

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid

Vom 2. Mai 2019

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Semaglutid (Ozempic®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	9
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	16
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	20
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	21
2.4 Therapiekosten .....	21
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>30</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>30</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Semaglutid ist der 1. November 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. Oktober 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Semaglutid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Semaglutid (Ozempic®) gemäß Fachinformation**

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.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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 Erkrankung<sup>7</sup>

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>7</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>6</sup>

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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 Erkrankung<sup>7</sup>

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>7</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>6</sup>

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid<sup>2</sup>
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist

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 Erkrankung<sup>7</sup>

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>7</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>6</sup>

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>2</sup> *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid<sup>2</sup> *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

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 Erkrankung<sup>7</sup>

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

---

<sup>2</sup> 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).

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>7</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>6</sup>

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin<sup>2</sup> *oder* Liraglutid<sup>2</sup>)

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga) sind für die Mono- und die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Mono- wie für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika, u.a. Alpha-Glukosidaseinhibitoren, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) und Inkretinmimetika
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in diesem Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen vor:
- Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt, für die Kombination mit Metformin ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 16. Mai 2013 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),
  - Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Juni 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezogen ausschließlich auf die Zweifachkombinationstherapie mit Metformin): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
  - Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt, für die Kombination mit oralen Antidiabetika gilt der Zusatznutzen als nicht belegt),
  - Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),

- Vildagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Mai 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 7. August 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Juni 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt ),
- Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt), Beschluss vom 20. August 2015 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin, für andere Therapieregime ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2015: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Insulin (mit oder ohne oralem Antidiabetikum), ansonsten ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Insulin degludec/Liraglutid (Beschluss vom 15. Oktober 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Februar 2016 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Empagliflozin (Beschluss vom 1. September 2016: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung für die Kombination mit Metformin; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Empagliflozin/Metformin (Beschluss vom 1. September 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Saxagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt); Beschluss vom 1. Februar 2018 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Sitagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin; für alle weiteren Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 22. März 2019 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf bezogen ausschließlich auf die Zweifachkombinationstherapie mit Metformin): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen)
- Sitagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Insulin glargin/Lixisenatid (Beschluss vom 16. August 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)

- Ertugliflozin/Sitagliptin (Beschluss vom 1. November 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)

zu 4. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>3,4</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>5</sup>.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als auch Sulfonylharnstoffe und Insulin als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet anzusehen. Es kommen die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar und wird daher in Studien, gemäß bisherigen Beschlüsse im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert.

Für Empagliflozin liegen positive Studienergebnisse der Studie 1245.28 in der Zweifachkombination mit Metformin und der Studie EMPA-REG-Outcome hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte von Empagliflozin für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ausschließlich mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor. Für die Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin ergab sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) für alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Darüber hinaus ergab sich auf Basis der Studie EMPA-REG-Outcome ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Empagliflozin daher nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der EMPA-REG Outcome-Studie operationalisiert als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit  $\geq 50\%$  Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung, siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis dieser positiven Studienergebnisse bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid zusätzlich zu mind. einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>6</sup> als zweckmäßig anzusehen ist. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER operationalisiert als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter

<sup>3</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131):854-865.

<sup>4</sup> Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577-1589.

<sup>5</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837-853

<sup>6</sup> Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, Koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz (eGFR  $\leq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III), siehe Studienprotokoll, Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang Langzeitsicherheitsdaten, diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es wird vorausgesetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird. Wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/Unverträglichkeit nicht geeignet ist, ist ein Sulfonylharnstoff einzusetzen.

Zu Patientengruppe „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*): eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen kritisch diskutiert, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin, mit Empagliflozin<sup>2</sup> oder mit Liraglutid<sup>2</sup> indiziert ist. Sofern Metformin, Empagliflozin<sup>2</sup> und Liraglutid<sup>2</sup> gemäß der Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind und eine Kombination mit Insulin nicht infrage kommt, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Laut dem Stand der medizinischen Erkenntnisse wird in der antidiabetischen Therapiesituation der Patientengruppe „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*) die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>2</sup> oder Liraglutid<sup>2</sup>) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Optimierung der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation des Patienten erfolgen. Im Rahmen einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT) gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert.

Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u.a.) eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird.

Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt



wurden.

Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Semaglutid wie folgt bewertet:

- 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 Erkrankung<sup>7</sup>  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
  - a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>7</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>6</sup>  
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 Erkrankung<sup>7</sup>  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
  - b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>7</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>6</sup>  
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- 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 Erkrankung<sup>7</sup>  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
  - c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>7</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>6</sup>  
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- 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 Erkrankung<sup>7</sup>  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>7</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>6</sup>

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

### **Begründung:**

#### **Patientenübergreifende Aspekte**

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier die Studie SUSTAIN 6 zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Semaglutid bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie vor. Die eingeschlossenen Patienten der Studie SUSTAIN 6 erhielten die Studienmedikation im Interventions- bzw. Vergleichsarm, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2, und hatten neben dem unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>7</sup> und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen.

In die Studie wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Demnach sind in der Gesamtpopulation Patienten mit Vergleichstherapien umfasst, die nicht in die verschiedenen Patientenpopulationen entsprechend den Vorgaben der vom G-BA jeweils festgelegten Vergleichstherapien eingeteilt werden können.

Auf Basis der Studie SUSTAIN 6 erfolgt daher eine Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid nur für Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Dementsprechend hat der G-BA eine Aufteilung des Anwendungsgebietes von Semaglutid in Patientenpopulationen von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten ohne und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgenommen (a1, b1, c1 und d1 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung bzw. a2, b2, c2 und d2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung).

Im Folgenden wird der Zusatznutzen von Semaglutid bei Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die zusätzlich mindestens ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel und weitere Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren erhalten, zusammenfassend bewertet. Dies entspricht den Patientengruppen „b2“, „c2“ und „d2“.

#### **Studie SUSTAIN 6**

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie, die multizentrisch in Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien sowie in den Ländern Algerien, Australien, Israel und Türkei durchgeführt wurde. In die Studie SUSTAIN 6 wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert  $\geq 7,0$  % und mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung eingeschlossen. Dies wurde wie folgt definiert. Bei Patienten ab 50 Jahren musste eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung mit mindestens einem der folgenden Kriterien vorliegen: vorangegangener Herzinfarkt, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Revaskularisation,  $> 50$  % Stenose, vorangegangene symptomatische koronare Herzerkrankung oder instabile Angina,

---

<sup>7</sup> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der SUSTAIN 6-Studie (siehe Studienprotokoll, 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) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als  $\geq 50$  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  $\geq 60$  Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion oder Knöchel-Arm-Index  $< 0,9$ )

asymptomatische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA<sup>8</sup>-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen. Bei Patienten ab 60 Jahren musste mindestens ein Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen, wenn mindestens einer der folgenden Bedingungen erfüllt war: Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion, oder Knöchel-Arm-Index < 0,9. Eine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung hatten ca. 83 % aller Patienten, bei den restlichen 17 % bestand mindestens ein Risikofaktor hierfür<sup>7</sup>. Bezüglich der antidiabetischen Therapie wurden sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Nicht zulässig war die Gabe von GLP-1-Rezeptoragonisten oder Pramlintid jeweils 90 Tage vor dem Screening oder DPP-4-Inhibitoren innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening.

Insgesamt wurden 3297 Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 in die Behandlungsarme Semaglutid (0,5 mg und 1,0 mg) und Placebo (0,5 mg und 1,0 mg) randomisiert, welche jeweils zusätzlich zu der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie verabreicht wurden. Die Dosis betrug in allen Behandlungsarmen zunächst 0,25 mg und wurde nach 4 Wochen auf 0,5 mg erhöht. Nach weiteren 4 Wochen erfolgte in den 1,0 mg - Behandlungsarmen die Höherdosierung auf 1,0 mg. Eine weitere Dosisanpassung von Semaglutid oder Placebo war nicht erlaubt.

Die Insulindosis sollte laut Studienprotokoll bei einem HbA1c-Wert ≤ 8,0 % zu Studienbeginn um 20 % reduziert werden und sollte während der ersten 12 Wochen nicht erhöht werden. Dies betraf 17 % der Patienten im Semaglutid-Arm bzw. 19 % der Patienten im Vergleichsarm. Bei den Patienten, die einen HbA1c-Wert über 8,0 % aufwiesen, war eine Dosisreduktion des Insulins erlaubt, falls eine Zunahme an Hypoglykämien beobachtet wurde.

Um die glykämischen Zielwerte (wie in den *Standards of Medical Care in Diabetes*<sup>9</sup> spezifiziert oder gemäß der lokalen klinischen Praxis) einzuhalten, durfte die sonstige antidiabetische Begleitmedikation nach Ermessen des Arztes angepasst werden. Zur Begleittherapie durften weitere Antidiabetika hinzugefügt werden, sofern es als notwendig angesehen wurde. Allerdings sollten GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Pramlintid vermieden werden. Zur Sicherstellung einer optimalen glykämischen Kontrolle bei allen Patienten erfolgte im Juni 2013 und im Dezember 2014 eine Informationsmitteilung an alle Studienzentren durch einen Newsletter, in dem ein glykämischer Zielwert von 7,0 % (unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse) spezifiziert war, bzw. in dem auf die Therapieempfehlungen gemäß der ADA<sup>10</sup> und der EASD<sup>11</sup> verwiesen wurde. Falls der HbA1c-Wert nach 3 Monaten immer noch über 7,0 % lag, sollte eine Intensivierung der Therapie erfolgen<sup>12</sup>. Zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren sollte gemäß den Studienunterlagen eine adäquate Therapie der eingesetzt werden, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und Lipidsenker, die sich an aktuellen Zielwerten orientieren.

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse des kombinierten Endpunktes Major adverse cardiovascular Events (MACE): kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall. Die Studiendauer war ereignis- und zeitgesteuert geplant, bis mindestens 122 Patienten den primären kombinierten Endpunkt MACE erreicht hatten sowie mindestens 104 Wochen nach Einschluss des letzten Studienteilnehmers. Die vorgegebene Ereignisrate von 122 MACE-

---

<sup>8</sup> NYHA: New York Heart Association

<sup>9</sup> American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2012. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl 1): S11-S63

<sup>10</sup> American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 1): S11-S66

<sup>11</sup> Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55(6): 1577-1596

<sup>12</sup> Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-1844

Ereignissen wurde frühzeitig erreicht, sodass alle Patienten für 109 Wochen (104 Wochen Behandlung + 5 Wochen Follow-up) in der Studie verblieben.

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Mit einem Anteil von ca. 60 % waren die Patienten überwiegend männlich. Nur etwa 19 % aller eingeschlossenen Patienten sind der Region Europa zuzuordnen. Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA1c-Wert bei 8,7 % und die durchschnittliche Diabetesdauer betrug etwa 14 Jahre.

Zu Studienbeginn erhielten nahezu alle Patienten (98 %) eine antidiabetische Therapie. Davon wurden ca. 58 % der Patienten mit Insulin (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD)) behandelt und etwa 84 % mit anderen blutzuckersenkenden Medikamenten. Metformin erhielten etwa 73 % der Patienten und mit Sulfonylharnstoff wurden mehr als 40 % der Patienten behandelt. Der durchschnittliche systolische Blutdruck betrug zu Studienbeginn etwa 136 mmHg. Fast alle Patienten (etwa 98 %) erhielten daher eine kardiovaskuläre Begleitbehandlung. Etwa 93 % der Patienten erhielten Antihypertensiva und jeweils 76 % nahmen lipidsenkende Medikamente oder antithrombotische Medikamente.

Bezogen auf die Dauer und Größe ist die SUSTAIN 6 Studie mit etwa 2,1 Jahre und 3297 eingeschlossenen Patienten deutlich kürzer und kleiner als z. B. die kardiovaskulären Endpunktstudien EMPAR-REG und LEADER (jeweils ca. 4,6 Jahre und eingeschlossene 7028 Patienten bzw. ca. 3,7 Jahre und 9340 eingeschlossene Patienten).

Gemäß Studienprotokoll sollten die Prüfer, die verblindet waren, die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. In diesem Zusammenhang wurden die Prüfer mehrfach an den unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse glykämischen Zielwert von 7,0% sowie die geltenden Therapieempfehlungen der ADA und EASD erinnert. Im Studienverlauf erhielten im Semaglutid-Arm 20,1% der Patienten eine zusätzliche antidiabetische Therapie, während der Anteil der Patienten im Vergleichsarm doppelt so hoch war (40,6%). Hiervon wurde im Semaglutid-Arm bei 9,4% der Patienten eine Insulintherapie initiiert oder angepasst, im Vergleichsarm dagegen bei 24,0%

Bezogen auf die Therapieoptimierung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin erhielten 13 % der Patienten in den Semaglutid-Armen bzw. 24 % der Patienten in den Vergleichsarmen andere Antidiabetika als Insulin. Auch mit diesen blutzuckersenkenden Therapien wurden im Vergleich mehr Patienten in der Vergleichsgruppe als mit Semaglutid behandelt.

In Anbetracht der vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 durch die zusätzliche Gabe von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass in der Studie Endpunkte zur kardiovaskulären Sicherheit in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten untersucht wurden, wird die SUSTAIN 6 Studie für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.

### Zu den Ergebnissen der Studie:

#### **Mortalität und Morbidität**

##### *Gesamtmortalität / kardiovaskuläre Mortalität*

Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität und des Endpunktes „kardiovaskulärer Tod“ vor.

### *Kombinierter Endpunkt MACE*

Der kombinierte Endpunkt „Major adverse cardiovascular events (MACE)“ erfasst die Endpunkte Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkts sowie nicht tödlichen Schlaganfall. Im Kombinierten Endpunkt MACE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Semaglutid (HR 0,74, 95 %-KI [0,58; 0,95]; p=0,017). Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten zeigt sich im Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Semaglutid (HR 0,61; 95 %-KI [0,38; 0,99]; p=0,04). Bei den weiteren Komponenten „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ und „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### *Komplikationen bei diabetischer Retinopathie*

Bei den Endpunkten zu Komplikationen bei diabetischer Retinopathie zeigte sich im Endpunkt „retinale Photokoagulation“ ein statistisch signifikanter Nachteil von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm (HR 1,91; 95 %-KI [1,11; 3,28]; p=0,019). Bei den weiteren einzelnen Endpunkten „Glaskörperblutung“ und „diabetesbedingte Erblindung“ zeigte sich eine Effektrichtung zuungunsten von Semaglutid, die jeweils statistisch nicht signifikant war.

### *Weitere Morbiditätsendpunkte*

Für die weiteren erhobenen Endpunkte der Gesamtzahl tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte sowie Schlaganfälle, zu Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, TIA<sup>13</sup>, Nierenversagen und Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Semaglutid-Arm und dem Vergleichsarm.

## **Lebensqualität**

### *SF-36 Psychische Summenskala (Mental Component Score)*

Für die psychische Summenskala (Mental Component Score (MCS)) des SF-36 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *SF-36 Körperliche Summenskala (Physical Component Score)*

Für die körperliche Summenskala (Physical Component Score (PCS)) des SF-36 zeigte sich für die Änderung der Werte von Baseline bis Woche 104 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Semaglutid (MD<sup>14</sup> 1,1; 95 %-KI [0,5; 1,6]; p < 0,001). Zur Beurteilung der klinischen Relevanz dieses Unterschieds wird auf die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD<sup>15</sup> 0,2; 95 %-KI [0,1; 0,2]) zurückgegriffen. Das Konfidenzintervall der Effektstärke liegt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich. Daraus kann nicht abgeleitet werden, dass der Effekt als klinisch relevant betrachtet werden kann.

## **Nebenwirkungen**

Die Ergebnisse zu UE-Gesamtraten (SUE) sind nicht verwertbar, da bei diesen Endpunkten auch die Folgekomplikationen erfasst werden, die bereits in den oben genannten Endpunkten abgebildet sind.

Bei den Endpunkten Therapieabbruch wegen UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, sowie in den PT<sup>16</sup> Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und verminderter Appetit ergaben sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm.

Bei den Endpunkten Reaktionen an der Stichstelle, Pankreatitis, schwere Hypoglykämien

---

<sup>13</sup> TIA: transitorische ischämische Attacke

<sup>14</sup> MD: Mittelwertdifferenz

<sup>15</sup> SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

<sup>16</sup> PT: bevorzugter Begriff

sowie bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckergrenzwert < 56 und ≤ 70 mg/dl) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### **Ergänzende Endpunkte**

#### *HbA1c*

Zu Studienbeginn wiesen die Patienten in beiden Studienarmen einen HbA1c-Wert im Mittel von 8,7 %. Bis Woche 104 zum Ende der Behandlungsphase konnte der HbA1c-Wert bei Patienten im Semaglutid-Arm um 1,3 % gesenkt werden, wohingegen bei Patienten im Vergleichsarm der Wert um 0,4 % gesenkt wurde. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant (MD -0,9; 95%-KI [-1,0; -0,8]; p<0,001). Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

#### *Körpergewicht*

Zu Studienbeginn wogen die Patienten im Semaglutid-Arm im Mittel 92,2 kg und im Vergleichsarm 91,7 kg. Bis Woche 104 zum Ende der Behandlungsphase reduzierte sich das Körpergewicht im Semaglutid-Arm durchschnittlich um 4,2 kg, während im Vergleichsarm eine Körpergewichtsreduktion um 0,6 kg erreicht wurde. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant (MD -3,7; 95%-KI [-4,1; -3,2]; p<0,001). Auch der Endpunkt „Körpergewicht“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

### **Zu den einzelnen Therapieregimen:**

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 Erkrankung<sup>17</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Semaglutid-Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>17</sup> den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre.

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>17</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>18</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

<sup>17</sup> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der SUSTAIN 6-Studie (siehe Studienprotokoll, 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) 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)

<sup>18</sup> Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

#### Begründung:

Es wurde keine direktvergleichenden Studien vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Semaglutid-Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>17</sup> den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>18</sup>) geeignet gewesen wäre.

In der für eine Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>17</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>18</sup> vorgelegten Studie SUSTAIN 6 (siehe Ausführungen zu patientenübergreifenden Aspekten sowie zur Studie, S. 9 ff) wurden lediglich 1,4 % der Patienten (entspricht 23 Studienteilnehmern) im Interventionsarm mit Semaglutid ohne weitere antidiabetische Medikation behandelt. Zudem ist unklar, inwieweit für diese Patienten, bzw. wie groß der Anteil der Patienten ist, bei denen das Zulassungskriterium „Metformin-Unverträglichkeit, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren“, berücksichtigt wurde. Folglich lassen sich auch aus diesem Grund aus dieser Studie keine aussagekräftigen Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der (antidiabetischen) Monotherapie bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>17</sup> ableiten, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

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 Erkrankung<sup>17</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Begründung:

Bei der Suche nach direkt vergleichenden Studien wurde keine relevante Studie zu Semaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin identifiziert. Bei der Recherche nach Studien für einen indirekten Vergleich zu Semaglutid wurde u.a. die Studie SUSTAIN 2 identifiziert, die die Gabe von Semaglutid gegenüber Sitagliptin, jeweils als Zusatztherapie zu Metformin untersucht. Als Brückenkomparator für die Vergleichstherapie wurde Sitagliptin und Metformin identifiziert, und als potenzielle Studie für den indirekten Vergleich wurde u.a. die Studie HARMONY 3 (Vergleich Glimepirid und Metformin gegenüber Sitagliptin und Metformin) identifiziert. Allerdings wurde auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet, da unter anderem die Anzahl der Patienten, die die Therapie im Sitagliptin-Arm abbrachen, in den Studien sehr verschieden war (ca. 8 % in SUSTAIN 2 versus 29 % in HARMONY 3).

Daher wurden keine Studien vorgelegt, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>17</sup>, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff oder mit Empagliflozin) geeignet gewesen wären.

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>17</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>18</sup>

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientenübergreifenden Aspekten sowie zur Studie, S. 9 ff.

- 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 Erkrankung<sup>17</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine Studien vor, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>17</sup>, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit Metformin) geeignet gewesen wären.

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>17</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>18</sup>

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientenübergreifenden Aspekten sowie zur Studie, S. 9 ff.

- 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 Erkrankung<sup>17</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine Studien vor, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie mit Insulin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>17</sup>, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Optimierung des Humaninsulinregimes) geeignet gewesen wären.

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>17</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>18</sup>

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientenübergreifenden Aspekten sowie zur Studie, S. 9 ff.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid als Monotherapie oder in Kombination zu anderen Antidiabetika zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus



Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und Bewegung wurde die Studie SUSTAIN 6 vorgelegt. In diese Studie wurden ausschließlich Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit einem HbA1c-Wert  $\geq 7,0$  % und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ab einem Alter von 50 Jahren bzw. mit einem hohen Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung ab einem Alter von 60 Jahren eingeschlossen<sup>17</sup>. Bei etwa 83 % aller Patienten in der Studie bestand eine nachgewiesene manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei den übrigen 17 % der Patienten ein Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung<sup>17</sup>. Vor diesem Hintergrund können nur Aussagen für Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung getroffen werden. Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (*Patientengruppen a1, b1, c1 und d1*) liegen keine Studien vor.

Ziel der Studie war der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von Semaglutid gemessen mittels des kombinierten Endpunkts MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall. In der Kategorie Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden. Im Endpunkt MACE zeigte sich ein statistischer signifikanter Vorteil von Semaglutid gegenüber der Vergleichsgruppe, der insbesondere durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist. Im Gegensatz dazu zeigte sich im Endpunkt retinale Photokoagulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle. Auch bei den Endpunkten Therapieabbruch wegen UE, sowie bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm. Bei den anderen Endpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie überwiegt der Vorteil von Semaglutid im Endpunkt MACE inklusive der Ergebnisse bei den nicht tödlichen Schlaganfällen die Ergebnisse zuungunsten von Semaglutid bei der retinalen Photokoagulation und den unerwünschten Ereignissen. Der Zusatznutzen wird in Abwägung der Vor- und Nachteile als gering eingeschätzt.

Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen ist der Zusatznutzen nicht belegt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Nutzenbewertung von Semaglutid für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet liegt nur die Studie SUSTAIN 6 vor, die ausschließlich Diabetes mellitus Typ 2 Patienten ab einem Alter von 50 Jahren und mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung untersucht. Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. So unterschieden sich die HbA1-Werte im Verlauf der Studie zwischen den Behandlungsarmen deutlich. Beispielsweise betrug zu Woche 16 der Unterschied der HbA1c-Werte zwischen dem Interventions- und den Vergleichsarmen ca. 1,2 % und zu Ende der Behandlungsphase nach 104 Wochen lag dieser Unterschied bei etwa 1 %. Der durchschnittliche HbA1c-Wert lag in den Vergleichsarmen durchweg im Bereich von circa 8 % oder höher, während er in den Semaglutid-Armen bei etwa 7,2 % bis 7,5 % lag. Dies legt die Vermutung nahe, dass die in der Studie durchgeführte Therapieintensivierung im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können. Zudem wurde das Therapieziel eines mittleren HbA1c-Werts von 7,0 %, sofern patientenindividuell adäquat, insbesondere im Vergleichsarm nicht erreicht. Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ozempic® mit dem Wirkstoff Semaglutid, der als Monotherapie oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angezeigt ist.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen mit je zwei Subgruppen unterschieden:

- 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 Erkrankung<sup>17</sup>,
  - a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>17</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>18</sup>,
- 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 Erkrankung<sup>17</sup>,
  - b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>17</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>18</sup>,
- 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 Erkrankung<sup>17</sup>,
  - c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>17</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>18</sup>,
- 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 Erkrankung<sup>17</sup>,
  - d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>17</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>18</sup>,

#### Patientengruppe a1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bestimmt.

Für diese Patientengruppe liegen keine Studien vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

#### Patientengruppe a2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bestimmt.

Es liegt keine Studie vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid als Monotherapie bei dieser Patientengruppe geeignet gewesen wäre. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

#### Patientengruppe b1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

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

Für diese Patientengruppe liegen keine Studien vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

#### Patientengruppe b2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin und Empagliflozin, oder
- Metformin und Liraglutid<sup>2</sup>, oder
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist.

Es wurde die randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie SUSTAIN 6 vorgelegt. In dieser Studie wurden Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 sowie mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht. Verglichen wurde die Gabe von Semaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten gemäß den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden, und dementsprechend eine patientenindividuelle optimale glykämische Kontrolle sichergestellt wurde. Daher wird die Studie für diese Patientengruppe für die Nutzenbewertung herangezogen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich im kombinierten kardiovaskulären Endpunkt „MACE“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle, der durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist.

Bei den Endpunkten „retinale Photokoagulation“, „Therapieabbruch wegen UE“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ hingegen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid gegenüber der Kontrolle.

Bei den übrigen Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Vor dem Hintergrund, dass die durchgeführte Therapieintensivierung insbesondere im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können, ist die Studie insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe abgeleitet.

#### Patientengruppe c1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

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

Für diese Patientengruppe liegen keine Studien vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

#### Patientengruppe c2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Humaninsulin und Metformin, oder
- Humaninsulin und Empagliflozin<sup>2</sup>, oder
- Humaninsulin und Liraglutid<sup>2</sup>, oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

Es wurde die randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie SUSTAIN 6 vorgelegt. In dieser Studie wurden Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 sowie mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht. Verglichen wurde die Gabe von Semaglutid

gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten gemäß den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden, und dementsprechend eine patientenindividuelle optimale glykämische Kontrolle sichergestellt wurde. Daher wird die Studie für diese Patientengruppe für die Nutzenbewertung herangezogen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich im kombinierten kardiovaskulären Endpunkt „MACE“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle, der durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist.

Bei den Endpunkten „retinale Photokoagulation“, „Therapieabbruch wegen UE“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ hingegen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid gegenüber der Kontrolle.

Bei den übrigen Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Vor dem Hintergrund, dass die durchgeführte Therapieintensivierung insbesondere im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können, ist die Studie insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe abgeleitet.

#### Patientengruppe d1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

Für diese Patientengruppe liegen keine Studien vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

#### Patientengruppe d2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>2</sup> oder Liraglutid<sup>2</sup>)

Es wurde die randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie SUSTAIN 6 vorgelegt. In dieser Studie wurden Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 sowie mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht. Verglichen wurde die Gabe von Semaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten gemäß den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden, und dementsprechend eine patientenindividuelle optimale glykämische Kontrolle sichergestellt wurde. Daher wird die Studie für diese Patientengruppe für die Nutzenbewertung herangezogen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich im kombinierten kardiovaskulären Endpunkt „MACE“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle, der durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist.

Bei den Endpunkten „retinale Photokoagulation“, „Therapieabbruch wegen UE“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ hingegen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid gegenüber der Kontrolle.

Bei den übrigen Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Vor dem Hintergrund, dass die durchgeführte Therapieintensivierung insbesondere im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können, ist die Studie insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe abgeleitet.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

Bezüglich der Anteile an Patienten mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>17</sup> in den jeweiligen Patientengruppen liegen keine validen Angaben vor. Dies trägt zu einer weiteren Unsicherheit hinsichtlich der Patientenzahlen bei. Daher erfolgt im Beschluss eine Angabe der Patientengruppen ohne separate Darstellungen der Patientenzahlen mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>17</sup>.

## **2.3 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 Ozempic® (Wirkstoff: Semaglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. März 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-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.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2019).

### Behandlungsdauer und Verbrauch

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. Einzeldosen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Semaglutid beträgt die Anfangsdosis 0,25 mg einmal wöchentlich subkutan appliziert. Nach vier Wochen sollte die Dosis auf 0,5 mg einmal wöchentlich erhöht werden. Der Kostendarstellung der Kombinationstherapien wird die Wirkstärke 0,5 -1,0 mg zu Grunde gelegt.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3.000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1.000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 – 3,5 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg, jedoch stellt sich laut Fachinformation mit Glimepirid Dosen über 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen eine Verbesserung der Wirkung ein.

Für Empagliflozin wird eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden daher beide Wirkstärken berücksichtigt.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertipen).

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) als „1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation<sup>19</sup> liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen<sup>20</sup>.

---

<sup>19</sup> Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: April 2018.

<sup>20</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 02.08.2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 13.09.2018].  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 77,0 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a), b), c) und d)				
Semaglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1	52
Patientenpopulation b)				
+ Metformin oder	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
+ Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
oder + Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
+ Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
+ Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
oder + Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation d)				
+ Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
ggf. + Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
oder Glimepirid	kontinuierlich,	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
	1 x täglich			
Patientenpopulation b)				
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation d)				
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u> Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
ggf + Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
ggf + Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ggf + Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulationen a), b), c) und d)					
Semaglutid	0,5 mg -	0,5 mg -	1 x 0,5 mg -	52	52 x 0,5 mg -
	1 mg	1 mg	1 x 1 mg		52 x 1 mg
Patientenpopulationen b), c) und d)					
+ Metformin hydrochlorid	500 mg -	1000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg - -
	1.000 mg	3000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
Patientenpopulationen b) und c)					
+ Glibenclamid oder	1,75 mg -	1,75 mg -	1/2 x 3,5 mg -	365	182,5 x 3,5 mg -
	7 mg / 3,5 mg	10, 5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
+ Glimepirid	1 mg -	1 mg -	1 x 1 mg -	365	365 x 1 mg -
	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
Patientenpopulation d)					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
+Humaninsulin (NPH)	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14.052,5 I.E. -
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.	365	28.105 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Glibenclamid	1,75 mg -	1,75 mg -	1/2 x 3,5 mg -	365	182,5 x 3,5 mg -
	7 mg/ 3,5 mg	10, 5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
Glimepirid	1 mg -	1 mg -	1 x 1 mg -	365	365 x 1 mg -
	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
Patientenpopulation b)					
Metformin	500 mg -	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg - -
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
+ Glibenclamid	1,75 mg -	1,75 mg -	1/2 x 3,5 mg -	365	182,5 x 3,5 mg -
oder	7 mg/ 3,5 mg	10, 5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
+ Glimepirid	1 mg -	1 mg -	1 x 1 mg -	365	365 x 1 mg -
oder	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
+ Empagliflozin	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
oder	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
+ Liraglutid	1,2 mg <sup>21</sup> -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
oder	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg
Patientenpopulation c)					
Humaninsulin (NPH)	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14052,5 I.E. -

<sup>21</sup> Jeder Fertigpen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 – 15 Einzeldosen. Es sind Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigpens erhältlich.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28105 I.E.
+ Metformin oder	500 mg -	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg - -
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
+ Empagliflozin oder	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
+ Liraglutid	1,2 mg <sup>22</sup> -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	0,5 -  1 I.E. pro kg/KG	38,5 -  77 I.E.	1 x 38,5 I.E. -  1 x 77 I.E.	365	14.052,5 I.E. -  28.105 I.E.
Patientenpopulation d)					
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u> <sup>22</sup>					
Humaninsulin (NPH-Insulin) +	0,2 - 0,6 I.E. pro kg/KG	15,4 - 46,2 I.E.	1 x 15,4 -- 1 x 46,2 I.E.	365	5.621 I.E. - 16.863 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 - 0,6 I.E. pro kg/KG	15,4 - 46,2 I.E.	1 x 15,4 -- 1 x 46,2 I.E.	365	5.621 I.E. - 16.863 I.E.
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14.052,5 I.E. -

<sup>22</sup> 40 – 60 % des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1,0 I.E./kg Körpergewicht/Tag; Bezug: 77 kg Körpergewicht („Mikrozensus 2017“); zusätzlich wird schnell wirkendes Insulin (Bolusinsulin) zu den Hauptmalzeiten gegeben.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28.105 I.E.
ggf. + Metformin	500 mg -	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg - -
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
ggf. + Empagliflozin	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
ggf. + Liraglutid	1,2 mg <sup>22</sup> -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid und Glimperid, Humaninsulin und Mischinsulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Im Fall einer konventionellen Insulintherapie wurden die Kosten für Mischinsulin (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Semaglutid 0,5 mg/1mg <sup>23</sup>	12 ED	528,34 €	1,77 €	28,64 €	497,93 €

<sup>23</sup> Am 15.11.2018 Außer Verkehr gemeldet

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
ggf. + Metformin <sup>24</sup> 1.000 mg	180 FTA	18,78 €	1,77 €	0,62 €	16,39 €
ggf. + Glibenclamid <sup>24</sup> 3,5 mg	180 TAB	14,93 €	1,77 €	0,31 €	12,85 €
ggf. + Glimepirid 1 mg <sup>24</sup>	180 TAB	16,87 €	1,77 €	0,47 €	14,63 €
ggf. + Glimepirid 6 mg <sup>24</sup>	180 TAB	82,53 €	1,77 €	5,66 €	75,10 €
ggf. + Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>24, 24</sup>	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	192,34 €	1,77 €	10,04 €	180,53 €
Empagliflozin 25 mg	100 FTA	192,34 €	1,77 €	10,04 €	180,53 €
Glibenclamid <sup>24</sup> 3,5 mg	180 TAB	14,93 €	1,77 €	0,31 €	12,85 €
Glimepirid 1 mg <sup>24</sup>	180 TAB	16,87 €	1,77 €	0,47 €	14,63 €
Glimepirid 6 mg <sup>24</sup>	180 TAB	82,53 €	1,77 €	5,66 €	75,10 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>24</sup>	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>25</sup>	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Metformin <sup>24</sup> 1.000 mg	180 FTA	18,78 €	1,77 €	0,62 €	16,39 €
Mischinsulin <sup>24</sup>	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Liraglutid 18 mg	100 – 150 ED	570,64 €	1,77 €	30,99 €	537,88 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten, I.E. = Internationale Einheiten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

<sup>24</sup> Festbetrag

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung <sup>25</sup>	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetikum))				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	18,50 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	3,90 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Einmalnadeln	16,90 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	18,50 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	3,90 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Einmalnadeln	16,90 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	18,50 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Lanzetten	3,90 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Einmalnadeln	16,90 €	4 – 5 x täglich	1.460 – 1.825

#### Sonstige GKV-Leistungen:

keine

### 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 20. September 2017, eingegangen am 20. September 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. November 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 22. November 2017 statt.

<sup>25</sup> Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. März 2019.

Am 30. Oktober 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Semaglutid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Oktober 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Semaglutid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Januar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. März 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. April 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	21. November 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. März 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. März 2019 3. April 2019 17. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken