



(17870/18640) LANTUS, Sanofi-Aventis (Suisse) SA

Aufnahme einer neuen Indikation in Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2016

1 Zulassung Swissmedic

LANTUS wurde von Swissmedic per 9. Dezember 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

„Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder ab 2 Jahren, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 (PRESCHOOL) – Danne T. et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia – assessed using continuous glucose monitoring – in 125 preschool children with type 1 diabetes related with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Pediatric Diabetes* 2013; 14: 593-601

Die PRESCHOOL-Studie, eine multizentrische (n=61), multinationale (n=16), randomisierte, offene Parallel-Gruppen-Studie über 24 Wochen (das mediane Alter (SD) der Teilnehmer betrug 4.2 (1.0) Jahre - 78.4% der Kinder (98/125) waren über 3 Jahre alt), verglich die 1x tägliche, morgendliche Injektion von Insulin Glargin mit der 1-2x täglichen Injektion von NPH Insulin als Basalinsulin bei Kindern im Alter von 1 bis kleiner 6 Jahre, die unter Diabetes mellitus Typ I leiden und zusätzlich ein Bolus-Insulin (Insulin Lispro oder reguläres Humaninsulin) erhielten. Als primärer Endpunkt wurde die kombinierte Hypoglykämie-Rate herangezogen. Diese setzte sich aus symptomatischer Hypoglykämie, tiefen Werten der CGM und tiefen Werten der FSBG zusammen. Zum Beweis der Nicht-Unterlegenheit von Insulin Glargin gegenüber NPH Insulin wurde eine Marge von 15% (1.15) berücksichtigt. Die Nicht-Unterlegenheit wurde mit 1.18 (95% CI: 0.97-1.44) nicht ganz erreicht.

- Unter Insulin Glargin traten weniger symptomatische Ereignisse auf als unter NPH Insulin 0.76.
- Das Verhältnis der Ereignisse von Insulin Glargin zu NPH Insulin, die entweder auf eine symptomatische Hypoglykämie oder niedrige CGM-Werte zurückzuführen war, lag bei 1.06.
- Das Verhältnis der FSBG-Messungen von Insulin Glargin zu NPH Insulin war mit 1.16 unausgeglichen. Das Verhältnis der FSBG-Ereignisse von Insulin Glargin zu NPH Insulin betrug 1.18.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit

Unter Insulin Glargin haben mit 93.4% mehr Kinder die Studie beendet als unter NPH Insulin mit 84.4%. Der Hauptgrund für einen Behandlungsabbruch war in beiden Gruppen die fehlende Bereitschaft die Vorschriften für die CGM einzuhalten. Der Anteil an unerwünschten Ereignissen betrug mit 64.5% (40/62) für Insulin Glargin und 68.3% (43/63) für NPH Insulin. Ernsthafte unerwünschte Ereignisse traten bei 8 Kinder unter Insulin Glargin und 2 Kinder unter NPH Insulin auf. Keines dieser Ereignisse wurde

durch den Prüfer auf die Studienmedikation zurückgeführt. In der NPH Insulin-Gruppe führten zwei unerwünschte Ereignisse zum Studienabbruch. Unter Insulin Gargin kam es aufgrund der Ereignisse bei keinem Kind zu einem Studienabbruch. In der Studie traten keine Todesfälle auf und bezüglich Laborwerte wurden keine klinisch relevanten Ereignisse festgestellt. Ausserdem wurden keine bedeutsamen Änderungen der Vitalparameter und des Körpergewichts festgestellt. Auch der Anti-Insulin Antikörperstatus blieb stabil. Insgesamt wurde über die ganze Studiendauer keine Änderung der Frequenz von anderen Sicherheitssignalen festgestellt.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

In der PRESCHOOL-Studie wurde der LANTUS SoloStar-Pen (100 IE/ml, 3 ml) verwendet.

Bei Jugendlichen und Kinder ab 2 Jahren wird gemäss der Arzneimittelfachinformation LANTUS 1x täglich am Abend verabreicht. Bei Kindern wurden Wirksamkeit und Sicherheit von LANTUS nur für die Verabreichung am Abend nachgewiesen. Die Dosierung sowie der anzustrebende Blutglukosespiegel müssen individuell festgelegt und abgestimmt werden.

Gemäss der PRESCHOOL-Studie blieb die durchschnittliche tägliche Dosierung für LANTUS über die 24 Wochen-Behandlungsperiode (Woche 1: 0.35 IE/KG, Woche 24: 0.38 IE/KG) stabil.

Alter	Knaben		Mädchen	
	Durchschnittliches Gewicht gemäss WHO	Einheiten LANTUS gemäss Studie (0.38 U/KG bei WK 24)	Durchschnittliches Gewicht gemäss WHO	Einheiten LANTUS gemäss Studie (0.38 U/KG bei WK 24)
2	12.15 kg	4.62 IE	11.48 kg	4.36 IE
3	14.34 kg	5.45 IE	13.85 kg	5.26 IE
4	16.35 kg	6.21 IE	16.07 kg	6.11 IE
5	18.34 kg	6.97 IE	18.22 kg	6.92 IE

Bei den von Swissmedic zugelassenen Packungen handelt es sich um OptiPen, CliKSTAR und JuniorSTAR mit 5 Patronen zu (100 IE/ml, 3 ml) pro Packung sowie um SoloStar mit 5 vorgefüllten Injektoren zu (100 IE/ml; 3 ml) pro Packung. 300 IE reichen somit für 43-68 Tage.

Gemäss der Fachinformation können in Gebrauch befindliche (angebrochene sowie als Reserve mitgeführte) LANTUS in Patronen oder LANTUS SoloStar (Fertigspritzen) bei einer Temperatur von nicht über 25°C max. 4 Wochen lang aufbewahrt werden. Danach sind sie zu verwerfen.

Eine Packung LANTUS deckt somit 20 Behandlungswochen ab (4 Wochen x 5 Patronen oder Fertigspritzen). Für ein Jahr werden somit mindestens 2 Packungen benötigt.

Auch die Insulinpräparate TRESIBA und LEVEMIR weisen die gleichen Packungsgrössen auf und sind auch für Kinder zugelassen.

Medizinischer Bedarf

Es wird erwartet, dass sich die Inzidenz von Typ-1-Diabetes Mellitus bei Kindern unter 5 Jahren in der Periode 2005 bis 2020 verdoppelt. Es ist wichtig adäquate Behandlungsmethoden für diese Patientengruppe zur Verfügung zu stellen. Als wichtiger Punkt in der Insulin-Therapie von Kindern gilt die Vermeidung von Hypoglykämien, insbesondere der schweren Hypoglykämie, die zu Lernschwierigkeiten führen können. Kinder im Vorschulalter haben vermehrt unregelmässige Essens- und Aktivitätsmuster, was die Therapie erschwert.

Es sind schon diverse Insulinpräparate für Kinder mit Diabetes mellitus Typ I auf dem schweizerischen Markt erhältlich.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Ohne Limitierung
- Aufgrund der Anwendung des Prävalenzmodells nach Artikel 65f KVV.

- Ohne Innovationszuschlag
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Inj Lös 100 E/ml Clikstar/OptiPen/JuniorSt, 5 Amp 3 ml	Fr. 58.73	Fr. 83.80
Inj Lös 100 E/ml SoloStar Pen, 5x 3 ml	Fr. 60.40	Fr. 85.75