



## (20753) OZEMPIC, Novo Nordisk Pharma AG

### Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. September 2018

#### 1 Zulassung Swissmedic

OZEMPIC wurde von Swissmedic per 02. Juli 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

„Ozempic wird zur Behandlung Erwachsener mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 ergänzend zu Diät und Bewegung angewendet:

- Als Monotherapie bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit für Metformin.
- In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln. (siehe Abschnitt «Klinische Wirksamkeit» für Ergebnisse zu den in klinischen Studien untersuchten Kombinationen)“

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit befristet als erfüllt.

##### Studie 1

###### **Pratley RE et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN7): a randomized, open-label, phase 3b trial. Lancet Endocrinol 2018.**

Bei dieser offenen, aktiv-kontrollierten, randomisierten, vierarmigen Phase-3b Parallelgruppenstudie über 40 Wochen erhielten Patienten unter Therapie mit Metformin entweder Semaglutide 0.5 mg (n=301) bzw. 1 mg (n=300) oder Dulaglutide 0.75 mg (n=299) bzw. 1.5 mg (n=299) einmal wöchentlich unter die Haut appliziert.

Im primären Endpunkt, der prozentualen Veränderung des HbA<sub>1c</sub> im Vergleich zur Baseline, wurde mit Semaglutide eine Reduktion um -1.5 (0.06) % erzielt versus -1.1 (0.05) % mit Dulaglutide 0.75 mg (geschätzte Behandlungsdifferenz -0.40%, 95% KI [-0.55, -0.25], p<0.0001). Für Semaglutide 1.0 mg konnte eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes um -1.8 (0.06) % erzielt werden versus -1.4 (0.06) % mit Dulaglutide 1.5 mg (geschätzte Behandlungsdifferenz -0.41%, 95% KI [-0.57, -0.25], p<0.0001).

Im konfirmatorischen sekundären Endpunkt, der Veränderung des Körpergewichts, vermochte Semaglutide 0.5 mg im Vergleich zur Baseline das Gewicht um -4.6 (0.28) kg zu reduzieren, wo hingegen mit Dulaglutide 0.75 mg die Reduktion -2.3 (0.27) kg betrug (geschätzte Behandlungsdifferenz -2.26 kg, 95 KI [-3.02, -1.51], p<0.0001). Mit Semaglutide 1.0 mg betrug die Gewichtsreduktion -6.5 (0.28) kg, wo hingegen bei Patienten mit Dulaglutide 1.5 mg eine Gewichtsreduktion von -3.0 (0.27) kg beobachtet werden konnte.

##### Studie 2

###### **Ahmann AJ et al. Efficacy and Safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-week, open-label, randomized clinical trial. Diabetes Care 2018;41 (2):258-266.**

Diese Phase 3a-Parallelgruppenstudie wurde in einem offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Design durchgeführt. Die Patienten erhielten über die Studiendauer von 56 Wochen entweder Semaglutide 1.0 mg (n=404) oder Exenatide ER 2.0 mg (n=405) einmal wöchentlich unter die Haut appliziert.

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern  
Postadresse: 3003 Bern  
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



Die Basistherapie mit 1-2 oralen Antidiabetika (Metformin, Thiazolidindione, Sulfonylharnstoffe) wurde weitergeführt.

Im primären Endpunkt wurde die prozentuale Veränderung des HbA<sub>1c</sub> untersucht, wobei die Patienten mit Semaglutide 1.0 mg eine Veränderung von -1.5 (0.06) % zur Baseline zeigten versus -0.9 (0.06) % bei den Patienten mit Exenatide ER 2.0 mg (geschätzte Behandlungsdifferenz -0.62, 95% KI [-0.80, -0.44], p<0.0001).

Als konfirmatorischer, sekundärer Endpunkt wurde die Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zur Baseline untersucht, wobei Semaglutide 1.0 mg zu einer Reduktion vom -5.6 (0.29) kg führte versus -1.9 (0.29) kg bei den Patienten mit Exenatide ER 2.0 mg (geschätzte Behandlungsdifferenz -3.78 kg, 95% KI [-4.58, -2.98], p<0.0001).

### Studie 3

#### **Marso SP et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375(19):1834-44.**

Bei dieser Studie (SUSTAIN 6) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Phase 3-Parallelgruppenstudie über 104 Wochen, um die Nichtunterlegenheit von Semaglutide gegenüber Placebo bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit bei Typ 2-Diabetespatienten zu zeigen. Die Studie wurde vierarmig durchgeführt, wobei die Patienten in den beiden Interventionsgruppen entweder Semaglutide 0.5 mg (n=826) oder 1.0 mg (n=822) erhielten und die Patienten in den beiden Placebogruppen das entsprechende Volumen an Placebo (0.5 mg n=824, 1.0 mg n=825).

Der zusammengesetzte, kombinierte primäre Endpunkt umfasste das erste Auftreten von Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, ein nichtletaler Myokardinfarkt oder ein nichtletaler Schlaganfall. Dieser trat bei 108 (6.6%) der mit Semaglutide behandelten Patienten auf im Vergleich zu 146 (8.9%) der Patienten in der Placebogruppe (HR 0.74, 95% KI [0.58, 0.95], p<0.001 für Nichtunterlegenheit). Dies war vor allem auf die Reduktion der Anzahl nichtletaler Schlaganfälle zurück zu führen. Semaglutide führte zu keiner Reduktion der Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ursachen.

Als sekundärer Endpunkt wurde unter anderem das Auftreten von Komplikationen bei diabetischer Retinopathie untersucht. Dabei wurden bei den mit Semaglutide behandelten Patienten (50 (3.0) %) signifikant häufiger Komplikationen beobachtet als bei den Patienten in den Placebogruppen (29 (1.8) %).

#### **Sicherheit / Verträglichkeit**

Das Nebenwirkungsprofil von Semaglutide entspricht den Erwartungen für einen GLP1-RA. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Durchfall, Erbrechen) traten unter Semaglutide häufiger auf als mit den Vergleichstherapeutika (Dulaglutide, Exenatide ER) und Placebo. Unerwartet war das erhöhte Risiko für Komplikationen im Zusammenhang mit diabetischer Retinopathie, welches in der SUSTAIN 6-Studie beobachtet wurde.

#### **Zusammenfassung**

Semaglutide zeigte in Phase 3 Head-to-Head Studien mit zwei langwirksamen GLP1-RA im Surrogatendpunkt der HbA<sub>1c</sub>-Reduktion eine verbesserte Wirksamkeit bei stärkeren gastrointestinalen Nebenwirkungen. Semaglutide wurde noch in keine Meta-Analyse mit anderen GLP1-RA eingeschlossen. Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität wurden lediglich gegenüber Placebo untersucht, wobei keine Reduktion der Mortalität durch Semaglutide gezeigt werden konnte.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit befristet als erfüllt.

Ozempic wird in zwei Packungsgrössen geführt:

- Ozempic DualDose (1 Fertigpen mit 2mg/1.5ml) zur Applikation von 0.25 mg oder 0.5 mg für die Dosistitration zu Behandlungsbeginn und zur Applikation von 0.5 mg Erhaltungsdosis. Diese Packungsgrösse deckt bei einer wöchentlichen Verabreichung von 0.5 mg vier Wochen ab.
- Ozempic Fixdose (2 Fertigpens mit je 2mg/1.5ml) zur Applikation von 1.0 mg Erhaltungsdosis. Diese Packungsgrösse deckt bei einer wöchentlichen Verabreichung von 1.0 mg vier Wochen ab.

Die Anwendung erfolgt einmal wöchentlich s.c. unabhängig von Mahlzeiten.

## Medizinischer Bedarf

Die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED/SSED) empfiehlt Metformin als Mittel der 1. Wahl, sofern Veränderungen des Lebensstils zu keiner ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen. Kann das individuelle HbA<sub>1c</sub>-Ziel nach 3 Monaten nicht erreicht werden, ist in Abhängigkeit der relevanten klinischen Parameter und der individuellen Patientenpräferenzen die Therapie mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Wirkstoffen (SGLT2-Hemmer, GLP1-RA, DPP4-Hemmer, Gliclazid, Insulin) zu ergänzen.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:  
*„Zur Behandlung von Patienten mit einem Typ 2 Diabetes, in ausschliesslicher Kombinationstherapie mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einer Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn durch diese oralen Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird. Zur Behandlung als Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin allein oder einer Kombination von einem Basalinsulin mit Metformin, wenn mit diesen Behandlungen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird. Mindestens BMI 28. Zusätzliche Medikamente zur Gewichtsreduktion werden nicht vom Krankenversicherer vergütet.“*
- mit folgenden Auflagen:
  - Die Zulassungsinhaberin hat dem BAG rechtzeitig ein neues, vollständiges, aktualisiertes Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von Ozempic ab dem 1. September 2020 einzureichen. Ohne dieses Gesuch wird die befristete Aufnahme von Ozempic ab dem 1. September 2020 nicht mehr in der SL aufgeführt.
  - Das BAG überprüft 1 Jahr nach Aufnahme von Ozempic in die SL die Wirtschaftlichkeit von Ozempic basierend auf dem APV und dem TQV. Dem BAG ist hierzu rechtzeitig das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen. Liegt der mittels APV und TQV ermittelte wirtschaftliche Preis zum Zeitpunkt 12 Monate nach Aufnahme in die SL unter dem aktuellen FAP, so ist der FAP auf den ermittelten wirtschaftlichen Preis zu senken.
  - aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für mit Byetta, Bydureon und Lyxumia auf der Grundlage der Tagestherapiekosten,

Präparat	Wirkstoff	Galenische Form / Dosierung	Anzahl	Mittlere Dosis	Tagesdosen / Pack	FAP	TTK
Ozempic	Semaglutide	Inj Lös 2 mg/1.5 ml, 1 Pen à 4 Dosen, 2 Pens à 2 Dosen	1 bzw. 2	0.5mg/Woche bzw. 1 mg/Woche	28	97.1762	3.4706
<b>Vergleichsarzneimittel</b>							
Byetta	Exenatide	Inj Lös 5 mcg, Pen à 60 Dosen	1	10 mcg/d	30	94.90	3.1633 (+ 5% IZ) = 3.3215
Bydureon	Exenatide	Trockensub 2 mg	4	2mg/Woche	28	105.99	3.7854
Lyxumia	Lixisenatide	Inj Lös 20 mcg, Pen à 14 Dosen	2	20 mcg/d	28	88.13	3.1475 (+ 5% IZ) = 3.3049
TQV-Niveau	3.4706						
TQV-Preis	97.1762						

- mit einem Innovationszuschlag von 5% gegenüber Byetta und Lyxumia. Der Innovationszuschlag wird aufgrund der verbesserten HbA<sub>1c</sub>-Senkung von langwirksamen GLP1-RA wie Ozempic gegenüber kurzwirksamen GLP1-RA (Byetta, Lyxumia) vergeben.

- aufgrund des Auslandpreisvergleiches (APV):

OZEMPIC	APV (Fr.)
DualDose, Inj Lös, 1 Fertigpen 2mg/1.5ml	Fr. 147.13
FixDose, Inj Lös, 2 Fertigpens 2mg/1.5ml	Fr. 147.13

für den Auslandpreisvergleich galt der folgende Wechselkurs:

1 DKK = Fr. 0.1556,

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- mit einem Flat-Pricing,
- zu folgenden Preisen

OZEMPIC	FAP	PP
DualDose, Inj Lös, 1 Fertigpen 2mg/1.5ml	Fr. 122.16	Fr. 156.65
FixDose, Inj Lös, 2 Fertigpens 2mg/1.5ml	Fr. 122.16	Fr. 156.65

**5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. August 2020**