



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2)

Vom 15. April 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. April 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. April 2021 (BAnz AT 18.05.2021 B1), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Semaglutid in der Fassung des Beschlusses vom 2. Mai 2019 (BAnz AT 04.06.2019 B3) zuletzt geändert am 4. Juli 2019 (BAnz AT 12.09.2019 B3) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Semaglutid wie folgt ergänzt:**

Semaglutid

Beschluss vom: 15. April 2021

In Kraft getreten am: 15. April 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Februar 2018 und 3. April 2020):

Ozempic wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

Rybelsus wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.04.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist

a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid)

¹ manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der Studien SUSTAIN 6 bzw. PIONEER 6 (siehe Studienprotokolle, Marso et. al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141 bzw. Husain et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 381(9): 841-851. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>.) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als ≥ 50 Jahre mit mindestens einer kardiovaskulärer Erkrankung (vorangegangener Herzinfarkt; Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Revaskularisation, $> 50\%$ Stenose, vorangegangene symptomatische koronare Herzerkrankung oder instabile Angina, asymptomatische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen) oder ≥ 60 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion oder Knöchel-Arm-Index $< 0,9$).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
- Metformin + Empagliflozin *oder*
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid + Metformin gegenüber Empagliflozin + Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
- Metformin + Empagliflozin *oder*
- Metformin + Liraglutid³ *oder*
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

² Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

³ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin³ *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid³ *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin³ *oder* Liraglutid³)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist
 - a1) bei Patienten ohne manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ und
 - a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² und
- c1) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren - bei Patienten ohne manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ und
- d1) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren - bei Patienten ohne manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹

Es liegen jeweils keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-93) und dem Addendum (A21-30) sofern nicht anders indiziert.

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

b1) bei Patienten ohne manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Nachteil beim Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“. Vorteil im Detail bei spezifischen UE „Genitalinfektionen“; Nachteil im Detail bei „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie PIONEER 2: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin

Mortalität und Morbidität

Endpunkt	Intervention Semaglutid + Metformin		Kontrolle Empagliflozin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] ^a p-Wert AD
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	410	0 (0)	409	1 (0,2)	0,33 [0,01; 8,14]; 0,371
Morbidität					

Endpunkt	Intervention Semaglutid + Metformin		Kontrolle Empagliflozin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] ^a p-Wert AD
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
akutes Koronarsyndrom ^b	keine verwertbaren Daten ^c				
zerebrovaskuläres Ereignis ^d	411	0 (0)	410	4 (1,0)	0,11 [0,01; 2,05]; 0,046 AD = 1,0 %
Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	411	2 (0,5)	410	1 (0,2)	2,00 [0,18; 21,92]; 0,683
Nierenerkrankung ^{e,f}	411	0 (0)	409	1 (0,2)	1,00 [0,06; 15,89] ^g ; > 0,999 ^h
diabetische Retinopathien	keine verwertbaren Daten ^c				
<p>a) wenn nicht anders angeben, unbedingter exakter Test (Barnard's Test). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>b) umfasst folgende adjudizierte Ereignisse: akuter Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI), stiller Myokardinfarkt oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris.</p> <p>c) zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung des IQWiG.</p> <p>d) umfasst folgende adjudizierte Ereignisse: ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, Schlaganfall mit ungeklärter Ursache oder TIA</p> <p>e) Betrachtet werden folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Akute Nierenschädigung (PT, SUEs)“.</p> <p>f) Es liegen ausschließlich Angaben zu Ereignissen vor, die innerhalb der Behandlungsphase erhoben wurden. Ereignisse nach Abbruch der Studienmedikation wurden nicht erfasst.</p> <p>g) Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>h) Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al, 1994).</p> <p>Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Intervention Semaglutid + Metformin		Kontrolle Empagliflozin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SF-36v2 ^b : Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite					

Endpunkt	Intervention Semaglutid + Metformin		Kontrolle Empagliflozin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
körperlicher Summenscore (PCS) ^c	386	27 (7,0)	382	33 (8,6)	0,81 [0,50; 1,32]; 0,530
psychischer Summenscore (MCS) ^c	386	39 (10,1)	382	44 (11,5)	0,88 [0,58; 1,32]; 0,544
körperliche Funktions- fähigkeit ^c	386	59 (15,3)	383	58 (15,1)	1,01 [0,72; 1,41]
körperliche Rollenfunktion	386	56 (14,5)	382	83 (21,7)	0,67 [0,49; 0,91]
körperlicher Schmerz ^c	386	99 (25,6)	383	108 (28,2)	0,91 [0,72; 1,15]
allgemeine Gesundheits- wahr- nehmung ^c	386	111 (28,8)	383	89 (23,2)	1,24 [0,97; 1,57]
Vitalität ^c	386	78 (20,2)	383	77 (20,1)	1,01 [0,76; 1,33]
soziale Funktions- fähigkeit ^c	386	58 (15,0)	383	55 (14,4)	1,05 [0,74; 1,47]
emotionale Rollen- funktion ^c	386	85 (22,0)	382	83 (21,7)	1,01 [0,78; 1,32]
psychisches Wohlbefinden ^c	386	51 (13,2)	383	59 (15,4)	0,86 [0,61; 1,21]

a) Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al, 1994).

b) In der Studie PIONEER 2 wurde die Akutversion des Fragebogens mit einer Recallzeit von 1 Woche eingesetzt. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

c) Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite ermittelt anhand der empirischen Minima und Maxima aus einer Normstichprobe von 2009, siehe Angaben in Table 7.1 des Manuals des SF-36 (Maruish, 2011); dies entspricht einer Verbesserung um folgende Werte: PCS: $\geq 9,7$ Punkte, MCS: $\geq 9,6$ Punkte, körperliche Funktionsfähigkeit: $\geq 5,8$ Punkte, körperliche Rollenfunktion: $\geq 5,3$ Punkte, körperlicher Schmerz: $\geq 5,9$ Punkte, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: $\geq 6,6$ Punkte, Vitalität: $\geq 6,5$ Punkte, soziale Funktionsfähigkeit: $\geq 5,9$ Punkte, emotionale Rollenfunktion: $\geq 6,9$ Punkte, psychisches Wohlbefinden: $\geq 7,4$ Punkte.

Abkürzungen:

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PCS: Physical Component Score; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF 36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMD: standardisierte MD

Nebenwirkungen

Endpunkt	Intervention Semaglutid + Metformin		Kontrolle Empagliflozin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert AD
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
UE (ergänzend dargestellt)	410	292 (71,2)	409	284 (69,4)	-
SUE	410	28 (6,8)	409	37 (9,0)	0,75 [0,47; 1,21]; 0,248 ^d
Therapieabbruch wegen UE	410	44 (10,7)	409	18 (4,4)	2,44 [1,43; 4,15]; < 0,001 ^d AD = 6,3 %
bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 56 mg/dl)	410	8 (2,0)	409	7 (1,7)	1,14 [0,42; 3,11]; 0,865 ^d
bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	keine Daten verfügbar ^a				
schwere Hypoglykämien ^b	410	0 (0)	409	0 (0)	-
Akute Pankreatitis ^e	410	1 (0,2)	409	1 (0,2)	1,00 [0,06; 15,89] ^c ; > 0,999 ^d
Genitalinfektion ^f	410	4 (1,0) ^g	409	31 (7,6) ^g	0,13 [0,05; 0,36] ^c ; < 0,001 ^d AD = 6,6 %
Harnwegsinfektion (PT, UE)	410	11 (2,7)	409	13 (3,2)	0,84 [0,38; 1,86]; 0,753 ^d
diabetische Ketoacidose (PT, SUE) ^b	410	0 (0)	409	1 (0,2)	0,33 [0,01; 8,14] ^c ; 0,371 ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	410	167 (40,7)	409	58 (14,2)	2,87 [2,20; 3,75]; < 0,001 ^d AD = 26,5 %
darin enthalten: Übelkeit (PT, UEs)	410	81 (19,8)	409	10 (2,4)	8,08 [4,25; 15,36]; < 0,001 ^d AD = 17,4 %

Endpunkt	Intervention Semaglutid + Metformin		Kontrolle Empagliflozin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a) Für den Endpunkt “symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 70 mg/dl)“ liegen im Dossier keine Daten vor. Der pharmazeutische Unternehmer reicht diese mit der schriftlichen Stellungnahme ein: in beiden Studienarmen wiesen 5,4 % der Patientinnen und Patienten eine symptomatische Hypoglykämie (Blutzucker < 70 mg/dl) auf.</p> <p>b) Es liegen ausschließlich Angaben zu Ereignissen vor, die innerhalb der Behandlungsphase erhoben wurden. Ereignisse nach Abbruch der Studienmedikation wurden nicht erfasst.</p> <p>c) Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>d) Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al, 1994).</p> <p>e) adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. 3-fache Erhöhung der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. charakteristische Anzeichen einer akuten Pankreatitis mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>f) Post-hoc-Analyse zu mykotischen Infektionen auf Basis einer vom pU anhand der FDA-Zulassung von Empagliflozin zusammengestellten PT / LLT-Sammlung (Details siehe Tabelle 12 der Nutzenbewertung) .</p> <p>g) Berechnung des IQWiG aus separaten Angaben nach Geschlecht.</p> <p>Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; FDA: Food and Drug Administration; KI: Konfidenzintervall; LLT: Lowest Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Ergänzend dargestellte Endpunkte

Endpunkt	Intervention Semaglutid + Metformin			Kontrolle Empagliflozin + Metformin			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 52 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 52 MW (SE) ^b	
HbA1c [%]	411	8,14 (0,9)	-1,30 (0,0)	410	8,14 (0,9)	-0,89 (0,0)	-0,40 [-0,54; -0,27]; < 0,001
Gewicht [kg]	411	91,93 (20,5)	-3,79 (0,3)	410	91,30 (20,1)	-3,62 (0,3)	-0,18 [-0,88; 0,53]; 0,623
<p>a) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Zeitpunkten nach Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b) MW und SE (Änderung zu Woche 52 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): ANCOVA mit Region und dem entsprechenden Wert zu Studienbeginn als Variablen. Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation.</p>							

Abkürzungen:
 ANCOVA: Kovarianzanalyse; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

- b2) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren - bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² *und*
- c2) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren - bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² *und*
- d2) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren - bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²

Studie SUSTAIN 6 und PIONEER 6 bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Insgesamt kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Vorteil beim Endpunkt „Gesamtmortalität“ in der Studie PIONEER 6.
Morbidität	↔	Insgesamt kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Vorteil beim kombinierten Endpunkt „MACE“ sowie „nicht tödlicher Schlaganfall“ sowie Nachteil beim Endpunkt „retinale Photokoagulation“ in der Studie SUSTAIN 6.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil beim Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ in den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 sowie Nachteile im Detail bei spezifischen UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Studie SUSTAIN 6.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Mortalität und Morbidität

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert ^a AD
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
PIONEER 6	1591	23 (1,4)	1592	45 (2,8)	0,51 [0,31; 0,84]; 0,008 AD = 1,4 %
SUSTAIN 6	1648	62 (3,8)	1649	60 (3,6)	1,05 [0,74; 1,50]; 0,785
Gesamt			qualitative Evidenzsynthese		
Morbidität					
MACE					
PIONEER 6	Nicht interpretierbar ^b				
SUSTAIN 6	1648	108 (6,6)	1649	146 (8,9)	0,74 [0,58; 0,95]; 0,017 AD = 2,3 %
kardiovaskulärer Tod					
SUSTAIN 6	1648	44 (2,7)	1649	46 (2,8)	0,98 [0,65; 1,48]; 0,918
nicht tödlicher Myokardinfarkt					
SUSTAIN 6	1648	47 (2,9)	1649	64 (3,9)	0,74 [0,51; 1,08]; 0,119
nicht tödlicher Schlaganfall					
SUSTAIN 6	1648	27 (1,6)	1649	44 (2,7)	0,61 [0,38; 0,99]; 0,044 AD = 1,1 %

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a AD
Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich)^d					
PIONEER 6	1591	37 (2,3 ^e)	1592	35 (2,2 ^e)	1,04 [0,66; 1,66]; 0,868 ^f
SUSTAIN 6	1648	54 (3,3)	1649	67 (4,1)	0,80 [0,56; 1,15]; 0,223
Gesamt			qualitative Evidenzsynthese		
Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)					
PIONEER 6	1591	13 (0,8 ^e)	1592	17 (1,1 ^e)	0,76 [0,37; 1,56]; 0,455 ^f
SUSTAIN 6	1648	30 (1,8)	1649	46 (2,8)	0,65 [0,41; 1,02]; 0,063
Gesamt			qualitative Evidenzsynthese		
Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz					
PIONEER 6	1591	21 (1,3)	1592	24 (1,5)	0,86 [0,48; 1,55]; 0,623
SUSTAIN 6	1648	59 (3,6)	1649	54 (3,3)	1,11 [0,77; 1,61]; 0,574
Gesamt			qualitative Evidenzsynthese		
TIA					
PIONEER 6	1591	5 (0,3)	1592	9 (0,6)	0,55 [0,18; 1,64]; 0,284
SUSTAIN 6	1648	10 (0,6)	1649	13 (0,8)	0,77 [0,34; 1,75]; 0,532
Gesamt			qualitative Evidenzsynthese		
Diabetische Retinopathien					
retinale Photokoagulation					
PIONEER 6	keine verwertbaren Daten ^g				
SUSTAIN 6	1648	38 (2,3)	1649	20 (1,2)	1,91

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a AD
					[1,11; 3,28]; 0,019 AD = 1,1%
Glaskörperblutung					
PIONEER 6	keine verwertbaren Daten ^g				
SUSTAIN 6	1648	16 (1,0)	1649	7 (0,4)	2,29 [0,94; 5,57]; 0,067
diabetesbedingte Erblindung^c					
PIONEER 6	keine verwertbaren Daten ^g				
SUSTAIN 6	1648	5 (0,3)	1649	1 (0,1)	5,01 [0,59; 42,88]; 0,141
Nierenerkrankung					
Akute Nierenschädigung^h					
PIONEER 6	1591	16 (1,0)	1592	15 (0,9)	1,05 [0,52; 2,13]; 0,882
SUSTAIN 6	1648	24 (1,5)	1649	36 (2,2)	0,66 [0,40; 1,11]; 0,119
Gesamt			qualitative Evidenzsynthese		
Nierenversagenⁱ					
PIONEER 6	keine verwertbaren Daten ^g				
SUSTAIN 6	1648	18 (1,1)	1649	14 (0,8)	1,28 [0,64; 2,58]; 0,484
Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie					
PIONEER 6	keine verwertbaren Daten ^g				
SUSTAIN 6	1648	11 (0,7)	1649	12 (0,7)	0,91 [0,40; 2,07]; 0,827
Tod durch Nierenerkrankung^c					
PIONEER 6	keine verwertbaren Daten ^g				
SUSTAIN 6	1648	0 (0)	1649	0 (0)	-

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a AD
<p>a) HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <ul style="list-style-type: none"> - PIONEER 6: stratifiziert nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings - SUSTAIN 6 (für die Endpunkte Gesamtmortalität, MACE, kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich), Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich), Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz): stratifiziert nach den 9 möglichen Kombinationen der 3 Faktoren kardiovaskuläre Erkrankung (ja / Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankung), Insulinbehandlung (keine / Basalinsulin / Mischinsulin) und Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit GFR < 30 mL/min/1,73 m² per MDRD (ja / nein) - SUSTAIN 6 (für die übrigen Endpunkte): unstratifiziert <p>b) Die Effekte von Semaglutid auf die einzelnen Komponenten sind nicht gleichgerichtet (HR [95 %-KI]): Kardiovaskulärer Tod: 0,49 [0,27; 0,92]; Nicht tödlicher Myokardinfarkt: 1,18 [0,73; 1,90]; Nicht tödlicher Schlaganfall: 0,74 [0,35; 1,57].</p> <p>c) Berücksichtigt wurde das 1. Ereignis in diesem Endpunkt unabhängig davon, ob es auch das 1. Ereignis im kombinierten Endpunkt MACE war.</p> <p>d) In die Analyse gingen auch 6 Patientinnen und Patienten im Semaglutid-Arm und 1 Patient bzw. Patientin im Placeboarm mit stummem Myokardinfarkt ein.</p> <p>e) Berechnung des IQWiG.</p> <p>f) Berechnung des IQWiG des p-Werts basierend auf HR und 95 %-KI.</p> <p>g) keine Auswertung dieser Operationalisierung.</p> <p>h) Betrachtet werden folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Akute Nierenschädigung (PT, SUEs)“.</p> <p>i) operationalisiert als andauernde Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration und Kreatinin-Clearance ≤ 45 ml/min/1,73 m² berechnet als MDRD.</p> <p>Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; vs.: versus.</p>					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
SF-36v2^c: Verbesserung um 15% der Skalenspannweite					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6					
körperlicher Summen-score (PCS) ^d	1466	192 (13,1)	1443	167 (11,6)	1,13 [0,93; 1,37]; 0,248

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
psychischer Summen-score (MCS) ^d	1466	233 (15,9)	1443	215 (14,9)	1,07 [0,90; 1,26]; 0,533
körperliche Funktionsfähigkeit ^d	1467	370 (25,2)	1443	344 (23,8)	1,06 [0,93; 1,20]
körperliche Rollenfunktion ^d	1467	370 (25,2)	1443	334 (23,1)	1,09 [0,96; 1,24]
körperlicher Schmerz ^d	1467	426 (29,0)	1443	386 (26,7)	1,09 [0,97; 1,22]
allgemeine Gesundheitswahrnehmung ^d	1467	435 (29,7)	1443	365 (25,3)	1,17 [1,04; 1,32]
Vitalität ^d	1467	302 (20,6)	1443	256 (17,7)	1,16 [1,00; 1,35]
soziale Funktionsfähigkeit ^d	1467	280 (19,1)	1443	264 (18,3)	1,04 [0,90; 1,21]
emotionale Rollenfunktion ^d	1466	389 (26,5)	1443	379 (26,3)	1,01 [0,89; 1,14]
psychisches Wohlbefinden ^d	1467	337 (23,0)	1443	260 (18,0)	1,27 [1,10; 1,47]

- a) Zum Auswertungszeitpunkt Woche 104 liegen für 89 % bzw. 88 % der randomisierten Patientinnen und Patienten Erhebungen vor.
- b) Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al, 1994).
- c) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention. In der Studie SUSTAIN 6 wurde die Standardversion des Fragebogens mit einer Recallzeit von 4 Wochen eingesetzt.
- d) Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ermittelt anhand der empirischen Minima und Maxima aus einer Normstichprobe von 2009, siehe Angaben in Table 7.1 des Manuals des SF-36 (Maruish, 2011); dies entspricht einer Verbesserung um folgende Werte: PCS: $\geq 9,4$ Punkte, MCS: $\geq 9,6$ Punkte, körperliche Funktionsfähigkeit: $\geq 5,7$ Punkte, körperliche Rollenfunktion: $\geq 5,4$ Punkte, körperlicher Schmerz: $\geq 6,1$ Punkte, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: $\geq 7,1$ Punkte, Vitalität: $\geq 7,1$ Punkte, soziale Funktionsfähigkeit: $\geq 6,0$ Punkte, emotionale Rollenfunktion: $\geq 6,3$ Punkte, psychisches Wohlbefinden: $\geq 7,9$ Punkte.

Abkürzungen:

KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; vs.: versus.

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
UE (ergänzend dargestellt)					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	1472 (89,3)	1649	1484 (90,0)	-
SUE^a					
PIONEER 6	1591	255 (16,0)	1592	282 (17,7)	0,90 [0,78; 1,06]; 0,248 ^b
SUSTAIN 6	1648	492 (29,9)	1649	544 (33,0)	0,90 [0,82; 1,00]; 0,054 ^b
Gesamt qualitative Evidenzsynthese					
Abbruch wegen UEs					
PIONEER 6	1591	184 (11,6)	1592	104 (6,5)	1,77 [1,41; 2,23]; < 0,001 ^b AD = 5,1 %
SUSTAIN 6	1648	215 (13,0)	1649	110 (6,7)	1,96 [1,57; 2,44]; < 0,001 AD = 6,3 %
Gesamt qualitative Evidenzsynthese					
Pankreatitis^e					
PIONEER 6	1591	1 (0,1)	1592	3 (0,2)	0,33 [0,03; 3,20]; 0,411 ^b
SUSTAIN 6	1648	11 (0,7)	1649	14 (0,8)	0,79 [0,36; 1,73]; 0,689
Gesamt entfällt ^e					
schwere Hypoglykämien^f					
PIONEER 6	1591	17 (1,1)	1592	12 (0,8)	1,42 [0,68; 2,96]; 0,529 ^b
SUSTAIN 6	1648	17 (1,1) ^g	1649	15 (0,9)	1,13 [0,57; 2,26]; 0,794 ^b

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamt					qualitative Evidenzsynthese
bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 56 mg/dl)					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	keine verwertbaren Daten ^h				
bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	579 (35,1)	1649	547 (33,2)	1,06 [0,96; 1,16]; 0,249 ^b
Therapieabbruch wegen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
PIONEER 6	1591	108 (6,8)	1592	26 (1,6)	4,16 [2,72; 6,34]; < 0,001 ^b AD = 5,2 %
SUSTAIN 6	1642	130 (7,9)	1644	23 (1,4)	5,66 [3,65; 8,77]; < 0,001 ^b AD = 6,5 %
Gesamt					qualitative Evidenzsynthese
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	849 (51,5)	1649	584 (35,4)	1,45 [1,34; 1,58]; < 0,001 AD = 16,1 %
Übelkeit (PT)					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	323 (19,6)	1649	129 (7,8)	2,51 [2,07; 3,04]; < 0,001 AD = 11,8 %
Erbrechen (PT)					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	209 (12,7)	1649	77 (4,7)	2,72 [2,11; 3,50]; < 0,001

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
					AD = 8,0 %
Diarrhö (PT)					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	299 (18,1)	1649	185 (11,2)	1,62 [1,36; 1,92]; < 0,001 AD = 6,9 %
Reaktionen an der Injektionsstelleⁱ					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	17 (1,0)	1649	21 (1,3)	0,81 [0,43; 1,53]; 0,625
verminderter Appetit (PT, UE)					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	161 (9,8)	1649	28 (1,7)	5,75 [3,87; 8,54]; < 0,001 AD = 8,1 %
<p>a) ohne Erfassung von diabetischen Folgekomplikationen.</p> <p>b) Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés et al, 1994).</p> <p>c) adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. ≥ 3-fache Erhöhung der oberen Normalwertgrenze der Serumlipase und / oder der Serumamylase und 3. Nachweis mittels bildgebender Verfahren. Es wurden nur schwerwiegende Ereignisse erfasst.</p> <p>d) umfasst folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Akute Pankreatitis (SMQ [narrow scope], UE)“ und „Akute und chronische Pankreatitis (HLT, UE)“.</p> <p>e) Aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen des Endpunkts in den beiden Studien, wurde keine qualitative Evidenzsynthese durchgeführt.</p> <p>f) Schwere Hypoglykämien waren solche, die als SUE eingestuft wurden.</p> <p>g) leicht diskrepante Angaben zwischen dem aktuellen Dossier (17 Patientinnen und Patienten) und dem Dossier des pU vom 30.10.2018 (16 Patientinnen und Patienten). Die Diskrepanz hat keine qualitative Auswirkung auf das Ergebnis.</p> <p>h) diskrepante Angaben zwischen dem aktuellen Dossier und dem Dossier vom 30.10.2018: - Dossier vom 30.10.2018: 502 (30,5 %) vs. 470 (28,5 %); RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,07 [0,96; 1,19]; 0,222 - Aktuelle Bewertung: 382 (23,2 %) vs. 355 (21,5 %); RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,08 [0,95; 1,22]; 0,268</p> <p>i) umfasst folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA-Version 18.0): „Reaktionen an der Verabreichungsstelle (HLT, UE)“, „Reaktionen an der Anwendungs- und Instillationsstelle (HLT, UE)“, „Reaktionen an der Infusionsstelle (HLT, UE)“ und „Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT, UE)“.</p> <p>Abkürzungen: HLT: High Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SMQ:</p>					

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.					

Ergänzend dargestellte Endpunkte

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC			Kontrolle Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Analysezeitpunkt ^b MW (SE) ^c	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Analysezeitpunkt ^b MW (SE) ^c	MD [95 %-KI] p-Wert ^b
HbA1c [%]							
PIONEER 6	k. A. ^d	8,2 (1,6)	-1,0 (0,0)	k. A. ^d	8,2 (1,6)	-0,3 (0,0)	-0,7 [-0,7; -0,6]; < 0,001
SUSTAIN 6	k. A. ^d	8,7 (1,5) ^e	-1,3 (0,0)	k. A. ^d	8,7 (1,5) ^e	-0,4 (0,0)	-0,9 [-1,0; -0,8]; < 0,001
Gewicht [kg]							
PIONEER 6	k. A. ^f	91,0 (21,4)	-4,2 (0,1)	k. A. ^f	90,8 (21,0)	-0,8 (0,1)	-3,4 [-3,8; -3,0]; < 0,001
SUSTAIN 6	k. A. ^f	92,3 (20,7) ^e	-4,2 (0,2)	k. A. ^f	91,9 (20,5) ^e	-0,6 (0,2)	-3,7 [-4,1; -3,2]; < 0,001
<p>a) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b) PIONEER 6: Behandlungsende; SUSTAIN 6: Woche 104</p> <p>c) MW und SE (Änderung zum Analysezeitpunkt pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich); ANCOVA mit dem/den zur jeweiligen Studie gehörenden Stratifizierungsfaktor(en) und dem Wert zu Studienbeginn als Variablen</p> <p>d) Es liegen Angaben dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten Werte zu Studienbeginn bzw. zum Analysezeitpunkt vorlagen, nicht jedoch dazu, wie viele in die Auswertung einfließen. In der Studie PIONEER 6 lagen zum Analysezeitpunkt für 95 % und 94 % der Patientinnen und Patienten im Semaglutid- bzw. Placeboarm Erhebungen vor, in der Studie SUSTAIN 6 waren es 90 % und 88 %.</p> <p>e) Diskrepante Angaben zwischen dem aktuellen Dossier und dem Dossier vom 30.10.2018. Dargestellt sind die Angaben aus dem aktuellen Dossier.</p> <p>f) Es liegen Angaben dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten Werte zu Studienbeginn bzw. zum Analysezeitpunkt vorlagen, nicht jedoch dazu, wie viele in die Auswertung einfließen. In der Studie PIONEER 6 lagen zum Analysezeitpunkt für 94 % und 93 % der Patientinnen und Patienten im Semaglutid- bzw. Placeboarm Erhebungen vor, in der Studie SUSTAIN 6 waren es 89 % und 88 %.</p>							

Abkürzungen:

ANCOVA: Kovarianzanalyse; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist:
ca. 364 000 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
ca. 642 000 Patienten
- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
ca. 440 000 Patienten
- d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
ca. 662 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rybelsus/Ozempic (Wirkstoff: Semaglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_de.pdf

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Semaglutid) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel	
Semaglutid	1.183,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid oder	13,09 € – 78,54 €
Glimepirid	29,79 € – 152,41 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ⁵ (außer Insulin))	
Semaglutid	1.183,39 €
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Glibenclamid oder	13,09 € – 78,54 €
Glimepirid	29,79 € – 152,41 €
Summe:	
Semaglutid + Metformin oder	1.216,75 € – 1.283,46 €
Semaglutid + Glibenclamid oder	1.196,48 € – 1.261,93 €
Semaglutid + Glimepirid	1.213,18 € – 1.335,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Sulfonylharnstoff	

⁵ Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ist die Kombination mit Metformin oder mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten
Glibenclamid oder Glimepirid	13,09 € – 78,54 € 29,79 € – 152,41 €
Empagliflozin	659,15 €
Liraglutid	1.308,99 € – 1.963,48 €
	Summe:
Metformin + Glibenclamid oder Metformin + Glimepirid	46,45 € – 178,61 € 63,15 € – 252,48 €
Metformin + Empagliflozin	692,51 € – 759,22 €
Metformin + Liraglutid ³	1.342,35 € – 2.063,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Liraglutid	Einmalnadeln	83,22 €

- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln ⁶ (außer Insulin))	
Semaglutid	1.183,39 €
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Glibenclamid oder Glimepirid	13,09 € – 78,54 € 29,79 € – 152,41 €
	Summe:
Semaglutid + Metformin + Glibenclamid oder Semaglutid + Metformin + Glimepirid	1.229,84 € – 1.362,00 € 1.246,54 € – 1.435,87 €

⁶ Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist die Kombination mit Metformin und mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Empagliflozin	659,15 €
Liraglutid	1.308,99 € – 1.963,48 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,74 € – 765,49 €
	Summe:
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	416,10 € – 865,56 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin ³	1.041,89 € – 1.424,64 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid ³	1.691,73 € – 2.728,97 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin ³ und Liraglutid ³ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	382,74 € – 765,49 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 € – 405,15 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	83,22 € – 166,44 €
Liraglutid	Einmalnadeln	83,22 €

- d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel ⁷))	
Semaglutid	1.183,39 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,74 € – 765,49 €
ggf. Metformin	33,36 € – 100,07 €

⁷ Beispielhaft für die Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel ist Metformin aufgeführt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten
Semaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) oder Semaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 1.566,13 € – 1.948,88 € 1.599,49 € – 2.048,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Empagliflozin	659,15 €
Liraglutid	1.308,99 € – 1.963,48 €
Metformin	33,36 € – 100,07 €
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u> Humaninsulin (NPH-Insulin) Humaninsulin (Bolusinsulin)	153,10 € – 459,29 € 153,10 € – 459,29 € Summe: 382,74 € – 765,49 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)</u> <u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid</u> Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Empagliflozin ³ Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Liraglutid ³ Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Metformin	382,74 € – 765,49 € Summe: 1.041,89 € – 1.424,64 € 1.691,73 € – 2.728,97 € 416,10 € – 865,56 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel))		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 € – 405,15 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	83,22 € – 166,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 € – 405,15 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
	Einmalnadeln	83,22 € – 166,44 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	540,20 € – 810,30 €
	Lanzetten	29,93 € – 44,90 €
	Einmalnadeln	332,88 € – 416,10 €
Liraglutid	Einmalnadeln	83,22 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. April 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken