



## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaft- licher Erkenntnisse) Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2)**

Vom 15. April 2021

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>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 (Rybelsus/Ozempic) gemäß Fachinformation .....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	10
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	27
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	31
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	32
	2.4 Therapiekosten .....	32
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten .....</b>	<b>41</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>41</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

Der Wirkstoff Semaglutid wurde erstmals am 1. Februar 2018 in den Verkehr gebracht. In seiner Sitzung am 2. Mai 2019 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Semaglutid gemäß § 35a SGB V beschlossen. Mit Beschluss vom 16. April 2020 hat der G-BA auf Antrag seiner Mitglieder eine erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfahrensordnung (VerfO) für den Wirkstoff Semaglutid veranlasst. Die erneute Nutzenbewertung wurde aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus der abgeschlossenen Studie PIONEER 6 veranlasst.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Wirkstoff Semaglutid ist der 1. November 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 29. Oktober 2020 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 2021 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 vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 (Rybelsus/Ozempic) gemäß Fachinformation**

#### **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

### **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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>2</sup>

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</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>2</sup>

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup>

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin *oder*
- Metformin + Liraglutid<sup>4</sup> *oder*
- 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

---

<sup>2</sup> 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, asymptotische 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>3</sup> Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

<sup>4</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).

c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>2</sup>

**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

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup>

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>4</sup> *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid<sup>4</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>2</sup>

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup>

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin<sup>4</sup> *oder* Liraglutid<sup>4</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. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben:

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. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

- 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),
- 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),
- 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; Beschluss vom 16. Mai 2019 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezogen ausschließlich auf die Behandlung erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2): 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),
- 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, Beschluss vom 15. Oktober 2020: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Ertugliflozin/Sitagliptin (Beschluss vom 01. November 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Semaglutid (Beschluss vom 2. Mai 2019: Anhaltspunkt für einen geringen 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; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).
- Empagliflozin/Linagliptin (Beschluss vom 22. November 2019: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Dapagliflozin (Beschluss vom 19. Dezember 2019: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Kombinationstherapie aus Dapagliflozin mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln und nur für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).
- Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 19. Dezember 2019: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen nur für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).
- Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2020: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für 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; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkt- und Diabetesrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>5,6</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>7</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 Beschlüssen im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert.

Für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin liegen positive Studienergebnisse der Studie 1245.28 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 und wurde daher in dieser Patientengruppe als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt.

Darüber hinaus ergab sich auf Basis der Studie EMPA-REG-Outcome ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Empagliflozin daher bei diesen Patientengruppen zusätzlich 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 mindestens 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 mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>3</sup> als zweckmäßig

---

<sup>5</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>6</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>7</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.

anzusehen ist. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER operationalisiert als mindestens eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, Koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz ( $eGFR^8 \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) 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 „b)“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*) ist ggf. in Einzelfällen bei Patienten, bei denen Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist, Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen. Da es sich um eine insgesamt kleine Patientengruppe handelt, wird keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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>4</sup> oder mit Liraglutid<sup>4</sup> indiziert ist. Sofern Metformin, Empagliflozin und Liraglutid 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.

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*) wird die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>4</sup> oder Liraglutid<sup>4</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

---

<sup>8</sup> eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

Lebenssituation des Patienten erfolgen. Im Rahmen einer 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 Vor- noch Nachteile 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.

Bei Insulin glargin handelt es sich um ein Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.

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>2</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>9</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

---

<sup>9</sup> Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>2</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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>2</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup>

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 Erkrankung<sup>2</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### **Patientenübergreifende Aspekte**

Für die erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Semaglutid bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 vorgelegt. Die Studie SUSTAIN 6 lag bereits zur Erstbewertung von Semaglutid vor.

In die Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 wurden Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 und einer manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen eingeschlossen und wiesen unterschiedliche Vorbehandlungen auf. Die Studienmedikation im Interventions- bzw. Vergleichsarm wurde jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gegeben. Aufgrund des Studiendesigns sind in den jeweiligen Gesamtpopulationen Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Vergleichstherapien umfasst. Diese lassen sich nicht in die

verschiedenen Patientenpopulationen gemäß den Vorgaben vom G-BA für die entsprechenden Patientengruppen sowie die jeweils festgelegten Vergleichstherapieoptionen einteilen. Daher kann eine Beurteilung der beiden Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 nur übergreifend über die Patientengruppen b2, c2 und d2 gemeinsam erfolgen.

### **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 Patientinnen und 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 Patientinnen und 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, asymptomatische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA<sup>10</sup>-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen ( $eGFR^8 < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Bei Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten, bei den restlichen 17 % bestand mindestens ein Risikofaktor hierfür<sup>2</sup>. Bezüglich der antidiabetischen Therapie wurden sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 in die Behandlungsarme Semaglutid (subkutan: 0,5 mg oder 1,0 mg) und Placebo (subkutan: 0,5 mg oder 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  $\leq 8,0\%$  zu Studienbeginn um 20 % reduziert werden und sollte während der ersten 12 Wochen nicht erhöht werden. Dies betraf 17 % der Patientinnen und Patienten im Semaglutid- bzw. 19 % im Vergleichsarm. Bei den Patientinnen und 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>11</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

---

<sup>10</sup> NYHA: New York Heart Association

<sup>11</sup> American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2012. Diabetes Care 2012; 35(Suppl 1): S11-S63

Therapieempfehlungen gemäß der ADA<sup>12</sup> und der EASD<sup>13</sup> verwiesen wurde. Falls der HbA1c-Wert nach 3 Monaten immer noch über 7,0 % lag, sollte eine Intensivierung der Therapie erfolgen<sup>14</sup>. Zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren sollte gemäß den Studienunterlagen eine adäquate Therapie 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-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. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten betrug 65 Jahre, ca. 60 % davon waren männlich. Nur etwa 19 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind der Region Europa zuzuordnen. Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA1c-Wert bei 8,7 % und die durchschnittliche Diabetesdauer der Patientinnen und Patienten 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.

### **Studie PIONEER 6**

Die Studie PIONEER 6 ist eine randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie, die multizentrisch in Nord- und Südamerika, Europa, Asien und Afrika durchgeführt wurde. Auch in dieser Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung eingeschlossen. Dies wurde wie folgt definiert. Bei Patientinnen und 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, asymptotische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA<sup>15</sup>-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen (eGFR zw. 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Bei Patientinnen und 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. Insgesamt wiesen 85 % aller Patientinnen und Patienten der Studie PIONEER 6 eine

---

<sup>12</sup> American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2013. Diabetes Care 2013; 36(Suppl 1): S11-S66

<sup>13</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>14</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

<sup>15</sup> NYHA: New York Heart Association

nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung auf und bei den restlichen 15 % bestand mindestens ein Risikofaktor hierfür<sup>2</sup>.

In die Studie PIONEER 6 wurden insgesamt 3183 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder einmal täglich die orale Gabe von Semaglutid oder Placebo, jeweils zusätzlich zu der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie. Die Dosis von Semaglutid betrug dabei in Woche 1 bis 4 täglich 3 mg, in der Woche 5 bis 8 täglich 7 mg und wurde danach auf eine Erhaltungsdosis von 14 mg eingestellt. Dosisanpassungen (Dosisreduktion bzw. Verlängerung der Eskalationsphase bei inakzeptablen UEs; Reeskalation nach Auflösung der UEs) waren in der Studie PIONEER 6 möglich.

Hinsichtlich der antidiabetischen Therapie wurden in die Studie PIONEER 6 sowohl therapie-naive als auch vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen; GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Pramlintid waren jedoch innerhalb von 90 Tagen vor Studienbeginn und während der gesamten Behandlungsdauer nicht erlaubt. Die glykämischen Zielwerte, die in der Studie erreicht werden sollten, sind in *Standards of Medical Care in Diabetes*<sup>16</sup> oder gemäß der lokalen klinischen Praxis spezifiziert. Die Prüfärzte wurden zudem schriftlich über den glykämischen Zielwert HbA1c-Wert von 7,0 % (oder patientenindividuelle Zielwerte unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse) informiert. Die antidiabetische Begleitmedikation konnte nach Ermessen des Arztes, gemäß dem jeweiligen lokalen Therapiestandard und unter Berücksichtigung des lokalen Zulassungsstatus, angepasst oder weitere Antidiabetika hinzugefügt werden. Zur Vermeidung von Hypoglykämien sollte dabei zu Beginn der Studie PIONEER 6 die Insulindosis um ca. 10 % bis 20 % verringert werden.

Zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren sollte gemäß den Studienunterlagen eine adäquate Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren gemäß lokalen Standards nach Einschätzung der Prüfärzte erfolgen und sich an aktuellen Zielwerten (z. B. Blutdruck von 140/90 mmHg) orientieren.

Auch bei der Studie PIONEER 6 war der primäre Endpunkt 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 ausschließlich ereignisgesteuert geplant und endete als 122 Patienten den primären kombinierten Endpunkt MACE erreicht hatten. Die mediane Behandlungsdauer betrug 62 Wochen, die mediane Beobachtungsdauer 70 Wochen.

Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten betrug 66 Jahre und knapp 70 % davon waren männlich. Ca. 17,5 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind der Region Westeuropa zuzuordnen. Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA1c-Wert bei 8,2 % und die durchschnittliche Diabetesdauer der Patientinnen und Patienten betrug etwa 15 Jahre.

In der Studie PIONEER 6 erhielten zu Studienbeginn ca. 61 % der Patientinnen und Patienten eine Insulin-Therapie (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD)). Bei 78 % der Patientinnen und Patienten erfolgte eine Behandlung mit Metformin, bei ca. 32 % mit Sulfonylharnstoff. Der durchschnittliche systolische Blutdruck betrug zu Studienbeginn etwa 136 mmHg und etwa 94 % der Patientinnen und Patienten erhielten Antihypertensiva. Weiterhin bekamen ca. 85 % lipidsenkende und ca. 79 % antithrombotische Medikamente.

---

<sup>16</sup> American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2012. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl 1): S11-S63

## **Eignung der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für die Nutzenbewertung**

Beide Studien weisen in unterschiedlichen Aspekten methodische Limitationen auf, die nachfolgend beschrieben werden:

### *Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier die Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für eine vom ihm definierte Fragestellung zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit Semaglutid zusätzlich zu einer Standardtherapie im Vergleich zu einer Standardtherapie vor. Eine separate Darstellung von Ergebnissen zu allen der unter Punkt „2.1.2 zweckmäßige Vergleichstherapie“ dargestellten Fragestellungen des G-BA wird nicht vorgenommen.

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko stellen eine Teilpopulation der Patienten dar, die vom Anwendungsgebiet von Semaglutid umfasst sind. Der Zusatznutzen ist gemäß der Festlegung des G-BA für alle Patientengruppen gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Auswertungen, die alle Patientengruppen umfassen, legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch nicht vor.

Davon unabhängig sind die Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 auch für den vom pharmazeutischen Unternehmer beabsichtigten Vergleich von Semaglutid gegenüber der Standardtherapie nicht uneingeschränkt geeignet:

Gemäß Studienprotokoll sollten die verblindeten Prüfärzte der beiden Studien die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. In diesem Zusammenhang wurden die Prüfärzte in beiden Studien mehrfach an den unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse glykämischen Zielwert von 7,0 % sowie die geltenden Therapieempfehlungen der ADA und EASD erinnert. Im Studienverlauf der Studie SUSTAIN 6 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 %.

In der Studie PIONEER 6 erhielten ca. 46 % der Patienten im Semaglutid-Arm und ca. 49 % der Patienten im Vergleichsarm eine Anpassung oder Initiierung der Insulintherapie (unabhängig von Dauer und Dosis), wobei ca. 11 % der Patienten im Semaglutid-Arm und ca. 24 % der Patienten im Vergleichsarm eine Anpassung oder Initiierung von Insulintherapie erhielten, die > 21 Tage eingenommen wurde bzw. einer Dosiserhöhung um > 20 % entsprach.

Bezogen auf die Therapieoptimierung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin erhielten in der Studie SUSTAIN 6 ca. 13 % der Patienten im Semaglutid-Arm bzw. ca. 24 % der Patienten im Vergleichsarm eine Anpassung oder Initiierung von anderen Antidiabetika als Insulin während des Studienverlaufs. Auch mit diesen blutzuckersenkenden Therapien wurden im Vergleich mehr Patienten in der Vergleichsgruppe als mit Semaglutid behandelt.

In der Studie PIONEER 6 erfolgte eine Anpassung oder Initiierung der Behandlung mit Metformin und mit Sulfonylharnstoff (jeweils ca. 14-15 % in beiden Studienarmen).

Vor dem Hintergrund, dass die eingeschlossenen Patienten in den beiden Studien ein hohes kardiovaskuläres Risiko bzw. eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen, ist es fraglich, ob die in den Studien durchgeführte antidiabetische Standardtherapie einer nach dem jetzigen aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse empfohlenen Behandlung des Diabetes mellitus entspricht. Gerade bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung wurde durch die Behandlung von Liraglutid bzw. Empagliflozin ein positiver Effekt bei der Vermeidung von Todesfällen nachgewiesen. Gemäß derzeit gültigen Leitlinien<sup>17</sup> und auch in der erst kürzlich veröffentlichten Teilpublikation der Nationalen

---

<sup>17</sup> Cosentino et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal (2019) 00, 1 – 69; doi:10.1093/eurheartj/ehz486

Versorgungsleitlinie zum Typ-2-Diabetes<sup>18</sup> werden die Wirkstoffe Liraglutid und Empagliflozin, die beide insbesondere bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt wurden, ausdrücklich bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung empfohlen. Sowohl in der Studie SUSTAIN 6 als auch in der Studie PIONEER 6 waren jedoch GLP-1-Rezeptoragonisten (wie z. B. Liraglutid) nicht erlaubt bzw. sollten vermieden werden. Insgesamt erhielten lediglich 3 (< 1 %) vs. 8 Patienten (< 1 %) im Studienverlauf der Studie PIONEER 6 und 23 (1,4 %) vs. 16 Patienten (1,0 %) im Studienverlauf der Studie SUSTAIN 6 ein GLP-1 Rezeptoragonist (jeweils im Semaglutid- vs. Kontrollarm). Hinsichtlich der Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren, darunter Empagliflozin, zeigt sich, dass vor Studienbeginn der Studie PIONEER 6 bereits ca. 9-10 % der Patienten SGLT-2-Inhibitoren erhielten und 71 Patienten (4 %) im Semaglutid-Arm bzw. 133 Patienten (8 %) im Vergleichsarm eine Initiierung oder Anpassung einer SGLT-2-Inhibitor-Therapie erhielten. In der Studie SUSTAIN 6, die bereits 2,5 Jahre zuvor (2016) abgeschlossen war, erhielten dahingegen deutlich weniger Patienten SGLT-2-Inhibitoren: zu Studienbeginn ein Patient (0,1 %) im Semaglutid-Arm bzw. 4 Patienten (0,2 %) im Vergleichsarm. Im Studienverlauf erhielten 44 Patienten (2,7 %) im Semaglutid-Arm bzw. 93 Patienten (5,6 %) im Vergleichsarm eine Initiierung einer Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren<sup>19</sup>.

In beiden Studien wurden identische Zielvorgaben und Eskalationsmöglichkeiten der antidiabetischen Begleittherapie vorgegeben, sodass zu erwarten gewesen wäre, dass eine entsprechend vergleichbare Senkung des HbA1c-Werts bzw. mindestens jedoch eine weitgehende Annäherung innerhalb des ersten Studienjahres zwischen der Intervention Semaglutid und der Kontrolle eintritt. Die Senkung des HbA1c-Werts war in beiden Studien jedoch deutlich stärker im Semaglutid-Arm im Vergleich zum Kontrollarm. Insgesamt wiesen die Patientinnen und Patienten zum Behandlungsende einen mittleren HbA1c-Wert von ca. 7,2 % bzw. 7,4 % in den Semaglutid-Armen und 7,9 % bzw. 8,3 % in den Kontrollarmen der Studie PIONEER 6 bzw. SUSTAIN 6 auf. Bei dem vorgegebenen HbA1c-Zielwert in den Studien handelte es sich zwar um einen individuell anzustrebenden Zielwert und demnach ist es möglich, dass für einzelne Patientinnen und Patienten medizinisch begründet ein Zielwert oberhalb von 7,0 % als geeigneter erachtet wurde, jedoch erscheint es fraglich, ob dies dazu führt, dass der mittlere HbA1c-Wert im Kontrollarm deutlich höher war als im Semaglutid-Arm. Zwar wurde in beiden Studien Anpassungen der antidiabetischen Therapie im Kontrollarm durchgeführt, insgesamt ist jedoch unklar, ob im Studienverlauf noch weitere Anpassungen der antidiabetischen Therapie insbesondere auch mit Liraglutid bzw. Empagliflozin im Kontrollarm hätten vorgenommen werden müssen, um die Zielwerte der Patienten zu erreichen.

#### *Begleitbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten*

Darüber hinaus deuten die Daten zum Blutdruck im Studienverlauf darauf hin, dass die Versorgung hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren und der kardiovaskulären Erkrankungen ebenfalls nicht ausreichend und nicht gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll umgesetzt wurde. Zu Studienbeginn beider Studien wiesen etwa 35 - 40 % der Patienten einen systolischen Blutdruck von über 140 mmHg auf. Der Blutdruck konnte im Studienverlauf gesenkt werden (ca. 25 - 30% in den Semaglutid-Armen vs. 30 - 35 % in den Kontrollarmen) und zeigen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Semaglutid, obwohl aufgrund der Studienvorgaben eine vergleichbare Blutdruckeinstellung zwischen den Behandlungsgruppen zu erwarten gewesen wäre.

---

<sup>18</sup> Nationale Versorgungsleitlinie (NVL): Typ-2-Diabetes, Teilpublikation der Langfassung – 2. Auflage, Version 1  
<https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/diabetes-2aufl-vers1.pdf> [veröffentlicht am 25.03.2021]

<sup>19</sup> Siehe auch Nutzenbewertung zu Semaglutid A18-75 vom 30.01.2019.

## Fazit

Insbesondere vor dem Hintergrund der Fortentwicklung der antidiabetischen Therapie und unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinienempfehlungen<sup>17,18</sup>, die bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit einem hohen kardiovaskulären Risiko die Anwendung von Liraglutid bzw. Empagliflozin vorsehen, wäre zu erwarten gewesen, dass die Patienten im Rahmen der durchgeführten Standardtherapie vermehrt mit Liraglutid bzw. Empagliflozin behandelt worden wären. Da diese Wirkstoffe, die auch vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden, nur in sehr geringem Ausmaß eingesetzt wurden, können die Studienergebnisse nicht uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Zwar wurden in beiden Studien Anpassungen der antidiabetischen und auch antihypertensiven Therapie durchgeführt, insgesamt wird jedoch davon ausgegangen, dass im Studienverlauf noch weitere Anpassungen der antidiabetischen Therapie (insbesondere auch mit Liraglutid bzw. Empagliflozin) und der antihypertensiven Therapie im Kontrollarm hätten vorgenommen werden müssen, um die Zielwerte der Patienten zu erreichen.

Trotz der Unsicherheiten werden die Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patienten, der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Gesamtmortalität, insgesamt für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V herangezogen und bewertet, obwohl die Studien bezogen auf die Dauer und Größe mit etwa 2 bzw. 1,5 Jahren medianer Beobachtungsdauer und jeweils ca. 3.200 eingeschlossenen Patienten deutlich kürzer und kleiner sind als z. B. die kardiovaskulären Endpunktstudien EMPA-REG und LEADER.

## Zu den Ergebnissen der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6:

Aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 wurde keine metanalytische Zusammenfassung der jeweiligen Endpunkte vorgenommen<sup>20</sup>.

### **Mortalität und Morbidität**

#### *Gesamtmortalität / kardiovaskuläre Mortalität*

Es liegen in der Studie SUSTAIN 6 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität und des Endpunktes „kardiovaskulärer Tod“ vor.

Insgesamt traten in der Studie PIONEER 6 23 (1,4 %) Todesfälle im Semaglutid- und 45 (2,8 %) Todesfälle im Kontrollarm auf (Gesamtmortalität). Hinsichtlich des Endpunktes „kardiovaskulärer Tod“ wurden 15 (0,9 %) Todesfälle im Semaglutid- und 30 (1,9 %) Todesfälle im Kontrollarm erfasst. Bei beiden Endpunkten war die Anzahl der Todesfälle im Semaglutid-Arm statistisch signifikant geringer als im Kontrollarm.

#### *Kombinierter Endpunkt MACE*

Der kombinierte Endpunkt „Major adverse cardiovascular events (MACE)“ erfasst in beiden Studien die Endpunkte „kardiovaskulärer Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ sowie „nicht tödlicher Schlaganfall“.

In der Studie SUSTAIN 6 zeigt sich für MACE 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.

---

<sup>20</sup> Siehe Erläuterungen in der Dossierbewertung des IQWiG (A20-93), Seite 108f.

Bei der Studie PIONEER 6 ist der kombinierte Endpunkt MACE nicht interpretierbar, da die Effekte von Semaglutid auf die Einzelkomponenten nicht gleichgerichtet sind. Für die Einzelkomponenten ergeben sich folgende Ergebnisse: Hinsichtlich des Endpunktes „kardiovaskulärer Tod“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Semaglutid. Beim Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“ wurden numerisch weniger Schlaganfälle im Semaglutid- im Vergleich zum Kontroll-Arm beobachtet (0,8 % vs. 1,0 %). Hinsichtlich des Endpunktes „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ traten mehr Ereignisse im Semaglutid- im Vergleich zum Kontrollarm auf (2,3 % vs. 1,9 %). Für beide Endpunkte ergeben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### *weitere kardiovaskuläre Morbiditätsendpunkte*

Für die Endpunkte der Gesamtzahl tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte sowie Schlaganfälle, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und TIA<sup>21</sup> liegen in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

#### *Komplikationen bei diabetischer Retinopathie*

Bei den Endpunkten zu Komplikationen bei diabetischer Retinopathie zeigte sich in der Studie SUSTAIN 6 im Endpunkt „retinale Photokoagulation“ ein statistisch signifikanter Nachteil von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm (2,3 % vs. 1,2 %). Bei den weiteren einzelnen Endpunkten „Glaskörperblutung“ und „diabetesbedingte Erblindung“ traten nur wenige Ereignisse auf und es zeigte sich eine Effektrichtung zuungunsten von Semaglutid, die jedoch jeweils statistisch nicht signifikant war.

In der Studie PIONEER 6 erfolgte keine systematische Erfassung des Endpunktes „diabetische Retinopathie“; es liegen somit keine verwertbaren Daten für die Nutzenbewertung vor.

#### *Nierenerkrankung*

In der Studie SUSTAIN 6 ergaben sich hinsichtlich der Endpunkte „Akute Nierenschädigung“, „Nierenversagen“ und „Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Semaglutid-Arm und dem Vergleichsarm.

Beim Endpunkt „Akute Nierenschädigung“ zeigen sich in der Studie PIONEER 6 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Operationalisierungen der Endpunkte „Nierenversagen“ und „Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie“ wurden in der Studie nicht erhoben; es liegen somit keine verwertbaren Daten für die Nutzenbewertung vor.

## **Lebensqualität**

### *SF-36v2*

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.

In der Studie SUSTAIN 6 ergab sich hinsichtlich der Ergebnisse des SF-36 mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite<sup>22</sup> für den körperlichen und den psychischen Summenscore jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

---

<sup>21</sup> TIA: transitorische ischämische Attacke

<sup>22</sup> entspricht einer Verbesserung um folgende Werte: körperlicher Summenscore (PCS): ≥ 9,7 Punkte, psychischer Summenscore (MCS): ≥ 9,6 Punkte.

In der Studie PIONEER 6 wurde der Endpunkt Lebensqualität nicht erhoben; es liegen somit keine verwertbaren Daten für die Nutzenbewertung vor.

## **Nebenwirkungen**

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

In den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 liegen für den Endpunkt SUE in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

### *Therapieabbruch wegen UE*

In den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 brachen im Semaglutid-Arm statistisch signifikant mehr Patienten die Therapie wegen UE im Vergleich zum Placebo-Arm ab (ca. 12-13 % vs. ca. 7 %).

### *Hypoglykämien*

Für die Endpunkte „schwere Hypoglykämien“ sowie „bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckergrenzwert  $\leq 70$  mg/dl)“ zeigten sich in der Studie SUSTAIN 6 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt „symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckergrenzwert  $< 56$  mg/dl)“ liegen diskrepante Angaben zwischen dem aktuellen Dossier und dem Dossier vom 30.10.2018 vor, sodass die Daten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

In der Studie PIONEER 6 ergab sich hinsichtlich des Endpunktes „schwere Hypoglykämien“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen; symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckergrenzwert  $< 56$  bzw.  $\leq 70$  mg/dl) wurden in der Studie nicht erhoben.

### *Pankreatitis*

In den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 liegen für den Endpunkt Pankreatitis in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

### *Weitere spezifische UE*

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC<sup>23</sup>), sowie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und verminderter Appetit (jeweils PT<sup>24</sup>) ergab sich in der Studie SUSTAIN 6 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Semaglutid.

In der Studie PIONEER 6 wurden diese Endpunkte nicht erhoben; es liegen somit keine verwertbaren Daten für die Nutzenbewertung vor.

In der Studie SUSTAIN 6 ergab sich für den Endpunkt „Reaktionen an der Injektionsstelle“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Da in der Studie PIONEER 6 ausschließlich die orale Gabe von Semaglutid untersucht wurde, wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

## **Ergänzende Endpunkte**

### *HbA1c*

Zu Studienbeginn wiesen die Patienten in beiden Studienarmen einen HbA1c-Wert im Mittel von 8,7 % (SUSTAIN 6) bzw. 8,2 % (PIONEER 6) auf. Bis zum Ende der Behandlung konnte der HbA1c-Wert bei Patienten im Semaglutid-Arm um 1,3 % bzw. 1,0 % gesenkt werden,

---

<sup>23</sup> SOC: Systemorganklasse.

<sup>24</sup> PT: bevorzugter Begriff

wohingegen bei Patienten im Vergleichsarm der Wert um 0,4 % bzw. 0,3 % gesenkt wurde. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant. Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht *per se* patientenrelevant.

### *Körpergewicht*

Zu Studienbeginn wogen die Patienten im Mittel ca. 92 kg (SUSTAIN 6) bzw. ca. 91 kg (PIONEER 6). Bis zum Ende der Behandlung reduzierte sich das Körpergewicht in beiden Studien durchschnittlich um 4,2 kg im Semaglutid-Arm, während im Vergleichsarm eine Reduktion um 0,6 kg (SUSTAIN 6) bzw. 0,8 kg (PIONEER 6) erreicht wurde. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant. Auch der Endpunkt „Körpergewicht“ ist ein Surrogatparameter und nicht *per se* patientenrelevant.

### **Gesamtbewertung**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und Bewegung wurde die Studie SUSTAIN 6 und PIONEER 6 vorgelegt. In diesen Studien wurden ausschließlich Diabetes mellitus Typ 2-Patienten 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>2</sup>. Bei etwa 83-85 % aller Patienten in der Studie bestand eine nachgewiesene manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei den übrigen 15-17 % der Patienten ein Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung<sup>2</sup>. Vor diesem Hintergrund können nur Aussagen für Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung getroffen werden, sodass die Studien für die Ableitung eines Zusatznutzens von Semaglutid ausschließlich für die Patientengruppen b2, c2, d2 herangezogen werden kann.

Das Ziel in beiden Studien war der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von Semaglutid gemessen mittels des kombinierten Endpunkts MACE<sup>25</sup>. In der Kategorie Mortalität zeigte sich hinsichtlich der „Gesamtmortalität“ und der „kardiovaskulären Mortalität“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Semaglutid ggü. der Standardtherapie in der Studie PIONEER 6. In der Studie SUSTAIN 6 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich des primären Endpunktes MACE zeigte sich in der Studie SUSTAIN 6 ein statistischer signifikanter Vorteil von Semaglutid gegenüber der Vergleichsgruppe, der insbesondere durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist. In der Studie PIONEER 6 ist der kombinierte Endpunkt MACE nicht interpretierbar, da die Effekte von Semaglutid in den Einzelkomponenten nicht gleichgerichtet sind: Für den Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergibt sich, wie bereits beschrieben, ein statistisch signifikanter Vorteil für Semaglutid. Hinsichtlich des Endpunktes „nicht tödlicher Schlaganfall“ wurden ebenso wie in der Studie SUSTAIN 6 weniger Schlaganfälle unter Semaglutid ggü. dem Vergleichsarm verzeichnet, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Hinsichtlich des Endpunktes „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ traten in der Studie PIONEER 6 numerisch mehr Ereignisse im Semaglutid- im Vergleich zum Kontrollarm auf, wohingegen in der Studie SUSTAIN 6 numerisch mehr Ereignisse im Kontrollarm auftraten; die Ergebnisse sind aber jeweils nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen. Die Lebensqualität wurde nur in der Studie SUSTAIN 6 erhoben und insgesamt kann kein Vor- oder Nachteil durch Semaglutid abgeleitet werden.

In der Studie SUSTAIN 6 wurde hinsichtlich des Endpunktes „retinale Photokoagulation“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle verzeichnet. Endpunkte zu diabetischen Retinopathien wurden in der Studie PIONEER 6 nicht erhoben. In beiden Studien ergibt sich bei den Endpunkten „Abbruch wegen UE“ bzw. bei „Therapieabbruch wegen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm. Spezifische UE wie

---

<sup>25</sup> Kombiniertes Endpunkt MACE besteht aus den Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Schlaganfall“ und „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“.

z. B. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und verminderter Appetit wurden ausschließlich in der Studie SUSTAIN 6 erfasst und zeigen ebenso statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm. Bei den anderen Endpunkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 zeigen sich Vor- und Nachteile von Semaglutid gegenüber der Kontrollgruppe. Die gezeigten Vorteile in der Studie PIONEER 6 hinsichtlich der Gesamtmortalität bzw. kardiovaskulären Mortalität sowie in der Studie SUSTAIN 6 im Endpunkt MACE und den nicht tödlichen Schlaganfällen konnten durch die Ergebnisse der jeweils anderen Studie nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse zuungunsten von Semaglutid bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) zeigen sich in beiden Studien; weitere Nachteile bei der retinalen Photokoagulation und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigen sich nur in der Studie SUSTAIN 6, wobei diese Endpunkte in der Studie PIONEER 6 nicht erhoben wurden. Aufgrund der heterogenen Ergebnisse der beiden Studien, des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität der beobachteten Effekte in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, sowie der deutlichen Nachteile bei den Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund der beschriebenen, relevanten Unsicherheiten der Studien insbesondere bzgl. der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und dem fehlenden Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der jeweiligen Patientengruppe in der Gesamtschau festgestellt, dass der Zusatznutzen von Semaglutid nicht belegt ist.

#### **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>2</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>2</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>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### **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>2</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>3</sup>) geeignet gewesen wäre.

In den für eine Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup> vorgelegten Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 (siehe Ausführungen zu patientenübergreifenden Aspekten sowie zu den Studien, S. 11 ff) betrug der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne antidiabetische Medikation vor Studienbeginn unter 2 %. Zudem ist unklar, inwieweit für diese Patienten, bzw. wie groß der Anteil der Patienten ist, bei denen das Zulassungskriterium „Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation“, berücksichtigt wurde. Folglich lassen sich auch aus diesem Grund aus den Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 keine aussagekräftigen Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der (antidiabetischen) Monotherapie bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</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>2</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Begründung:

Für die Patientenpopulation b) legt der pharmazeutische Unternehmer die direkt vergleichende 2-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, unverblindete Studie PIONEER 2 vor. Diese untersuchte über 52 Wochen die Gabe von Semaglutid ggü. Empagliflozin (jeweils in Kombination mit Metformin) bei 821 Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer mindestens 90-tägigen Vorbehandlung mit  $\geq 1.500$  mg/Tag Metformin der Blutzucker unzureichend kontrolliert war (HbA1c-Wert  $\geq 7,0$  % und  $\leq 10,5$  %). Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz (NYHA<sup>10</sup>-Klasse IV) sowie bei denen innerhalb von 180 Tagen vor dem Studieneinschluss ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall oder eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris oder TIA<sup>21</sup> aufgetreten war und Patientinnen und Patienten, für die zum Screening bereits eine koronare, eine periphere oder eine Karotis-Revaskularisation geplant war. Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko, für die keines dieser Ausschlusskriterien erfüllt war, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Primärer Endpunkt in der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn.

In der Studie PIONEER 2 erfolgte die Gabe von Semaglutid und Empagliflozin nach einem fixen Eskalationsschema bis zur jeweils zugelassenen Höchstdosierung. Die Dosis von Semaglutid wurde im Abstand von 4 Wochen von 3 mg/Tag über 7 mg/Tag auf die zugelassene Höchstdosierung von 14 mg/Tag gesteigert. Die Anfangsdosis von Empagliflozin betrug 10 mg/Tag; diese wurde nach 8 Wochen auf die zugelassene Höchstdosierung von 25 mg/Tag gesteigert, sofern die Patientinnen und Patienten Empagliflozin tolerierten und eine eGFR<sup>8</sup>  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen. Entsprechend der Fachinformationen von Semaglutid und Empagliflozin sind die Höchstdosierungen als Option heranzuziehen, sofern eine weitere Blutzuckersenkung bzw. -kontrolle benötigt wird. Angaben dazu, ob in der Studie PIONEER 2 vor Steigerung auf die Höchstdosierung eine Überprüfung erfolgte, ob eine weitere Verbesserung der glykämischen Kontrolle bzw. eine engere Blutzuckerkontrolle für die Patientinnen und Patienten in der Studie notwendig war, liegen jedoch nicht vor.

Weitere Anpassungen der antidiabetischen Begleitbehandlung waren in der Studie PIONEER 2 bei anhaltenden, inakzeptablen Hyperglykämien im Ermessen des Prüfarztes sowie nach lokalen Leitlinien und Standards erlaubt. Informationen dazu, welche Metformin-Dosierung die Patientinnen und Patienten in der Studie PIONEER 2 erhalten haben bzw. ob

eine Anpassung der Dosierung von  $\geq 1500$  mg/Tag bis hin zur lokal zugelassenen Höchstdosierung, die in Deutschland 3000 mg/Tag beträgt, vorgenommen wurde, liegen nicht vor. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Amylin-Analoga im Interventionsarm bzw. SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm war nicht erlaubt.

In der Studie PIONEER 2 waren die Patientinnen und Patienten im Mittel 58 Jahre alt; die demografischen und klinischen Charakteristika war zwischen den einzelnen Studienarmen weitgehend ausbalanciert. Der mittlere HbA1c-Wert zu Studienbeginn lag in beiden Studienarmen bei 8,1 % und die durchschnittliche Diabetesdauer betrug ca. 7,5 Jahre. Zum Studieneinschluss wiesen 73 % der Patientinnen und Patienten eine Hypertonie, 13 % eine ischämische Herzerkrankung und 7 % weitere kardiovaskuläre Erkrankungen vor.

Während der Studiendauer erhielten etwa 15 % der Patientinnen und Patienten eine zusätzliche antidiabetische Medikation; wobei am häufigsten (ca. 10 %) Sulfonylharnstoffe eingesetzt wurden. Weitere zusätzliche antidiabetische Medikamente wie z. B. Insulin wurden im Studienverlauf nur vereinzelt verabreicht. Insgesamt brachen 18 % Patientinnen und Patienten die Studienmedikation im Semaglutid- und 11 % im Empagliflozin-Arm die Studienmedikation ab.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie PIONEER 2 als niedrig eingestuft. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen (SF-36v2), Abbruch wegen UEs, symptomatische bestätigte Hypoglykämien [PG < 56 mg/dl], Genitalinfektion, Harnwegsinfektion, und weitere spezifische UEs als hoch und für alle weiteren Endpunkte als niedrig eingeschätzt.

Die Studie PIONEER 2 ist insbesondere für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Patientengruppe b1) Kombinationstherapie mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 *ohne* manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>2</sup>, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin in Kombination mit Empagliflozin) geeignet. Da der genaue Anteil der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> nicht bekannt ist, bzw. aus den Daten hervorgeht, dass der Anteil wahrscheinlich gering ist, wird die Studie für die Nutzenbewertung der Patientengruppe b2) nicht herangezogen.

## Zu den Ergebnissen der Studie PIONEER 2:

### **Mortalität und Morbidität**

#### *Gesamtmortalität*

Es trat in der Studie PIONEER 2 nur ein Todesfall im Empagliflozin-Arm auf. Es ergeben sich dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *akutes Koronarsyndrom*

Das akute Koronarsyndrom war in der Studie PIONEER 2 definiert als akuter Myokardinfarkt, stiller Myokardinfarkt oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris, jedoch bleibt für stille Myokardinfarkte und Hospitalisierungen aufgrund von instabiler Angina Pectoris unklar, inwiefern die Ergebnisse durch Zufallsbefunde ohne Symptomatik bzw. den Versorgungskontext beeinflusst werden. Es liegen dabei im Dossier keine Informationen über die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit den einzelnen Ereignissen der Komponente akutes Koronarsyndrom. Vor diesem Hintergrund liegen für den Endpunkt „akutes Koronarsyndrom“ keine verwertbaren Daten vor.

### *zerebrovaskuläres Ereignis*

In der Studie PIONEER 2 umfasst der Endpunkt „zerebrovaskuläres Ereignis“ folgende adjudizierte Ereignisse: ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, Schlaganfall mit ungeklärter Ursache oder TIA<sup>21</sup>. Dabei erlitten nur vier Patientinnen und Patienten im Empagliflozin-Arm ein zerebrovaskuläres Ereignis; der Unterschied ist zwar statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid, jedoch kann aufgrund der geringen Ereigniszahlen kein Vorteil abgeleitet werden.

### *Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, Nierenerkrankung und diabetische Retinopathien*

Bei den Endpunkten „Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz“ und „Nierenerkrankung“ traten nur wenige Ereignisse auf (maximal 2 pro Studienarm). Es ergeben sich dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich des Endpunktes „diabetische Retinopathien“ liegen keine verwertbaren Daten vor, da in der Studie PIONEER 2 keine dezidierte Erhebung von diabetischen Retinopathien erfolgte. Die auf Basis präspezifizierter PTs zu diabetischen Retinopathien und assoziierten Komplikationen eingereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers sind jedoch nicht geeignet sind um den Endpunkt diabetische Retinopathien abzubilden.

## **Lebensqualität**

### *SF-36v2*

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.

In der Studie PIONEER 2 ergaben sich hinsichtlich der Ergebnisse des SF-36 mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite<sup>26</sup> für den körperlichen und den psychischen Summenscore jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Nebenwirkungen**

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Bei 6,8 % der Patientinnen und Patienten im Semaglutid- bzw. 9 % im Empagliflozin-Arm traten SUE auf. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Therapieabbruch wegen UE*

In der Studie PIONEER 2 brachen statistisch signifikant mehr Patientinnen und Patienten die Therapie wegen UE im Semaglutid-Arm im Vergleich zum Empagliflozin-Arm ab (ca. 10,7 % vs. 4,4 %).

### *Hypoglykämien*

Für die Endpunkte „schwere Hypoglykämien“ sowie „bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq$  56 mg/dl)“ zeigten sich in der Studie PIONEER 2 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt „symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker  $<$  70 mg/dl)“ liegen im Dossier keine Daten vor.

---

<sup>26</sup> entspricht einer Verbesserung um folgende Werte: körperlicher Summenscore (PCS):  $\geq$  9,7 Punkte, psychischer Summenscore (MCS):  $\geq$  9,6 Punkte.

Der pharmazeutische Unternehmer reicht diese mit der schriftlichen Stellungnahme ein und darin zeigt sich, dass in beiden Studienarmen 5,4 % der Patientinnen und Patienten eine symptomatische Hypoglykämie (Blutzucker < 70 mg/dl) aufwiesen.

#### *akute Pankreatitis*

In der Studie PIONEER 2 trat in beiden Studienarmen jeweils nur bei einer/m Patientin/Patient eine akute Pankreatitis auf; es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Weitere spezifische UE*

In der Studie PIONEER 2 erlitten mehr Patientinnen und Patienten im Semaglutid-Arm Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC<sup>27</sup>; 40,7 % vs. 14,2 %) und Übelkeit (PT<sup>28</sup>; 19,8 % vs. 2,4 %) im Vergleich zum Empagliflozin-Arm. Das Ergebnis ist statistisch signifikant zuungunsten von Semaglutid.

Hinsichtlich der Genitalinfektionen wurden statistisch signifikant mehr Ereignisse im Empagliflozin-Arm verzeichnet (1,0 % vs. 7,6 %), während Harnwegsinfektionen in beiden Studienarmen ähnlich häufig auftraten (ca. 3 %). Eine diabetische Ketoacidose erlitt nur ein Patient im Empagliflozin-Arm. Für die Endpunkte Harnwegsinfektion und diabetische Ketoacidose ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### **Ergänzende Endpunkte**

#### *HbA1c*

Zu Studienbeginn wiesen die Patienten einen mittleren HbA1c-Wert von 8,1 % auf. Bis zum Studienende nach 52 Wochen konnte der HbA1c-Wert bei Patienten im Semaglutid-Arm um 1,3 % und im Empagliflozin-Arm um 0,9 % gesenkt werden. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht *per se* patientenrelevant.

#### *Körpergewicht*

Zu Studienbeginn wogen die Patienten im Mittel ca. 91,5 kg und bis zum Studienende reduzierte sich das Körpergewicht durchschnittlich um ca. 3,7 kg in beiden Studienarmen. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch der Endpunkt „Körpergewicht“ ist ein Surrogatparameter und nicht *per se* patientenrelevant.

### **Gesamtbewertung (Patientenpopulation b1)**

Für die Patientenpopulation b liegt die direkt vergleichende, unverblindete Studie PIONEER 2 vor, die über 52 Wochen die Gabe von Semaglutid ggü. Empagliflozin (jeweils in Kombination mit Metformin) bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 untersuchte. Da der genaue Anteil der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> nicht bekannt ist, ist die Studie insbesondere für die Patientenpopulation b1) relevant.

Insgesamt traten in der Studie nur wenige Ereignisse bei den Endpunkte Mortalität und Morbidität auf. Es ergibt sich zwar ein statistisch signifikanter Vorteil für Semaglutid beim Endpunkt „zerebrovaskuläres Ereignisse“ (0 vs. 4 Ereignisse), aufgrund der geringen Ereigniszahlen wird jedoch kein Vorteil abgeleitet. Hinsichtlich der Lebensqualität zeigen sich keine Vor- oder Nachteile durch Semaglutid.

---

<sup>27</sup> SOC: Systemorganklasse.

<sup>28</sup> PT: bevorzugter Begriff

In der Studie PIONEER 2 brachen statistisch signifikant mehr Patientinnen und Patienten die Therapie wegen UE im Semaglutid-Arm im Vergleich zum Empagliflozin-Arm ab und es ergaben sich Nachteile unter Semaglutid bei den Endpunkten „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Übelkeit“, wohingegen beim Endpunkt „Genitalinfektionen“ Vorteile unter Semaglutid ggü. Empagliflozin zu verzeichnen sind. Die weiteren Nebenwirkungsendpunkte zeigen keine Vor- oder Nachteile von Semaglutid verglichen mit Empagliflozin.

Insgesamt kann aufgrund der geringen Ereignisrate beim Endpunkt „zerebrovaskuläres Ereignisse“ kein Vorteil für Semaglutid abgeleitet werden. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich statistisch signifikant mehr „Therapieabbrüche wegen UE“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ unter Semaglutid, wohingegen sich ein Vorteil hinsichtlich „Genitalinfektionen“ im Vergleich zu Empagliflozin zeigte. In der Gesamtschau wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Empagliflozin + Metformin in der Patientenpopulation b1) 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 *ohne* manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>2</sup> nicht belegt ist.

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientenübergreifenden Aspekten sowie zu den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6, S. 11 ff.

Für die Patientenpopulation b liegt darüber hinaus die direkt vergleichende, unverblindete Studie PIONEER 2 vor, die über 52 Wochen die Gabe von Semaglutid gegenüber. Empagliflozin (jeweils in Kombination mit Metformin) bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 untersuchte. Da der genaue Anteil der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> nicht bekannt ist, bzw. aus den Daten hervorgeht, dass der Anteil wahrscheinlich gering ist, wird die Studie für die Nutzenbewertung der Patientengruppe b2) nicht herangezogen.

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>2</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>2</sup>, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientenübergreifenden Aspekten sowie zu den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6, S. 11 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>2</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>2</sup>, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientenübergreifenden Aspekten sowie zu den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6, S. 11 ff.

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

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den neuen Wirkstoff Semaglutid (Ozempic/Rybelsus) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen.

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>2</sup>
  - a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</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>2</sup>
  - b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer

Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</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>2</sup>
- c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</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>2</sup>
- d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</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 die Patientenpopulation b liegt die direkt vergleichende, unverblindete Studie PIONEER 2 vor, die über 52 Wochen die Gabe von Semaglutid ggü. Empagliflozin (jeweils in Kombination mit Metformin) bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 untersuchte. Da der genaue Anteil der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> nicht bekannt ist, ist die Studie insbesondere für die Patientenpopulation b1) relevant.

Insgesamt traten in der Studie nur wenige Ereignisse bei den Endpunkte Mortalität und Morbidität auf. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Semaglutid beim Endpunkt zerebrovaskuläres Ereignisse (0 vs. 4 Ereignisse), aufgrund der geringen Ereigniszahlen wird jedoch kein Vorteil abgeleitet. Hinsichtlich der Lebensqualität zeigen sich keine Vor- oder Nachteile durch Semaglutid. Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergaben sich bei dem Endpunkt Abbruch der Therapie wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Übelkeit Nachteile von Semaglutid, wohingegen beim Endpunkt Genitalinfektionen Vorteile von Semaglutid ggü. Empagliflozin zu verzeichnen sind. Für die weiteren Nebenwirkungsendpunkte sowie für den Endpunkt Lebensqualität ergeben sich keine Vor- oder Nachteile von Semaglutid verglichen mit Empagliflozin.

Insgesamt wird daher festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

#### 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>4</sup> oder
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist.

Es wurden die Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 vorgelegt, in welchen die Gabe von Semaglutid gegenüber Placebo (jeweils zur diabetischen Standardtherapie) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> bzw. Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht wurde.

In der Gesamtschau zeigen sich Vor- und Nachteile von Semaglutid gegenüber der Kontrolle. Die Vorteile hinsichtlich der Gesamtmortalität bzw. kardiovaskulären Mortalität (PIONEER 6) sowie im Endpunkt MACE und nicht tödliche Schlaganfälle (SUSTAIN 6) konnten durch die Ergebnisse der jeweils anderen Studie nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse zuungunsten von Semaglutid bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigen sich in beiden Studien; weitere Nachteile bei der retinalen Photokoagulation und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigen sich nur in der Studie SUSTAIN 6, wobei diese in der Studie PIONEER 6 nicht erhoben wurden.

Insbesondere vor dem Hintergrund der Fortentwicklung der antidiabetischen Therapie gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen, wäre zu erwarten gewesen, dass die Patienten im Rahmen der durchgeführten Standardtherapie vermehrt mit Liraglutid bzw. Empagliflozin behandelt worden wären. Zwar wurden in beiden Studien Anpassungen der antidiabetischen und antihypertensiven Therapie durchgeführt, insgesamt wird jedoch davon ausgegangen, dass im Studienverlauf noch weitere Anpassungen der antidiabetischen Therapie und der antihypertensiven Therapie im Kontrollarm hätten vorgenommen werden müssen, um die Zielwerte der Patienten zu erreichen.

Aufgrund der heterogenen Ergebnisse der beiden Studien, des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität der beobachteten Effekte hinsichtlich Mortalität und Morbidität, sowie der deutlichen Nachteile bei den Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund der beschriebenen, Unsicherheiten der Studien insbesondere bzgl. der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und dem fehlenden Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie-in der Gesamtschau festgestellt, dass der Zusatznutzen von Semaglutid nicht belegt ist.

#### 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>4</sup> oder
- Humaninsulin und Liraglutid<sup>4</sup> oder

- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

In der Gesamtschau zeigen sich Vor- und Nachteile von Semaglutid gegenüber der Kontrolle. Die Vorteile hinsichtlich der Gesamtmortalität bzw. kardiovaskulären Mortalität (PIONEER 6) sowie im Endpunkt MACE und nicht tödliche Schlaganfälle (SUSTAIN 6) konnten durch die Ergebnisse der jeweils anderen Studie nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse zuungunsten von Semaglutid bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigen sich in beiden Studien; weitere Nachteile bei der retinalen Photokoagulation und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigen sich nur in der Studie SUSTAIN 6, wobei diese in der Studie PIONEER 6 nicht erhoben wurden.

Insbesondere vor dem Hintergrund der Fortentwicklung der antidiabetischen Therapie gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen, wäre zu erwarten gewesen, dass die Patienten im Rahmen der durchgeführten Standardtherapie vermehrt mit Liraglutid bzw. Empagliflozin behandelt worden wären. Zwar wurden in beiden Studien Anpassungen der antidiabetischen und antihypertensiven Therapie durchgeführt, insgesamt wird jedoch davon ausgegangen, dass im Studienverlauf noch weitere Anpassungen der antidiabetischen Therapie und der antihypertensiven Therapie im Kontrollarm hätten vorgenommen werden müssen, um die Zielwerte der Patienten zu erreichen.

Aufgrund der heterogenen Ergebnisse der beiden Studien, des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität der beobachteten Effekte hinsichtlich Mortalität und Morbidität, sowie der deutlichen Nachteile bei den Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund der beschriebenen, Unsicherheiten der Studien insbesondere bzgl. der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und dem fehlenden Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Gesamtschau festgestellt, dass der Zusatznutzen von Semaglutid nicht belegt ist.

#### 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>4</sup> oder Liraglutid<sup>4</sup>)

In der Gesamtschau zeigen sich Vor- und Nachteile von Semaglutid gegenüber der Kontrolle. Die Vorteile hinsichtlich der Gesamtmortalität bzw. kardiovaskulären Mortalität (PIONEER 6) sowie im Endpunkt MACE und nicht tödliche Schlaganfälle (SUSTAIN 6) konnten durch die Ergebnisse der jeweils anderen Studie nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse zuungunsten von Semaglutid bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigen sich in beiden Studien; weitere Nachteile bei der retinalen Photokoagulation und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigen sich nur in der Studie SUSTAIN 6, wobei diese in der Studie PIONEER 6 nicht erhoben wurden.

Insbesondere vor dem Hintergrund der Fortentwicklung der antidiabetischen Therapie gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen, wäre zu erwarten gewesen, dass die Patienten im Rahmen der durchgeführten Standardtherapie vermehrt mit Liraglutid bzw. Empagliflozin behandelt worden wären. Zwar wurden in beiden Studien Anpassungen der antidiabetischen und antihypertensiven Therapie durchgeführt, insgesamt wird jedoch davon ausgegangen, dass im Studienverlauf noch weitere Anpassungen der antidiabetischen Therapie und der antihypertensiven Therapie im Kontrollarm hätten vorgenommen werden müssen, um die Zielwerte der Patienten zu erreichen.

Aufgrund der heterogenen Ergebnisse der beiden Studien, des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität der beobachteten Effekte hinsichtlich Mortalität und Morbidität, sowie der deutlichen Nachteile bei den Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund der beschriebenen, Unsicherheiten der Studien insbesondere bzgl. der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und dem fehlenden Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Gesamtschau festgestellt, dass der Zusatznutzen von Semaglutid nicht belegt ist.

## **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.

Der G-BA berücksichtigt die Daten des Arbeitspapiers des IQWiG zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 in den entsprechenden Therapie-situationen gemäß der dritten Validierungsstufe ([https://www.iqwig.de/download/GA16-03\\_Routinedaten-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2\\_Arbeitspapier\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA16-03_Routinedaten-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2_Arbeitspapier_V1-1.pdf) [Zugriff 2021-03-25]). Die im Arbeitspapier genannten Zahlen beziehen sich auf das Datenjahr 2013. Aufgrund der zunehmenden Prävalenz in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 könnten im Jahr 2021 insgesamt mehr Patienten in die Zielpopulation fallen.

Die berücksichtigten Patientenzahlen umfassen Patienten mit validierten (d. h. wiederholten) Verordnungen eines Wirkstoffs innerhalb des Betrachtungsjahres. Hiermit sind im 4. Quartal des Betrachtungsjahres alle neu mit Antidiabetika behandelten Patienten sowie diejenigen, die keine zweite Verordnung eines Wirkstoffs innerhalb des Betrachtungsjahres erhalten haben, nicht enthalten. Auch aus diesem Aspekt kann sich eine Unterschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergeben.

Da es an Verlaufsbeobachtungen mangelt, auf deren Basis Rückschlüsse auf die Verordnungsfolgen von Antidiabetika im Krankheitsverlauf der Patienten gezogen werden können, wird bei der Bestimmung der Patientenzahlen der Patientengruppe c) (*Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*) ein Anteil der Patienten der nächstfolgenden Therapiestufe herangezogen. Dies entspricht den Leitlinienempfehlungen in dieser Therapiesituation, dass bei diesen Patienten ebenso eine basalunterstützte orale Therapie (BOT) indiziert sein kann. Grundsätzlich werden hierbei auch Patienten berücksichtigt, die eine Monotherapie mit Basalinsulin oder Monotherapie mit Bolusinsulin erhalten.

Insgesamt werden in der Patientengruppe c) einerseits Patienten mit einer Drei- oder Mehrfachkombination von Antidiabetika (außer Insulin) berücksichtigt, und andererseits auch diejenigen Patienten, die eine BOT, eine Monotherapie mit Basalinsulin und eine Monotherapie mit Bolusinsulin erhalten.

Bei der Bestimmung der Patientenzahlen der Patientengruppe d) (*Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen Antidiabetikum)*) werden einerseits Zweifachkombinationen aus Insulin und einem weiteren Antidiabetikum (hier: Metformin, Sulfonylharnstoff, ein anderes Antidiabetikum) berücksichtigt. Bei diesen Zweifachkombinationen sind alle möglichen Arten der Insulintherapie (Basal-, Bolus-, CT, ICT, sonstige Insulinkombinationen) umfasst. Andererseits werden in dieser Patientengruppe auch diejenigen Patienten berücksichtigt, die eine Monotherapie mit Insulin im Rahmen einer CT,

einer ICT sowie sonstige Insulinkombinationen erhalten (außer Monotherapie mit Basalinsulin, Monotherapie mit Bolusinsulin). Da Patienten, die im Rahmen einer BOT eine Zweifachkombination aus Basalinsulin und einem weiteren Antidiabetikum auch in der Patientengruppe c) umfasst sind, kann eine mögliche Überschätzung der Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

### **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 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](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.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2021).

#### 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 (Injektionslösung) 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. Die orale Darreichungsform von Semaglutid ist mit Lauer-Stand 15. März 2021 nicht auf dem Markt und wird deshalb für die Kostenberechnung nicht herangezogen.

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 Glimpirid 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 Glimpirid 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 (Fertigpen).

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>29</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>30</sup>.

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

<sup>29</sup> Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: April 2018.

<sup>30</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)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
+ 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, 1 x täglich	365	1	365
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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
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
<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 - 1 mg	0,5 mg - 1 mg	1 x 0,5 mg - 1 x 1 mg	52	52 x 0,5 mg - 52 x 1 mg
Patientenpopulationen b), c) und d)					
+ Metformin	500 mg - 1.000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1.000 mg - 3 x 1.000 mg	365	365 x 1.000 mg - 1095 x 1.000 mg
Patientenpopulationen b) und c)					
+ Glibenclamid oder	1,75 mg - 7 mg / 3,5 mg	1,75 mg - 10,5 mg	0,5 x 3,5 mg - 3 x 3,5 mg	365	182,5 x 3,5 mg - 1095 x 3,5 mg
+ Glimepirid	1 mg - 6 mg	1 mg - 6 mg	1 x 1 mg - 1 x 6 mg	365	365 x 1 mg - 365 x 6 mg
Patientenpopulation d)					
+Humaninsulin (NPH)	0,5 - 1 I.E. pro kg/KG	38,5 - 77 I.E.	1 x 38,5 I.E. - 1 x 77 I.E.	365 365	14.052,5 I.E. - 28.105 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Glibenclamid	1,75 mg - 7 mg/ 3,5 mg	1,75 mg - 10,5 mg	0,5 x 3,5 mg - 3 x 3,5 mg	365	182,5 x 3,5 mg - 1095 x 3,5 mg
Glimepirid	1 mg - 6 mg	1 mg - 6 mg	1 x 1 mg - 1 x 6 mg	365	365 x 1 mg - 365 x 6 mg
Patientenpopulation b)					
Metformin	500 mg -	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
+ Glibenclamid oder	1,75 mg - 7 mg/ 3,5 mg	1,75 mg - 10, 5 mg	0,5 x 3,5 mg - 3 x 3,5 mg	365	182,5 x 3,5 mg - 1095 x 3,5 mg
+ Glimepirid oder	1 mg - 6 mg	1 mg - 6 mg	1 x 1 mg - 1 x 6 mg	365	365 x 1 mg - 365 x 6 mg
+ Empagliflozin oder	10 mg - 25 mg	10 mg - 25 mg	1 x 10 mg - 1 x 25 mg	365	365 x 10 mg - 365 x 25 mg
+ Liraglutid	1,2 mg <sup>31</sup> - 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg	365	365 x 1,2 mg - 365 x 1,8 mg
Patientenpopulation c)					
Humaninsulin (NPH)	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	14052,5 I.E. - 28105 I.E.
+ Metformin oder	500 mg - 1.000 mg	1.000 mg - 3.000 mg	1 x 1.000 mg - 3 x 1.000 mg	365	365 x 1.000 mg - 1095 x 1.000 mg
+ Empagliflozin oder	10 mg - 25 mg	10 mg - 25 mg	1 x 10 mg - 1 x 25 mg	365	365 x 10 mg - 365 x 25 mg
+ Liraglutid	1,2 mg <sup>22</sup> - 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg	365	365 x 1,2 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)					

<sup>31</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
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u> <sup>32</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 - 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.
ggf. + Metformin	500 mg - 1.000 mg	1.000 mg - 3.000 mg	1 x 1.000 mg - 3 x 1.000 mg	365	365 x 1.000 mg - 1095 x 1.000 mg
ggf. + Empagliflozin	10 mg - 25 mg	10 mg - 25 mg	1 x 10 mg - 1 x 25 mg	365	365 x 10 mg - 365 x 25 mg
ggf. + Liraglutid	1,2 mg <sup>22</sup> - 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg	365	365 x 1,2 mg - 365 x 1,8 mg

#### Kosten:

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

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden

<sup>32</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.

dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Semaglutid 0,5 mg/1mg	12 ED	290,32 €	1,77 €	15,46 €	273,09 €
ggf. + Metformin <sup>33</sup> 1.000 mg	180 FTA	18,84 €	1,77 €	0,62 €	16,45 €
ggf. + Glibenclamid <sup>33</sup> 3,5 mg	180 TAB	14,99 €	1,77 €	0,31 €	12,91 €
ggf. + Glimepirid 1 mg <sup>33</sup>	180 TAB	16,93 €	1,77 €	0,47 €	14,69 €
ggf. + Glimepirid 6 mg <sup>33</sup>	180 TAB	82,59 €	1,77 €	5,66 €	75,16 €
ggf. + Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>33</sup>	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	192,40 €	1,77 €	10,04 €	180,59 €
Empagliflozin 25 mg	100 FTA	192,40 €	1,77 €	10,04 €	180,59 €
Glibenclamid <sup>33</sup> 3,5 mg	180 TAB	14,99 €	1,77 €	0,31 €	12,91 €
Glimepirid 1 mg <sup>33</sup>	180 TAB	16,93 €	1,77 €	0,47 €	14,69 €
Glimepirid 6 mg <sup>33</sup>	180 TAB	82,59 €	1,77 €	5,66 €	75,16 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>33</sup>	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>33</sup>	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €
Metformin <sup>33</sup> 1.000 mg	180 FTA	18,84 €	1,77 €	0,62 €	16,45 €
Mischinsulin <sup>33</sup>	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €
Liraglutid 18 mg	100 – 150 ED	570,70 €	1,77 €	30,99 €	537,94 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten, I.E. = Internationale Einheiten; TAB = Tabletten					

<sup>33</sup> Festbetrag

**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 Fachinformation 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung <sup>34</sup>	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne oralem Antidiabetikum))				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzucker-teststreifen	18,50 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	4,10 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Einmal-nadeln	22,80 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzucker-teststreifen	18,50 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	4,10 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Einmal-nadeln	22,80 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzucker-teststreifen	18,50 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Lanzetten	4,10 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Einmal-nadeln	22,80 €	4 – 5 x täglich	1.460 – 1.825
Liraglutid	Einmal-nadeln	22,80 €	1 x täglich	365

<sup>34</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 2021.

### 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. Oktober 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO Nummer 6 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Semaglutid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. November 2020 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 28. Januar 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 9. März 2021 statt.

Mit Schreiben vom 10. März 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. März 2021 übermittelt.

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 7. April 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. April 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2021 10. März 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	17. März 2021 31. März 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. April 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken