro, insuline asparte ou insuline glulisine depuis au moins 90 jours,
- IMC  $\leq 35.0$  kg/m<sup>2</sup> au moment de la pré-inclusion.

### Critères d'exclusion : (entre autres...)

- Patients à risque d'hypoglycémies
- Insulino-résistance importante (dose quotidienne totale en insuline > 1.5 UI/kg)

Pour les patients randomisés dans les 2 groupes de traitement en double aveugle, l'étude incluait une période de 8 semaines de titration préalable de l'insuline basale. La durée totale de l'étude était de 52 semaines. Le critère de jugement principal était évalué à la semaine 26, puis le traitement était poursuivi pendant 26 semaines supplémentaires.

Pour les patients inclus dans le groupe en ouvert ayant également une période de titration préalable de 8 semaines de l'insuline basale, la période de traitement était de 26 semaines, suivie d'une période de 4 semaines de suivi.



Pour les patients randomisés dans les 2 groupes de traitement en double aveugle, l'étude incluait une période de 8 semaines de titration préalable de l'insuline basale. La durée totale de l'étude était de 52 semaines. Le critère de jugement principal était évalué à la semaine 26, puis le traitement était poursuivi pendant 26 semaines supplémentaires.

Pour les patients inclus dans le groupe en ouvert ayant également une période de titration préalable de 8 semaines de l'insuline basale, la période de traitement était de 26 semaines, suivie d'une période de 4 semaines de suivi.

**Période de titration de l'insuline basale de 8 semaines (lors de la 2ème visite) :** le traitement par insuline glulisine ou insuline asparte était modifié par de l'insuline lispro (HUMALOG). L'insuline basale était soit de l'insuline glargine, soit de l'insuline dégludec.

**Randomisation :** lors de la 8ème visite, les patients étaient randomisés (selon un ration 4 :4 :3) pour recevoir :

- **Groupe LYUMJEV** (n=451) : insuline lispro 100 U/mL, dose individualisée, sous-cutanée, 0 à 2 minutes avant le début du repas.
- **Groupe HUMALOG** (n=442) : insuline lispro 100 U/mL, dose individualisée, sous-cutanée, 0 à 2 minutes avant le début du repas.
- **Groupe LYUMJEV + 20** (n=329) : insuline lispro 100 U/mL, dose individualisée, sous-cutanée, 20 minutes après le début du repas.

Les groupes **LYUMJEV** et **HUMALOG** étaient en double aveugle. Le groupe **LYUMJEV + 20** était en ouvert.

**Période de titration de l'insuline prandiale de 12 semaines** : après la randomisation, une période de 12 semaines de titration intensive de l'insuline prandiale (LYUMJEV ou HUMALOG) était prévue.

**Fin de l'étude** : les patients arrêtaient l'étude soit à la 26ème semaine pour les patients du groupe LYUMJEV +20, soit à la 52ème semaine pour les 2 groupes en aveugle (administration prandiale de LYUMJEV ou HUMALOG).

**Critère de jugement primaire** : variation du taux d'HbA1c après 26 semaines de traitement par rapport à la randomisation. Analyse de non-infériorité de LYUMJEV prandial vs HUMALOG prandial avec limite de non-infériorité fixée à 0.4 %.

Variation de l'HbA1c entre la randomisation et la semaine 26 (efficacy estimand)

Groupe de traitement	HbA1c % randomisation	HbA1c % semaine 26	HbA1c LSM change from t <sub>26</sub> -t <sub>0</sub>	Différence (IC95%)	p
LYUMJEV (prandial)	7.34	7.21	-0.13	-0.08% [IC95 -0.16 à <b>0.00</b> ]	0.06
HUMALOG (prandial)	7.33	7.29	-0.05		

La non-infériorité de LYUMJEV en administration prandiale a été démontrée par rapport à HUMALOG en administration prandiale, avec une diminution moyenne de l'HbA1c de 0.13% à 26 semaines dans le groupe LYUMJEV (prandial) vs de 0.05% dans le groupe HUMALOG (prandial), soit une différence moyenne estimée de -0.08% (IC95% -0.16 à **0.00**), avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à la limite de non-infériorité prédéfinie (soit 0.4%).

