



(20574) SAXENDA, Novo Nordisk Pharma AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2020

1 Zulassung Swissmedic

SAXENDA wurde von Swissmedic per 2. Dezember 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

„Saxenda wird als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Ernährung und verstärkter körperlicher Aktivität zur Gewichtsregulierung bei erwachsenen Patienten angewendet mit einem Ausgangs-Body Mass Index (BMI) von

- o $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (adipös) oder
- o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ falls zusätzliche gewichtsbedingte Begleiterkrankungen (Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie oder Dyslipidämie) vorliegen.

Falls die Patienten nach 12-wöchiger Behandlung mit einer Dosis von 3.0mg/Tag nicht mindestens 5% ihres Körpergewichts verloren haben, ist Saxenda abzusetzen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

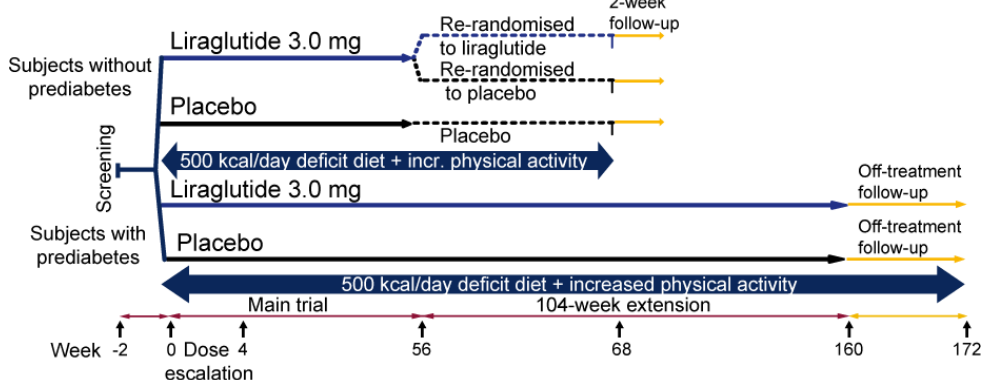
Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1: (Study 1839: SCALE Obesity and pre-diabetes) – Pi-Sunyer X et al,

A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management, N Engl J Med. 2015 Jul 2; 373(1):11-22.

Design

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Feststellung des Gewichtsverlustes bei adipösen Nichtdiabetikern oder übergewichtigen Nichtdiabetikern mit Co-Morbiditäten über 56 Wochen oder 160 Wochen (nach 56 Wochen erfolgt Anschlussstudie über 104 Wochen = extension trial), Stratifizierung nach Prädiabetes-Status



Im co-primären Endpunkt bis Woche 56 (Gewichtsveränderung von Baseline bis zu Woche 56 / Anteil an Patienten, welche von Baseline bis zu Woche 56 mindestens 5% ihres Gewichtes verloren hatten / Anteil an Patienten, welche von Baseline bis zu Woche 56 mindestens 10% ihres Gewichtes verloren

hatten) unterschied sich Liraglutide 3mg statistisch signifikant von Placebo (vgl. untenstehende Tabelle): (sign.= statistisch signifikanter Unterschied)

Change Body Weight (%)			≥ 5% weight loss (% subjects)			≥ 10% weight loss (% subjects)		
Mittelwerte, Δ			odds ratio			odds ratio		
Lira N=24 81	Plac N=12 42	Δ Lira- Plac	Lira N= 2481	Plac N= 1242	Lira vs Plac	Lira N= 2481	Plac N= 1242	Lira vs Plac
-7.98	-2.62	-5.39	63.2	27.1	4.80	33.1	10.6	4.34
		sign.			sign.			sign.

Bezüglich der sekundären Endpunkte zeigte sich in der Liraglutide-Gruppe eine statistisch signifikant grössere Reduktion des glykosylierten Hb und der Nüchternblutzuckerwerte als in der Placebo-Gruppe (Differenz glykiertes Hb: -0.23, Differenz Nüchternblutzucker: -6.9mg/dl). Zwar verminderten sich der systolische und diastolische Blutdruck in einem höheren Ausmass und statistisch signifikant (Differenz BD systolisch: -2.8mm Hg, Differenz BD diastolisch: -0.9) in der Liraglutide-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe, jedoch muss die klinische Relevanz hinterfragt werden. Ebenso wurden in der Liraglutide-Gruppe höhere SF-36-Score bezüglich physische und mentale Gesundheit erzielt als in der Placebo-Gruppe (Diff. SF-36 overall physical health 1.7 und Diff. SF-36 overall mental health 0.9). Höhere Score wurden auch im Impact of Weight on Quality of Life-Lite-Fragebogen erzielt (Differenz +3.1). Die klinische Relevanz der Veränderung im Score kann ebenso hinterfragt werden.

Die Odds Ratio für die Entwicklung eines Diabetes bis Woche 56 beträgt 8.1 (95% CI 2.6-25.3).

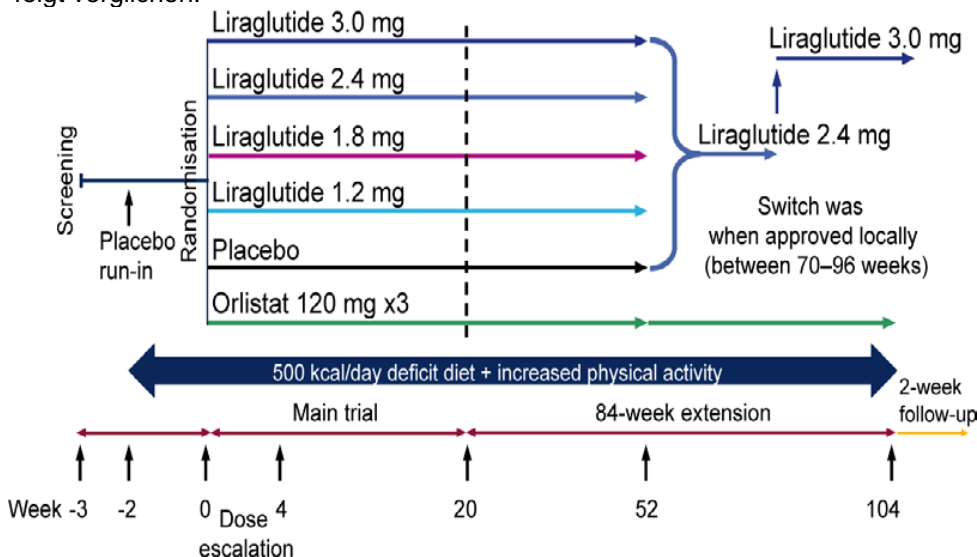
Nach Re-Randomisierung in Woche 56 zeigte sich bei einem Wechsel von Liraglutide auf Placebo eine prozentuale Gewichtszunahme:

Change Body Weight (%)		
nach Re-Randomisierung von Woche 56 -68		
Lira → Lira	Lira → Plac	Plac → Plac
+0.69	+2.91	+0.28

Studie 2: (Study 1807):

- Astrup A et al, Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, in: Lancet 2009 Nov 7;374(9701):1606-16 (20-Wochen-Trial);
- Lean ME et al, Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults, in: Int J Obes (Lond). 2014 May;38(5):689-97 (Extension Trial bis Woche 84)

In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, 6-armigen, kontrollierten Phase-II-(Dosisfindungs-)Studie bei Nichtdiabetikern im Parallelgruppendesign über eine Dauer von 20 Wochen wurde Liraglutide in verschiedenen Dosierungen mit open-label Orlistat als Komparator sowie Placebo wie folgt verglichen:



Im co-primären Endpunkt bis Woche 20 (Gewichtsveränderung von Baseline bis zu Woche 20 / Anteil an Patienten, welche von Baseline bis zu Woche 20 mindestens 5% ihres Gewichtes verloren haben / Anteil an Patienten, welche von Baseline bis zu Woche 20 mindestens 10% ihres Gewichtes verloren haben) unterschied sich Liraglutide 3mg statistisch signifikant von Placebo (vgl. untenstehende Tabelle): (sign.= statistisch signifikanter Unterschied)

Change Body Weight (kg)			
Mittelwerte, Δ			
Lira 3.0	Plac	Orlistat	Δ Lira – Plac
N=93	N=98	N=95	
-7.15	-2.76	-4.12	-4.44
			sign.

$\geq 5\%$ weight loss (aus AR EMA) (% subjects) Δ				$\geq 10\%$ weight loss (aus AR EMA) (% subjects) Δ			
Lira 3.0	Plac	Orlistat	Lira – Plac	Lira 3.0	Plac	Orlistat	Lira – Plac
N=93	N=98	N=95		N=93	N=98	N=95	
76.1	29.6	44.2	46.5	28.3	2.0	9.5	26.3
			sign.				sign.

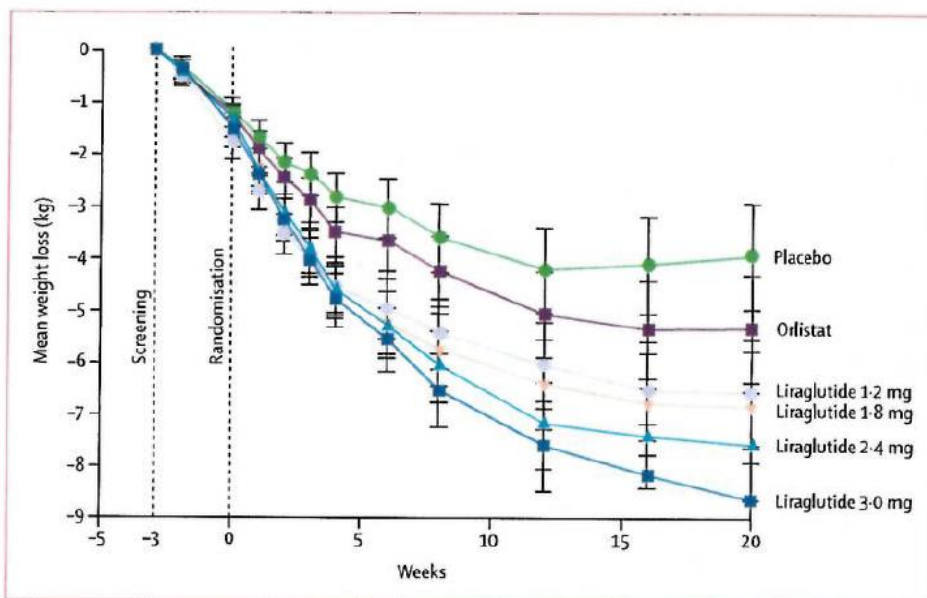


Figure 2: Change in bodyweight

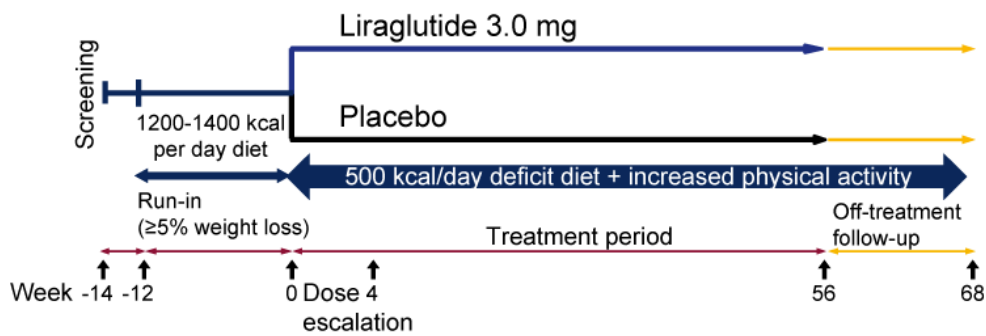
Data are mean (95% CI) (ANCOVA estimate) for the intention-to-treat population with the last observation carried forward.

Auf die sekundären Endpunkte und die Resultate des Extension Trials wird hier nicht näher eingegangen.

Studie 3: (Study 1923) SCALE – Maintenance

Wadden TA et al, Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study, in: Int J Obes (Lond). 2015 Jan; 39(1):187

In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign über 56 Wochen mit einer 12-wöchigen *off-drug* follow-up-Periode wurde Liraglutide mit Placebo bezüglich *Aufrechterhaltung (Maintenance)* und gegebenenfalls Erhöhung eines anfänglichen, durch eine 4-12-wöchige niederkalorische Diät erzielten Gewichtsverlust von mindestens 5% bei Nichtdiabetikern wie folgt verglichen:

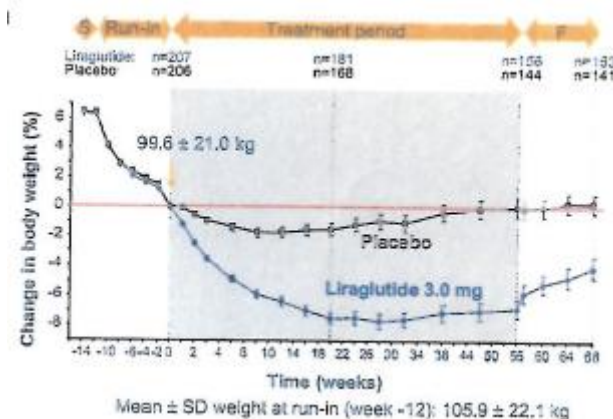


Randomisiert wurden nur Patienten, welche im Rahmen der Run-in-Phase mit niederkalorischer Diät (1200-1400 kcal/Tag) über 4-12 Wochen einen Gewichtsverlust von mindestens 5% erreichten. Im co-primären Endpunkt bis Woche 56 (prozentuale Gewichtsveränderung ab Randomisierung bis Woche 56 / Anteil an Patienten, welche die im Rahmen der Run-in-Phase erzielte Gewichtsreduktion von mindestens 5% bis Woche 56 aufrechterhalten konnten / Anteil an Patienten, welche einen *zusätzlichen* Gewichtsverlust von 5% (5% Gewichtsverlust in Run-in-Phase PLUS 5% Gewichtsverlust in Behandlungsphase) erzielen konnten) unterschied sich Liraglutide 3mg statistisch signifikant von Placebo (vgl. untenstehende Tabelle): (sign.= statistisch signifikanter Unterschied)

Change Body Weight (%)			Beibehaltung von ≥ 5% weight loss			Plus ≥ 5% weight loss (total 10% weight loss)		
Mittelwerte, Δ			(% subjects) odds ratio			(% subjects) odds ratio		
Lira N=194	Plac N=188	Δ Lira – Plac	Lira N=96	Plac N=43	Lira vs Plac	Lira N=54	Plac N=13	Lira vs Plac
-6.11	-0.05	-6.06	46.4	20.9	4.82	26.1 → ∅ +6.2% Gew. verlust	6.3 → ∅ +0.2% Gew. verlust	5.30
		sign.			sign.			sign.

In der 12-wöchigen off-drug follow-up-Periode konnte die Liraglutide-Gruppe bis Woche 68 eine 4.1% Reduktion ihres Gewichtes bei Randomisierung aufrechterhalten verglichen mit einer Gewichtszunahme von 0.3% in der Placebo-Gruppe.

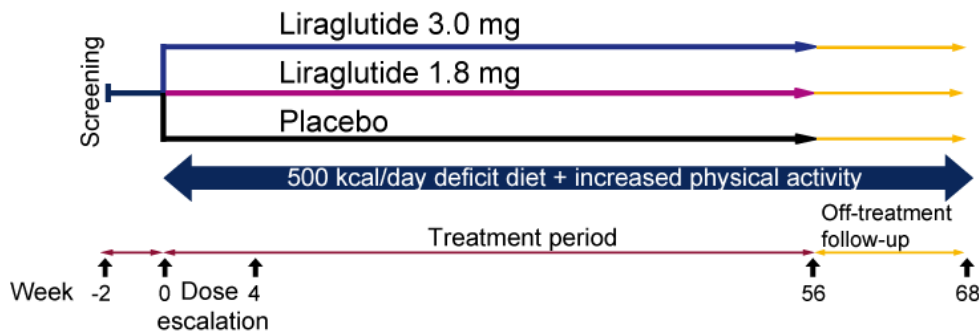
Der Gewichtsverlauf in der Studie stellt sich wie folgt dar:



Studie 4: (Study 1922) SCALE – Diabetes

Davies MJ et al, Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes, The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial, in: JAMA, 2015 Aug 18; 314(7):687-99

In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten, dreiarmligen Phase-III-Studie im Parallel-Gruppendesign über 56 Wochen mit einer 12-wöchigen *off-drug* follow-up-Periode bei adipösen oder übergewichtigen Patienten mit **Diabetes Typ 2** wurde Liraglutide 3.0mg versus Liraglutide 1.8mg versus Placebo (Randomisierung im Verhältnis 2:1:1) wie folgt verglichen:

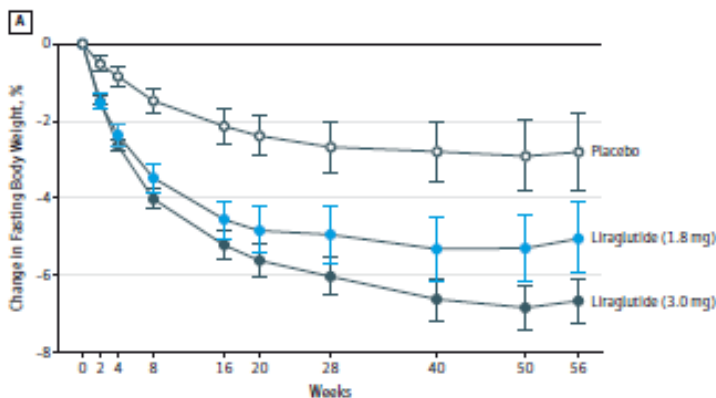


Von der Studie ausgeschlossen waren Typ-2-Diabetespatienten, welche mit einem GLP1-Rezeptoragonisten, einem Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4) Inhibitor oder Insulin in den 3 Monaten vor Studienbeginn behandelt worden waren. Eingeschlossen werden konnten Typ-2-Diabetespatienten, welche mit Diät, Bewegung, Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Glitazone behandelt wurden. Im co-primären Endpunkt bis Woche 56 (Gewichtsveränderung (%) ab Baseline bis zu Woche 56 / Anteil an Patienten, welche ab Baseline bis zu Woche 56 mindestens 5% ihres Gewichtes verloren haben / Anteil an Patienten, welche ab Baseline bis Woche 56 mindestens 10% ihres Gewichtes verloren haben) unterschied sich Liraglutide 3mg statistisch signifikant von Placebo (vgl. untenstehende Tabelle): (sign.= statistisch signifikanter Unterschied)

Change Body Weight (%)			
Mittelwerte, Δ			
Lira 3.0	Lira 1.8	Plac	Δ Lira 3.0 - Plac
N=41	N=20	N=21	
1	2	0	
-5.9	-4.6	-2.0	-3.97
			sign.

≥ 5% weight loss (aus AR EMA)				≥ 10% weight loss (aus AR EMA)			
(% subjects)		odds ratio		(% subjects)		odds ratio	
Lira 3.0	Lira 1.8	Plac	Lira 3.0 vs Plac	Lira 3.0	Lira 1.8	Plac	Lira 3.0 vs Plac
N=41	N=20	N=21		N=41	N=20	N=21	
1	2	0		1	2	0	
49.9	35.6	13.8	6.81	23.4	14.4	4.3	7.10
			sign.				sign.

Der Gewichtsverlauf stellt sich wie folgt dar:



In einer explorativen Analyse wurde ein Vergleich zwischen Liraglutide 3.0mg und Liraglutide 1.8mg durchgeführt, wobei keine Anpassung für multiples Testen (multiplicity) vorgenommen wurde, weshalb die Daten sehr vorsichtig zu interpretieren sind. Im explorativen Vergleich schnitt Liraglutide 3.0mg statistisch signifikant besser ab als Liraglutide 1.8mg.

In der 12-wöchigen off-drug-follow-up-Phase legten die Patienten nach Absetzen von Liraglutide wieder an Gewicht zu. Dieser Rebound-Effekt zeigte sich auch in anderen Studien (vgl. Studie 3). Die Daten zur Lebensqualität sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Rate an SAEs war in der Liraglutide-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe in Studie 1 (194 Events vs. 75 Events, wovon Cholelithiasis der häufigste Event war).

Der häufigste Grund für einen Rückzug aus der Studie 1 waren in der Liraglutide-Gruppe erwartungsgemäss gastrointestinale Events. Bei Nichtdiabetikern wurden keine Fälle von schweren hypoglykämischen Events beobachtet. Hypoglykämische Episoden traten bei Diabetikern (Studie 4) in den Liraglutide-Gruppen häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, wobei hypoglykämische Episoden bei Studienteilnehmern unter Sulfonylharnstoff-Therapie häufiger auftraten als bei Teilnehmern ohne Sulfonylharnstoff-Therapie. Gallenblasenbezogene Ereignisse wie Cholelithiasis und Cholecystitis traten häufiger in der Liraglutide-Gruppe auf. Das erhöhte Risiko für eine Gallensteinbildung wird u.a. mit dem erzielten Gewichtsverlust in Verbindung gebracht. In der Liraglutide-Gruppe traten eine höhere Anzahl an Pankreatiden auf. Den GLP1-Rezeptor-Agonisten wird ein vermutetes Risiko für Pankreatitis zugeschrieben. In der Liraglutide-Gruppe war die Ruhepulsrate verglichen mit Placebo erhöht und Arrhythmien traten häufiger auf (Studie 4). Ein numerisches Ungleichgewicht wurde beobachtet was die Inzidenz von malignem und prä malignem Brustkrebs anbelangt (numerisch höhere Anzahl an Brustkrebs in der Liraglutide-Gruppe), aber daraus können noch keine Schlüsse gezogen werden. Bezüglich Auftreten von Schilddrüsenkrebs gab es keine Unterschiede zwischen Liraglutide und Placebo, die auf ein erhöhtes Risiko für Schilddrüsenkrebs hinweisen, wobei die amerikanische Fachinformation in einer Boxed Warning darauf hinweist, dass Liraglutide dosis- und therapiedauerabhängig unter klinisch relevanter Exposition Schilddrüsentumoren (C-Zelltumoren) bei Ratten und Mäusen verursachten. Ob Liraglutide beim Menschen ebenfalls Schilddrüsenkrebs mitverursachen kann, ist unklar.

Dropouts

Abgesehen von der 20-Wochen-Studie 2 lag die Dropout-Rate für Placebo bei 30-36%, bei Liraglutide bei 23-28%.

Medizinische Leitlinien

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ (Auszüge)

5.3 Folgende Ziele innerhalb von sechs bis zwölf Monaten hinsichtlich der Gewichtsabnahme sollten angestrebt werden:

- BMI 25 bis 35 kg/m²: > 5 % des Ausgangsgewichts
- BMI > 35 kg/m²: >10 % des Ausgangsgewichts

LoE 4 (Expertenkonsens); mehrheitliche Zustimmung

5.4 Da die Adipositas als chronische Erkrankung mit hoher Rezidivneigung anzusehen ist, sollten dem Patienten über die Phase der Gewichtsabnahme hinaus geeignete Massnahmen zur langfristigen Gewichtsstabilisierung empfohlen werden.

LoE 4 (Expertenkonsens); starker Konsens

5.35 Eine medikamentöse Therapie soll nur in Kombination mit einem Basisprogramm (Ernährungstherapie, Bewegungstherapie, Verhaltenstherapie) durchgeführt werden.

5.37 Die medikamentöse Therapie sollte nur dann fortgesetzt werden, wenn innerhalb der ersten vier Wochen eine Gewichtsabnahme von mindestens 2kg nachweisbar ist.

LoE 4 (Expertenkonsens); starker Konsens

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Sowohl bei Nichtdiabetikern (Studie 1, Studie 2, Studie 3) als auch bei Diabetikern (Studie 4) zeigte Saxenda bezüglich wirksamkeitsbezogenem co-primärem Endpunkt (Gewichtsverlust in % oder kg, Anteil an Patienten mit einem Gewichtsverlust von mind. 5%, Anteil an Patienten mit einem Gewichtsverlust von mind. 10% bzw. Erhaltung des Gewichtsverlustes in Studie 3) statistisch signifikante Unterschiede zu Placebo:

	Gewichtsverlust in % oder kg	Anteil Patienten ≥ 5% Gew.verlust	Anteil Patienten ≥ 10% Gew.verlust
Studie 1 (1839) <u>Nichtdiabetiker</u> Statist. signifikante Unterschiede	-7.98% Woche 56 Rebound +2.91% Lira → Placebo nach 12 Wo	63.2	33.1
Studie 2 (1807) <u>Nichtdiabetiker</u> Statist. signifikante Unterschiede	-7.15kg in Woche 20	76.1 in Woche 20	28.3 in Woche 20
Studie 3 (1923) <u>Nichtdiabetiker</u> Statist. signifikante Unterschiede	-6.11% Woche 56 =zusätzlicher Gewichtsverlust (nach 12 Wo Run-in mit Gew.verlust von mind. 5%)	46.4 <i>Beibehaltung</i> des in Run-in-Phase erzielten Gewichtsverlustes von mind. 5% bis Woche 56	26.1 plus mind. 5% Gewichtsverlust bis Woche 56 (zusätzlich zu Gew.verlust von 5% in Run-in-Phase)
Studie 4 (1922) <u>Diabetiker</u> Statist. signifikante Unterschiede	-7.98% Woche 56	49.9	23.4

Tendenziell dürften die erzielten Resultate etwas überschätzt sein, da fehlende Daten nach dem LOCF (last observations carried forward)-Prinzip ersetzt wurden, und nicht nach dem Prinzip BOCF (baseline observations carried forward).

Unter Therapie mit Liraglutide darf von einer Wirksamkeit bezüglich Gewichtsverlust ausgegangen werden. Nach Absetzen der Therapie mit Liraglutide scheint sich jedoch ein Rebound-Effekt (erneute Gewichtszunahme nach Absetzen von Liraglutide) bemerkbar zu machen (vgl. Studie 2, Studie 3 und Studie 4), was die Nachhaltigkeit des erzielten Gewichtsverlustes infrage stellt. Die beachtliche Dropout-Rate relativiert die mit Liraglutide erzielten Effekte ebenfalls. Insbesondere bezüglich des Einsatzes von Liraglutide bei Typ-2-Diabetikern stellen sich u.a. folgende Fragen:

- 1) Die maximale Tagesdosis für Victoza beträgt 1.8mg. Mit Saxenda wird nun eine Tagesdosis von 3mg eingesetzt, ohne dass Langzeitdaten vorhanden wären.
- 2) Gliptine, GLP1-Rezeptoragonisten und SGLT-2-Inhibitoren haben Einzug gehalten in der Diabetes-therapie. Ebenso werden viele Typ-2-Diabetiker mit Insulinen behandelt. Es sind unseres Wissens keine Daten vorhanden zum gleichzeitigen Einsatz von Saxenda mit diesen bei Diabetikern häufig eingesetzten Wirkstoffklassen und mit Insulinen.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Experten, die das BAG konsultiert hat, sind obengenannte Aspekte in die Limitation eingeflossen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die Zieldosierung beträgt 3mg täglich als subkutane Injektion. Die Anfangsdosis beträgt 0.6mg/Tag während 1 Woche, und dann wird die Dosis wöchentlich um 0.6mg erhöht (Aufтитrierungsphase über 4 Wochen). Saxenda soll in Fertigpens mit 3ml Lösung in einer Konzentration von 6mg/ml verfügbar sein, d.h. 1 Fertigpen deckt nach Aufтитrierung eine Therapiedauer von 6 Tagen ab.

Gemäss Antrag soll lediglich eine Packungsgrösse zu 5 Pens (=OP für 30 Tage) angeboten werden. Für die Aufтитrierungsphase werden jedoch lediglich 42mg Liraglutid (4.2mg in Woche 1, 8.4mg in Woche 2, 12.6mg in Woche 3, 16.8mg in Woche 4) benötigt. Das würde etwas mehr als 2 Pens entsprechen.

Es stellt sich deshalb die Frage, warum die Zulassungsinhaberin keine Auftitrings-OP anbietet. Im Ausland stehen teilweise (z.B. in Österreich, Deutschland) Packungsgrößen zu 3 Pens zur Verfügung.

In ihrer Antwort vom 28. April 2017 begründet die Zulassungsinhaberin das alleinige Anbieten einer Packung zu 5 Pens damit, dass bei einer allfälligen anfänglichen Übelkeit die Patienten die Behandlung nicht gleich stoppen sollen, sondern sich mit Geduld und einer tieferen Dosis an die Wirksubstanz gewöhnen können. So könne dann auch die Wirksamkeit beurteilt werden können.

Mit E-Mail vom 11. Februar hat sich die Zulassungsinhaberin bereit erklärt, eine kleinere Packung (3x3ml) bei Swissmedic zur Zulassung einzureichen und diese kleinere Packung auf den Schweizer Markt zu bringen und eine Vergütung der kleineren Packung beim BAG zu beantragen.

Beurteilung ausländischer Institute

NICE

Regulatory status:

Liraglutide is a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist. Liraglutide (Saxenda) received a European marketing authorisation in March 2015 and was launched in the UK in January 2017. It is licensed as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for weight management in adult patients with an initial BMI of:

- 30 kg/m² or more (obese), or
- from 27 kg/m² to less than 30 kg/m² (overweight) in the presence of at least one weight-related comorbidity such as dysglycaemia (prediabetes or type 2 diabetes mellitus), hypertension, dyslipidaemia or obstructive sleep apnoea.

Treatment should be discontinued after 12 weeks on the 3.0 mg daily dose (recommended maintenance dose) if patients have not lost at least 5% of their initial body weight.

Liraglutide (Saxenda) is a different licensed product to liraglutide (Victoza) and the doses of liraglutide (Saxenda) used for weight management are different to that used in managing type 2 diabetes (Victoza). Liraglutide (Victoza) has been licensed in the UK for the treatment of type 2 diabetes in adults since 2009. Victoza is not licensed as a pharmacological treatment option for weight management and it also has a different licensed dose range. [...]

However, as reported in the EPAR for liraglutide (Saxenda) it is unlikely that any potential weight loss achieved with liraglutide would be sustained after treatment is stopped. The summary of product characteristics (SPC) for liraglutide (Saxenda) does not provide further information on how long treatment should be continued for in people who have lost at least 5% of their initial body weight after 12 weeks treatment. There were high dropout rates in all of the studies so continuation with treatment may be a problem in practice.

In Davies et al. 2015, which was conducted in an overweight or obese population with type 2 diabetes, after 56 weeks' treatment, percentage body weight change from baseline was -6.0% in the liraglutide 3.0mg group and -4.7% in the 1.8mg group. However, this study was not designed to compare the 2 different doses of liraglutide. For people who are already using liraglutide (Victoza) for type 2 diabetes the EPAR for liraglutide (Saxenda) states that no data is available on switching from liraglutide 1.8mg daily (Victoza) to liraglutide 3.0mg daily (Saxenda) and therefore this cannot be recommended. [...]

The EPAR states however, that there is currently insufficient data to assess if uncommon events (pancreatitis/neoplasms) occur more frequently with liraglutide 3.0mg daily compared with liraglutide 1.8mg daily.

The SPC states that use of liraglutide for weight management in people with obesity secondary to endocrine or eating disorders, or obesity caused by another medicinal treatment is not recommended due to a lack of safety and efficacy data for use in these circumstances. The SPC also states that it is not recommended to use liraglutide (Saxenda) in conjunction with other pharmacological treatments for weight management.

G-BA

Der G-BA stuft Saxenda als Lifestyle-Arzneimittel ein, womit das Arzneimittel in Deutschland von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen ist.

Medizinischer Bedarf

Der SMOB-Guideline kann entnommen werden, dass eine konservative Behandlung (Diäten, Medikamente, Verhaltenstherapie) langfristig nur bei 4% der Bevölkerung wirksam ist und dass die chirurgische Behandlung der Adipositas die bisher einzig wirksame Massnahme auf längere Sicht ist.

Die AWMF-Adipositas-Guideline äussert sich wie folgt:

Hinsichtlich Gewichtsabnahme sollten innerhalb von 6-12 Monaten folgende Ziele angestrebt werden:

- ♦ BMI 25 bis 35 kg/m²: > 5% des Ausgangsgewichtes
- ♦ BMI > 35 kg/m²: > 10% des Ausgangsgewichtes

Von einem medizinischen Bedarf für eine neue medikamentöse Therapie kann insbesondere dann ausgegangen werden, wenn mit selbiger bei einem höheren Prozentsatz (> 4%) der Bevölkerung eine *längerfristige* Gewichtsreduktion erzielt werden könnte. Da in Studien nach Absetzen von Saxenda bereits gewisse Rebound-Effekte bzw. eine erneute Gewichtszunahme festgestellt wurden, ist zumindest nicht abschliessend beurteilbar, ob Saxenda hier einen medizinischen Bedarf nachhaltig deckt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:

„Befristete Limitation bis 31.03.2023

Einsatz nur bei Nichtdiabetikern und Diabetikern (DM Typ 2), welche nicht mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten vorbehandelt sind:

- *Als Ergänzung zu einer 500kcal/Tag-Defizit-Diät, begleitender Ernährungsberatung und verstärkter, belegter (bspw. Schrittzähler) körperlicher Aktivität bei motivierten Patienten (ohne vorangegangene bariatrische Operation und ohne geplante oder bevorstehende bariatrische Operation) zur Gewichtsregulierung bei erwachsenen Patienten mit:*
 - ♦ *BMI \geq 35 kg/m²*
 - ♦ *BMI \geq 28 kg/m² falls zusätzliche gewichtsbedingte Begleiterkrankungen (Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie) vorliegen.*

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

- *Die dokumentierte Einhaltung einer 500kcal/Tag-Defizit-Diät ist Voraussetzung für die Vergütung von Saxenda und muss gegenüber dem Krankenversicherer bestätigt werden.*
- *Die Verschreibung darf ausschliesslich durch Fachärzte für Endokrinologie/Diabetologie FMH sowie durch ausgewählte Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von Adipositas erfolgen. Die entsprechende Liste der Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von Adipositas ist unter folgender Adresse abrufbar: <http://www.bag.admin.ch/sl-ref>.*
- *Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Patienten mit BMI \geq 28 und < 35 nach 16-wöchiger Behandlung (4 Wochen Titration, 12 Wochen Behandlung mit 3 mg/Tag) nicht mindestens 5% ihres Ausgangskörpergewichts und die Patienten mit BMI \geq 35 nach 16-wöchiger Behandlung (4 Wochen Titration, 12 Wochen Behandlung mit 3 mg/Tag) nicht mindestens 7% ihres Ausgangskörpergewichts im Vergleich zu Beginn der Therapie mit Saxenda verloren haben. Nach weiteren 6 Monaten muss die Behandlung abgebrochen werden, wenn nicht eine weitere Gewichtsreduktion von mindestens 5% des nach 16 Wochen erreichten Gewichtes erzielt werden konnte.*
- *Für eine weiterführende Therapie über diese initiale Behandlungsphase hinaus ist eine erneute Kostengutsprache einzuholen, wobei die Gewichtsreduktion nach 16 Wochen und 6 Monaten zu belegen sind.*
- *Eine Erfolgskontrolle hat danach grundsätzlich alle 6 Monate zu erfolgen. Saxenda kann bei Einhalten der vorgenannten Vergütungskriterien während insgesamt maximal 3 Jahren vergü-*

tet werden. Bei einer Gewichtswiederzunahme von > 2% des Gewichts nach 6 Monaten Behandlung ist die Therapie abubrechen. Die Therapie ist auch abubrechen, sobald ein BMI < 25 erreicht wurde.

- Saxenda darf weder mit anderen GLP-1-Rezeptoragonisten, noch mit Gliptinen, SGLT-2-Inhibitoren noch mit Insulin kombiniert werden. Saxenda darf nicht mit anderen Arzneimitteln (z.B. Orlistat-enthaltende Arzneimittel) zur Gewichtsreduktion kombiniert werden.
- Patienten, die unter erstmaligem Einsatz von Saxenda nach 16-wöchiger Behandlung keine Gewichtsreduktion von mindestens 5% bzw. 7% ihres Ausgangskörpergewichtes erzielten (Nonresponder) sind grundsätzlich von einer Vergütung der Wiederaufnahme der Therapie ausgeschlossen.“,
- mit folgenden Auflagen:
 - Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches sind neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, Daten betreffend die Verwendung von Saxenda in der Praxis, soweit möglich, einzureichen, unter Angabe der Repräsentativität der Daten: Anzahl behandelte Patienten, Anzahl Therapieabbrüche und Abbruchgründe, Zeitpunkte der Therapieabbrüche (Verteilung der Abbruchzeitpunkte), Therapiedauer, erzielte Gewichtsreduktionen, Angaben zu Gewichtszunahmen.
 - Nach 18 Monaten muss die Wirtschaftlichkeit erneut überprüft werden. Dem BAG ist hierzu das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen. Liegt der mittels APV und TQV ermittelte wirtschaftliche Preis zum Zeitpunkt 18 Monate nach Aufnahme in die SL unter dem aktuellen FAP, so ist der FAP auf den ermittelten wirtschaftlichen Preis zu senken.
 - Die Zulassungsinhaberin verpflichtet sich, zur Abdeckung der Auftitrationsphase zu Therapiebeginn innerhalb von 6-12 Monaten nach Aufnahme der Packung zu 5 Fertigpens in die SL eine kleine Packung zu 3 Fertigpens à 3ml (6mg/ml) auf den Schweizer Markt zu bringen und dem BAG ein entsprechendes Gesuch um Aufnahme der neuen Packungsgrösse zu 3 Fertigpens einzureichen,
- aufgrund des folgenden TQV für Saxenda, 5 Fertigpens à 3ml, 6mg/ml: (als Vergleichsarzneimittel wird Xenical (Orlistat) herangezogen)

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP (Preis vor Patentablauf)	Dosierung	Tagestherapiekosten [Fr.]
Xenical	42 Kapseln	45.29	3 Kaps. / Tag	3.235
			TQV-Niveau	97.05
			TQV-Preis (FAP)	97.05

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 23. Januar 2020 mit Preisen aus Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Finnland, Belgien, Österreich.
Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt: Fr. 1.11/Euro; Fr. 1.27/GBP; Fr. 0.1490/DKK; Fr. 0.1051/SEK.

Aus dem APV resultieren folgende durchschnittlichen Preise:

	APV (FAP)
5 Fertigpens à 3ml, 6mg/ml	Fr. 244.28

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
5 Fertigpens à 3ml, 6mg/ml	Fr. 170.67	Fr. 212.35

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. März 2023.