**Critères de jugement secondaires** :

Les analyses secondaires sont présentées selon l'ordre hiérarchique choisi par les investigateurs :

Variation de l'HbA1c entre la randomisation et la semaine 26 (population ITT)

Groupe de traitement	HbA1c % randomisation	HbA1c % semaine 26	HbA1c LSM change from t <sub>26</sub> -t <sub>0</sub>	Différence (IC95%)	p
LYUMJEV (postprandial)	7.36	7.42	+0.08	+0.13% [IC95 -0.04 à <b>0.22</b> ]	0.003
HUMALOG (prandial)	7.33	7.29	-0.05		

La non-infériorité de LYUMJEV + 20 (postprandial) a été démontrée par rapport à HUMALOG sur la variation moyenne de l'HbA1c. À 26 semaines, la variation moyenne de l'HbA1c était de +0.08% dans le groupe LYUMJEV + 20 (postprandial) versus -0.05% dans le groupe HUMALOG, soit une différence moyenne de +0.13% [IC 95% 0.04 à **0.22**], avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à la limite de non-infériorité prédéfinie (soit 0.4%).

La supériorité de LYUMJEV par rapport à HUMALOG, tous les deux en administration prandiale, a été démontrée sur les excursions glycémiques postprandiales à 1 heure. A la semaine 26, la différence moyenne entre LYUMJEV et HUMALOG était de -1.55 mmol/L (IC 95% -1.96 à -1.14, p<0.001).

La supériorité de LYUMJEV par rapport à HUMALOG, tous les deux en administration prandiale, a été démontrée sur les excursions glycémiques postprandiales à 2 heures. A la semaine 26, la différence moyenne entre LYUMJEV et HUMALOG était de -1.73 mmol/L (IC 95% -2.28 à -1.18, p<0.001).

Il n'a pas été mis en évidence de supériorité de LYUMJEV prandial par rapport à HUMALOG prandial sur le contrôle glycémique. A la semaine 26, la variation moyenne de l'HbA1c était de -0,13% dans le

groupe LYUMJEV vs -0.05% dans le groupe HUMALOG. Soit une différence de -0.08% [IC95% -0.16 à -0.00] ; qui n'est pas statistiquement significative.

**Étude 2 (PRONTO-T2D) – Thomas Blevins et al. ; A Study of LY900014 Compared to Insulin Lispro in Participants With Type 2 Diabetes ; non publiée**

Il s'agit d'une étude de phase 3, de non-infériorité, internationale, multicentrique (131 centres dans 15 pays), randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles versus HUMALOG (insuline lispro).

**Critères d'inclusion :**

- Patient âgé d'au moins 18 ans avec un DT2 diagnostiqué depuis au moins un an au moment de la pré-inclusion ;
- Traité depuis au moins 3 mois avant la pré-inclusion par insuline basale (glargine U100 ou U300 ou détemir ou dégludec U100 ou U200) avec au moins une injection d'une insuline prandiale en bolus (insuline lispro U100 ou U200, asparte, glulisine ou insuline humaine) ou par analogue mixte ou insuline humaine avec une combinaison d'insuline basale et de bolus injectée au moins 2 fois par jour ;
- Ayant pu être traité avec au maximum 3 antidiabétiques oraux à doses stables pendant au moins 90 jours ;
- Taux d'HbA1c ≥ 7,0% et ≤ 10,0% au moment de la pré-inclusion ;
- IMC ≤ 45,0 kg/m<sup>2</sup> au moment de la pré-inclusion.

**Critères d'exclusion :** (entre autres)

- Patients à risque d'hypoglycémies
- Insulino-résistance importante (dose quotidienne totale en insuline > 2.0 UI/kg)

L'étude incluait une période préalable de 8 semaines de titration de l'insuline basale puis une période de traitement de 26 semaines à l'issue de laquelle le critère principal d'efficacité était évalué.

Lors de l'entrée dans la période de titration de l'insuline basale, les patients étaient traités par HUMALOG (insuline lispro) indépendamment de leur traitement précédent. A la fin de cette période, les patients étaient randomisés pour recevoir soit LYUMJEV (insuline lispro), soit HUMALOG (insuline lispro) en respectant la stratification et le ratio de randomisation.

Après les 26 semaines, une période de suivi de la tolérance de 4 semaines était prévue.

Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir :

- **Groupe LYUMJEV** (n=336) : insuline lispro 100 U/ml en 3 injections quotidiennes, dose individualisée, 0 à 2 minutes avant le début du repas
- **Groupe HUMALOG** (n=337) : insuline lispro 100 U/ml en 3 injections quotidiennes, dose individualisée, 0 à 2 minutes avant le début du repas.

La durée de traitement prévue pour l'évaluation du critère primaire d'efficacité était de 26 semaines après la randomisation.

**Critère de jugement primaire :**

Le critère de jugement primaire consistait en la variation du niveau d'HbA1c après 26 semaines de traitement par rapport à la randomisation (analyse de non-infériorité versus HUMALOG avec un seuil de non-infériorité fixé à 0,4 %).

Groupe de traitement	HbA1c % randomisation	HbA1c % semaine 26	HbA1c LSM change from t <sub>26</sub> -t <sub>0</sub>	Différence (IC95%)	p
<b>« efficacy estimand »</b>					
LYUMJEV	7.28 (0.04)	6.92 (0.04)	-0.38 (0.04)	0.06% [IC95 -0.05 à <b>0.16</b> ]	0.303
HUMALOG	7.31 (0.04)	6.86 (0.04)	-0.43 (0.04)		
<b>« ITT estimand »</b>					
LYUMJEV	7.28 (0.04)	6.86 (0.05)	-0.43 (0.05)	-0.03%	0.624

HUMALOG	7.31 (0.04)	6.83 (0.05)	-0.46 (0.05)	[IC95 -0.08 à <b>0.13</b> ]	
---------	-------------	-------------	--------------	-----------------------------	--

La non-infériorité de LYUMJEV par rapport à HUMALOG a été démontrée, avec une diminution moyenne de l'HbA1c à 26 semaines de 0.38% pour LYUMJEV et de 0.43% pour HUMALOG ; soit une différence moyenne de 0.06% (IC95% -0.05 à **0.16**), avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à la marge de non-infériorité fixée à 0.4% (population « efficacité estimand »). L'analyse en « ITT estimand » a confirmé ce résultat.

#### Critères de jugement secondaires :

Les résultats sont présentés en fonction de l'ordre hiérarchique qui a été prédéfini :

- La supériorité de LYUMJEV par rapport à HUMALOG sur la réduction des excursions glycémiques postprandiales après 1 heure a été démontrée à 26 semaines. Une différence moyenne statistiquement significative de -0.66 mmol/L (IC95% -1.01 à -0.30),  $p < 0,001$  en faveur de LYUMJEV est obtenue.
- La supériorité de LYUMJEV par rapport à HUMALOG sur la réduction des excursions glycémiques postprandiales après 2 heures a été démontrée à 26 semaines. Une différence moyenne statistiquement significative de -0.96 mmol/L (IC95% -1.41 à -0.52),  $p < 0,001$  en faveur de LYUMJEV est obtenue.
- La supériorité de LYUMJEV par rapport à HUMALOG sur la réduction de l'Hb1Ac après 26 semaines de traitement n'a pas été démontrée. La différence moyenne obtenue entre les deux traitements en termes de valeurs d'HbA1c est de 0.06% (IC95% -0.05 à 0.16),  $p = 0.303$  ; en faveur d'HUMALOG (insuline lispro).

Ces 3 résultats ont été effectués selon l'analyse en « efficacité estimand », ils ont été confirmés avec l'analyse en « population ITT estimand ».

#### Étude 3 (PRONTO-Pump) – auteur et al., A Prospective, Randomized, Double-Blind, Crossover Comparison Evaluating Compatibility and Safety of LY900014 and Insulin Lispro with an External Continuous Subcutaneous Insulin Infusion System in Adult Patients with Type 1 Diabetes. Non publiée.

Il s'agit d'une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, versus HUMALOG (insuline lispro), multicentrique, internationale, en 2 périodes croisées de 6 semaines chacune chez des patients diabétiques de type 1.

Cette étude comprenait une période de sélection des patients d'une durée d'1 semaine, de 2 semaines de titration d'insuline suivie de 2 périodes croisées et d'un suivi de tolérance de 4 semaines. Chaque période croisée consistait en 6 semaines de traitements sans période transitoire entre les deux périodes.

L'étude a inclus des patients adultes diabétiques de type 1, avec les critères suivants :

- traités par insuline depuis au moins un an
- utilisant un système de perfusion sous-cutanée d'insuline externe depuis au moins 6 mois
- traités avec la même insuline rapide depuis au moins 30 jours
- ayant une expérience du capteur de glycémie en continu depuis au moins 60 jours sur les 12 derniers mois
- et présentant une  $HbA1c \leq 8,5\%$

#### Critère de jugement primaire :

Cette étude a été conçue pour évaluer la sécurité et la compatibilité de LYUMJEV et HUMALOG lorsqu'ils sont utilisés via un dispositif de pompe à insuline.

L'objectif principal était la comparaison entre LYUMJEV et HUMALOG du taux d'incidents avec les kits de perfusion conduisant à un changement prématuré du cathéter en raison d'une alarme d'occlusion de la pompe ou en raison d'une hyperglycémie inexpliquée.

Un total de 49 patients a été randomisé. Il est important de noter que cette étude n'a pas la puissance nécessaire pour montrer des différences statistiques entre les groupes d'étude ; par conséquent, les résultats sont descriptifs.

L'objectif principal était la comparaison du taux (exprimé événements/patient/30 jours) du critère principal, à savoir les incidents avec les kits de perfusion conduisant à un changement prématuré du cathéter en raison d'une alarme d'occlusion de la pompe ou en raison d'une hyperglycémie inexpliquée avec une glycémie > 13.9 mmol/L qui ne diminuait pas durant l'heure qui suivait la correction par un bolus délivré par la pompe, évalués pendant 6 semaines de traitement.

L'analyse portait sur la population de tolérance (tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement étudié) et sur les deux périodes d'étude de 6 semaines.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes de traitements avec 2 incidents dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) versus 3 dans le groupe HUMALOG (insuline lispro).

#### **Critères de jugement secondaires :**

L'étude n'était pas suffisamment puissante pour montrer une différence statistiquement significative dans les mesures d'efficacité (critères secondaires) !

Il n'y avait pas de différence entre les groupes d'étude en ce qui concerne la dose d'insuline (dose basale, bolus, dose quotidienne totale).

Tous les patients ont participé à l'étude avec un bon contrôle glycémique. Ce contrôle s'est encore amélioré au cours des 6 premières semaines (période I) et s'est maintenu tout au long de la période II. Au cours de la période I, les deux traitements ont montré des réductions statistiquement significatives par rapport au début du traitement. Les patients traités par LYUMJEV ont présenté une réduction numériquement plus importante de l'HbA1c moyenne, même si le niveau de base était inférieur.

Dans cette étude, une tendance à un meilleur contrôle de la glycémie après le petit-déjeuner et d'autres indices d'amélioration du contrôle de la glycémie ont été systématiquement observés avec LYUMJEV versus HUMALOG.

#### **Sécurité / Tolérance**

Selon l'information professionnelle, l'effet indésirable le plus souvent signalé pendant le traitement est l'hypoglycémie qui est le seul EI avec une incidence supérieure à 1%. Sont également mentionnés : réactions allergiques, réactions au site de l'injection, immunogénicité, lipodystrophie et œdèmes.

Dans l'étude menée chez les patients avec un diabète de type 1 (**PRONTO-T1D**), à 52 semaines le pourcentage de patients qui ont rapporté un EI grave était similaire dans les deux groupes de traitements, soit 12% dans le groupe LYUMJEV vs 15.4% dans le groupe HUMALOG.

Dans l'étude menée chez les patients avec un diabète de type 2 (**PRONTO-T2D**), le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI tout au long de l'étude était comparable entre les deux groupes de traitement : 61.1% dans le groupe LYUMJEV contre 57.9% dans le groupe HUMALOG.

9 patients du groupe LYUMJEV ont présenté au moins un EI de type réaction au site de l'injection de sévérité faible ou modéré. Le type de réaction au site d'injection le plus fréquemment rapporté a été la douleur. Seul un patient a interrompu le traitement de l'étude suite à un œdème survenu au niveau du site d'injection. L'incidence des réactions d'hypersensibilité systémique potentielle a été similaire entre le groupe LYUMJEV (soit 6.5%) en comparaison au groupe HUMALOG (soit 6.8%).

**Dans les deux études**, le seul EI grave rapporté avec une incidence supérieure à 1% a été l'hypoglycémie (hypoglycémie sévère avec trouble de la conscience ayant nécessité une assistance pour corriger l'hypoglycémie) :

Dans l'étude PRONTO-T1D :

- 33 patients (soit 7.3%) dans le groupe LYUMJEV versus
- 39 patients (soit 8.8%) dans le groupe HUMALOG versus

- 17 patients (soit 5.2%) dans le groupe LYUMJEV + 20

Dans l'étude PRONTO-T2D :

- 4 patients (soit 1.2%) dans le groupe LYUMJEV versus
- 6 patients (soit 1.8%) dans le groupe HUMALOG

Dans l'étude PRONTO-PUMP, qui a comparé LYUMJEV versus HUMALOG en termes de taux d'incidents avec les kits de perfusion conduisant à un changement prématuré du cathéter en raison d'une alarme d'occlusion de la pompe ou en raison d'une hyperglycémie inexpliquée. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes de traitements avec 2 incidents dans le groupe LYUMJEV versus 3 dans le groupe HUMALOG sur les deux périodes d'étude de 6 semaines.

Les nouvelles données pharmacologiques fournies par le titulaire de l'autorisation comprennent les principales études pharmacodynamiques des effets du citrate et du tréprostinil, seuls ou en combinaison avec l'insuline lispro, et des études pharmacologiques de sécurité avec le tréprostinil uniquement. Selon Swissmedic, le profil de sécurité préclinique du tréprostinil est acceptable pour l'application revendiquée.

### **Comparaison de l'efficacité avec d'autres médicaments**

Le titulaire de l'autorisation a mentionné une comparaison indirecte de LYUMJEV (insuline lispro) vs FIASP (insuline asparte) chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2, portant sur différents critères d'efficacité et de tolérance. Méta-analyse en réseau qui n'a pas encore été publiée.

Il est à noter que les designs des études ainsi que les caractéristiques des patients étaient différents.

### **Synthèse et évaluation de l'efficacité**

L'évaluation de l'efficacité et de la sécurité a été effectuée dans 3 études de phase III.

Les deux premières études ont été menées respectivement chez des patients diabétiques de type 1 et diabétiques de type 2.

La non-infériorité en termes de HbA1c de LYUMJEV prandial par rapport à HUMALOG prandial y a été démontrée. Chez les patients diabétiques de type 1 la non-infériorité de LYUMJEV post-prandial (20 minutes après le début du repas) a aussi été démontrée vs HUMALOG prandial. LYUMJEV (administré par voie prandiale) a montré un contrôle supérieur de la PPG (contrôle de la glycémie postprandiale) par rapport à HUMALOG (administré par voie prandiale) chez les patients diabétiques.

La 3<sup>ème</sup> étude a été conçue pour évaluer la sécurité et la compatibilité de LYUMJEV et HUMALOG lorsqu'ils sont utilisés via un dispositif de pompe à insuline. Des résultats similaires, en termes de taux d'incidents avec les kits de perfusion conduisant à un changement prématuré du cathéter en raison d'une alarme d'occlusion de la pompe ou en raison d'une hyperglycémie inexpliquée, ont été obtenus pour LYUMJEV vs HUMALOG.

En raison de ces données, l'efficacité de LYUMJEV semble être similaire à celle d'HUMALOG.

## **3 Évaluation de l'adéquation**

Le critère d'adéquation est considéré comme rempli pour les raisons suivantes :

LYUMJEV est proposé sous forme de solution pour injection en flacons de 10 ml, de cartouches de 3 ml pour stylo et de stylo préremplis de 3 ml avec incrémentation de dose de 1 UI (KwikPen). Ces trois spécialités sont dosées à 100 UI/ml.

### **Besoin médical**

Le besoin médical en insuline d'action rapide dans la prise en charge des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 est actuellement couvert par les médicaments à base d'insuline et à base d'analogues de l'insuline d'action rapide disponibles. LYUMJEV représente une alternative aux autres thérapies déjà disponibles.

### Évaluation de l'adéquation

LYUMJEV représente un traitement de 1ère intention chez les patients souffrant de diabète de type 1 alors qu'il s'agit d'un traitement de dernière intention chez les diabétiques de type 2. Le besoin médical chez ces patients est déjà couvert par les analogues de l'insuline d'action rapides disponibles. LYUMJEV présente une entrée en action plus rapide qu'HUMALOG et est considéré comme une alternative aux autres insulines rapides ou ultra-rapides déjà disponibles.

### 4 Évaluation du caractère économique

Le médicament est considéré comme économique dans les conditions suivantes :

- sans limitation,
- sur la base des CT suivantes pour :

LYUMJEV Durchstechflasche 10 ml, 100 I.E./ml :

Préparation (substance active)	Taille de l'emballage / dosage	PF	Dosage	CT [Fr.]
FIASP	Ampullen 10 ml, 100 I.E./ml	23.23	-	23.23
NOVORAPID	Ampullen 10 ml, 100 I.E./ml	23.54	-	23.54
HUMALOG	Ampullen 10 ml, 100 I.E./ml	23.25	-	23.25
APIDRA	Ampullen 10 ml, 100 I.E./ml	24.88	-	24.88
Niveau de la comparaison thérapeutique				23.725
Prix issu de la comparaison thérapeutique (PF)				<b>23.73</b>

LYUMJEV 5x 3ml KwikPen, 100 I.E./ml :

Préparation (substance active)	Taille de l'emballage / dosage	PF	Dosage	CT [Fr.]
FIASP	5 Fertipen 3 ml, 100 I.E./ml	42.00	-	42.00
NOVORAPID	5 Fertipen 3 ml, 100 I.E./ml	43.97	-	43.97
HUMALOG	5 Fertipen 3 ml, 100 I.E./ml	45.44	-	45.44
APIDRA	5 Fertipen 3 ml, 100 I.E./ml	34.86	-	34.86
Niveau de la comparaison thérapeutique				41.5675
Prix issu de la comparaison thérapeutique (PF)				<b>41.57</b>

LYUMJEV 5x 3ml Penfill Patronen, 100 I.E./ml :

Préparation (substance active)	Taille de l'emballage / dosage	PF	Dosage	CT [Fr.]
FIASP	5x3ml Penfill Patronen, 100 I.E./ml	39.32	-	39.32
NOVORAPID	5x3ml Penfill Patronen, 100 I.E./ml	39.50	-	39.50
HUMALOG	5x3ml Penfill Patronen, 100 I.E./ml	38.95	-	38.95
APIDRA	5x3ml Penfill Patronen, 100 I.E./ml	41.00	-	41.00
Niveau de la comparaison thérapeutique				39.6925
Prix issu de la comparaison thérapeutique (PF)				<b>39.69</b>

- sans prime à l'innovation,
- compte tenu des comparaisons avec les prix pratiqués à l'étranger (CPE) fournies par le titulaire de l'autorisation datées du 9 novembre 2020 et du 7 décembre 2020, sur la base des prix pratiqués dans 4 des 9 pays de référence (A, D, F et UK) et des taux de change suivants : CHF 1,08/EUR et CHF 1,23/GBP. Il en résulte pour les différents emballages les prix suivants :

	PF
LYUMJEV 1x Durchstechflasche 10 ml	24.71
LYUMJEV 5x 3ml 100 I.E./ml KwikPen	44.89
LYUMJEV 5x 3ml Penfill Patronen, 100 I.E./ml	39.23

- les prix issus de la CPE et de la CT comptent chacun pour moitié,
- avec les PF suivants :

	PF
LYUMJEV 1x Durchstechflasche 10 ml	24.22
LYUMJEV 5x 3ml 100 I.E./ml KwikPen	43.23
LYUMJEV 5x 3ml Penfill Patronen, 100 I.E./ml	39.46

- Sur la base de ce PF, il en résulte les prix suivants :

	PF	PP
LYUMJEV 1x Durchstechflasche 10 ml	Fr. 24.22	Fr. 44.20
LYUMJEV 5x 3ml 100 I.E./ml KwikPen	Fr. 43.23	Fr. 66.05
LYUMJEV 5x 3ml Penfill Patronen, 100 I.E./ml	Fr. 39.46	Fr. 61.70