



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Semaglutid

Vom 15. April 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	42
4.	Verfahrensablauf	42
5.	Beschluss	44
6.	Anhang	70
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	70
B.	Bewertungsverfahren.....	88
1.	Bewertungsgrundlagen.....	88
2.	Bewertungsentscheidung	88
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	88
2.2	Nutzenbewertung	88
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	88
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	88
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	88
2.2.4	Therapiekosten.....	88
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	89
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	90
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	95
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	96
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	96
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	98
5.1	Stellungnahme Novo Nordisk Pharma GmbH.....	98
5.2	Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	231

5.3	Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	239
5.4	Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutschen Gesellschaft für Atheroskleroseforschung (DGAF), Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), Retinologischen Gesellschaft (RG), Berufsverbands der Augenärzte (BVA), Forscherguppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München, Bundesverbands der Niedergelassenen Diabetologen	248
5.5	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	292
5.6	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH.....	303
D.	Anlagen	329
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	329
2.	Anhang zur Stellungnahme Novo Nordisk Pharma GmbH.....	345
3.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	362

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Methoden¹ 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

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

a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

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 Erkrankung²

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 Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin *oder*
- Metformin + Liraglutid⁴ *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

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

³ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

⁴ 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 Erkrankung²

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 Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin⁴ *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid⁴ *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 Erkrankung²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin⁴ *oder* Liraglutid⁴)

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, Insulinanaloge) 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 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 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 Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{5,6}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁷.

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

Für Empagliflozin 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 Risikofaktoren³ als zweckmäßig

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ 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 Verschlusserkrankung bzw. Revaskularisation, Koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz ($\text{eGFR}^8 \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 Empagliflozin⁴ oder mit Liraglutid⁴ 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 Empagliflozin⁴ oder Liraglutid⁴) 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

⁸ 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 Erkrankung²

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren⁹

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

⁹ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung²

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

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 Erkrankung²

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

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 Erkrankung²

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

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 manifesten kardiovaskulären Erkrankung² 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 (NYHA¹⁰-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen ($\text{eGFR}^8 < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). 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 hierfür². 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*¹¹ 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

¹⁰ NYHA: New York Heart Association

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

individuellen Patientenbedürfnisse) spezifiziert war, bzw. in dem auf die Therapieempfehlungen gemäß der ADA¹² und der EASD¹³ verwiesen wurde. Falls der HbA1c-Wert nach 3 Monaten immer noch über 7,0 % lag, sollte eine Intensivierung der Therapie erfolgen¹⁴. 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, asymptomatische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA¹⁵-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen (eGFR zw. 30-59 ml/min/1,73 m²). 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

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

¹³ 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

¹⁴ 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

¹⁵ NYHA: New York Heart Association

nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung auf und bei den restlichen 15 % bestand mindestens ein Risikofaktor hierfür².

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*¹⁶ oder gemäß der lokalen klinischen Praxis spezifiziert. Die Prüfarzte wurden zudem schriftlich über den glykämischen Zielwert HbA1c-Wert von 7,0 % (oder patienten-individuelle 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 Prüfarzte 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.

¹⁶ 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 Prüfarzte der beiden Studien die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. In diesem Zusammenhang wurden die Prüfarzte 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 Leitlinien¹⁷ und auch in der erst kürzlich veröffentlichten Teilpublikation der Nationalen

¹⁷ 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-Diabetes¹⁸ 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-Inhibitoren¹⁹.

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.

¹⁸ 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]

¹⁹ 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^{17,18}, 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 vorgenommen²⁰.

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.

²⁰ 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 TIA²¹ 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 05.11.2020¹) 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 Skalenspannweite²² für den körperlichen und den psychischen Summenscore jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

²¹ TIA: transitorische ischämische Attacke

²² entspricht einer Verbesserung um folgende Werte: körperlicher Summenscore (PCS): $\geq 9,7$ Punkte, psychischer Summenscore (MCS): $\geq 9,6$ 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 ≤ 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. ≤ 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 (SOC²³), sowie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und verminderter Appetit (jeweils PT²⁴) 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,

²³ SOC: Systemorganklasse.

²⁴ 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 eingeschlossen². 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 Erkrankung². 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 MACE²⁵. 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

²⁵ 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 Erkrankung²

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 Erkrankung² 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 Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

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 Erkrankung² 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 Risikofaktoren³) geeignet gewesen wäre.

In den für eine Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³ vorgelegten Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 (siehe Ausführungen zu patientenübergreifenden Aspekten sowie zu den Studien, S. 12 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 Erkrankung² 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 Erkrankung²

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 ≥ 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 (NYHA¹⁰-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 TIA²¹ 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 eGFR⁸ ≥ 60 ml/min/1,73 m² 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 ≥ 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 Erkrankung², 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 Erkrankung² 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 TIA²¹. 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 Unternehmens 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 Skalenspannweite²⁶ 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 ≤ 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.

²⁶ 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 (SOC²⁷; 40,7 % vs. 14,2 %) und Übelkeit (PT²⁸; 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 Erkrankung² 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.

²⁷ SOC: Systemorganklasse.

²⁸ 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 Erkrankung² nicht belegt ist.

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientenübergreifenden Aspekten sowie zu den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6, S. 12 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 Erkrankung² 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 Erkrankung²

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 Arzneimitteln (außer Insulin) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne hohes kardiovaskuläres Risiko², wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientenübergreifenden Aspekten sowie zu den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6, S. 12 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 Erkrankung²

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 Risiko², wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientenübergreifenden Aspekten sowie zu den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6, S. 12 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 Erkrankung²
 - a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³
- 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 Erkrankung²
 - b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

- 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 Erkrankung²
 - c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³
- 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 Erkrankung²
 - d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

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 Erkrankung² 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 zerebrovaskuläre 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 Liraglutid⁴ 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 Erkrankung² 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 Empagliflozin⁴ oder
- Humaninsulin und Liraglutid⁴ 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 Empagliflozin⁴ oder Liraglutid⁴)

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 [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

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

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

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der

Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (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 Fachinformation²⁹ 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“ angenommen³⁰.

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

Behandlungsdauer:

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

²⁹ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: April 2018.

³⁰ 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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
+ 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 kontinuierlich, 1 x täglich	365 365	1 1	365 365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Metformin	kontinuierlich,	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
	2 - 3 x täglich			
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	1,75 mg -	1,75 mg -	0,5 x 3,5 mg -	365	182,5 x 3,5 mg -
oder	7 mg/ 3,5 mg	10, 5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
+ Glimepirid	1 mg -	1 mg -	1 x 1 mg -	365	365 x 1 mg -
oder	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
+ Empagliflozin	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
oder	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
+ Liraglutid	1,2 mg ³¹ -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg
Patientenpopulation c)					
Humaninsulin (NPH)	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14052,5 I.E. -
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28105 I.E.
+ Metformin	500 mg -	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg -
oder	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
+ Empagliflozin	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
oder	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
+ Liraglutid	1,2 mg ²² -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>					
Mischinsulin	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14.052,5 I.E. -
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28.105 I.E.
Patientenpopulation d)					

³¹ 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> ³²					
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 ²² - 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

³² 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Semaglutid 0,5 mg/1mg	12 ED	290,32 €	1,77 €	15,46 €	273,09 €
ggf. + Metformin ³³ 1.000 mg	180 FTA	18,84 €	1,77 €	0,62 €	16,45 €
ggf. + Glibenclamid ³³ 3,5 mg	180 TAB	14,99 €	1,77 €	0,31 €	12,91 €
ggf. + Glimepirid 1 mg ³³	180 TAB	16,93 €	1,77 €	0,47 €	14,69 €
ggf. + Glimepirid 6 mg ³³	180 TAB	82,59 €	1,77 €	5,66 €	75,16 €
ggf. + Humaninsulin (NPH-Insulin) ³³	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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 ³³ 3,5 mg	180 TAB	14,99 €	1,77 €	0,31 €	12,91 €
Glimepirid 1 mg ³³	180 TAB	16,93 €	1,77 €	0,47 €	14,69 €
Glimepirid 6 mg ³³	180 TAB	82,59 €	1,77 €	5,66 €	75,16 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ³³	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) ³³	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €
Metformin ³³ 1.000 mg	180 FTA	18,84 €	1,77 €	0,62 €	16,45 €
Mischinsulin ³³	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 €

³³ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten, I.E. = Internationale Einheiten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021

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 ³⁴	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

³⁴ 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.

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

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

5. Beschluss



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

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

Vom 15. April 2021

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

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

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

Semaglutid

Beschluss vom: 15. April 2021

In Kraft getreten am: 15. April 2021

BAnz AT 02.06.2021 B5

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

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

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

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

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

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.04.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

² Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

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

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

c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist
 - a1) bei Patienten ohne manifester kardiovaskulärer Erkrankung² *und*
 - a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³ *und*
- c1) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren - bei Patienten ohne manifester kardiovaskulärer Erkrankung² *und*
- d1) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren - bei Patienten ohne manifester kardiovaskulärer Erkrankung²

Es liegen jeweils keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
- b1) bei Patienten ohne manifester kardiovaskulärer Erkrankung²

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Mortalität und Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Endpunkt	Intervention Semaglutid + Metformin		Kontrolle Empagliflozin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
körperlicher Summenscore (PCS) ^c	386	27 (7,0)	382	33 (8,6)	0,81 [0,50; 1,32]; 0,530
psychischer Summenscore (MCS) ^c	386	39 (10,1)	382	44 (11,5)	0,88 [0,58; 1,32]; 0,544
körperliche Funktions- fähigkeit ^c	386	59 (15,3)	383	58 (15,1)	1,01 [0,72; 1,41]
körperliche Rollenfunktion	386	56 (14,5)	382	83 (21,7)	0,67 [0,49; 0,91]
körperlicher Schmerz ^c	386	99 (25,6)	383	108 (28,2)	0,91 [0,72; 1,15]
allgemeine Gesundheits- wahr- nehmung ^c	386	111 (28,8)	383	89 (23,2)	1,24 [0,97; 1,57]
Vitalität ^c	386	78 (20,2)	383	77 (20,1)	1,01 [0,76; 1,33]
soziale Funktions- fähigkeit ^c	386	58 (15,0)	383	55 (14,4)	1,05 [0,74; 1,47]
emotionale Rollen- funktion ^c	386	85 (22,0)	382	83 (21,7)	1,01 [0,78; 1,32]
psychisches Wohlbefinden ^c	386	51 (13,2)	383	59 (15,4)	0,86 [0,61; 1,21]
a) Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al, 1994). b) In der Studie PIONEER 2 wurde die Akutversion des Fragebogens mit einer Recallzeit von 1 Woche eingesetzt. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention. c) Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ermittelt anhand der empirischen Minima und Maxima aus einer Normstichprobe von 2009, siehe Angaben in Table 7.1 des Manuals des SF-36 (Maruish, 2011); dies entspricht einer Verbesserung um folgende Werte: PCS: $\geq 9,7$ Punkte, MCS: $\geq 9,6$ Punkte, körperliche Funktionsfähigkeit: $\geq 5,8$ Punkte, körperliche Rollenfunktion: $\geq 5,3$ Punkte, körperlicher Schmerz: $\geq 5,9$ Punkte, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: $\geq 6,6$ Punkte, Vitalität: $\geq 6,5$ Punkte, soziale Funktionsfähigkeit: $\geq 5,9$ Punkte, emotionale Rollenfunktion: $\geq 6,9$ Punkte, psychisches Wohlbefinden: $\geq 7,4$ Punkte. Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PCS: Physical Component Score; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF 36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMD: standardisierte MD					

Nebenwirkungen

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

Endpunkt	Intervention Semaglutid + Metformin		Kontrolle Empagliflozin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert AD

a) Für den Endpunkt "symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 70 mg/dl)" liegen im Dossier keine Daten vor. Der pharmazeutische Unternehmer reicht diese mit der schriftlichen Stellungnahme ein: in beiden Studienarmen wiesen 5,4 % der Patientinnen und Patienten eine symptomatische Hypoglykämie (Blutzucker < 70 mg/dl) auf.

b) Es liegen ausschließlich Angaben zu Ereignissen vor, die innerhalb der Behandlungsphase erhoben wurden. Ereignisse nach Abbruch der Studienmedikation wurden nicht erfasst.

c) Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.

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

e) adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. 3-fache Erhöhung der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. charakteristische Anzeichen einer akuten Pankreatitis mittels bildgebender Verfahren.

f) Post-hoc-Analyse zu mykotischen Infektionen auf Basis einer vom pU anhand der FDA-Zulassung von Empagliflozin zusammengestellten PT / LLT-Sammlung (Details siehe Tabelle 12 der Nutzenbewertung) .

g) Berechnung des IQWiG aus separaten Angaben nach Geschlecht.

Abkürzungen:
AD: Absolute Differenz; FDA: Food and Drug Administration; KI: Konfidenzintervall; LLT: Lowest Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis

Ergänzend dargestellte Endpunkte

Endpunkt	Intervention Semaglutid + Metformin			Kontrolle Empagliflozin + Metformin			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 52 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 52 MW (SE) ^b	MD [95 %-KI] p-Wert ^b

HbA1c [%]	411	8,14 (0,9)	-1,30 (0,0)	410	8,14 (0,9)	-0,89 (0,0)	-0,40 [-0,54; -0,27]; < 0,001
Gewicht [kg]	411	91,93 (20,5)	-3,79 (0,3)	410	91,30 (20,1)	-3,62 (0,3)	-0,18 [-0,88; 0,53]; 0,623

a) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Zeitpunkten nach Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b) MW und SE (Änderung zu Woche 52 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): ANCOVA mit Region und dem entsprechenden Wert zu Studienbeginn als Variablen. Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation.

Abkürzungen:

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

- b2) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren - bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³ *und*
- c2) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren - bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³ *und*
- d2) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren - bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³

Studie SUSTAIN 6 und PIONEER 6 bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Mortalität und Morbidität

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

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

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

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a AD
a) HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell - PIONEER 6: stratifiziert nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings - SUSTAIN 6 (für die Endpunkte Gesamtmortalität, MACE, kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich), Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich), Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz): stratifiziert nach den 9 möglichen Kombinationen der 3 Faktoren kardiovaskuläre Erkrankung (ja / Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankung), Insulinbehandlung (keine / Basalinsulin / Mischinsulin) und Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit GFR < 30 mL/min/1,73 m² per MDRD (ja / nein) - SUSTAIN 6 (für die übrigen Endpunkte): unstratifiziert b) Die Effekte von Semaglutid auf die einzelnen Komponenten sind nicht gleichgerichtet (HR [95 %-KI]): Kardiovaskulärer Tod: 0,49 [0,27; 0,92]; Nicht tödlicher Myokardinfarkt: 1,18 [0,73; 1,90]; Nicht tödlicher Schlaganfall: 0,74 [0,35; 1,57]. c) Berücksichtigt wurde das 1. Ereignis in diesem Endpunkt unabhängig davon, ob es auch das 1. Ereignis im kombinierten Endpunkt MACE war. d) In die Analyse gingen auch 6 Patientinnen und Patienten im Semaglutid-Arm und 1 Patient bzw. Patientin im Placeboarm mit stummem Myokardinfarkt ein. e) Berechnung des IQWiG. f) Berechnung des IQWiG des p-Werts basierend auf HR und 95 %-KI. g) keine Auswertung dieser Operationalisierung. h) Betrachtet werden folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Akute Nierenschädigung (PT, SUEs)“. i) operationalisiert als andauernde Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration und Kreatinin-Clearance ≤ 45 ml/min/1,73 m² berechnet als MDRD. Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; vs.: versus.					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
psychischer Summen-score (MCS) ^d	1466	233 (15,9)	1443	215 (14,9)	1,07 [0,90; 1,26]; 0,533
körperliche Funktionsfähigkeit ^d	1467	370 (25,2)	1443	344 (23,8)	1,06 [0,93; 1,20]
körperliche Rollenfunktion ^d	1467	370 (25,2)	1443	334 (23,1)	1,09 [0,96; 1,24]
körperlicher Schmerz ^d	1467	426 (29,0)	1443	386 (26,7)	1,09 [0,97; 1,22]
allgemeine Gesundheitswahrnehmung ^d	1467	435 (29,7)	1443	365 (25,3)	1,17 [1,04; 1,32]
Vitalität ^d	1467	302 (20,6)	1443	256 (17,7)	1,16 [1,00; 1,35]
soziale Funktionsfähigkeit ^d	1467	280 (19,1)	1443	264 (18,3)	1,04 [0,90; 1,21]
emotionale Rollenfunktion ^d	1466	389 (26,5)	1443	379 (26,3)	1,01 [0,89; 1,14]
psychisches Wohlbefinden ^d	1467	337 (23,0)	1443	260 (18,0)	1,27 [1,10; 1,47]
a) Zum Auswertungszeitpunkt Woche 104 liegen für 89 % bzw. 88 % der randomisierten Patientinnen und Patienten Erhebungen vor. b) Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al, 1994). c) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention. In der Studie SUSTAIN 6 wurde die Standardversion des Fragebogens mit einer Recallzeit von 4 Wochen eingesetzt. d) Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ermittelt anhand der empirischen Minima und Maxima aus einer Normstichprobe von 2009, siehe Angaben in Table 7.1 des Manuals des SF-36 (Maruish, 2011); dies entspricht einer Verbesserung um folgende Werte: PCS: $\geq 9,4$ Punkte, MCS: $\geq 9,6$ Punkte, körperliche Funktionsfähigkeit: $\geq 5,7$ Punkte, körperliche Rollenfunktion: $\geq 5,4$ Punkte, körperlicher Schmerz: $\geq 6,1$ Punkte, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: $\geq 7,1$ Punkte, Vitalität: $\geq 7,1$ Punkte, soziale Funktionsfähigkeit: $\geq 6,0$ Punkte, emotionale Rollenfunktion: $\geq 6,3$ Punkte, psychisches Wohlbefinden: $\geq 7,9$ Punkte. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; vs.: versus.					

Nebenwirkungen

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

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

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

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a

standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Ergänzend dargestellte Endpunkte

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC			Kontrolle Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Analysezeitpunkt ^b MW (SE) ^c	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Analysezeitpunkt ^b MW (SE) ^c	MD [95 %-KI] p-Wert ^b

HbA1c [%]

PIONEER 6	k. A. ^d	8,2 (1,6)	-1,0 (0,0)	k. A. ^d	8,2 (1,6)	-0,3 (0,0)	-0,7 [-0,7; -0,6]; < 0,001
SUSTAIN 6	k. A. ^d	8,7 (1,5) ^e	-1,3 (0,0)	k. A. ^d	8,7 (1,5) ^e	-0,4 (0,0)	-0,9 [-1,0; -0,8]; < 0,001

Gewicht [kg]

PIONEER 6	k. A. ^f	91,0 (21,4)	-4,2 (0,1)	k. A. ^f	90,8 (21,0)	-0,8 (0,1)	-3,4 [-3,8; -3,0]; < 0,001
SUSTAIN 6	k. A. ^f	92,3 (20,7) ^e	-4,2 (0,2)	k. A. ^f	91,9 (20,5) ^e	-0,6 (0,2)	-3,7 [-4,1; -3,2]; < 0,001

a) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b) PIONEER 6: Behandlungsende; SUSTAIN 6: Woche 104
c) MW und SE (Änderung zum Analysezeitpunkt pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich); ANCOVA mit dem/den zur jeweiligen Studie gehörenden Stratifizierungsfaktor(en) und dem Wert zu Studienbeginn als Variablen
d) Es liegen Angaben dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten Werte zu Studienbeginn bzw. zum Analysezeitpunkt vorlagen, nicht jedoch dazu, wie viele in die Auswertung einfließen. In der Studie PIONEER 6 lagen zum Analysezeitpunkt für 95 % und 94 % der Patientinnen und Patienten im Semaglutid- bzw. Placeboarm Erhebungen vor, in der Studie SUSTAIN 6 waren es 90 % und 88 %.
e) Diskrepante Angaben zwischen dem aktuellen Dossier und dem Dossier vom 30.10.2018. Dargestellt sind die Angaben aus dem aktuellen Dossier.
f) Es liegen Angaben dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten Werte zu Studienbeginn bzw. zum Analysezeitpunkt vorlagen, nicht jedoch dazu, wie viele in die Auswertung einfließen. In der Studie PIONEER 6 lagen zum Analysezeitpunkt für 94 % und 93 % der Patientinnen und Patienten im Semaglutid- bzw. Placeboarm Erhebungen vor, in der Studie SUSTAIN 6 waren es 89 % und 88 %.

Abkürzungen:

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

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

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

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

Berlin, den 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2)**

Vom 15. April 2021

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

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Semaglutid in der Fassung des Beschlusses vom 2. Mai 2019 (BANZ AT 04.06.2019 B3) die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. Juli 2019 (BANZ AT 12.09.2019 B3) geändert worden sind, werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Semaglutid wie folgt ergänzt:

Semaglutid

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. April 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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



- a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹
- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:
- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²
- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:
- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
- b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹
- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
 - Metformin + Empagliflozin oder
 - Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid + Metformin gegenüber Empagliflozin + Metformin:
- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²
- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
 - Metformin + Empagliflozin oder
 - Metformin + Liraglutid³ oder
 - Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:
- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
- c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹
- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
- Humaninsulin + Metformin oder
 - nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist

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

² Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

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



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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (gegebenenfalls + Metformin)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (gegebenenfalls + Metformin oder Empagliflozin³ oder Liraglutid³)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

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

- a1) bei Patienten ohne manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ und

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

- c1) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren – bei Patienten ohne manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ und

- d1) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren – bei Patienten ohne manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹

Es liegen jeweils keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-83) und dem Addendum (A21-30), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

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

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
b1) bei Patienten ohne manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Nachteil beim Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“. Vorteil im Detail bei spezifischen UE „Genitalinfektionen“; Nachteil im Detail bei „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“.

Erläuterungen:

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

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

Mortalität und Morbidität

Endpunkt	Intervention Semaglutid + Metformin		Kontrolle Empagliflozin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] ^a p-Wert AD
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	410	0 (0)	409	1 (0,2)	0,33 [0,01; 8,14]; 0,371
Morbidität					
akutes Koronarsyndrom ^b	keine verwertbaren Daten ^c				
zerebrovaskuläres Ereignis ^d	411	0 (0)	410	4 (1,0)	0,11 [0,01; 2,05]; 0,046 AD = 1,0 %
Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	411	2 (0,5)	410	1 (0,2)	2,00 [0,18; 21,92]; 0,683



Endpunkt	Intervention Semaglutid + Metformin		Kontrolle Empagliflozin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] ^a p-Wert AD
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nierenerkrankung ^{e, f}	411	0 (0)	409	1 (0,2)	1,00 [0,06; 15,89] ^g ; > 0,999 ^h
diabetische Retinopathien	keine verwertbaren Daten ^c				

- a Wenn nicht anders angegeben, unbedingter exakter Test (Barnard's Test), Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.
- b Umfasst folgende adjudierte Ereignisse: akuter Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI), stiller Myokardinfarkt oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris.
- c Zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung des IQWiG.
- d Umfasst folgende adjudierte Ereignisse: ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, Schlaganfall mit ungeklärter Ursache oder TIA.
- e Betrachtet werden folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Akute Nierenschädigung (PT, SUEs)“.
- f Es liegen ausschließlich Angaben zu Ereignissen vor, die innerhalb der Behandlungsphase erhoben wurden, Ereignisse nach Abbruch der Studienmedikation wurden nicht erfasst.
- g Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.
- h Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al, 1994).

Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Intervention Semaglutid + Metformin		Kontrolle Empagliflozin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SF-36v2 ^b : Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite					
körperlicher Summenscore (PCS) ^c	386	27 (7,0)	382	33 (8,6)	0,81 [0,50; 1,32]; 0,530
psychischer Summenscore (MCS) ^c	386	39 (10,1)	382	44 (11,5)	0,88 [0,58; 1,32]; 0,544
körperliche Funktionsfähigkeit ^c	386	59 (15,3)	383	58 (15,1)	1,01 [0,72; 1,41]
körperliche Rollenfunktion	386	56 (14,5)	382	83 (21,7)	0,67 [0,49; 0,91]
körperlicher Schmerz ^c	386	99 (25,6)	383	108 (28,2)	0,91 [0,72; 1,15]
allgemeine Gesundheitswahr- nehmung ^c	386	111 (28,8)	383	89 (23,2)	1,24 [0,97; 1,57]
Vitalität ^c	386	78 (20,2)	383	77 (20,1)	1,01 [0,76; 1,33]
soziale Funktionsfähigkeit ^c	386	58 (15,0)	383	55 (14,4)	1,05 [0,74; 1,47]
emotionale Rollenfunktion ^c	386	85 (22,0)	382	83 (21,7)	1,01 [0,78; 1,32]
psychisches Wohlbefinden ^c	386	51 (13,2)	383	59 (15,4)	0,86 [0,61; 1,21]

- a Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al, 1994).
- b In der Studie PIONEER 2 wurde die Akutversion des Fragebogens mit einer Recallzeit von 1 Woche eingesetzt. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- c Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ermittelt anhand der empirischen Minima und Maxima aus einer Normstichprobe von 2009, siehe Angaben in Table 7.1 des Manuals des SF-36 (Maruish, 2011); dies entspricht einer Verbesserung um folgende Werte: PCS: ≥ 9,7 Punkte, MCS: ≥ 9,6 Punkte, körperliche Funktionsfähigkeit: ≥ 5,8 Punkte, körperliche Rollenfunktion: ≥ 5,3 Punkte, körperlicher Schmerz: ≥ 5,9 Punkte, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: ≥ 6,6 Punkte, Vitalität: ≥ 6,5 Punkte, soziale Funktionsfähigkeit: ≥ 5,9 Punkte, emotionale Rollenfunktion: ≥ 6,9 Punkte, psychisches Wohlbefinden: ≥ 7,4 Punkte.



Abkürzungen:

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

Nebenwirkungen

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

a Für den Endpunkt „symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 70 mg/dl)“ liegen im Dossier keine Daten vor. Der pharmazeutische Unternehmer reicht diese mit der schriftlichen Stellungnahme ein; in beiden Studienarmen wiesen 5,4 % der Patientinnen und Patienten eine symptomatische Hypoglykämie (Blutzucker < 70 mg/dl) auf.

b Es liegen ausschließlich Angaben zu Ereignissen vor, die innerhalb der Behandlungsphase erhoben wurden. Ereignisse nach Abbruch der Studienmedikation wurden nicht erfasst.

c Berechnung des IQR von RR und KI (asymptotisch). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.

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

e Adjudierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. 3-fache Erhöhung der Serumamylase und/oder der Serumlipase und 3. charakteristische Anzeichen einer akuten Pankreatitis mittels bildgebender Verfahren.

f Post-hoc-Analyse zu mykotischen Infektionen auf Basis einer vom pU anhand der FDA-Zulassung von Empagliflozin zusammengestellten PT/LLT-Sammlung (Details siehe Tabelle 12 der Nutzenbewertung).

g Berechnung des IQR aus separaten Angaben nach Geschlecht.

Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; FDA: Food and Drug Administration; KI: Konfidenzintervall; LLT: Lowest Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis



Ergänzend dargestellte Endpunkte

Endpunkt	Intervention Semaglutid + Metformin			Kontrolle Empagliflozin + Metformin			Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI] p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Woche 52 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Woche 52 MW (SE) ^b	
HbA1c [%]	411	8,14 (0,9)	-1,30 (0,0)	410	8,14 (0,9)	-0,89 (0,0)	-0,40 [-0,54; -0,27]; < 0,001
Gewicht [kg]	411	91,93 (20,5)	-3,79 (0,3)	410	91,30 (20,1)	-3,62 (0,3)	-0,18 [-0,88; 0,53]; 0,623

a Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Zeitpunkten nach Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren,

b MW und SE (Änderung zu Woche 52 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): ANCOVA mit Region und dem entsprechenden Wert zu Studienbeginn als Variablen, Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation,

Abkürzungen:

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

b2) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren – bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² und

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

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor,

n. b.: nicht bewertbar



Mortalität und Morbidität

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert ^a AD
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
PIONEER 6	1591	23 (1,4)	1592	45 (2,8)	0,51 [0,31; 0,84]; 0,008 AD = 1,4 %
SUSTAIN 6	1648	62 (3,8)	1649	60 (3,6)	1,05 [0,74; 1,50]; 0,785
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
Morbidität					
MACE					
PIONEER 6	Nicht interpretierbar ^b				
SUSTAIN 6	1648	108 (6,6)	1649	146 (8,9)	0,74 [0,58; 0,95]; 0,017 AD = 2,3 %
kardiovaskulärer Tod					
SUSTAIN 6	1648	44 (2,7)	1649	46 (2,8)	0,98 [0,65; 1,48]; 0,918
nicht tödlicher Myokardinfarkt					
SUSTAIN 6	1648	47 (2,9)	1649	64 (3,9)	0,74 [0,51; 1,08]; 0,119
nicht tödlicher Schlaganfall					
SUSTAIN 6	1648	27 (1,6)	1649	44 (2,7)	0,61 [0,38; 0,99]; 0,044 AD = 1,1 %
Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich) ^d					
PIONEER 6	1591	37 (2,3 ^e)	1592	35 (2,2 ^e)	1,04 [0,66; 1,66]; 0,868 ^f
SUSTAIN 6	1648	54 (3,3)	1649	67 (4,1)	0,80 [0,56; 1,15]; 0,223
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)					
PIONEER 6	1591	13 (0,8 ^e)	1592	17 (1,1 ^e)	0,76 [0,37; 1,56]; 0,455 ^f
SUSTAIN 6	1648	30 (1,8)	1649	46 (2,8)	0,65 [0,41; 1,02]; 0,063
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz					
PIONEER 6	1591	21 (1,3)	1592	24 (1,5)	0,86 [0,48; 1,55]; 0,623
SUSTAIN 6	1648	59 (3,6)	1649	54 (3,3)	1,11 [0,77; 1,61]; 0,574
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				



Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert* AD
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
TIA					
PIONEER 6	1591	5 (0,3)	1592	9 (0,6)	0,55 [0,18; 1,64]; 0,284
SUSTAIN 6	1648	10 (0,6)	1649	13 (0,8)	0,77 [0,34; 1,75]; 0,532
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
Diabetische Retinopathien					
retinale Photokoagulation					
PIONEER 6	keine verwertbaren Daten ^g				
SUSTAIN 6	1648	38 (2,3)	1649	20 (1,2)	1,91 [1,11; 3,28]; 0,019 AD = 1,1 %
Glaskörperblutung					
PIONEER 6	keine verwertbaren Daten ^g				
SUSTAIN 6	1648	16 (1,0)	1649	7 (0,4)	2,29 [0,94; 5,57]; 0,067
diabetesbedingte Erblindung ^c					
PIONEER 6	keine verwertbaren Daten ^g				
SUSTAIN 6	1648	5 (0,3)	1649	1 (0,1)	5,01 [0,59; 42,88]; 0,141
Nierenerkrankung					
Akute Nierenschädigung ^h					
PIONEER 6	1591	16 (1,0)	1592	15 (0,9)	1,05 [0,52; 2,13]; 0,882
SUSTAIN 6	1648	24 (1,5)	1649	36 (2,2)	0,66 [0,40; 1,11]; 0,119
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
Nierenversagen ⁱ					
PIONEER 6	keine verwertbaren Daten ^g				
SUSTAIN 6	1648	18 (1,1)	1649	14 (0,8)	1,28 [0,64; 2,58]; 0,484
Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie					
PIONEER 6	keine verwertbaren Daten ^g				
SUSTAIN 6	1648	11 (0,7)	1649	12 (0,7)	0,91 [0,40; 2,07]; 0,827



Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert* AD
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Tod durch Nierenerkrankung ^c					
PIONEER 6	keine verwertbaren Daten ^g				
SUSTAIN 6	1648	0 (0)	1649	0 (0)	–

a HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell

- PIONEER 6: stratifiziert nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings
- SUSTAIN 6 (für die Endpunkte Gesamtmortalität, MACE, kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich), Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich), Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz): stratifiziert nach den 9 möglichen Kombinationen der 3 Faktoren kardiovaskuläre Erkrankung (ja/Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankung), Insulinbehandlung (keine/Basalinsulin/Mischinsulin) und Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit GFR < 30 mL/min/1,73 m² per MDRD (ja/nein)
- SUSTAIN 6 (für die übrigen Endpunkte): unstratifiziert
- b Die Effekte von Semaglutid auf die einzelnen Komponenten sind nicht gleichgerichtet (HR [95 %-KI]): Kardiovaskulärer Tod: 0,49 [0,27; 0,92]; Nicht tödlicher Myokardinfarkt: 1,18 [0,73; 1,90]; Nicht tödlicher Schlaganfall: 0,74 [0,35; 1,57].
- c Berücksichtigt wurde das 1. Ereignis in diesem Endpunkt unabhängig davon, ob es auch das 1. Ereignis im kombinierten Endpunkt MACE war.
- d In die Analyse gingen auch 6 Patientinnen und Patienten im Semaglutid-Arm und 1 Patient bzw. Patientin im Placeboarm mit stummem Myokardinfarkt ein.
- e Berechnung des IQWiG.
- f Berechnung des IQWiG des p-Werts basierend auf HR und 95 %-KI.
- g Keine Auswertung dieser Operationalisierung.
- h Betrachtet werden folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Akute Nierenschädigung (PT, SUEs)“.
- i Operationalisiert als andauernde Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration und Kreatinin-Clearance ≤ 45 mL/min/1,73 m² berechnet als MDRD.

Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; vs.: versus.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SF-36v2 ^c : Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6					
körperlicher Summenscore (PCS) ^d	1466	192 (13,1)	1443	167 (11,6)	1,13 [0,93; 1,37]; 0,248
psychischer Summenscore (MCS) ^d	1466	233 (15,9)	1443	215 (14,9)	1,07 [0,90; 1,26]; 0,533
körperliche Funktionsfähigkeit ^d	1467	370 (25,2)	1443	344 (23,8)	1,06 [0,93; 1,20]
körperliche Rollenfunktion ^d	1467	370 (25,2)	1443	334 (23,1)	1,09 [0,96; 1,24]
körperlicher Schmerz ^d	1467	426 (29,0)	1443	386 (26,7)	1,09 [0,97; 1,22]
allgemeine Gesundheitswahrnehmung ^d	1467	435 (29,7)	1443	365 (25,3)	1,17 [1,04; 1,32]
Vitalität ^d	1467	302 (20,6)	1443	256 (17,7)	1,16 [1,00; 1,35]
soziale Funktionsfähigkeit ^d	1467	280 (19,1)	1443	264 (18,3)	1,04 [0,90; 1,21]
emotionale Rollenfunktion ^d	1466	389 (26,5)	1443	379 (26,3)	1,01 [0,89; 1,14]
psychisches Wohlbefinden ^d	1467	337 (23,0)	1443	260 (18,0)	1,27 [1,10; 1,47]



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

Abkürzungen:

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

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
UE (ergänzend dargestellt)					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	1472 (89,3)	1649	1484 (90,0)	–
SUE ^a					
PIONEER 6	1591	255 (16,0)	1592	282 (17,7)	0,90 [0,78; 1,06]; 0,248 ^b
SUSTAIN 6	1648	492 (29,9)	1649	544 (33,0)	0,90 [0,82; 1,00]; 0,054 ^b
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
Abbruch wegen UEs					
PIONEER 6	1591	184 (11,6)	1592	104 (6,5)	1,77 [1,41; 2,23]; < 0,001 ^b AD = 5,1 %
SUSTAIN 6	1648	215 (13,0)	1649	110 (6,7)	1,96 [1,57; 2,44]; < 0,001 AD = 6,3 %
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
Pankreatitis ^c					
PIONEER 6	1591	1 (0,1)	1592	3 (0,2)	0,33 [0,03; 3,20]; 0,411 ^b
SUSTAIN 6	1648	11 (0,7)	1649	14 (0,8)	0,79 [0,36; 1,73]; 0,689
Gesamt	entfällt ^c				
schwere Hypoglykämien ^f					
PIONEER 6	1591	17 (1,1)	1592	12 (0,8)	1,42 [0,68; 2,96]; 0,529 ^b
SUSTAIN 6	1648	17 (1,1) ^g	1649	15 (0,9)	1,13 [0,57; 2,26]; 0,794 ^b
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 56 mg/dl)					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	keine verwertbaren Daten ^h				



Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC		Kontrolle Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	579 (35,1)	1649	547 (33,2)	1,06 [0,96; 1,16]; 0,249 ^b
Therapieabbruch wegen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
PIONEER 6	1591	108 (6,8)	1592	26 (1,6)	4,16 [2,72; 6,34]; < 0,001 ^b AD = 5,2 %
SUSTAIN 6	1642	130 (7,9)	1644	23 (1,4)	5,66 [3,65; 8,77]; < 0,001 ^b AD = 6,5 %
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	849 (51,5)	1649	584 (35,4)	1,45 [1,34; 1,58]; < 0,001 AD = 16,1 %
Übelkeit (PT)					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	323 (19,6)	1649	129 (7,8)	2,51 [2,07; 3,04]; < 0,001 AD = 11,8 %
Erbrechen (PT)					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	209 (12,7)	1649	77 (4,7)	2,72 [2,11; 3,50]; < 0,001 AD = 8,0 %
Diarrhö (PT)					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	299 (18,1)	1649	185 (11,2)	1,62 [1,36; 1,92]; < 0,001 AD = 6,9 %
Reaktionen an der Injektionsstelle ¹					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	17 (1,0)	1649	21 (1,3)	0,81 [0,43; 1,53]; 0,625
verminderter Appetit (PT, UE)					
PIONEER 6	nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	161 (9,8)	1649	28 (1,7)	5,75 [3,87; 8,54]; < 0,001 AD = 8,1 %

a Ohne Erfassung von diabetischen Folgekomplikationen.

b Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés et al, 1994).

c Adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. $\geq$ 3-fache Erhöhung der oberen Normalwertgrenze der Serumlipase und/oder der Serumamylase und 3. Nachweis mittels bildgebender Verfahren. Es wurden nur schwerwiegende Ereignisse erfasst.



- d Umfasst folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Akute Pankreatitis (SMQ [narrow scope], UE)“ und „Akute und chronische Pankreatitis (HLT, UE)“.
- e Aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen des Endpunkts in den beiden Studien, wurde keine qualitative Evidenzsynthese durchgeführt.
- f Schwere Hypoglykämien waren solche, die als SUE eingestuft wurden.
- g Leicht diskrepante Angaben zwischen dem aktuellen Dossier (17 Patientinnen und Patienten) und dem Dossier des pU vom 30.10.2018 (16 Patientinnen und Patienten). Die Diskrepanz hat keine qualitative Auswirkung auf das Ergebnis.
- h Diskrepante Angaben zwischen dem aktuellen Dossier und dem Dossier vom 30.10.2018:
 - Dossier vom 30.10.2018: 502 (30,5 %) vs. 470 (28,5 %); RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,07 [0,96; 1,19]; 0,222
 - Aktuelle Bewertung: 382 (23,2 %) vs. 355 (21,5 %); RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,08 [0,95; 1,22]; 0,268
- i Umfasst folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA-Version 18.0): „Reaktionen an der Verabreichungsstelle (HLT, UE)“, „Reaktionen an der Anwendungs- und Instillationsstelle (HLT, UE)“, „Reaktionen an der Infusionsstelle (HLT, UE)“ und „Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT, UE)“.

Abkürzungen:

HLT: High Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Ergänzend dargestellte Endpunkte

Endpunkt Studie	Intervention Semaglutid + SoC			Kontrolle Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI] p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung zum Analyse- zeit- punkt ^b MW (SE) ^c	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung zum Analyse- zeit- punkt ^b MW (SE) ^c	
HbA1c [%]							
PIONEER 6	k, A, ^d	8,2 (1,6)	-1,0 (0,0)	k, A, ^d	8,2 (1,6)	-0,3 (0,0)	-0,7 [-0,7; -0,6]; < 0,001
SUSTAIN 6	k, A, ^d	8,7 (1,5) ^e	-1,3 (0,0)	k, A, ^d	8,7 (1,5) ^e	-0,4 (0,0)	-0,9 [-1,0; -0,8]; < 0,001
Gewicht [kg]							
PIONEER 6	k, A, ^f	91,0 (21,4)	-4,2 (0,1)	k, A, ^f	90,8 (21,0)	-0,8 (0,1)	-3,4 [-3,8; -3,0]; < 0,001
SUSTAIN 6	k, A, ^f	92,3 (20,7) ^e	-4,2 (0,2)	k, A, ^f	91,9 (20,5) ^e	-0,6 (0,2)	-3,7 [-4,1; -3,2]; < 0,001

a Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b PIONEER 6: Behandlungsende; SUSTAIN 6: Woche 104

c MW und SE (Änderung zum Analysezeitpunkt pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich); ANCOVA mit dem/den zur jeweiligen Studie gehörenden Stratifizierungsfaktor(en) und dem Wert zu Studienbeginn als Variablen.

d Es liegen Angaben dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten Werte zu Studienbeginn bzw. zum Analysezeitpunkt vorlagen, nicht jedoch dazu, wie viele in die Auswertung einflossen. In der Studie PIONEER 6 lagen zum Analysezeitpunkt für 95 % und 94 % der Patientinnen und Patienten im Semaglutid- bzw. Placeboarm Erhebungen vor, in der Studie SUSTAIN 6 waren es 90 % und 88 %.

e Diskrepante Angaben zwischen dem aktuellen Dossier und dem Dossier vom 30.10.2018. Dargestellt sind die Angaben aus dem aktuellen Dossier.

f Es liegen Angaben dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten Werte zu Studienbeginn bzw. zum Analysezeitpunkt vorlagen, nicht jedoch dazu, wie viele in die Auswertung einflossen. In der Studie PIONEER 6 lagen zum Analysezeitpunkt für 94 % und 93 % der Patientinnen und Patienten im Semaglutid- bzw. Placeboarm Erhebungen vor, in der Studie SUSTAIN 6 waren es 89 % und 88 %.

Abkürzungen:

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

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

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

ca. 364 000 Patienten



- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:
ca. 642 000 Patienten
- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:
ca. 440 000 Patienten
- d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:
ca. 662 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel	
Semaglutid	1 183,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid oder	13,09 € – 78,54 €
Glimepirid	29,79 € – 152,41 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ⁵ (außer Insulin))	
Semaglutid	1 183,39 €
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Glibenclamid oder	13,09 € – 78,54 €
Glimepirid	29,79 € – 152,41 €
Summe:	
Semaglutid + Metformin oder	1 216,75 € – 1 283,46 €
Semaglutid + Glibenclamid oder	1 196,48 € – 1 261,93 €
Semaglutid + Glimepirid	1 213,18 € – 1 335,80 €

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



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Sulfonylharnstoff	
Glibenclamid oder	13,09 € – 78,54 €
Glimepirid	29,79 € – 152,41 €
Empagliflozin	659,15 €
Liraglutid	1 308,99 € – 1 963,48 €
	Summe:
Metformin + Glibenclamid oder	46,45 € – 178,61 €
Metformin + Glimepirid	63,15 € – 252,48 €
Metformin + Empagliflozin	692,51 € – 759,22 €
Metformin + Liraglutid ³	1 342,35 € – 2 063,55 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln⁶ (außer Insulin))	
Semaglutid	1 183,39 €
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Glibenclamid oder	13,09 € – 78,54 €
Glimepirid	29,79 € – 152,41 €
	Summe:
Semaglutid + Metformin + Glibenclamid oder	1 229,84 € – 1 362,00 €
Semaglutid + Metformin + Glimepirid	1 246,54 € – 1 435,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Empagliflozin	659,15 €
Liraglutid	1 308,99 € – 1 963,48 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,74 € – 765,49 €
	Summe:
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	416,10 € – 865,56 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin ³	1 041,89 € – 1 424,64 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid ³	1 691,73 € – 2 728,97 €

Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin³ und Liraglutid³ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	382,74 € – 765,49 €

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

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



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel ⁷))	
Semaglutid	1 183,39 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,74 € – 765,49 €
gegebenenfalls Metformin	33,36 € – 100,07 €
	Summe:
Semaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) oder	1 566,13 € – 1 948,88 €
Semaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	1 599,49 € – 2 048,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Empagliflozin	659,15 €
Liraglutid	1 308,99 € – 1 963,48 €
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	153,10 € – 459,29 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	153,10 € – 459,29 €
	Summe:
	382,74 € – 765,49 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	382,74 € – 765,49 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) gegebenenfalls + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid	Summe:
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Empagliflozin ³	1 041,89 € – 1 424,64 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Liraglutid ³	1 691,73 € – 2 728,97 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Metformin	416,10 € – 865,56 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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



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

II.

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

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

Berlin, den 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Oktober 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Semaglutid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Februar 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 26. März 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Semaglutid (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 13): Diabetes mellitus *



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Semaglutid (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 13): Diabetes mellitus Typ 2)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Semaglutid
- **Handelsname:** Rybelsus/Ozempic
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2 (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novo Nordisk Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Erneute Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 5 Verfo

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-11-01-D-597)

Modul 1

(PDF 568.30 kB)

Modul 2

(PDF 447.30 kB)

Modul 3A

(PDF 1.52 MB)

Modul 3B

(PDF 1.74 MB)

Modul 3C

(PDF 1.72 MB)

Modul 3D

(PDF 1.72 MB)

Modul 3E

(PDF 2.27 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/606/>

01.02.2021 - Seite 1 von 5

Modul 4A

(PDF 1.71 MB)

Modul 4B

(PDF 4.17 MB)

Modul 4B Anhang

(PDF 479.82 kB)

Modul 4C

(PDF 1.75 MB)

Modul 4D

(PDF 1.76 MB)

Modul 4E

(PDF 22.54 MB)

Modul 4E Anhang

(PDF 28.92 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 5.72 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Semaglutid (Rybelsus/Ozempic)

Rybelsus/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
- 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Semaglutid, zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ist:

Monotherapie

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:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Kombinationstherapie

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:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
- Metformin + Empagliflozin *oder*
- Metformin + Liraglutid* *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:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin* *oder*

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Semaglutid (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 13): Diabetes mellitus)

- Humaninsulin + Liraglutid* 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:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin* oder Liraglutid*)

* 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).

Stand der Information: Juli 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1.24 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2021
 - Mündliche Anhörung: 09.03.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.03.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.02.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Semaglutid - 2020-11-01-D-597*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.03.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.03.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte April 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.11.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/606/>

01.02.2021 - Seite 4 von 5

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.03.2021 um 12.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Semaglutid

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novo Nordisk Pharma GmbH	22.02.2021
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	11.02.2021
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	19.02.2021
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Gesellschaft für Atheroskleroseforschung (DGAF), Deutsche Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte (BVA), Forscherguppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München, Bundesverband der Niedergelassenen Diabetologen	19.02.2021
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.02.2021
Lilly Deutschland GmbH	19.02.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Lüdtke, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hotzy, Fr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schwedler, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Nicola, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Gabler, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Brückmann, Fr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Bornholdt, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schwenk, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Gesellschaft für Atheroskleroseforschung (DGAF), Deutsche Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte (BVA), Forscherguppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München, Bundesverband der Niedergelassenen Diabetologen						

Gallwitz, Hr. Prof Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Seufert, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Lehrke, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Zirlik, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Schnell, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Klausmann, Hr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Killer, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Heitmann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	22. Februar 2021
Stellungnahme zu	Semaglutid / Rybelsus® / Ozempic®
Stellungnahme von	<i>Novo Nordisk Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer
schriftlichen Stellungnahme zur
Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-
Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

Datum	22. Februar 2021
Stellungnahme zu	Semaglutid / Rybelsus® / Ozempic®
Stellungnahme von	<i>Novo Nordisk Pharma GmbH</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Semaglutid s.c. (Ozempic®) ist von der <i>European Medicines Agency</i> (EMA) seit dem 08.02.2018 zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität sowohl zur Monotherapie als auch zur Add-on-Kombinationstherapie auf der Grundlage des SUSTAIN-Studienprogramms zugelassen. In der Monotherapie ist Semaglutid s.c. (Ozempic®) zugelassen, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist. In der Kombinationstherapie ist Semaglutid s.c. (Ozempic®) zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM zugelassen [1]. Die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde am 01.11.2018 durch den G-BA gestartet (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404). Mit Beschluss vom 02.05.2019 bescheinigte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Semaglutid s.c. (Ozempic®) bei Patienten mit einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung auf der Basis der Studie SUSTAIN 6 [2]. Semaglutid oral (Rybelsus®) wurde von der EMA am 03.04.2020 auf der Grundlage des PIONEER-Studienprogramms mit gleichem Anwendungsgebiet wie Semaglutid s.c. (Ozempic®) zugelassen [3].	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auf eine Anfrage an den G-BA erhielt die Novo Nordisk Pharma GmbH (im Folgenden Novo Nordisk) in einem Schreiben vom 01.07.2016 die Auskunft, dass <i>„eine Bewertung neuer Darreichungsformen der bereits bewerteten Wirkstoffe durch den G-BA grundsätzlich nicht vorgesehen ist. Insofern besteht nach Auffassung des G-BA für Semaglutid, welches [...] nach einer erstmaligen Bewertung nach § 35 a SGB V in einer anderen Darreichungsform in Verkehr kommt, keine Verpflichtung zur Vorlage eines Dossiers zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, sofern sich die Anwendungsgebiete der beiden Arzneimittel nicht unterscheiden.“</i> [4]. Der G-BA wies Novo Nordisk im Rahmen einer Beratung (2019-B-110) gemäß § 8 AM-NutzenV erneut darauf hin, dass die Zulassung der neuen Darreichungsform nicht zu einer Eröffnung eines Nutzenbewertungsverfahrens führen würde, da der Wirkstoff bereits bewertet ist und neue Darreichungsformen – anders als neue Anwendungsgebiete – keine automatische Nutzenbewertungspflicht nach sich ziehen [5]. Davon unberührt bleibe die Möglichkeit des G-BA, eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 35a Absatz 1 i.V.m. § 3 Absatz 1 Nr. 4 AM-Nutzen-V bzw. 5. Kapitel § 13 VerO für den Wirkstoff Semaglutid auf Basis des PIONEER-Studienprogramms zu veranlassen.	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 16.04.2020 hat der G-BA eine erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse auf Basis des PIONEER-Studienprogramms der oralen Darreichungsform von Semaglutid (Rybelsus®) und insbesondere der Studie PIONEER 6 veranlasst. Auf eine Anfrage an den G-BA erhielt Novo Nordisk in einem Schreiben vom 28.04.2020 die Auskunft, dass „[...] für die erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse die gesamte verfügbare Evidenz zum Wirkstoff Semaglutid für das zugelassene Anwendungsgebiet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 im Dossier aufbereitet werden [soll]. Dies bedeutet, dass auch die Studie SUSTAIN 6, die im Beschluss vom 2. Mai 2019 bewertet wurde, im Dossier vollumfänglich aufbereitet werden soll.“ [6]. Am 26.10.2020 hat Novo Nordisk gemäß § 35a SGB V fristgerecht ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Semaglutid eingereicht. Verfahrensstart war der 01.11.2020. Novo Nordisk hat sowohl im Anwendungsgebiet B (in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)) als auch für Patienten mit T2DM und hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Anwendungsgebiet E) geeignete Daten vorgelegt. In den Anwendungsgebieten A, C und D wurden keine für die frühe Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert. Auf Grundlage dieser Daten kam Novo Nordisk im Dossier zu folgender Einschätzung des Zusatznutzens von Semaglutid in den Anwendungsgebieten B und E: Anwendungsgebiet B	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Ergebnisse der in diesem Anwendungsgebiet zugrundeliegenden Studie PIONEER 2 belegen die überlegene Wirksamkeit von Semaglutid gegenüber Empagliflozin. Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zVT Empagliflozin. Anwendungsgebiet E Die Ergebnisse der diesem Anwendungsgebiet zugrundeliegenden Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 sowie deren meta-analytische Zusammenfassung belegen die überlegene langfristige kardiovaskuläre Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid zur Behandlung des T2DM im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu <i>Standard of Care</i> (SoC). Aufgrund der Dauer der randomisierten Behandlungsphase, der Größe der Studienpopulation von insgesamt 6.480 Patientinnen und Patienten in der Meta-Analyse und des hohen kardiovaskulären Risikos des vulnerablen Patientenkollektivs sind die Ergebnisse dieser Studien von außerordentlicher Relevanz für die Bewertung von Semaglutid und weisen eine hohe Ergebnissicherheit auf. In der aktuell vorliegenden Konsultationsfassung der Nationalen VersorgungsLeitlinie werden GLP-1 Rezeptoragonisten (u. a. basierend auf den Ergebnissen dieser Studien) daher zur Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen empfohlen [7]. Insgesamt ergibt sich für die Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko oder manifester kardiovaskulärer Erkrankung ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 01.02.2021 seine Bewertung der mit dem Dossier	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eingereichten Daten und Unterlagen veröffentlicht (Verfahrensnr. 2020-11-01-D-597; Berichtsnr. A20-93). Die vorliegende Stellungnahme von Novo Nordisk bezieht sich im Wesentlichen auf die im Folgenden aufgeführten allgemeinen Sachverhalte der IQWiG-Bewertung zum Zusatznutzen von Semaglutid zur Behandlung von Patienten mit T2DM. Weitere spezifische Aspekte der Bewertung des IQWiG werden im Anschluss diskutiert. 1. Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Semaglutid im Anwendungsgebiet B (in Kombination mit mind. einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel) 2. Vergleichstherapie in den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 3. Eignung der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 für eine meta-analytische Zusammenfassung 4. Bewertung des Endpunkts MACE in der Studie PIONEER 6 5. Beträchtlicher Zusatznutzen von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen)	

1. Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Semaglutid im Anwendungsgebiet B (in Kombination mit mind. einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel)

Position des IQWiG

Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen von Semaglutid im untersuchten Anwendungsgebiet B nicht belegt sei.

Hintergrund

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Semaglutid für Patienten mit T2DM im Anwendungsgebiet B (Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin) hat Novo Nordisk die randomisierte, kontrollierte, offene Studie PIONEER 2 vorgelegt.

Im Gegensatz zu Novo Nordisk kommt das IQWiG in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass anhand der vorgelegten Evidenz kein Zusatznutzen für Semaglutid abgeleitet werden könne, da sich sowohl positive als auch negative Effekte für Semaglutid gegenüber Empagliflozin ergeben.

Das IQWiG begründet die Einschätzung insbesondere damit, dass die positiven Effekte basierend auf „zerebrovaskulären Ereignissen“ und „Genitalinfektion“ die negativen Effekte basierend auf „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ nicht überwiegen. Das IQWiG führt weiter aus, dass die Studie PIONEER 2 nicht auf die Erhebung kardiovaskulärer patientenrelevanter Endpunkte ausgelegt war und dementsprechend nur eine geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten ein zerebrovaskuläres Ereignis erlitten.

Position von Novo Nordisk

Im Gegensatz zur Einschätzung des IQWiG kommt Novo Nordisk zu der Einschätzung, dass die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Semaglutid in der Patientenpopulation b wie folgt bewertet:

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

b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientengruppe b1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Empagliflozin rechtfertigen. <u>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Semaglutid</u> Statistisch signifikante Vorteile von Semaglutid zeigen sich in dem patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt „zerebrovaskuläre Ereignisse“ sowie bei der „Reduktion des HbA_{1c}-Wertes“. Während das IQWiG für die Risikoreduktion der „zerebrovaskulären Ereignisse“ einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen sieht, werden die Ergebnisse des primären Endpunktes der Studie „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ nur ergänzend dargestellt. Zudem liegt ein signifikanter Vorteil gegenüber Empagliflozin im patientenrelevanten Sicherheitsendpunkt „Genitalinfektion“ mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Demgegenüber stehen die für die Therapie mit GLP-1 Rezeptoragonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen, die auch in einer erhöhten Rate an „Therapieabbrüchen aufgrund von UE“ resultieren. „Gastrointestinale UEs“ und „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ stellen daher keine separaten Schadenskategorien dar. Wie bereits im Dossier dargestellt, handelt es sich zudem sowohl bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen als auch bei den Therapieabbrüchen hauptsächlich um milde bis moderate, gut behandelbare und vor allem nur über einen kurzen Zeitraum bestehende Beschwerden, die keine langfristigen Folgekomplikationen verursachen. Der G-BA kommt in seiner Bewertung des Wirkstoffs Dulaglutid zu dem Schluss, dass sich die für GLP-1 Rezeptoragonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen auch in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE widerspiegeln und es somit ggf. zu einer Überschätzung von Schadensaspekten hinsichtlich der Kategorie Nebenwirkungen kommen kann [8]. Dies sollte auch in der Bewertung des Wirkstoffs	– 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 Erkrankung¹ 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. <u>Patientengruppe b2)</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Semaglutid berücksichtigt werden, da gastrointestinale Nebenwirkungen spezifische Nebenwirkungen der Wirkstoffklasse der GLP-1 Rezeptoragonisten darstellen [7]. Das IQWiG stellt in seiner abschließenden Darstellung einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt „zerebrovaskuläre Ereignisse“ sowie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt „Genitalinfektion“ fest. Die Herleitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen auf Grundlage des Endpunkts „zerebrovaskuläre Ereignisse“ unterstreicht die Patientenrelevanz dieses Endpunkts. Insbesondere ein Schlaganfall ist für den Patienten ein akutes und einschneidendes, potenziell lebensbedrohliches Ereignis. Darüber hinaus ist ein Schlaganfall ein wesentlicher Prädiktor für das Auftreten eines erneuten Schlaganfalls oder anderer kardiovaskulärer Folgekomplikationen und sollte daher als schwerwiegende Folgekomplikation stärker in die Gesamtsaldierung eingehen. Demgegenüber steht der Schadensaspekt der gastrointestinalen UEs, der sich auch in einer erhöhten Rate an Therapieabbrüchen widerspiegelt. Hinzu kommt eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der HbA_{1c}-Kontrolle unter Semaglutid, die das IQWiG in seiner Zusammenfassung nicht berücksichtigt. Aus Sicht von Novo Nordisk stellen die Nachteile von Semaglutid hinsichtlich der gastrointestinalen UEs die Vorteile des Wirkstoffs hinsichtlich der Verhinderung zerebrovaskulärer Ereignisse, der Verbesserung der HbA_{1c}-Kontrolle sowie der Vermeidung von unter Empagliflozin auftretenden Genitalinfektionen nicht in Frage. Das IQWiG sieht hingegen in seiner zusammenfassenden Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Diese zusammenfassende Bewertung der Vor- und Nachteile ist nach Auffassung von Novo Nordisk hingegen nicht angemessen, da es sich bei zerebrovaskulären Ereignissen um	– Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder – Metformin und Empagliflozin oder – Metformin und Liraglutid³ 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 Erkrankung¹ 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

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schwerwiegende und in höchstem Maße patientenrelevante Ereignisse handelt, deren Verhinderung in der Bewertung des Zusatznutzens entsprechend gewürdigt werden müssen. Fazit Unter Berücksichtigung, dass die negativen Effekte von Semaglutid bei den Therapieabbrüchen und den gastrointestinalen Erkrankungen keine separaten Schadenskategorien darstellen, und unter Einbeziehung der positiven Effekte von Semaglutid bezüglich der Verhinderung von den im höchsten Maße patientenrelevanten zerebrovaskulären Ereignissen und der Genitalinfektionen sowie der Verbesserung der HbA_{1c}-Kontrolle belegen die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 den Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Empagliflozin im Anwendungsgebiet B. In der Gesamtschau verbleibt aus Sicht von Novo Nordisk ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	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.

1. Vergleichstherapie in den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6

Position des IQWiG

Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass weder die Studie SUSTAIN 6, die Studie PIONEER 6 noch deren meta-analytische Zusammenfassung für einen Vergleich mit den vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien geeignet seien. Zudem seien die Studien sowie deren meta-analytische Zusammenfassung auch für einen Vergleich mit einer Standardtherapie nicht geeignet. Das IQWiG macht daher keine Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Semaglutid in Anwendungsgebiet E.

Hintergrund

Da es sich bei der Studienpopulation von PIONEER 6 und SUSTAIN 6 ausschließlich um vulnerable T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (mehrheitlich Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) handelt, erfolgte im Dossier die Auswertung der Studie als Vergleich von Semaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu *Standard of Care* (SoC) zur Behandlung sowohl des T2DM als auch der kardiovaskulären Risikofaktoren.

- a) Aus Sicht des IQWiG ist dieser Vergleich für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da er die durch den G-BA festgelegte zVT nach Teilanwendungsgebieten nicht abbilde.
- b) Außerdem kritisiert das IQWiG die nach seiner Auffassung unzureichende Umsetzung der nach Ermessen des Arztes individuell optimierten Standardtherapie (SoC) in den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6. Die unzureichende Umsetzung des SoC mache auch einen validen Vergleich zwischen Semaglutid und dem SoC unmöglich.

Zu a) Der Vergleich von Semaglutid + SoC vs. Placebo + SoC bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko oder manifester kardiovaskulärer Erkrankung ist für die frühe Nutzenbewertung geeignet.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Semaglutid wurde wie folgt bestimmt:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Vergleichstherapie für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen, gemäß den entsprechenden nationalen Leitlinien (<i>Standard of Care</i> (SoC)). Die vom G-BA festgelegte zVT nach Therapiesituation ist in ihrer Gesamtheit vom SoC abgebildet. Dieser Einschätzung ist der G-BA in der Vergangenheit bereits mehrfach gefolgt. So erfolgte sowohl in der Erstbewertung von Semaglutid auf Basis der Studie SUSTAIN 6 als auch in den Bewertungen der Wirkstoffe Sitagliptin, Saxagliptin, Empagliflozin, Dapagliflozin und Dulaglutid ein Vergleich des jeweiligen Wirkstoffs gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu <i>Standard of Care</i> (SoC) [9-14]. Auch in der Studie LEADER, die vom IQWiG in einem Rapid Report bewertet wurde, wurde der Wirkstoff Liraglutid mit Placebo, jeweils zusätzlich zu SoC verglichen. In den Verfahren von Empagliflozin, Semaglutid und Dapagliflozin kam der G-BA auf Grundlage der vorliegenden Studien zu dem Ergebnis, dass jeweils ein Zusatznutzen für die genannten Wirkstoffe vorhanden ist; die positiven Ergebnisse der Studie LEADER führten darüber hinaus zur Aufnahme des Wirkstoffs Liraglutid in die zVT für T2DM-Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko [2, 11, 12, 15] und zur Aufnahme in die Therapieempfehlungen des DMP (<i>Disease Management Program</i>) Diabetes mellitus Typ 2 [16, 17].	a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem</u> blutzuckersenkenden

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

² Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Novo Nordisk geht daher davon aus, dass ein Vergleich von Semaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu SoC grundsätzlich geeignet ist, um, wie in vergleichbaren Verfahren in der Vergangenheit, einen Zusatznutzen des Wirkstoffs für Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko (Anwendungsgebiet E) nachzuweisen. Für die bereits positiv nutzenbewertete Studie SUSTAIN 6 hat der G-BA diese Einschätzung in der Erstbewertung von Semaglutid auch bereits bestätigt. Die Studie PIONEER 6, in der Semaglutid + SoC in der oralen Darreichungsform mit Placebo + SoC verglichen wurde, sowie insbesondere die meta-analytische Zusammenfassung der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 sind dementsprechend grundsätzlich ebenfalls geeignet, um einen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zVT in Anwendungsgebiet E nachzuweisen. <i>Zu b) Sachgerechte Umsetzung des SoC in den vorliegenden Studien</i> Zur Umsetzung der Standardtherapie schreibt der G-BA im Beschluss zu Semaglutid (Ozempic®) [2]: <i>„In Anbetracht der vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 durch die zusätzliche Gabe von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden.“</i>	Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder • Metformin + Empagliflozin <i>oder</i> • Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder • Metformin + Empagliflozin <i>oder</i> • Metformin + Liraglutid³ <i>oder</i>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
An dieser Bewertung der Evidenzbasis bei der positiv nutzenbewerteten SUSTAIN 6 hat sich aus Sicht von Novo Nordisk nichts geändert. Aus Sicht von Novo Nordisk lässt sich diese Bewertung der Vergleichstherapie in der Studie SUSTAIN 6 uneingeschränkt auf die Studie PIONEER 6 übertragen. Die Patienten wurden auch in dieser Studie in beiden Studienarmen antidiabetisch und kardiovaskulär nach dem jeweiligen lokalen <i>Standard of Care</i> (SoC) behandelt. Die Vorgaben diesbezüglich unterschieden sich nicht von denen im Protokoll der Studie SUSTAIN 6. Auch die vom IQWiG vorgenommenen Auswertungen belegen nicht, dass insbesondere die Patienten im Vergleichsarm der Studie PIONEER 6 nicht entsprechend der jeweils gültigen Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt worden sind (ab S.40 spezifischer Teil dieser Stellungnahme). Diese Begleittherapie sollte dabei nach Ermessen des behandelnden Prüfarztes jederzeit angepasst werden, um die individuellen kardiovaskulären und antidiabetischen Zielwerte der vulnerablen Patienten bestmöglich zu erreichen und zu halten. Während der Studie wurden die Prüfarzte sechsmal mittels globaler Newsletter und in Deutschland zusätzlich sechsmal mit deutschen Newslettern an die anzustrebenden, patientenindividuell anzupassenden Therapieziele erinnert. Darüber hinaus wurden die Patienten sehr engmaschig einbestellt und kontrolliert. Wie im spezifischen Teil (ab S. 40) der vorliegenden Stellungnahme dargelegt, fand bei einem erheblichen Anteil der Patienten in beiden Studienarmen, aber insbesondere im Vergleichsarm, nachweislich eine Therapieintensivierung statt. Dies ist sowohl an der zusätzlich initiierten antidiabetischen Medikation als auch an der zusätzlich initiierten kardiovaskulären Begleitmedikation zu sehen. Insbesondere bei Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von über 7,5 % zur Baseline hatten,	- 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 <u>mit mindestens zwei</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie: - Humaninsulin + Metformin <i>oder</i> - 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 Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² Zweckmäßige Vergleichstherapie: - Humaninsulin + Metformin <i>oder</i> - Humaninsulin + Empagliflozin³ <i>oder</i> - Humaninsulin + Liraglutid³ <i>oder</i> - Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wurde im Vergleichsarm deutlich häufiger (ca. doppelt so viele Patienten je nach antidiabetischer Therapie) eine neue antidiabetische Medikation initiiert oder höher dosiert verglichen mit dem Semaglutid-Arm. Die Patienten mit einem systolischen Blutdruck von mehr als 140 mmHg zu Baseline erreichten, im Mittel zu Studienende, den von den Leitlinien empfohlenen Wert. Auch wurde unter Placebo mehr zusätzliche kardiovaskuläre Medikation eingesetzt, insbesondere Antihypertensiva und Diuretika. Zu Studienende sind in der PIONEER 6 76 % unter Semaglutid und 70 % unter Placebo unter einem Zielwert von 140 mmHg. Für die SUSTAIN 6 haben 78 % unter Semaglutid und 72 % unter Placebo die Zielwertvorgabe für den systolischen Blutdruck erreicht. Schaut man in den deutschen Versorgungsalltag, dann berichtet die KV Nordrhein, dass von ihren 570.000 ins DMP eingeschriebenen Patienten 40 % ihren individuellen HbA_{1c} Zielwert nicht erreichen, beim Blutdruck erreichen laut KV Nordrhein sogar mehr als 40 % der Patienten nicht einen Wert < 140 mmHg [18]. Die Behandlung mit einer durch den Prüfarzt individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepassten Therapie (SoC) in den Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 ist nicht unzureichend und stellt keine Limitation der Studien dar, sondern entspricht der Versorgungsrealität („Usual Care“) in der Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei T2DM-Patienten. In beiden Studien waren die Patienten schon zu Studienbeginn intensiv vorbehandelt, ca. 60 % der Patienten erhielten bereits eine Insulintherapie. Um die anzustrebende Therapieverbesserung zu erreichen, wäre eine deutliche Steigerung der Insulindosis oder sogar eine intensiviertere Insulintherapie notwendig gewesen, die aber nicht für jeden dieser vulnerablen Hochrisiko-Patienten geeignet ist und zudem	d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie: - Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin) d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² Zweckmäßige Vergleichstherapie: - Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin³ oder Liraglutid³) <u>Patientenübergreifende Aspekte</u> 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
häufig durch die möglichen Nebenwirkungen wie Hypoglykämien oder einer Gewichtszunahme limitiert ist. Oftmals sind multimorbide Patienten mit weiteren aufwendigen Therapieintensivierungen überfordert. Insgesamt ist es für dieses Patientenkollektiv daher häufig nicht möglich, ohne innovative hochwirksame antidiabetische Arzneimittel eine weitere HbA_{1c}-Reduktion zu erreichen. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass Semaglutid den HbA_{1c}-Wert effektiv und nachhaltig senkt, ohne das Hypoglykämie-Risiko zu erhöhen oder zu einer Gewichtszunahme zu führen. Die Effektivität und Überlegenheit der Blutzuckersenkung ist im gesamten Studienprogramm gegenüber allen getesteten Komparatoren einschließlich Basalinsulin sowohl der subkutanen als auch der oralen Formulierung von Semaglutid nachgewiesen worden. Die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 zeigen zudem für den Endpunkt „Veränderung des HbA_{1c}-Werts“, dass Semaglutid auch gegenüber anderen neueren Antidiabetika, in diesem Fall Empagliflozin, den HbA_{1c}-Wert stärker und statistisch signifikant senken kann. Unabhängig davon haben in den letzten Jahren eine Vielzahl an kardiovaskulären Studien zu antidiabetischen Medikamenten gezeigt, dass die alleinige Therapie des HbA_{1c} unter einen Zielwert nicht zu einer Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse führt – vor allem nicht zur Reduktion des Schlaganfalls [7, 19, 20]. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen daher auch die Behandlung kardiovaskulärer Risikopatienten, unabhängig des Ausgangs-HbA_{1c}-Werts, mit GLP-1 RA und SGLT2i zur Vermeidung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse [7, 20]. Es liegt daher kein Anlass vor, bezüglich der Behandlung mit der „Standardtherapie“ bei der Studie PIONEER 6 zu einer anderen Bewertung zu kommen als bei der Studie SUSTAIN 6, auf deren	einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung¹ 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. <u>Eignung der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für die Nutzenbewertung</u> Beide Studien weisen in unterschiedlichen Aspekten methodische Limitationen auf, die nachfolgend beschrieben werden: <i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i> 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Grundlage der G-BA bereits einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Semaglutid anerkannt hat. Fazit Ebenso wie für die Studie SUSTAIN 6 in der Erstbewertung von Semaglutid ist auch für die Studie PIONEER 6 insgesamt davon auszugehen, dass die untersuchten Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden. Somit spiegelt die patientenindividuelle Hintergrundtherapie in den Studien die Versorgungsrealität („usual care“) wider. Die Ergebnisse beider Studien bzw. die Ergebnisse ihrer meta-analytischen Zusammenfassung sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid zwingend heranzuziehen und zeigen valide einen beträchtlichen Zusatznutzen von Semaglutid.	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 Prüfarzte der beiden Studien die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. In diesem Zusammenhang wurden die Prüfarzte 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

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Leitlinien⁴ und auch in der erst kürzlich veröffentlichten Teilpublikation der Nationalen VersorgungsLeitlinie zum

⁴ 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

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Typ-2-Diabetes⁵ 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-Inhibitoren⁶. In beiden Studien wurden identische Zielvorgaben und Eskalationsmöglichkeiten der antidiabetischen Begleittherapie vorgegeben, sodass zu erwarten gewesen wäre, dass eine entsprechend

⁵ 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]

⁶ Siehe auch Nutzenbewertung zu Semaglutid A18-75 vom 30.01.2019.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. <i>Begleitbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten</i> 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den Behandlungsgruppen zugunsten von Semaglutid, obwohl aufgrund der Studienvorgaben eine vergleichbare Blutdruckeinstellung zwischen den Behandlungsgruppen zu erwarten gewesen wäre. <u>Fazit</u> Insbesondere vor dem Hintergrund der Fortentwicklung der antidiabetischen Therapie und unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinienempfehlungen^{4,5}, 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.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Eignung der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 für eine meta-analytische Zusammenfassung Position des IQWiG Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung aus, dass die im Dossier dargestellte Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 zur Herleitung eines Zusatznutzens von Semaglutid aus methodischen Gründen nicht geeignet sei. Zur Ableitung des Zusatznutzens führt das IQWiG daher eine qualitative Evidenzsynthese durch. Hintergrund Das IQWiG lehnt eine Bewertung der Ergebnisse der durchgeführten Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 insgesamt ab. Dies begründet das IQWiG mit dem Vorliegen ungeklärter Heterogenität in den „zentralen Endpunkten“ Gesamtmortalität und Änderung des HbA_{1c}-Wertes der Studie. Anstelle der Meta-Analyse führt das IQWiG eine qualitative Evidenzsynthese durch, um die Ergebnisse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 zu bewerten. Position von Novo Nordisk Novo Nordisk geht aufgrund der bisherigen Beschlusspraxis des G-BA davon aus, dass die Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 auch aus G-BA-Sicht grundsätzlich für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid geeignet sind. Aus Sicht von Novo Nordisk ist für diesen Nachweis insbesondere die Meta-Analyse der beiden Studien heranzuziehen, da diese aufgrund des sehr ähnlichen Studiendesigns, der vergleichbaren Studienpopulationen, der Größe der Studienpopulationen (insgesamt 6.480 randomisierte Patienten) und	Aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 konnte keine metanalytische Zusammenfassung der jeweiligen Endpunkte vorgenommen werden⁷.

⁷ Siehe Erläuterungen in der Dossierbewertung des IQWiG (A20-93), Seite 108f.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dem hohen kardiovaskulären Risiko der eingeschlossenen Patienten (manifeste kardiovaskuläre Erkrankung oder Risikofaktoren) von außerordentlicher Bedeutung für die klinische Versorgung von T2DM-Patienten ist. Auch das IQWiG sieht in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich des Designs der beiden Studien keine wesentlichen Unterschiede, die einer meta-analytischen Zusammenfassung entgegenstehen würden: <i>„Aufgrund der ähnlichen PICO-Schemata und der ähnlichen Designs der 2 Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 erscheint die Verwendung eines Modells mit festem Effekt zunächst geeignet.“</i> Im Dossier hat Novo Nordisk daher eine Meta-Analyse mit festen Effekten vorgelegt, um die Ergebnisse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 in ihrer Gesamtheit zu bewerten. In der im Rahmen dieser Meta-Analyse durchgeführten Untersuchung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde weder für den primären Endpunkt MACE noch für dessen Einzelkomponenten eine signifikante Heterogenität der Studienergebnisse festgestellt. Auch für die Mehrheit der anderen Endpunkte wurde keine signifikante Heterogenität beobachtet. Entsprechend wurden für diese Endpunkte die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid herangezogen. Demgegenüber wurde in der Meta-Analyse der Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Änderung des HbA_{1c}-Werts“ jeweils eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studienergebnissen beobachtet. Den Vorgaben der Dossiervorlage folgend, hat Novo Nordisk für die Bewertung dieser beiden Endpunkte aufgrund der festgestellten Heterogenität nicht die Ergebnisse der Meta-Analyse, sondern eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Je nach Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer signifikanten Heterogenität in dem jeweils betrachteten Endpunkt wurden demnach die Ergebnisse der Meta-Analyse oder eine qualitative Ergebniszusammenfassung auf Basis der Einzelstudien für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid herangezogen. Nach dem Verständnis von Novo Nordisk entspricht dieses Vorgehen auch dem in den Allgemeinen Methoden des IQWiG 6.0 skizzierten Vorgehen, demzufolge <i>„für jeden Endpunkt einzeln eine entsprechende Nutzensaussage abgeleitet“</i> wird (S. 54) [21]. Das IQWiG berücksichtigt hingegen auch bei homogener Datenlage für einzelne patientenrelevante Endpunkte die Ergebnisse der von Novo Nordisk vorgelegten Meta-Analyse in seiner Nutzenbewertung nicht. Es begründet dies damit, dass sich <i>„bei Prüfung auf Heterogenität [...] bei den zentralen Endpunkten Gesamtmortalität und HbA_{1c} Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den Studien“</i> zeigen würden, die gegen die Verwendung eines meta-analytischen Modells mit festen Effekten sprächen. Ferner führt das IQWiG aus, dass auch die Verwendung eines meta-analytischen Modells mit zufälligen Effekten in der gegebenen Situation nicht zielführend sei, da bei Vorliegen von nur zwei zusammenzufassenden Studien keine geeignete Methode für die Berechnung einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten bekannt ist. Die beobachtete Heterogenität der Studienergebnisse bei den Endpunkten „Gesamtmortalität“ und „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ stellen für das IQWiG demnach grundsätzlich die Durchführung einer Meta-Analyse für alle Endpunkte in Frage, da es sich bei diesen beiden Endpunkten um „zentrale Endpunkte“ der Studien handele. Dies ist für Novo Nordisk aus mehreren Gründen nicht nachvollziehbar: • Es ist nicht ersichtlich, inwiefern eine beobachtete Heterogenität in einzelnen, situativ ausgewählten Endpunkten der meta-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
analytischen Zusammenfassung anderer Endpunkte grundsätzlich entgegensteht. Das IQWiG liefert hierfür keine Rationale oder Belege, die über die Bezeichnung der Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ als „zentral“ hinausgehen. Das Vorgehen scheint vielmehr dem bereits beschriebenen Paradigma zu widersprechen, Nutzensaussagen in der Nutzenbewertung für jeden Endpunkt einzeln abzuleiten. • Der Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ wird vom IQWiG selbst für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Studien (PIONEER 2, SUSTAIN 6, PIONEER 6) nur „ergänzend“ dargestellt (sowie auch in allen anderen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet T2DM). Es ist unklar, wie das IQWiG den Widerspruch auflöst, dass der HbA_{1c}-Wert zugleich ein „zentraler“ und „ergänzender“ Endpunkt der Studien sein soll. • Es stellt sich die Frage, was einen Endpunkt zu einem „zentralen Endpunkt“ einer Studie macht. In den Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 wurden die Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ als nicht-konfirmatorische sekundäre Endpunkte erhoben, wohingegen „MACE“ der primäre Endpunkt war. Für Novo Nordisk ergibt sich daraus, dass weder die „Gesamtmortalität“ noch die „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus methodischen Gesichtspunkten als „zentral“ angesehen werden können. Im primären und gleichzeitig patientenrelevanten Endpunkt „MACE“ wie auch in dessen Komponenten wurde hingegen keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien beobachtet. Fazit	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 sind basierend auf dem PICO Schema nachweislich vergleichbar. Somit kann die Meta-Analyse wie im Dossier dargelegt, für alle patientenrelevanten Endpunkte, bei denen keine signifikante Heterogenität der Studienergebnisse vorliegt, für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid herangezogen werden. Für weitere Endpunkte, bei denen eine signifikante Heterogenität festgestellt wurde, ist hingegen eine qualitative Ergebniszusammenfassung durchzuführen, um somit die Ergebnisse der Einzelstudien in der Gesamtabwägung zum Zusatznutzen zu berücksichtigen. Dies entspricht dem Vorgehen von Novo Nordisk im zugrundeliegenden Dossier.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Bewertung des Endpunkts MACE in der Studie PIONEER 6 Position des IQWiG Das IQWiG bezieht den zusammengesetzten Endpunkt MACE für die Studie PIONEER 6 nicht in die Nutzenbewertung ein, da der Effektschätzer der Einzelkomponente „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ nicht gleichgerichtet mit den Effektschätzern der anderen Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts MACE sei. Hintergrund Das IQWiG argumentiert, dass der Endpunkt MACE in der Studie PIONEER 6 nicht interpretierbar sei, da die Einzelkomponente „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ im Vergleich zu den anderen Komponenten einen nicht gleichgerichteten Effekt zeige. Auch die Einzelkomponenten des Endpunkts MACE werden in der Folge, anders als bei der Studie SUSTAIN 6, vom IQWiG nicht in der Bewertung der Ergebnisse der Studie PIONEER 6 berücksichtigt. Position von Novo Nordisk Aus Sicht von Novo Nordisk sprechen mehrere Gründe gegen ein solches Vorgehen. Die Studie PIONEER 6 ist eine Time-to-Event Studie mit kardiovaskulären Risikopatienten. Bei einem „first MACE“ als primärer Endpunkt wird dieser durch die „häufigste“ Einzelkomponente in der Studienpopulation getrieben. Welche der drei Einzelkomponenten bei den kardiovaskulären Risikopatienten zuerst auftritt, ist dabei nicht vorhersagbar. Semaglutid senkt in der PIONEER 6 signifikant den Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“. Auf die Einzelkomponente „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ hat Semaglutid keinen signifikanten Einfluss. Es ist nicht erklärbar, warum ein nicht signifikantes Ergebnis in der Einzelkomponente „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ den Vorteil der	<i>zum kombinierten Endpunkt MACE</i> Der kombinierte Endpunkt „Major adverse cardiovascular events (MACE)“ erfasst in beiden Studien die Endpunkte „kardiovaskulärer Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ sowie „nicht tödlicher Schlaganfall“. 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

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MACE-Einzelkomponente „kardiovaskuläre Mortalität“ in der Studie PIONEER 6 negieren könnte. Auch schlägt das IQWiG selbst in seinem Methodenpapier 6.0 vor, dass in solchen Fällen <i>„einzelne Endpunkte aus einem kombinierten Endpunkt ermittelt und berechnet werden [können]“</i>. Im vorliegenden Dossier wurden die Einzelkomponenten zusätzlich zum kombinierten Endpunkt dargestellt. Es liegt keine Rationale des IQWiG für die komplette Nicht-Berücksichtigung der Einzelkomponenten des Endpunkts MACE bei der Bewertung der Studie PIONEER 6 vor. Ferner zeigt sich auch aus anderen Studien, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet wurden und zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen wurden, dass die Ergebnisse des Endpunkt MACE nicht regelhaft in allen Einzelkomponenten gleichgerichtet waren. Weiter heißt es <i>„Dies stellt die Ergebnisse zum Endpunkt MACE aus der Studie SUSTAIN 6 infrage.“</i>. Auch hier liefert das IQWiG keine Rationale, warum eine nicht signifikante Einzelkomponente eines kombinierten MACE-3 Endpunkts die Ergebnisse einer ganzen Studie in Frage stellt. In der bereits bewerteten Studie SUSTAIN 6 sehen wir eine signifikante Reduktion des MACE Endpunkts, getrieben durch die Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“. In beiden Studien liegen somit signifikante und klinisch relevante Reduktionen schwerer kardiovaskulärer Ereignisse vor. Fazit Zusammenfassend ist Novo Nordisk daher der Ansicht, dass der Endpunkt MACE auch in der Studie PIONEER 6 interpretierbar ist und zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen werden sollte.	(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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4. Beträchtlicher Zusatznutzen von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen) Position des IQWiG Aufgrund der diskutierten Vorbehalte gegenüber der Durchführung und den Ergebnissen der Studien SUSTAIN 6, PIONEER 6 und deren meta-analytischer Zusammenfassung kommt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu keiner abschließenden Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in Anwendungsgebiet E. Hintergrund Zur Ableitung des Zusatznutzens von Semaglutid für Patienten mit T2DM und hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse hat Novo Nordisk die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrisch und multinational durchgeführten kardiovaskulären Endpunktstudien (<i>Cardiovascular Outcome Trial</i>, CVOT) PIONEER 6 und SUSTAIN 6 vorgelegt. Im Gegensatz zu Novo Nordisk kommt das IQWiG in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass anhand der vorgelegten Evidenz kein Zusatznutzen für Semaglutid für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko abgeleitet werden könne, weil auf Basis der im Dossier vorliegenden Informationen die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 sowie deren meta-analytische Zusammenfassung weder für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), noch für einen Vergleich mit einer „Standardtherapie“ geeignet seien. Das IQWiG begründet die Einschätzung zur Nicht-Eignung des Vergleichs mit einer „Standardtherapie“ insbesondere damit, dass die antidiabetische	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms im Studienverlauf unzureichend sei. Das IQWiG bewertet die Ergebnisse basierend auf einer „qualitativen Evidenzsynthese“ bzw. im Falle von Endpunkten, die nur in einer der beiden dargestellten Studien erhoben wurden, auf Basis der Ergebnisse der Einzelstudie. Eine Empfehlung zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen durch das IQWiG erfolgt nicht. Position von Novo Nordisk Bedeutsam für dieses Neubewertungsverfahren ist die bereits positiv nutzenbewertete Studie SUSTAIN 6 mit dem anerkannten Zusatznutzen bei kardiovaskulären Risikopatienten auf Basis des patientenrelevanten Endpunktes „nicht tödlicher Schlaganfall“. An dieser Evidenzlage hat sich nichts geändert. Wie unter den Punkten 2.) bis 4.) und im spezifischen Teil dieser Stellungnahme dargelegt, kommt Novo Nordisk somit entgegen dem IQWiG zu dem Schluss, dass: 1. der Vergleich von Semaglutid + SoC vs. Placebo + SoC bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko für die frühe Nutzenbewertung wie schon in vergleichbaren Verfahren geeignet ist, 2. insgesamt davon auszugehen ist, dass die vulnerablen kardiovaskulären Risiko-Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden,	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 eingeschlossen¹. 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 Erkrankung¹. 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 MACE⁸. In der Kategorie Mortalität zeigte sich hinsichtlich der

⁸ Kombiniertes Endpunkt MACE besteht aus den Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Schlaganfall“ und „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. die im Dossier vorgelegte, methodisch korrekt durchgeführte Meta-Analyse der nach PICO Schema vergleichbaren Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für alle Endpunkte, bei denen keine signifikante Heterogenität der Studienergebnisse vorliegt, für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid heranzuziehen ist und nur für Endpunkte, bei denen eine signifikante Heterogenität festgestellt wurde, die Ergebnisse der Einzelstudien für die Gesamtabwägung zum Zusatznutzen qualitativ zusammenzufassen sind und ferner 4. dass der Endpunkt MACE auch in der Studie PIONEER 6 interpretierbar ist. Zudem lässt sich festhalten, dass aufgrund der im Dossier beschriebenen Strukturgleichheit zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation und der fehlenden Hinweise auf Effektmodifikationen davon ausgegangen wird, dass die in den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 beobachteten positiven klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung dieser vulnerablen Patienten in Deutschland unter Alltagsbedingungen auftreten. Die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 sowie deren meta-analytische Zusammenfassung stellen eine methodisch korrekte, relevante, valide und qualitativ hochwertige Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid dar (Evidenzgrad Ia und Ib) und sind insgesamt dazu geeignet, einen Beleg für einen Zusatznutzen für Semaglutid abzuleiten. Die Ergebnisse sollten dementsprechend im Rahmen der Nutzenbewertung gewürdigt und bewertet werden. Im Folgenden wird daher auf die Endpunkte eingegangen, die zur Ableitung eines Zusatznutzens von Semaglutid zu berücksichtigen sind.	„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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Zusatznutzen von Semaglutid basiert auf Vorteilen in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit, die in den Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 nachgewiesen wurden (siehe zur Übersicht Tabelle 1). Besonders hervorzuheben ist die beobachtete kardiovaskuläre Risikoreduktion, die sich in der Meta-Analyse der beiden Studien insbesondere in der Reduktion des Risikos für das Auftreten „nicht tödlicher Schlaganfälle“ durch die Behandlung mit Semaglutid + SoC zeigt. Dieses Ergebnis entspricht dem Vorteil von Semaglutid, der in der Erstbewertung des Wirkstoffs auf Grundlage der Studie SUSTAIN 6 bereits mit einem Zusatznutzen gewürdigt wurde. Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse zum Wirkstoff Semaglutid stützt auch die in der Studie PIONEER 2 beobachtete Reduktion „zerebrovaskulärer Ereignisse“ dieses Ergebnis. Zudem entspricht die Risikoreduktion der kardiovaskulären Mortalität in der Studie PIONEER 6 gemäß AM-NutzenV einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse des für die vorliegende Neubewertung maßgeblichen PIONEER-Studienprogramms somit den in der Erstbewertung bereits festgestellten Vorteil von Semaglutid hinsichtlich der kardiovaskulären Risikoreduktion. Darüber hinaus liegen in der Meta-Analyse der beiden Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 signifikante Vorteile für Semaglutid + SoC in der Vermeidung von Nephropathien, Revaskularisierungen, der Senkung des HbA_{1c}-Wertes sowie der Reduktion des Körpergewichts der Patienten vor. Bezüglich der Sicherheit zeigt Semaglutid eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gegenüber der Therapie mit Placebo + SoC. Außerdem wurde in den Studien eine signifikante Reduktion unerwünschter Ereignisse in der SOC „Operationen und medizinische Eingriffe“ sowie beim PT „Vorhofflimmern“ beobachtet. Die für die Therapie mit GLP-1	Gastrointestinaltrakts“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm. Spezifische UE wie 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

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																											
Rezeptoragonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen, die auch in einer erhöhten Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UE resultierten, und auch die über das „glycaemic re-entry-Phänomen“ (bei Normalisierung des Blutzuckers nach vorangegangener unzureichender Kontrolle kann sich eine bestehende Retinopathie verschlechtern) weitestgehend erklärbaren Retinopathien aus der Studie SUSTAIN 6 stellen den Zusatznutzen von Semaglutid nicht in Frage, da es sich dabei fast ausschließlich um nicht schwerwiegende Ereignisse handelte. <i>Tabelle 1 –Ergebnisse zu Endpunkten, in denen signifikante Unterschiede festgestellt wurden</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th><th>Grundlage für Zusatznutzen-ableitung</th><th>Effektschätzer</th><th>Zusatznutzen</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td><td>Meta-Analyse</td><td>HR: 0,76 [0,62; 0,92] p-Wert: 0,0062</td><td>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</td></tr> <tr> <td rowspan="2">Kardiovaskuläre Mortalität</td><td>PIONEER 6</td><td>HR: 0,49 [0,27; 0,92] p-Wert: 0,0261</td><td rowspan="2">Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</td></tr> <tr> <td>SUSTAIN 6</td><td>HR: 0,96 [0,63; 1,44] p-Wert: 0,8258</td></tr> <tr> <td>Nicht tödlicher Schlaganfall</td><td>Meta-Analyse</td><td>HR: 0,65 [0,43; 0,97] p-Wert: 0,0346</td><td>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</td></tr> <tr> <td rowspan="2">Koronare Revaskularisierung</td><td>PIONEER 6</td><td><i>Nicht erhoben</i></td><td rowspan="2">Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</td></tr> <tr> <td>SUSTAIN 6</td><td>HR: 0,678 [0,500; 0,919] p-Wert: 0,0122</td></tr> <tr> <td rowspan="2">Neue oder sich verschlechternde Nephropathie</td><td>PIONEER 6</td><td><i>Nicht erhoben</i></td><td rowspan="2">Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</td></tr> <tr> <td>SUSTAIN 6</td><td>HR: 0,609 [0,444; 0,837] p-Wert: 0,0022</td></tr> <tr> <td rowspan="2">Komplikationen bei diabetischer Retinopathie</td><td>PIONEER 6</td><td><i>Zu unterschiedliche Operationalisierung</i></td><td rowspan="2">Hinweis für ein höheres Schadenspotenzial</td></tr> <tr> <td>SUSTAIN 6</td><td>HR: 1,733 [1,097; 2,739] p-Wert: 0,0184</td></tr> <tr> <td rowspan="2">Änderung des HbA_{1c}</td><td>PIONEER 6</td><td>MWD: -0,66 [-0,74; -0,59] p-Wert: < 0,0001 Hedges 'g: -0,50 [-0,57; -0,43]</td><td rowspan="2">Beleg für einen geringen Zusatznutzen</td></tr> <tr> <td>SUSTAIN 6</td><td>MWD: -0,87 [-0,97; -0,77]</td></tr> </tbody> </table>		Endpunkt	Grundlage für Zusatznutzen-ableitung	Effektschätzer	Zusatznutzen	MACE	Meta-Analyse	HR: 0,76 [0,62; 0,92] p-Wert: 0,0062	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Kardiovaskuläre Mortalität	PIONEER 6	HR: 0,49 [0,27; 0,92] p-Wert: 0,0261	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen	SUSTAIN 6	HR: 0,96 [0,63; 1,44] p-Wert: 0,8258	Nicht tödlicher Schlaganfall	Meta-Analyse	HR: 0,65 [0,43; 0,97] p-Wert: 0,0346	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Koronare Revaskularisierung	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen	SUSTAIN 6	HR: 0,678 [0,500; 0,919] p-Wert: 0,0122	Neue oder sich verschlechternde Nephropathie	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen	SUSTAIN 6	HR: 0,609 [0,444; 0,837] p-Wert: 0,0022	Komplikationen bei diabetischer Retinopathie	PIONEER 6	<i>Zu unterschiedliche Operationalisierung</i>	Hinweis für ein höheres Schadenspotenzial	SUSTAIN 6	HR: 1,733 [1,097; 2,739] p-Wert: 0,0184	Änderung des HbA _{1c}	PIONEER 6	MWD: -0,66 [-0,74; -0,59] p-Wert: < 0,0001 Hedges 'g: -0,50 [-0,57; -0,43]	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	SUSTAIN 6	MWD: -0,87 [-0,97; -0,77]	Gesamtschau festgestellt, dass der Zusatznutzen von Semaglutid nicht belegt ist.	
Endpunkt	Grundlage für Zusatznutzen-ableitung	Effektschätzer	Zusatznutzen																																										
MACE	Meta-Analyse	HR: 0,76 [0,62; 0,92] p-Wert: 0,0062	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen																																										
Kardiovaskuläre Mortalität	PIONEER 6	HR: 0,49 [0,27; 0,92] p-Wert: 0,0261	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen																																										
	SUSTAIN 6	HR: 0,96 [0,63; 1,44] p-Wert: 0,8258																																											
Nicht tödlicher Schlaganfall	Meta-Analyse	HR: 0,65 [0,43; 0,97] p-Wert: 0,0346	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen																																										
Koronare Revaskularisierung	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen																																										
	SUSTAIN 6	HR: 0,678 [0,500; 0,919] p-Wert: 0,0122																																											
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen																																										
	SUSTAIN 6	HR: 0,609 [0,444; 0,837] p-Wert: 0,0022																																											
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie	PIONEER 6	<i>Zu unterschiedliche Operationalisierung</i>	Hinweis für ein höheres Schadenspotenzial																																										
	SUSTAIN 6	HR: 1,733 [1,097; 2,739] p-Wert: 0,0184																																											
Änderung des HbA _{1c}	PIONEER 6	MWD: -0,66 [-0,74; -0,59] p-Wert: < 0,0001 Hedges 'g: -0,50 [-0,57; -0,43]	Beleg für einen geringen Zusatznutzen																																										
	SUSTAIN 6	MWD: -0,87 [-0,97; -0,77]																																											

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,54 [-0,61; -0,47]		
Änderung des Körpergewichts	Meta-Analyse	MWD: -3,52 [-3,80; -3,24] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,63 [-0,68; -0,58]	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE	Meta-Analyse	HR: 0,88 [0,81; 0,97] p-Wert: 0,0074	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE ohne diabetische Folgekomplikationen	Meta-Analyse	HR: 0,90 [0,82; 1,00] p-Wert: 0,0417	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	Meta-Analyse	HR: 1,94 [1,64; 2,29] p-Wert: < 0,0001	Beleg für ein höheres Schadenspotenzial	
SOC Operationen und medizinische Eingriffe (SUE)	Meta-Analyse	HR: 0,70 [0,54; 0,91] p-Wert: 0,0073	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	
SOC Gastrointestinale Erkrankungen (SUE)	Meta-Analyse	HR: 1,42 [1,06; 1,92] p-Wert: 0,0207	Beleg für ein höheres Schadenspotenzial	
PT Vorhofflimmern (SUE)	Meta-Analyse	HR: 0,62 [0,40; 0,96] p-Wert: 0,0316	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	
In der Gesamtbewertung der einzelnen Endpunktkategorien ist eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT festzustellen, die sich in einer Verlängerung der Lebensdauer, einer Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen und einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen äußert. Entsprechend der AM-NutzenV § 5, Absatz 7 liegt für Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko basierend auf einer Meta-Analyse aus zwei RCT somit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT Placebo + SoC vor.				

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kommentare zu Fragestellung B: Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)		
S. 22	Zitat aus der Nutzenbewertung „Für die Patientinnen und Patienten der Studie PIONEER 2 war in beiden Studienarmen zusätzlich zur Studienmedikation die Fortführung ihrer jeweiligen Metformin-Therapie in einer Dosierung von ≥ 1500 mg/Tag bis hin zur lokal zugelassenen Höchstdosierung vorgesehen, die in Deutschland 3000 mg/Tag beträgt [22]. Der pU arbeitet im Dossier in Modul 4 B keine Informationen dazu auf, welche Metformin-Dosierung die Patientinnen und Patienten in der Studie PIONEER 2 erhalten haben.“ Position von Novo Nordisk Sowohl im Semaglutid- als auch im Empagliflozin-Arm wurden die Patienten im Median über alle Visiten hinweg mit 2.000 mg Metformin behandelt. Es gibt keine Anzeichen, dass die lokal zugelassenen Höchstdosierung von 3.000 mg/Tag überschritten wurde.	Der G-BA geht davon aus, dass Metformin in der Studie zulassungskonform eingesetzt wurde.
S. 39	Zitat aus der Nutzenbewertung „Für den Endpunkt symptomatische bestätigte Hypoglykämien ($PG \leq 70$ mg/dl) liegen aus der Studie PIONEER 2 keine verwertbaren Daten für einen Vergleich von Semaglutid + Metformin mit Empagliflozin + Metformin vor.“ Position von Novo Nordisk	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.																																														
	Novo Nordisk hat im vorliegenden Dossier davon abgesehen den Endpunkt darzustellen, da in den tragenden Gründen des Dulaglutid-Verfahrens (2015-02-01-D-154) beschrieben wird, dass eine „Analyse mit einem geringeren Schwellenwert“ als valider „hinsichtlich der klinischen Relevanz“ angesehen wird [22]. Aufgrund der Anmerkung des IQWiG hat Novo Nordisk die Ergebnisse für den Endpunkt symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl) nachberechnet. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieses Endpunktes dargestellt (Tabelle 2). <i>Tabelle 2 – Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</i> <table><tr><th colspan="7">Symptomatische Hypoglykämien (BG ≤ 70 mg/dl)</th></tr><tr><th>Behandlung</th><th>N</th><th>n (%)</th><th>RR [95 %-KI]</th><th>OR [95 %-KI]</th><th>RD [95 %-KI]</th><th>p-Wert¹</th></tr><tr><td colspan="7">PIONEER 2 (SAS, in-trial)</td></tr><tr><td>Semaglutid oral</td><td>410</td><td>22 (5,4)</td><td rowspan="2">1,00 [0,54; 1,83]</td><td rowspan="2">1,00 [0,54; 1,83]</td><td rowspan="2">-0,01 [-3,13; 3,08]</td><td rowspan="2">0,2188□</td></tr><tr><td>Empagliflozin</td><td>409</td><td>22 (5,4)</td></tr><tr><td colspan="7">1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (□: Barnards unbedingter exakter Test; □□: Fishers exakter Test)</td></tr><tr><td colspan="7">Post-hoc-Analyse</td></tr></table> Für symptomatische Hypoglykämien mit einem bestätigten PG von ≤ 70 mg/dl wurde zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Im Vergleich Semaglutid oral zu Empagliflozin betrug das relative Risiko 1,00 [0,54; 1,83]. Das Ergebnis entspricht damit dem im Dossier dargestellten Ergebnis für den Endpunkt symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl).	Symptomatische Hypoglykämien (BG ≤ 70 mg/dl)							Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ¹	PIONEER 2 (SAS, in-trial)							Semaglutid oral	410	22 (5,4)	1,00 [0,54; 1,83]	1,00 [0,54; 1,83]	-0,01 [-3,13; 3,08]	0,2188□	Empagliflozin	409	22 (5,4)	1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (□: Barnards unbedingter exakter Test; □□: Fishers exakter Test)							Post-hoc-Analyse							Im Beschluss wurden die Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl) aus der Studie PIONEER 2 in der Tabelle Nebenwirkungen (Fußnote a) ergänzt.
Symptomatische Hypoglykämien (BG ≤ 70 mg/dl)																																															
Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ¹																																									
PIONEER 2 (SAS, in-trial)																																															
Semaglutid oral	410	22 (5,4)	1,00 [0,54; 1,83]	1,00 [0,54; 1,83]	-0,01 [-3,13; 3,08]	0,2188□																																									
Empagliflozin	409	22 (5,4)																																													
1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (□: Barnards unbedingter exakter Test; □□: Fishers exakter Test)																																															
Post-hoc-Analyse																																															

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 27	Zitat aus der Nutzenbewertung „Die Endpunkte Veränderung des HbA_{1c}-Werts, Veränderung des Körpergewichts und Veränderung des Body-Mass-Index (BMI) werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.“ Position von Novo Nordisk Der Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}“ wird in der Nutzenbewertung (Tabelle 16) ergänzend aufgeführt. Die „Änderung des HbA_{1c}“ stellt den primären Endpunkt der PIONEER 2 dar. Die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Woche 52 betrug unter Behandlung mit Semaglutid + Metformin -1,30 %-Punkte, bei den Patienten mit Empagliflozin + Metformin -0,89 %-Punkte. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid und gemessen an der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g klinisch relevant. MD [95 % KI]; p-Wert: -0,40 [-0,54; -0,27]; < 0,0001 H'g [95 % KI]; -0,35 [-0,49; -0,30] Die Verbesserung der glykämischen Kontrolle, gemessen am HbA_{1c}-Wert, ist laut Konsultationsfassung der NVL ein spezifisches Ziel der Behandlung des T2DM. Für Patienten mit T2DM stellt dies eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar.	Ergänzende Endpunkte HbA_{1c} Zu Studienbeginn wiesen die Patienten in beiden Studienarmen einen HbA_{1c}-Wert im Mittel von 8,7 % (SUSTAIN 6) bzw. 8,2 % (PIONEER 6) auf. Bis zum Ende der Behandlung konnte der HbA_{1c}-Wert bei Patienten im Semaglutid-Arm um 1,3 % bzw. 1,0 % gesenkt werden, 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 „HbA_{1c}“ ist ein Surrogatparameter und nicht <i>per se</i> 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,

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 <i>per se</i> patientenrelevant.
S. 40	Zitat aus der Nutzenbewertung <i>„Für den Endpunkt Genitalinfektion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den Endpunkt Genitalinfektion ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin.</i> <i>Den Endpunkt Genitalinfektion zieht der pU in seiner Bewertung nicht heran.“</i> Position von Novo Nordisk Novo Nordisk stimmt der Einschätzung des IQWiG hinsichtlich des Verhinderns von unter Empagliflozin auftretenden Genitalinfektionen zu und hat dies im Dossier anhand der Auswertung der UEs auf Ebene der <i>System Organ Classes</i> (SOC) und <i>Preferred Terms</i> (PT) auch entsprechend dargelegt. Novo Nordisk begrüßt dennoch den Vorschlag des IQWiG zur Operationalisierung des Endpunkts „Genitalinfektion“ anhand einer PT/LLT-Sammlung und hat die Ergebnisse für diese Operationalisierung des Endpunkts für die vorliegende Stellungnahme nachberechnet. Die von Novo Nordisk	Im Beschluss sind die Ergebnisse zum Endpunkt Genitalinfektionen aus der Studie PIONEER 2 dargestellt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																																
	ermittelten Ergebnisse stimmen mit den vom IQWiG in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnissen überein (Tabelle 3). <i>Tabelle 3 – Ergebnisse für „Genitalinfektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</i> <table><tr><th colspan="7">Genitalinfektion</th></tr><tr><th>Behandlung</th><th>N</th><th>n (%)</th><th>RR [95 %-KI]</th><th>OR [95 %-KI]</th><th>RD [95 %-KI]</th><th>p-Wert¹</th></tr><tr><td colspan="7">PIONEER 2 (SAS, in-trial)</td></tr><tr><td>Semaglutid oral</td><td>410</td><td>4 (1,0)</td><td rowspan="2">0,13 [0,05; 0,36]</td><td rowspan="2">0,12 [0,04; 0,34]</td><td rowspan="2">-6,60 [-9,34; -3,87]</td><td rowspan="2">< 0,0001</td></tr><tr><td>Empagliflozin</td><td>409</td><td>31 (7,6)</td></tr></table> 1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (□: Barnards unbedingter exakter Test; □□: Fishers exakter Test) 2. Post-hoc-Analyse zu mykotischen Infektionen auf Basis einer PT / LLT-Sammlung (codiert nach MedDRA: Balanitis, Balanitis durch Candida, Balanoposthitis, Candidose der Geschlechtsorgane, Genitalinfektion, Infektion des Penis, Infektion des Urogenitaltrakts, Kolpitis bakteriell, Pilzinfektion der Geschlechtsorgane, Pilzinfektion des Urogenitaltraktes, Skrotalabszess, Vaginalinfektion, Vulvitis, Vulvovaginale Candidose, Vulvovaginale Pilzinfektion, Vulvovaginitis, Zervizitis) <i>Post-hoc-Analyse</i> Für den Endpunkt „Genitalinfektion“ wurde zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Semaglutid festgestellt. Im Vergleich Semaglutid oral zu Empagliflozin betrug das relative Risiko 0,13 [0,05; 0,36] mit einem p-Wert < 0,0001. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Semaglutid im Vergleich zu Empagliflozin mit dem Ausmaß beträchtlich.	Genitalinfektion							Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ¹	PIONEER 2 (SAS, in-trial)							Semaglutid oral	410	4 (1,0)	0,13 [0,05; 0,36]	0,12 [0,04; 0,34]	-6,60 [-9,34; -3,87]	< 0,0001	Empagliflozin	409	31 (7,6)	
Genitalinfektion																																	
Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ¹																											
PIONEER 2 (SAS, in-trial)																																	
Semaglutid oral	410	4 (1,0)	0,13 [0,05; 0,36]	0,12 [0,04; 0,34]	-6,60 [-9,34; -3,87]	< 0,0001																											
Empagliflozin	409	31 (7,6)																															

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 42	Zitat aus der Nutzenbewertung a) „Der pU legt in Modul 4 B post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen für alle Endpunkte abgesehen von den Endpunkten Nierenerkrankung, akute Pankreatitis, Harnwegsinfektion, Genitalinfektion und diabetische Ketoacidose vor.“ b) „Für die Untersuchung des Schweregrads der Erkrankungen liegen aus der Studie PIONEER 2 keine Subgruppenanalysen zu einem geeigneten Merkmal vor.“ Position von Novo Nordisk Zu a) Für die Endpunkte „Nierenerkrankung“, „akute Pankreatitis“ sowie „diabetische Ketoacidose“ liegen nicht genug Ereignisse vor, um eine Subgruppenanalyse durchzuführen. Beim Endpunkt „Harnwegsinfektion“, operationalisiert als Ereignisse, die dem MedDRA PT „Harnwegsinfektionen“ zugeordnet wurden, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation vor. Entsprechend der Vorgaben der Modulvorlage (Anlage II.6 zum 5. Kapitel der VerO des G-BA, S. 36) wurde daher auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse verzichtet: <i>„Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.“</i> Für den vom IQWiG auf Grundlage der FDA-Zulassung von Empagliflozin neu operationalisierten Endpunkt „Genitalinfektion“	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>											
	wurden die Ergebnisse der Subgruppen für diese Stellungnahme <i>post-hoc</i> berechnet. <i>Tabelle 4 – Interaktions-p-Werte zum Endpunkt Genitalinfektion</i> <table><tr><th>Subgruppe</th><th>Interaktions-p-Wert</th></tr><tr><td>Geschlecht (m/w)</td><td>0,0881</td></tr><tr><td>Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)</td><td>0,3040</td></tr><tr><td>Region (West-Europa / Rest der Welt)</td><td>0,8582</td></tr><tr><td>Krankheitsschwere (Baseline HbA_{1c}-Wert ≤ 7,5 % / > 7,5 %)</td><td>0,1425</td></tr></table> Es liegen somit keine signifikanten Interaktionen vor. Zu b) Bezüglich des Schweregrads hat Novo Nordisk Auswertungen in Form der Subgruppen „Baseline HbA_{1c}-Wert ≤ 7,5 % / > 7,5 %“ vorgelegt. Aus Sicht von Novo Nordisk entspricht es der klinischen Praxis, den Schweregrad einer T2DM-Erkrankung anhand des HbA_{1c}-Werts zu bestimmen. Die Fähigkeit des Körpers, den Blutzuckerspiegel angemessen zu regulieren, wird durch den HbA_{1c}-Wert direkt widerspiegelt. Aus der Nutzenbewertung des IQWiG geht nicht hervor, inwiefern der HbA_{1c}-Wert zu Baseline kein geeignetes Merkmal ist, um verschiedene Schweregrade einer T2DM-Erkrankung zu unterscheiden. Insgesamt stimmt Novo Nordisk der Einschätzung des IQWiG jedoch zu, dass in den Subgruppenanalysen keine relevanten Effektmodifikationen identifiziert worden sind.	Subgruppe	Interaktions-p-Wert	Geschlecht (m/w)	0,0881	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	0,3040	Region (West-Europa / Rest der Welt)	0,8582	Krankheitsschwere (Baseline HbA _{1c} -Wert ≤ 7,5 % / > 7,5 %)	0,1425	
Subgruppe	Interaktions-p-Wert											
Geschlecht (m/w)	0,0881											
Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	0,3040											
Region (West-Europa / Rest der Welt)	0,8582											
Krankheitsschwere (Baseline HbA _{1c} -Wert ≤ 7,5 % / > 7,5 %)	0,1425											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9	Zitat aus der Nutzenbewertung <i>„Die Studie PIONEER 2 war nicht auf die Erhebung von kardiovaskulären patientenrelevanten Endpunkten ausgelegt, und ist damit dafür auch nicht geeignet.“</i> Position von Novo Nordisk Diese Kritik ist aus Sicht von Novo Nordisk nicht nachvollziehbar. Aus regulatorischer Sicht war diese Studie ursprünglich für den Nachweis eines HbA_{1c}-Unterschieds zwischen Semaglutid und Empagliflozin ausgelegt. Alle weiteren Endpunkte, insbesondere die Sicherheitsendpunkte, wurden <i>post-hoc</i> analysiert. Dabei unterscheiden sich die „zerebrovaskulären Ereignisse“ nicht von den „Therapieabbrüchen aufgrund von UE“, „Genitalinfektionen“ oder „Gastrointestinalen Ereignissen“. Daher ist der Vorteil im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB in den „zerebrovaskulären Ereignissen“ genauso anzuerkennen wie der Vorteil in „Genitalinfektion“ oder dem Nachteil in „Gastrointestinalen Ereignissen“.	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. 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

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
		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 <i>ohne</i> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ¹ nicht belegt ist.						
S.46	Zitat aus der Nutzenbewertung Gesamtaussage zum Zusatznutzen Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Semaglutid + Metformin im Vergleich zu Empagliflozin + Metformin <table><tr><th>Positive Effekte</th><th>Negative Effekte</th></tr><tr><td>schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ zerebrovaskuläres Ereignis: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering </td><td>–</td></tr><tr><td>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Genitalinfektion: Anhaltspunkt für geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich </td><td>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs, darin enthalten: Übelkeit [PT, UEs]): jeweils Anhaltspunkt für höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich </td></tr></table> PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UEs: unerwünschte Ereignisse	Positive Effekte	Negative Effekte	schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ zerebrovaskuläres Ereignis: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Genitalinfektion: Anhaltspunkt für geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs, darin enthalten: Übelkeit [PT, UEs]): jeweils Anhaltspunkt für höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	
Positive Effekte	Negative Effekte							
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ zerebrovaskuläres Ereignis: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–							
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Genitalinfektion: Anhaltspunkt für geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs, darin enthalten: Übelkeit [PT, UEs]): jeweils Anhaltspunkt für höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich							

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Position von Novo Nordisk Im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten sind Ereignisse wie Übelkeit und Erbrechen oder auch Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden. Die einzelnen Symptome können daher nicht getrennt voneinander und auch nicht als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden. Im Rahmen der Studien mit Semaglutid wurden diese Symptome daher als unerwünschte Ereignisse speziell in der Kategorie „gastrointestinale Ereignisse von besonderem Interesse“ (operationalisiert als UEs, die der SOC Gastrointestinale Erkrankungen zugeordnet wurden) erfasst. Darüber hinaus werden die Beschwerden mit der Hemmung der gastrointestinalen Motilität und zentralnervösen Effekten der Wirkstoffklasse in Zusammenhang gebracht, und werden auch aus diesem Grund als ein zusammenhängender Symptomkomplex bewertet [23, 24]. Bei der Gesamtaussage zum Zusatznutzen sollte berücksichtigt werden, dass sich die unter Semaglutid berichteten gastrointestinalen Ereignisse ebenfalls im Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse wiederfinden. Es würde somit zu einer doppelten Betrachtung dieser Ereignisse und zu einer Überschätzung von Schadensaspekten im Rahmen der Nutzenbewertung von Semaglutid kommen. Tatsächlich können 33 der 44 Therapieabbrüche aufgrund eines UE, die im Semaglutid-Arm aufgetreten sind, auf Ereignisse des SOC Gastrointestinale	siehe Ausführungen zum vorherigen Punkt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	Erkrankungen zurückgeführt werden. Weitere 4 Abbrüche sind auf das PT Appetit vermindert zurückzuführen. Damit sind 37 von 44 Therapieabbrüche aufgrund von UEs eindeutig auf die Wirkung von Semaglutid auf gastrointestinale Faktoren zurückzuführen. Dieser Umstand sollte bei der Betrachtung der positiven und negativen Effekte von Semaglutid berücksichtigt werden, da dies sonst in einer Überschätzung der Schadensaspekte resultieren kann. <i>Tabelle 5 – Abbruch aufgrund von UE aufgeschlüsselt nach ausgewählten SOC und Anteil der Abbrüche aufgrund von SUE</i> <table border="1" data-bbox="360 751 1240 1134"> <thead> <tr> <th></th><th>Semaglutid N (%)</th><th>Empagliflozin N (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Abbruch wegen UE</td><td>44 (10,7)</td><td>18 (4,4)</td></tr> <tr> <td>Abbruch wegen SOC Gastrointestinale Erkrankungen</td><td>33 (8,0)</td><td>3 (0,7)</td></tr> <tr> <td>Abbruch wegen SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (PT Appetit vermindert)</td><td>4 (1,0)</td><td>1 (0,2)</td></tr> <tr> <td>Abbruch aufgrund von SUE</td><td>5 (1,2)</td><td>6 (1,5)</td></tr> </tbody> </table> Der G-BA hat in der Nutzenbewertung zu Dulaglutid bereits in diesem Sinne entschieden und kommt bezüglich der gastrointestinalen Ereignisse unter Dulaglutid zu folgender Einschätzung [25]: <i>„Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer</i>		Semaglutid N (%)	Empagliflozin N (%)	Abbruch wegen UE	44 (10,7)	18 (4,4)	Abbruch wegen SOC Gastrointestinale Erkrankungen	33 (8,0)	3 (0,7)	Abbruch wegen SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (PT Appetit vermindert)	4 (1,0)	1 (0,2)	Abbruch aufgrund von SUE	5 (1,2)	6 (1,5)	
	Semaglutid N (%)	Empagliflozin N (%)															
Abbruch wegen UE	44 (10,7)	18 (4,4)															
Abbruch wegen SOC Gastrointestinale Erkrankungen	33 (8,0)	3 (0,7)															
Abbruch wegen SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (PT Appetit vermindert)	4 (1,0)	1 (0,2)															
Abbruch aufgrund von SUE	5 (1,2)	6 (1,5)															

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt. [...] In Bezug auf die unter einer Behandlung mit Dulaglutid auftretenden spezifischen Nebenwirkungen in Form von Ereignissen, die den Gastrointestinaltrakt betreffen, ist zudem anzumerken, dass sich diese auch als Abbruchgründe im Endpunkt Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE) wiederfinden und es somit zu einer doppelten Betrachtung und damit ggf. zu einer Überschätzung von Schadensaspekten in der Kategorie Nebenwirkungen kommt. [...]“</i> Statistisch signifikante Vorteile von Semaglutid zeigen sich im patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt „zerebrovaskuläre Ereignisse“. Zudem liegt ein signifikanter Vorteil gegenüber Empagliflozin im patientenrelevanten Sicherheitsendpunkt „Genitalinfektion“ mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Demgegenüber stehen die für die Therapie mit GLP-1 Rezeptoragonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen, die auch in einer erhöhten Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE resultieren. Wie im Dossier dargestellt, handelt es sich bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen zudem um milde bis moderate, berechenbare und vor allem nur über einen kurzen Zeitraum bestehende Beschwerden, die keine langfristigen Folgekomplikationen verursachen. Auch im Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ liegt ein statistisch signifikanter Vorteil vor. Unter Berücksichtigung, dass die negativen Effekte von Semaglutid bei den „Therapieabbrüchen“ und den „gastrointestinalen Erkrankungen“ keine separaten Schadenskategorien darstellen und unter Einbeziehung der positiven Effekte von Semaglutid bezüglich der Verhinderung der Genitalinfektionen und vor allem Verhinderung	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

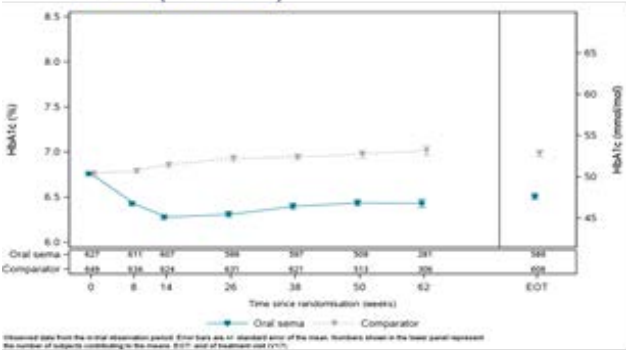
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der schwerwiegenden und im höchsten Maße patientenrelevanten zerebrovaskulären Ereignissen sowie der Verbesserung der HbA_{1c}-Kontrolle belegen die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 den Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Empagliflozin im Anwendungsgebiet B. In der Gesamtschau verbleibt daher aus Sicht von Novo Nordisk ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	
Kommentare zu Anhang A „Kommentar zur Fragestellung des pU und zu den Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6		
S. 87	Zitat aus der Nutzenbewertung Themenkomplex: „Standardtherapie“ in der Studie PIONEER 6 nicht gewährleistet / Vorgaben aus dem Studienprotokoll zur Optimierung der antidiabetischen Therapie nicht umgesetzt a) „Die Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 waren aufgrund ihrer Durchführung auch für den beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht geeignet. Eine Standardtherapie war definiert als Behandlung nach Maßgabe des Prüfarztes gemäß der lokalen Praxis bzw. lokaler Regeln. Die Ergebnisse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 zeigen aber, dass die Vorgaben zur Standardtherapie nicht angemessen umgesetzt wurden.“ b) „Aus den Angaben zum HbA_{1c}-Verlauf lässt sich jedoch ableiten, dass die Vorgaben des Studienprotokolls zur Anpassung der antidiabetischen Therapie in der Studie – insbesondere im Placeboarm – im Studienverlauf nicht angemessen umgesetzt wurden. Dies wird gestützt durch die Angaben zur Eskalation der	Siehe Ausführungen zu <u>Eignung der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für die Nutzenbewertung</u> ab Seite 114.

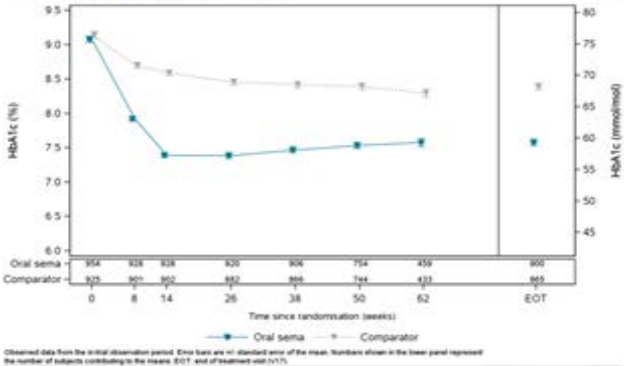
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>antidiabetischen Therapie im Studienverlauf. Für die Studie PIONEER 6 liegen im Gegensatz zur Studie SUSTAIN 6 keine Daten zum FPG-Studienverlauf vor.“</i> c) <i>„Aufgrund identischer Zielwertvorgaben und Eskalationsmöglichkeiten (exklusive der eigentlichen Studienmedikation) in beiden Behandlungsarmen wäre eine vergleichbare Senkung des HbA1c-Werts zu erwarten gewesen, und diese sollte von den Studienärzten gemäß Prüfplan auch angestrebt werden. Die Blutzuckersenkung war jedoch im Placeboarm zu jedem Zeitpunkt der Studie deutlich geringer als im Semaglutid-Arm (siehe Abbildung 1). Zeitweise betrug der Unterschied im HbA1c-Wert knapp 1 Prozentpunkt. Die Gründe für die geringere Senkung der HbA1c-Werte im Placeboarm gegenüber dem Semaglutid-Arm sind nicht ersichtlich. Erklärbar wäre dieser Unterschied beispielsweise, wenn die Eskalationsmöglichkeiten zu 100 % ausgeschöpft worden wären. Dies war jedoch, wie unten beschrieben, nicht der Fall.“</i> Position von Novo Nordisk a) Ausgangslage der Patient*innen In der Studie SUSTAIN 6 wiesen die Patienten in beiden Behandlungsarmen zu Baseline einen durchschnittlichen HbA_{1c}-Wert von 8,7 % auf und waren im Mittel bereits 14 Jahre an T2DM erkrankt. Rund 77 % der Patienten hatten zu Studienbeginn einen HbA_{1c}-Wert > 7,5 %. Ca. 98 % der Patienten waren in der Studie SUSTAIN 6 zu Studienbeginn bereits antidiabetisch vorbehandelt.	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

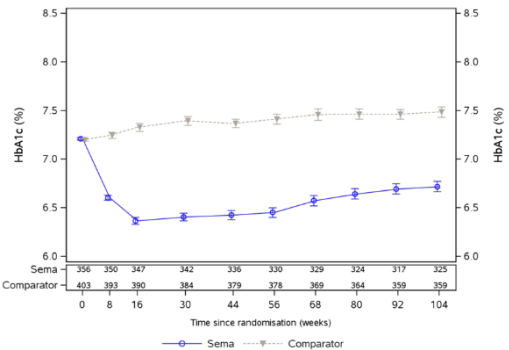
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Davon waren 58 % der Patienten mit einem Insulin, ca. 73 % mit Metformin und ca. 43 % mit einem Sulfonylharnstoff vorbehandelt. In der Studie PIONEER 6 wiesen die Patienten in beiden Behandlungsarmen einen durchschnittlichen HbA_{1c}-Wert von 8,2 % auf und waren im Mittel bereits knapp 15 Jahre an T2DM erkrankt. Rund 60 % der Patienten hatten zu Studienbeginn einen HbA_{1c}-Wert > 7,5 %. Auch in der Studie PIONEER 6 waren zu Studienbeginn über 98 % der Patienten bereits antidiabetisch vorbehandelt. Davon 60 % der Patienten mit einem Insulin, ca. 77 % mit Metformin und ca. 32 % mit einem Sulfonylharnstoff vorbehandelt. Insgesamt wurden die Patienten demnach bereits zu Studienbeginn intensiv antidiabetisch behandelt, und zum überwiegenden Teil auch mit Insulin. Trotzdem wies die Mehrheit der Patienten in beiden Studien einen HbA_{1c}-Wert > 7,5 % zu Baseline auf. Dies deutet darauf hin, dass aufgrund der langen Diabetesdauer, bestehenden Komorbiditäten bzw. multiplen Vorerkrankungen eine Erreichung einer guten HbA_{1c}-Reduktion bei diesen vulnerablen Patienten erschwert ist. b) Anweisungen zur Therapieoptimierung Die Prüfarzte konnten im weiteren Studienverlauf die antidiabetische Medikation jederzeit anpassen und optimieren. Dazu wurden die Prüfarzte regelmäßig erinnert, die Patienten nach den Vorgaben evidenzbasierter Leitlinien und regionalen Vorgaben zu behandeln. In SUSTAIN 6 erfolgte dies u. a. über 12 globale Newsletter sowie 7 zusätzliche deutsche Newsletter. Für PIONEER 6 erfolgte die Erinnerung über 6 globale Newsletter und 6 weitere deutsche	

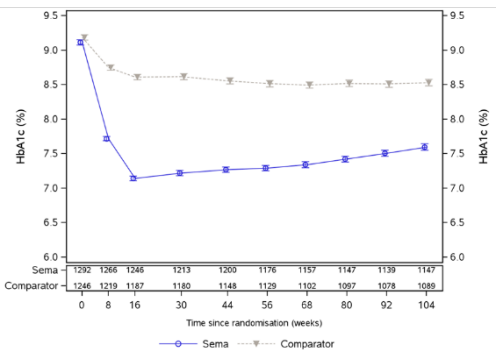
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Newsletter. Als Ausdruck einer patientenindividuellen Therapie konnten die Prüfarzte jedoch von den Zielwertvorgaben abweichen. Die Prüfarzte konnten zur Optimierung der Therapie mit Ausnahme von GLP-1 RA und DDP-4-Inhibitoren alle verfügbaren Antidiabetika einschließlich Insulin einsetzen. Die Anwendung von GLP-1 RA und DDP-4-Inhibitoren war per Protokoll ausgeschlossen, um bei dem verblindeten Design der beiden Studien eine Doppelbehandlung mit den Inkretin-Signalwegen beeinflussenden Arzneimitteln zu verhindern. Die Patienten wurden in der Studie engmaschig einbestellt und kontrolliert. c) Betrachtung der Subgruppe: $\text{HbA}_{1c} \leq 7,5 \%$ / $> 7,5 \%$ zu Baseline PIONEER 6: Verlauf des HbA_{1c}-Wertes Betrachtet man Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $\leq 7,5 \%$ bzw. $> 7,5 \%$ zu Studienbeginn getrennt, so erkennt man, dass die Absenkung des HbA_{1c}-Wertes sowohl unter Semaglutid + SoC als auch unter Placebo + SoC für die Patienten mit einem Ausgangs-$\text{HbA}_{1c} > 7,5 \%$ stärker ausfällt (siehe Abbildung 1). Unter Semaglutid erreichten die Patienten der Subgruppe HbA_{1c}-Wert $\leq 7,5 \%$ zu Baseline im Durchschnitt einen HbA_{1c}-Wert von ca. 6,5 %, wohingegen unter Placebo im Durchschnitt einen HbA_{1c}-Wert um 7,0 % erreicht wurde. Zu Woche 62 besteht somit ein Unterschied bei der Senkung des HbA_{1c} von knapp 0,5 %. Unter Semaglutid erreichten die Patienten der Subgruppe HbA_{1c}-Wert $> 7,5 \%$ zu Baseline im Durchschnitt einen HbA_{1c}-Wert von ca. 7,5 %, wohingegen unter Placebo im Durchschnitt ein HbA_{1c}-Wert	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden. um 8,5 % erreicht wurde. Beide Gruppen hatten zu Baseline einen Durchschnitts-HbA_{1c}-Wert von ca. 9,1 %. Zu Woche 62 besteht somit ein Unterschied bei der Senkung des HbA_{1c} von knapp 1,0 %. HbA_{1c} (%) Verlauf für Subgruppe HbA_{1c} ≤ 7,5% zu Baseline (PIONEER 6)  The graph displays HbA_{1c} levels over time for two groups: Oral semaglutide (blue line with circles) and Comparator (grey line with squares). The left y-axis represents HbA_{1c} (%) from 6.0 to 8.5, and the right y-axis represents HbA_{1c} (mmol/mol) from 45 to 65. The x-axis shows time since randomization in weeks (0, 8, 14, 26, 38, 50, 62) and EOT. The Oral semaglutide group shows a decrease in HbA_{1c} from approximately 9.1% at baseline to about 8.5% at week 62. The Comparator group shows a slight increase in HbA_{1c} from approximately 9.1% at baseline to about 9.2% at week 62. Error bars are shown for the Oral semaglutide group, and numbers in the lower panel represent the number of subjects contributing to the means. <table border="1"><thead><tr><th>Time (weeks)</th><th>Oral semaglutide (HbA_{1c} %)</th><th>Comparator (HbA_{1c} %)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Baseline</td><td>9.1</td><td>9.1</td></tr><tr><td>8</td><td>8.8</td><td>9.1</td></tr><tr><td>14</td><td>8.6</td><td>9.1</td></tr><tr><td>26</td><td>8.5</td><td>9.1</td></tr><tr><td>38</td><td>8.5</td><td>9.1</td></tr><tr><td>50</td><td>8.5</td><td>9.1</td></tr><tr><td>62</td><td>8.5</td><td>9.2</td></tr></tbody></table>	Time (weeks)	Oral semaglutide (HbA _{1c} %)	Comparator (HbA _{1c} %)	Baseline	9.1	9.1	8	8.8	9.1	14	8.6	9.1	26	8.5	9.1	38	8.5	9.1	50	8.5	9.1	62	8.5	9.2	
Time (weeks)	Oral semaglutide (HbA _{1c} %)	Comparator (HbA _{1c} %)																								
Baseline	9.1	9.1																								
8	8.8	9.1																								
14	8.6	9.1																								
26	8.5	9.1																								
38	8.5	9.1																								
50	8.5	9.1																								
62	8.5	9.2																								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HbA_{1c} (%) Verlauf für Subgruppe HbA_{1c} > 7,5% zu Baseline (PIONEER 6)  Abbildung 1 – HbA_{1c}-Verlauf PIONEER 6 für die Subgruppen HbA_{1c} ≤ 7,5 % bzw. > 7,5 % SUSTAIN 6: Verläufe des HbA_{1c}-Wertes Die Verläufe des HbA_{1c}-Wertes in der Studie SUSTAIN 6 sind vergleichbar mit denen in der Studie PIONEER 6. Betrachtet man Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 7,5 % bzw. > 7,5 % zu Studienbeginn getrennt, so erkennt man, dass die Absenkung des HbA_{1c}-Wertes sowohl unter Semaglutid + SoC als auch unter Placebo + SoC für die Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} > 7,5 % stärker ausfällt (siehe Abbildung 2). Unter Semaglutid erreichten die Patienten der Subgruppe HbA_{1c}-Wert ≤ 7,5 % zu Baseline im Durchschnitt einen HbA_{1c}-Wert von ca. 6,7 %, wohingegen unter Placebo im Durchschnitt einen HbA_{1c}-Wert um	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> 7,5 % erreicht wurde. Zu Woche 104 besteht somit ein Unterschied bei der Senkung des HbA_{1c} von knapp 0,8 %. Unter Semaglutid erreichten die Patienten der Subgruppe HbA_{1c}-Wert > 7,5 % zu Baseline im Durchschnitt einen HbA_{1c}-Wert von ca. 7,6 %, wohingegen unter Placebo im Durchschnitt ein HbA_{1c}-Wert um 8,5 % erreicht wurde. Beide Gruppen hatten zu Baseline einen Durchschnitts-HbA_{1c}-Wert von ca. 9,2 %. Zu Woche 104 besteht somit ein Unterschied bei der Senkung des HbA_{1c} von knapp 0,9 %. HbA_{1c} (%) Verlauf für Subgruppe HbA_{1c} ≤ 7,5% zu Baseline (SUSTAIN 6)  Observed data from the in-trial observation period. Error bars are $\pm$ standard error of the mean. Numbers shown in the lower panel represent the number of subjects contributing to the means.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HbA_{1c} (%) Verlauf für Subgruppe HbA_{1c} > 7,5% zu Baseline (SUSTAIN 6)  Abbildung 2 – HbA_{1c}-Verlauf SUSTAIN 6 für die Subgruppen HbA_{1c} ≤ 7,5 % bzw. > 7,5 % PIONEER 6: Zusätzlich initiierte antidiabetische Medikation In diesem Zusammenhang ist es wichtig, die zusätzliche antidiabetische Therapie im Studienverlauf und hier vor allem für die Subgruppe mit einem HbA_{1c} > 7,5 % zu betrachten. Für diese Analyse wurde die im Studienverlauf initiierte zusätzliche antidiabetische Medikation (> 21 Tage bzw. Dosissteigerung > 20 %) betrachtet. Im Verlauf der Studie PIONEER 6 war der Anteil an Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert > 7,5 % mit zusätzlichen glukosesenkenden Arzneimitteln im Placebo-Arm etwa doppelt so hoch im Vergleich zum Semaglutid-Arm (hier beispielhaft aus Tabelle 6): • Langwirksame Insuline: 7,4 % (Sema) vs. 16,4 % (Placebo)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																												
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																																																													
	• Schnellwirksame Insuline: 5,6 % (Sema) vs. 13,2 % (Placebo) • Sulfonylharnstoff: 4,2 % (Sema) vs. 9,7 % (Placebo) • SGLT-2-Inhibitoren: 4,5, % (Sema) vs. 9,4 % (Placebo) <i>Tabelle 6 – Zusätzlich initiierte antidiabetische Medikation vor geplantem Studienende für die Subgruppe HbA_{1c} > 7,5 % zu Baseline (PIONEER 6; FAS; in-trial)</i> <table><tr><th></th><th>Semaglutid oral N (%)</th><th>Placebo N (%)</th><th>Total N (%)</th></tr><tr><td>Anzahl der Patienten</td><td>954</td><td>925</td><td>1879</td></tr><tr><td colspan="4">Insuline</td></tr><tr><td>Langwirksame Insuline</td><td>71 (7,4)</td><td>152 (16,4)</td><td>223 (11,9)</td></tr><tr><td>Schnellwirksame Insuline</td><td>53 (5,6)</td><td>122 (13,2)</td><td>175 (9,3)</td></tr><tr><td>Intermediär wirkende Insuline kombiniert mit schnell wirkend</td><td>31 (3,2)</td><td>47 (5,1)</td><td>78 (4,2)</td></tr><tr><td>Intermediär wirkende Insuline</td><td>15 (1,6)</td><td>37 (4,0)</td><td>52 (2,8)</td></tr><tr><td colspan="4">OAD</td></tr><tr><td>Biguanide</td><td>50 (5,2)</td><td>84 (9,1)</td><td>134 (7,1)</td></tr><tr><td>Sulfonylharnstoffe</td><td>40 (4,2)</td><td>90 (9,7)</td><td>130 (6,9)</td></tr><tr><td>SGLT2-Inhibitoren davon Empagliflozin</td><td>42 (4,4) 28 (2,9)</td><td>87 (9,4) 48 (5,2)</td><td>129 (6,9) 76 (4,0)</td></tr><tr><td>Glitazone</td><td>7 (0,7)</td><td>20 (2,2)</td><td>27 (1,4)</td></tr><tr><td>DPP4-Inhibitoren</td><td>7 (0,7)</td><td>5 (0,5)</td><td>12 (0,6)</td></tr><tr><td>Alpha-Glucosidasehemmer</td><td>7 (0,7)</td><td>20 (2,2)</td><td>27 (1,4)</td></tr><tr><td>GLP-1 Rezeptoragonisten davon Liraglutid</td><td>1 (0,1) 1 (0,1)</td><td>2 (0,2) 2 (0,2)</td><td>3 (0,2) 3 (0,2)</td></tr></table>		Semaglutid oral N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)	Anzahl der Patienten	954	925	1879	Insuline				Langwirksame Insuline	71 (7,4)	152 (16,4)	223 (11,9)	Schnellwirksame Insuline	53 (5,6)	122 (13,2)	175 (9,3)	Intermediär wirkende Insuline kombiniert mit schnell wirkend	31 (3,2)	47 (5,1)	78 (4,2)	Intermediär wirkende Insuline	15 (1,6)	37 (4,0)	52 (2,8)	OAD				Biguanide	50 (5,2)	84 (9,1)	134 (7,1)	Sulfonylharnstoffe	40 (4,2)	90 (9,7)	130 (6,9)	SGLT2-Inhibitoren davon Empagliflozin	42 (4,4) 28 (2,9)	87 (9,4) 48 (5,2)	129 (6,9) 76 (4,0)	Glitazone	7 (0,7)	20 (2,2)	27 (1,4)	DPP4-Inhibitoren	7 (0,7)	5 (0,5)	12 (0,6)	Alpha-Glucosidasehemmer	7 (0,7)	20 (2,2)	27 (1,4)	GLP-1 Rezeptoragonisten davon Liraglutid	1 (0,1) 1 (0,1)	2 (0,2) 2 (0,2)	3 (0,2) 3 (0,2)	
	Semaglutid oral N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)																																																											
Anzahl der Patienten	954	925	1879																																																											
Insuline																																																														
Langwirksame Insuline	71 (7,4)	152 (16,4)	223 (11,9)																																																											
Schnellwirksame Insuline	53 (5,6)	122 (13,2)	175 (9,3)																																																											
Intermediär wirkende Insuline kombiniert mit schnell wirkend	31 (3,2)	47 (5,1)	78 (4,2)																																																											
Intermediär wirkende Insuline	15 (1,6)	37 (4,0)	52 (2,8)																																																											
OAD																																																														
Biguanide	50 (5,2)	84 (9,1)	134 (7,1)																																																											
Sulfonylharnstoffe	40 (4,2)	90 (9,7)	130 (6,9)																																																											
SGLT2-Inhibitoren davon Empagliflozin	42 (4,4) 28 (2,9)	87 (9,4) 48 (5,2)	129 (6,9) 76 (4,0)																																																											
Glitazone	7 (0,7)	20 (2,2)	27 (1,4)																																																											
DPP4-Inhibitoren	7 (0,7)	5 (0,5)	12 (0,6)																																																											
Alpha-Glucosidasehemmer	7 (0,7)	20 (2,2)	27 (1,4)																																																											
GLP-1 Rezeptoragonisten davon Liraglutid	1 (0,1) 1 (0,1)	2 (0,2) 2 (0,2)	3 (0,2) 3 (0,2)																																																											

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	SUSTAIN 6: Zusätzlich initiierte antidiabetische Medikation Für diese Analyse wurde die im Studienverlauf initiierte zusätzliche antidiabetische Medikation (> 21 Tage bzw. Dosissteigerung > 20 %) betrachtet. Im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 war der Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert > 7,5 % mit an zusätzlichen glukosesenkenden Arzneimitteln im Placebo-Arm etwa doppelt so hoch im Vergleich zum Semaglutid-Arm (hier beispielhaft aus Tabelle 6): • Basalinsuline: 3,6 % (Sema) vs. 12,5 % (Placebo) • Basal- und Bolusinsulin: 7,3 % (Sema) vs. 16,9 % (Placebo) • Sulfonylharnstoff: 4,1 % (Sema) vs. 7,7 % (Placebo) • SGLT-2-Inhibitoren: 3,2, % (Sema) vs. 5,9 % (Placebo) <i>Tabelle 7 – Zusätzlich initiierte antidiabetische Medikation vor geplantem Studienende für die Subgruppe HbA_{1c} > 7,5 % zu Baseline (SUSTAIN 6; FAS; in-</i>	

trial)

Zusätzlich initiierte antidiabetische Medikation vor geplantem Studienende für die **Subgruppe HbA_{1c} > 7,5%** zu Baseline (SUSTAIN 6; FAS; in-trial observation period)

	Sema s.c. N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Anzahl der Patienten	1292	1246	2538
Insuline			
Basalinsulin	46 (3,6)	156 (12,5)	202 (8,0)
Basal- und Bolusinsulin ¹	94 (7,3)	211 (16,9)	305 (12,0)
Zusätzliches Bolusinsulin ²	6 (0,5)	6 (0,5)	12 (0,5)
OAD			
Biguanide	43 (3,3)	59 (4,7)	102 (4,0)
Sulfonylharnstoffe	53 (4,1)	96 (7,7)	149 (5,9)
SGLT2-Inhibitoren	41 (3,2)	73 (5,9)	114 (4,5)
Glitazone	11 (0,9)	49 (3,9)	60 (2,4)
DPP4-Inhibitoren	28 (2,2)	37 (3,0)	65 (2,6)
Alpha-Glucosidasehemmer	5 (0,4)	16 (1,3)	21 (0,8)
GLP-1 Rezeptoragonisten	21 (1,6)	15 (1,2)	36 (1,4)

¹schließt Kombinationen aus Basalinsulin (A10AC, A10AE) und Bolusinsulin (A10AB) sowie Mischinsuline (A10AD) ein.

²beinhaltet Patienten, die nur mit einem Bolusinsulin allein behandelt werden.

In **beiden Studien, PIONEER 6 und SUSTAIN 6**, kann der Unterschied im HbA_{1c}-Verlauf somit nicht auf eine inadäquate Bemühung der patientenindividuellen Therapieoptimierung für die eingeschlossenen Patienten mit langer Diabetesdauer und intensiver Vortherapie reduziert werden. Die Daten zeigen klar, dass im Placebo-Arm im Schnitt doppelt so viel zusätzliche antidiabetische Medikation im Studienverlauf initiiert wurde. Ferner ist eine intensivierte Insulintherapie nicht für jeden Patienten geeignet. In

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dieser Subgruppe (HbA_{1c}-Wert > 7,5 %) hatten knapp 67 % (PIONEER 6) bzw. knapp 62 % (SUSTAIN 6) bereits zur Baseline eine Therapie mit einem lang- oder intermediär-wirksamen Insulin oder einem intermediärwirkenden Insulin kombiniert mit einem schnellwirksamen Insulin (Mischinsulin). Diese Patienten waren somit schon intensiv vorbehandelt. Die anzustrebende Therapieverbesserung wird dann häufig von möglichen Nebenwirkungen wie Hypoglykämien oder einer Gewichtszunahme limitiert. Oftmals sind multimorbide Patienten mit weiteren aufwendigen Therapieintensivierungen überfordert. Insgesamt ist es für dieses Patientenkollektiv daher oftmals nicht möglich, ohne innovative hochwirksame antidiabetische Arzneimittel eine weitere HbA_{1c}-Reduktion zu erreichen. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass Semaglutid den HbA_{1c} effektiv und nachhaltig senkt, ohne das Hypoglykämie-Risiko zu erhöhen oder zu einer Gewichtszunahme zu führen. Semaglutid zeigte in beiden Studienprogrammen (PIONEER und SUSTAIN) eine überlegene HbA_{1c} Senkung gegenüber allen Vergleichssubstanzen einschließlich Basalinsulin. Die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 zeigen zudem für den Endpunkt „Veränderung des HbA_{1c}-Werts“, dass Semaglutid auch gegenüber anderen neueren Antidiabetika, in diesem Fall Empagliflozin, den HbA_{1c}-Wert stärker und statistisch signifikant senken kann. Im Rahmen der Studie PIONEER 6 wurden die Prüfarzte, ähnlich wie in der SUSTAIN 6, wiederholt dazu aufgefordert, die Therapieziele einzuhalten bzw. anzustreben. Dass eine weitere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes dennoch nicht gelang, deutet darauf hin, dass dies	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem tatsächlichen Versorgungsalltag dieser Hochrisiko-Patientenpopulation entspricht. Zur Abbildung der Versorgungsrealität gehörte demnach auch, dass Therapieziele nicht strikt und ohne Rücksicht auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten durchgesetzt werden. Im Gegenteil: Gemäß den Leitlinien der <i>American Diabetes Association</i> (ADA) und des Positionspapiers der ADA und der <i>European Association for the Study of Diabetes</i> (EASD), sollen ausdrücklich die individuellen Bedürfnisse des Patienten bei der Festlegung von individuellen Zielwerten berücksichtigt werden [26, 27]. Auch laut Konsultationsfassung der deutschen Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) „Therapie des Typ-2 Diabetes“ sollen bei der Wahl des individuellen HbA_{1c}-Therapieziels die Patienten einbezogen werden (Empowerment) und u. a. Alter und Komorbiditäten sowie Nutzen (Risikoreduktion diabetischer Folgeerkrankungen) und Schaden (z. B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) des jeweiligen Wirkstoffs berücksichtigt werden [7]. Zudem werden individuelle HbA_{1c}-Zielwerte in der klinischen Praxis häufig nicht erreicht. So berichtet die KV Nordrhein aus dem deutschen Versorgungsalltag, dass von den 570.000 Patienten, die in ihrem Einzugsgebiet ins DMP T2DM eingeschriebenen sind, 40 % ihren individuellen HbA_{1c}-Zielwert nicht erreichen [18]. Somit spiegelt die patientenindividuelle Hintergrundtherapie in den Studien die Versorgungsrealität („usual care“) wider. Die Einschätzung des IQWiG, dass keine ausreichende Umsetzung der Vorgaben im Studienprotokoll erfolgte, impliziert, dass die	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Prüfärzte der Studie PIONEER 6 trotz mehrfacher Erinnerung keine ausreichende Anpassung der antidiabetischen Therapie vorgenommen haben. Novo Nordisk sieht dafür keine Anhaltspunkte und geht davon aus, dass unter Berücksichtigung des multimorbiden Zustands der eingeschlossenen Patienten eine bessere glykämische Kontrolle von den Prüfärzten zugunsten anderer Parameter nicht depriorisiert wurde. Unabhängig davon haben in den letzten Jahren eine Vielzahl an kardiovaskulären Studien zu antidiabetischen Medikamenten gezeigt, dass die alleinige Therapie des HbA_{1c} unter einen Zielwert nicht zu einer Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse führt – vor allem nicht zur Reduktion des Schlaganfalls [7, 19, 20]. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen daher auch die Behandlung kardiovaskulärer Risikopatienten, unabhängig des Ausgangs-HbA_{1c}-Werts, mit GLP-1 RA und SGLT2i zur Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse [7, 20]. Gesamtfazit Die Unterschiede im HbA_{1c}-Verlauf können somit nicht auf eine inadäquate Bemühung der patientenindividuellen Therapieoptimierung für die eingeschlossenen Patienten mit langer Diabetesdauer und intensiver Vortherapie reduziert werden. Die Daten zeigen klar, dass im Placebo-Arm doppelt so viel zusätzliche antidiabetische Medikation im Studienverlauf initiiert wurde. Ferner ist eine intensivierete Insulintherapie nicht für jeden Patienten geeignet. Insgesamt ist es für dieses Patientenkollektiv schwierig, eine HbA_{1c}-Reduktion zu erreichen.	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In den Tragenden Gründen zum Beschluss von Semaglutid vom 02.05.2019 führt der G-BA an, dass „In Anbetracht der vorgenommenen Anpassung der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 durch die zusätzliche Gabe von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden.“ Novo Nordisk ist daher der Ansicht, dass die Patienten auch in der Studie PIONEER 6 entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien patientenindividuell behandelt worden sind und sich die Studie daher für die Ableitung des Zusatznutzens eignet.	
S. 102	Zitat aus der Nutzenbewertung Einsatz von Empagliflozin und Liraglutid „Blutzuckersenkende Wirkstoffe, die der G-BA speziell für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert hat (Empagliflozin und Liraglutid), wurden in der Studie nur wenig eingesetzt. Liraglutid (GLP-1-Rezeptoragonist) war, wie in Tabelle 7 beschrieben, zu keinem Zeitpunkt der Studie erlaubt. Die Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren (hierunter Empagliflozin) war zwar innerhalb der Studie erlaubt, allerdings wurden lediglich 4 % der Patientinnen und Patienten im Semaglutid-Arm und 8 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm nach Studienbeginn mit einem SGLT-2-Inhibitor behandelt.“	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Position von Novo Nordisk Der Einsatz von Empagliflozin in der Studie PIONEER 6 sowie in der SUSTAIN 6 entspricht dem des im Zeitraum der Studiendurchführung maßgeblichen deutschen Versorgungsstandard. Zur Abschätzung der Verordnungsanteile von Liraglutid und Empagliflozin in der deutschen Versorgungspraxis wurde eine Routinedatenanalyse auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) und der Disease Analyzer Datenbank durchgeführt. Die InGef Forschungsdatenbank enthält Abrechnungsdaten von ungefähr ca. 60 verschiedenen Krankenkassen (das entspricht mehr als der Hälfte aller gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland [28], ca. 4 Millionen Versicherten pro Kalenderjahr, welche 4,8 % der deutschen Bevölkerung [29] und 5,5 % aller gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland repräsentieren (2019) [30]. Der für die Auswertung herangezogene Datensatz der Disease-Analyzer-Datenbank enthält Daten von mehr als 1.200 niedergelassenen Ärzten (Allgemeinmediziner und Diabetologen) in Deutschland zu verschreibungspflichtigen Medikamenten, Diagnosen sowie medizinische und demografische Daten.	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 Leitlinien⁴ und auch in der erst kürzlich veröffentlichten Teilpublikation der Nationalen VersorgungsLeitlinie zum Typ-2-Diabetes⁵ 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die für die Routinedatenanalyse definierten Kriterien für manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und chronische Nierenerkrankung weisen zudem eine gute Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien der Studien SUSTAIN 6/PIONEER 6 bezüglich manifester kardiovaskulärer Erkrankung auf. Alle verwendeten ICD-10-GM und OPS-Codes wurden durch einen unabhängigen, medizinischen Experten validiert. Insgesamt ergibt sich wie auch im Dossier (Modul 3E beschrieben) ein Anteil der T2DM Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und chronischer Nierenerkrankung von 48 %. Die Methodik zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation wurde im Rahmen der IQWiG Nutzenbewertung von Semaglutid (Ozempic®, Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404) bereits als nachvollziehbar und plausibel beschrieben: „Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel.“ <u>Tatsächliche Verordnungsanteile Empagliflozin und Liraglutid in der deutschen Versorgung</u> Basierend auf der beschriebenen Analyse wurde eine Zusatzanalyse zur näheren Aufschlüsselung der Verordnungsanteile von Victoza® (Liraglutid) und Jardiance® (Empagliflozin) bei T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko für unterschiedliche Analysezeiträume durchgeführt, um zu zeigen, dass die	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-Inhibitoren¹. (Siehe auch Ausführungen zu <u>Eignung der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für die Nutzenbewertung</u> ab Seite 114.)

¹ Siehe auch Nutzenbewertung zu Semaglutid A18-75 vom 30.01.2019.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verordnungsanteile beider Arzneimittel in den Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Die Patientenpopulation wurde analog zu der Routinedatenanalyse im vorliegenden Dossier anhand der ICD-10-Diagnose „E11.-“, zusätzlich weiteren ICD-10-Codes für eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung bzw. eine chronischen Nierenerkrankung sowie der Verordnung eines antidiabetischen Arzneimittels definiert. Verordnungen für Empagliflozin bzw. Liraglutid wurden mittels der ATC-Klassifikation der beiden Wirkstoffe erfasst. Novo Nordisk geht daher von einer vollständigen Erfassung der Verordnungsanteile aus. Der Aufgriff der Studienpopulationen erfolgte dabei für die folgenden Analysezeiträume: • Zeitraum, der den kardiovaskulären Phase-3-Langzeitstudien von Semaglutid näherungsweise entspricht: - o Laufzeit Studie SUSTAIN 6: Februar 2013 bis März 2016 - o Laufzeit Studie PIONEER 6: Januar 2017 bis September 2018 • Aktuellster Zeitraum: Januar 2017 – Dezember 2019 Zur Erhöhung der Ergebnissicherheit wurde die gesamte Analyse (analoges Protokoll), basierend auf zwei unterschiedlichen Datenbanken, der Disease-Analyzer-Datenbank und der InGef-Forschungsdatenbank, durchgeführt. Die Ergebnisse basierend auf der Datenbank „InGef“ befinden sich derzeit noch im Publikationsprozess. Die Ergebnisse sind sowohl bezüglich des	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																					
	Anteils der T2DM Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und chronischer Nierenerkrankung als auch bezüglich der Verordnungsanteile von Victoza® (Liraglutid) und Jardiance® (Empagliflozin) vergleichbar mit den im Folgenden dargestellten Ergebnissen basierend auf der Disease Analyzer Datenbank. <u>Ergebnisse basierend auf der Datenbank „Disease Analyzer“:</u> <i>Tabelle 8 – Versorgungsanteile Empagliflozin und Liraglutid in der Population der Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulären Risiko zu verschiedenen Zeiträumen</i> <table><tr><th></th><th colspan="2">Disease Analyzer</th><th>Studien</th></tr><tr><th>Zeitraum</th><th>Anteil der T2DM Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und chronischer Nierenerkrankung</th><th>Verordnungsanteile Victoza® (Liraglutid) /Jardiance® (Empagliflozin)</th><th>Verordnungsanteile Victoza® (Liraglutid) /Jardiance® (Empagliflozin) in der jeweiligen Studie</th></tr><tr><td><u>Laufzeit SUSTAIN 6:</u> Feb 2013 - März 2016</td><td>48 %</td><td>1,8 % / 0,9 %</td><td>n/a / 0,1 %</td></tr><tr><td><u>Laufzeit PIONEER 6:</u> Jan 2017 – Sep 2018</td><td>57 %</td><td>1,4 % / 6,9 %</td><td>n/a / 6,7 %</td></tr><tr><td><u>Aktuellster Zeitraum:</u> Jan 2017 – Dez 2019</td><td>55 %</td><td>2,2 % / 10,3 %</td><td>-</td></tr></table>		Disease Analyzer		Studien	Zeitraum	Anteil der T2DM Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und chronischer Nierenerkrankung	Verordnungsanteile Victoza® (Liraglutid) /Jardiance® (Empagliflozin)	Verordnungsanteile Victoza® (Liraglutid) /Jardiance® (Empagliflozin) in der jeweiligen Studie	<u>Laufzeit SUSTAIN 6:</u> Feb 2013 - März 2016	48 %	1,8 % / 0,9 %	n/a / 0,1 %	<u>Laufzeit PIONEER 6:</u> Jan 2017 – Sep 2018	57 %	1,4 % / 6,9 %	n/a / 6,7 %	<u>Aktuellster Zeitraum:</u> Jan 2017 – Dez 2019	55 %	2,2 % / 10,3 %	-	
	Disease Analyzer		Studien																			
Zeitraum	Anteil der T2DM Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und chronischer Nierenerkrankung	Verordnungsanteile Victoza® (Liraglutid) /Jardiance® (Empagliflozin)	Verordnungsanteile Victoza® (Liraglutid) /Jardiance® (Empagliflozin) in der jeweiligen Studie																			
<u>Laufzeit SUSTAIN 6:</u> Feb 2013 - März 2016	48 %	1,8 % / 0,9 %	n/a / 0,1 %																			
<u>Laufzeit PIONEER 6:</u> Jan 2017 – Sep 2018	57 %	1,4 % / 6,9 %	n/a / 6,7 %																			
<u>Aktuellster Zeitraum:</u> Jan 2017 – Dez 2019	55 %	2,2 % / 10,3 %	-																			

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für den Zeitraum der Studie SUSTAIN 6, Februar 2013 bis März 2016, ergibt sich ein Anteil der T2DM Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und chronischer Nierenerkrankung von 48 %. Davon erhielten ca. 2 % eine Verordnung von Victoza® (Liraglutid) und ca. 1 % eine Verordnung von Jardiance® (Empagliflozin). Für den Zeitraum der Studie PIONEER 6, Januar 2017 bis September 2018, ergibt sich ein Anteil der T2DM Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und chronischer Nierenerkrankung von 57 %. Davon erhielten ca. 1 % eine Verordnung von Victoza® (Liraglutid) und ca. 7 % eine Verordnung von Jardiance® (Empagliflozin). Für den aktuellsten Zeitraum, Januar 2017 bis Dezember 2019, ergibt sich ein Anteil der T2DM Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und chronischer Nierenerkrankung von 55 %. Davon erhielten ca. 2 % eine Verordnung von Victoza® (Liraglutid) und ca. 10 % eine Verordnung von Jardiance® (Empagliflozin). <u>Verordnungsanteile von Empagliflozin und Liraglutid in den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6</u> Liraglutid: Aufgrund des verblindeten Studiendesigns der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 war der Einsatz von Liraglutid nicht	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erlaubt, um eine Kombination von zwei GLP-1 RA (Liraglutid und Semaglutid) bei einzelnen Patienten im Interventionsarm zu vermeiden. Empagliflozin: Empagliflozin erhielt die Zulassung Mitte 2014. Für das Anwendungsgebiet von T2DM-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung hat der G-BA am 01. September 2016 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bestimmt [11]. Dementsprechend war der Einsatz von Empagliflozin in der Studie SUSTAIN 6, die von Februar 2013 bis März 2016 und damit teilweise vor der Zulassung und vollständig vor der erneuten Nutzenbewertung (2016) von Empagliflozin lief, mit 0,1 % gering. Der Einsatz von Empagliflozin war in der später durchgeführten Studie PIONEER 6, die von Januar 2017 bis September 2018 lief, mit 6,7 % deutlich höher und spiegelt den in der allgemeinen deutschen Versorgung beobachteten Verordnungsanteil von Empagliflozin von etwa 7 % in diesem Zeitraum wider (siehe Tabelle 8). Im Studienverlauf nahm zudem der Einsatz von Empagliflozin in beiden Studien kontinuierlich zu, was den steigenden Stellenwert dieses Wirkstoffs in der Versorgung von T2DM-Patienten widerspiegelt (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4). Dies wird insbesondere bei der Studie SUSTAIN 6 deutlich, in der die Anwendung von Empagliflozin nach dessen Zulassung sprunghaft anstieg.	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	Anteil der Patienten mit einem SGLT2i bzw. Empagliflozin - PIONEER 6 <table border="1"><thead><tr><th>Gruppe</th><th>Baseline</th><th>Woche 38</th><th>EOT</th></tr></thead><tbody><tr><td>SGLT2i - Semaglutid</td><td>10,4%</td><td>10,8%</td><td>11,3%</td></tr><tr><td>SGLT2i - Placebo</td><td>8,7%</td><td>12,4%</td><td>13,4%</td></tr><tr><td>Empagliflozin - Semaglutid</td><td>5,0%</td><td>5,7%</td><td>6,5%</td></tr><tr><td>Empagliflozin - Placebo</td><td>3,8%</td><td>6,3%</td><td>6,9%</td></tr></tbody></table> Abbildung 3 – Anteil der Patienten mit einem SGLT-2-Inhibitor bzw. Empagliflozin in der Studie PIONEER 6	Gruppe	Baseline	Woche 38	EOT	SGLT2i - Semaglutid	10,4%	10,8%	11,3%	SGLT2i - Placebo	8,7%	12,4%	13,4%	Empagliflozin - Semaglutid	5,0%	5,7%	6,5%	Empagliflozin - Placebo	3,8%	6,3%	6,9%	
Gruppe	Baseline	Woche 38	EOT																			
SGLT2i - Semaglutid	10,4%	10,8%	11,3%																			
SGLT2i - Placebo	8,7%	12,4%	13,4%																			
Empagliflozin - Semaglutid	5,0%	5,7%	6,5%																			
Empagliflozin - Placebo	3,8%	6,3%	6,9%																			

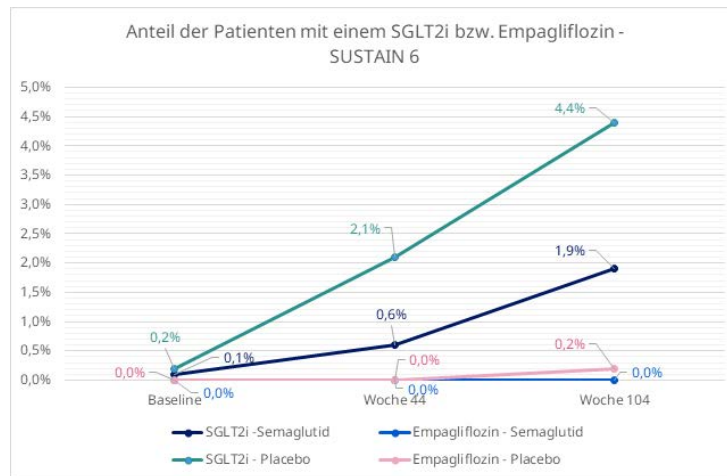


Abbildung 4 – Anteil der Patienten mit einem SGLT-2-Inhibitor bzw. Empagliflozin in der Studie SUSTAIN 6

Bei dem Vergleich der Verordnungsanteile von Empagliflozin in den Studien mit dem Versorgungsalltag muss zudem berücksichtigt werden, dass für Empagliflozin eine Kontraindikation bei niereninsuffizienten Patienten besteht. Gemäß Fachinformation von Empagliflozin sollte:

- bei Patienten mit einer $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ keine Therapie mit Empagliflozin begonnen werden,
- Empagliflozin bei einer persistierenden $eGFR$ unter $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer persistierenden $CrCl$ unter 45 ml/min abgesetzt werden.

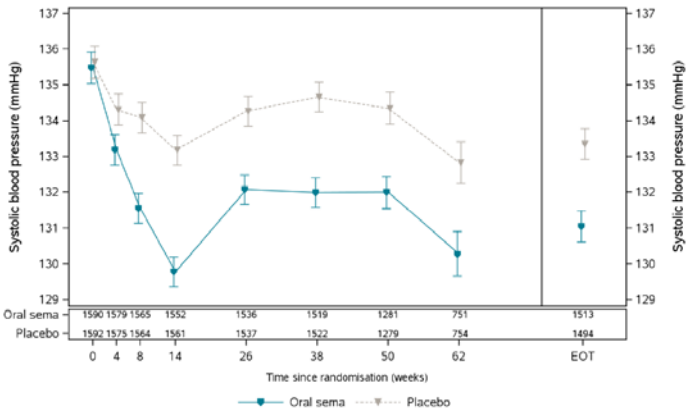
In beiden kardiovaskulären Outcome Studien waren gemäß Einschlusskriterien auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingeschlossen.

Der Anteil der Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung ($eGFR 30\text{-}60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) und damit einer Kontraindikation für

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Anwendung von Empagliflozin lag in der Studie PIONEER 6 zu Baseline bei 26 %, der Anteil Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15-30 mL/min/1.73 m²) lag bei ungefähr 1 %. In der Studie SUSTAIN 6 lag der Anteil Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung bei über 25 % und der Anteil Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bei ungefähr 3 %. Demzufolge war der Einsatz von Empagliflozin bei über 25 % der Patienten und somit für einen nicht unerheblicher Anteil der Studienpopulation beider Studien gemäß Fachinformation nicht empfohlen. Fazit Der Vergleich der Verordnungsanteile von Empagliflozin zwischen Daten aus der deutschen Versorgung und den Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 zeigt, dass die Anwendung von Empagliflozin bei T2DM-Patienten mit kardiovaskulärem Risiko in den Studien der klinischen Praxis im jeweiligen Zeitraum der Studiendurchführung entsprach. Die Anwendung von Liraglutid war in den Studien zwar ausgeschlossen, dieser Wirkstoff wurde und wird jedoch auch in der klinischen Praxis nur bei einem geringen Anteil der T2DM-Patienten mit kardiovaskulärem Risiko angewendet. Somit sind die Ergebnisse beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 102	Zitat aus der Nutzenbewertung Blutdruck zu Studienbeginn und zu Behandlungsende a) „Für die Studie PIONEER 6 liegen im Gegensatz zur Studie SUSTAIN 6 keine Daten zum Blutdruck im Studienverlauf vor.“ b) „Die Daten im Verlauf legen jedoch nahe, dass dies nicht ausreichend umgesetzt wurde: Zu Behandlungsende zeigt sich lediglich im Semaglutid-Arm eine bedeutsame Abnahme im Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Blutdruck über 140 mmHg, er sinkt jedoch nicht unter 25 %. Der entsprechende Anteil im Placeboarm liegt zu Behandlungsende weiterhin deutlich über 30 %.“ c) „Zusammenfassend legt der hohe Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Behandlungsende über dem systolischen Schwellenwert von 140 mmHg lagen nahe, dass die medikamentösen Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdrucks nicht ausgeschöpft wurden, um eine ausreichende Kontrolle der kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren sicherzustellen. Auch war die Senkung des systolischen Blutdrucks im Semaglutid-Arm zumindest zum Behandlungsende stärker als im Placeboarm.“ Position von Novo Nordisk Zu a) Die Daten zum Blutdruck im Studienverlauf für die Studie PIONEER 6 sind nachfolgend in Abbildung 5 dargestellt. Die	Begleitbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> nachgeforderten Daten stammen aus dem Studienbericht und waren damit in Modul 5 abgelegt. Zu Studienende betrug der Unterschied im systolischen Blutdruck zwischen Semaglutid und Placebo weniger als 3 mmHg. Insgesamt lag der systolische Blutdruck in beiden Studienarme zu allen Erhebungszeitpunkten unter 140 mmHg und entspricht damit den Vorgaben der Leitlinien [31].  Abbildung 5 – Verlauf des systolischen Blutdrucks (PIONEER 6) Zu b) In PIONEER 6 erreichen 76 % der Patienten unter Semaglutid einen systolischen Blutdruck ≤ 140 mmHg und unter Placebo 70 %. Dies ist konsistent zu der Studie SUSTAIN 6, in der unter Semaglutid 77 % und unter Placebo 72 % der Patienten einen systolischen Blutdruck ≤ 140 mmHg erreichten. Die Aussage des IQWiG basierend auf der Annahme einer Normalverteilung sind demnach inkorrekt. Der Anteil der Patienten mit einem systolischen Blutdruck	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.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	> 140 mmHg sinkt bis zum Ende der Behandlung unter 25 % im Semaglutid-Arm und sinkt auf zwischen 28-30 % im Placebo-Arm. Dieser Patientenanteil erreichte, wie das IQWiG anmerkt, ihr Therapieziel eines systolischen/diastolischen Blutdrucks von 140/90 mmHg nicht. Diese Beobachtung lässt sich aus Sicht von Novo Nordisk darauf zurückführen, dass unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und individuellen Risiken eine weitere Eskalation der bestehenden kardiovaskulären Therapie nach Ermessen der Prüfarzte nicht bei allen diesen vulnerablen Patienten möglich oder indiziert war. Daten der KV Nordrhein zur Zielumsetzung im DMP T2DM zeigen z. B. auch für die klinische Praxis, dass bis zu 40 % der in das DMP eingeschriebenen Patienten über dem Zielwert von 140 mmHg lagen. In den vorliegenden Studien wurde daher sogar eine bessere Zielwerterreichung als im deutschen Versorgungskontext üblich gezeigt [18]. Betrachtet man Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≤ 140 mmHg bzw. > 140 mmHg zu Studienbeginn getrennt, so erkennt man, dass Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≤ 140 mmHg in beiden Studien nahezu konstant über den Studienverlauf einen systolischen Blutdruck unter 130 mmHg aufweisen. Dies ist vereinbar mit den Therapiezielen in der Leitlinie [31].	

Verlauf systolischer Blutdruck (mmHg) für **Subgruppe**
 ≤ 140 mmHg zu Baseline (PIONEER 6)

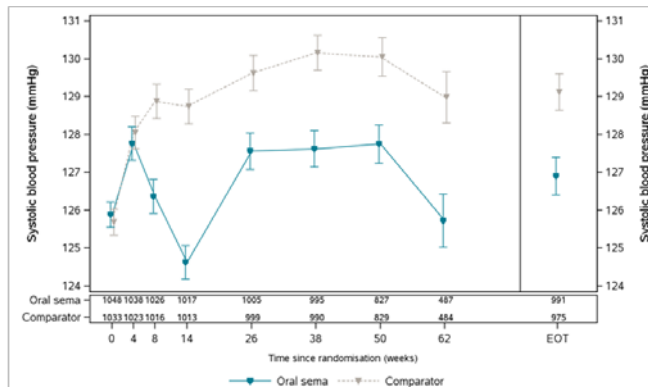


Abbildung 6 – Verlauf systolischer Blutdruck für die Subgruppe syst. Blutdruck ≤ 140 mmHg zu Baseline (PIONEER 6)

Verlauf systolischer Blutdruck (mmHg) für **Subgruppe**
 ≤ 140 mmHg zu Baseline (SUSTAIN 6)

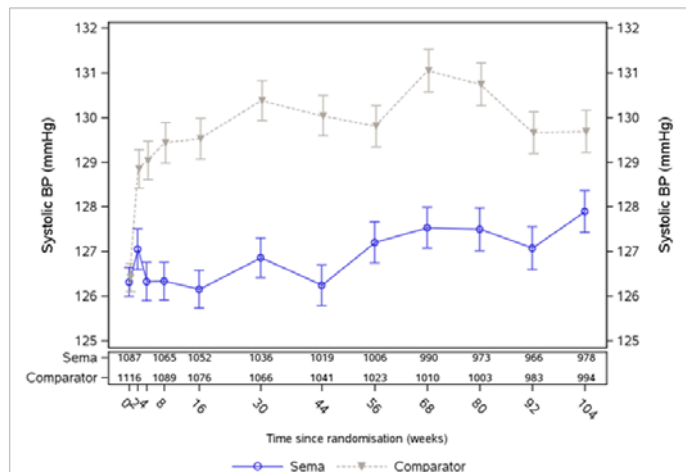
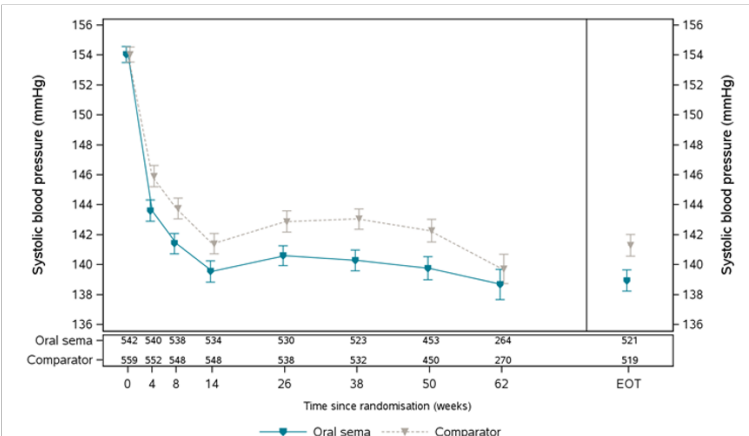


Abbildung 7 – Verlauf systolischer Blutdruck für die Subgruppe syst. Blutdruck ≤ 140 mmHg zu Baseline (SUSTAIN 6)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Demgegenüber haben Patienten mit einem systolischen Blutdruck > 140 mmHg einen durchschnittlichen Ausgangswert von ca. 154 mmHg. In beiden Studien wurde der systolische Blutdruck unter Semaglutid unter 140 mmHg abgesenkt. Unter Placebo erreichen die Patienten im Mittel einen Wert um ca. 140 mmHg. Das entspricht einer Absenkung von ca. 14 mmHg. Dies entspricht in weiten Teilen den Therapiezielen der Leitlinien insb. unter Berücksichtigung des Ausgangswerts und der bereits zu Baseline intensiven Medikation (Antihypertensiva: 93 % aller Patienten). Verlauf systolischer Blutdruck (mmHg) für Subgruppe > 140 mmHg zu Baseline (PIONEER 6)  Abbildung 8 – Verlauf systolischer Blutdruck für die Subgruppe syst. Blutdruck > 140 mmHg zu Baseline (PIONEER 6)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	Verlauf systolischer Blutdruck (mmHg) für Subgruppe >140 mmHg zu Baseline (SUSTAIN 6) <table border="1"><thead><tr><th>Time since randomisation (weeks)</th><th>Sema (mmHg)</th><th>Comparator (mmHg)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>154.5</td><td>154.5</td></tr><tr><td>2</td><td>144.5</td><td>144.5</td></tr><tr><td>4</td><td>140.5</td><td>144.0</td></tr><tr><td>6</td><td>138.5</td><td>144.0</td></tr><tr><td>8</td><td>139.5</td><td>143.5</td></tr><tr><td>10</td><td>138.5</td><td>142.5</td></tr><tr><td>12</td><td>138.5</td><td>141.5</td></tr><tr><td>14</td><td>137.5</td><td>141.5</td></tr><tr><td>16</td><td>138.5</td><td>141.5</td></tr><tr><td>18</td><td>137.5</td><td>141.5</td></tr><tr><td>20</td><td>138.5</td><td>141.5</td></tr><tr><td>22</td><td>137.5</td><td>141.5</td></tr><tr><td>24</td><td>138.5</td><td>140.5</td></tr></tbody></table> Abbildung 9 – Verlauf systolischer Blutdruck für die Subgruppe syst. Blutdruck > 140 mmHg zu Baseline (SUSTAIN 6) Zu c) Bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck > 140 mmHg wurde insgesamt mehr zusätzliche Begleitmedikation initiiert, wobei der Anteil unter Placebo insbesondere für die blutdrucksenkenden Medikamente sowie für Diuretika höher ausfällt als unter Semaglutid.	Time since randomisation (weeks)	Sema (mmHg)	Comparator (mmHg)	0	154.5	154.5	2	144.5	144.5	4	140.5	144.0	6	138.5	144.0	8	139.5	143.5	10	138.5	142.5	12	138.5	141.5	14	137.5	141.5	16	138.5	141.5	18	137.5	141.5	20	138.5	141.5	22	137.5	141.5	24	138.5	140.5	
Time since randomisation (weeks)	Sema (mmHg)	Comparator (mmHg)																																										
0	154.5	154.5																																										
2	144.5	144.5																																										
4	140.5	144.0																																										
6	138.5	144.0																																										
8	139.5	143.5																																										
10	138.5	142.5																																										
12	138.5	141.5																																										
14	137.5	141.5																																										
16	138.5	141.5																																										
18	137.5	141.5																																										
20	138.5	141.5																																										
22	137.5	141.5																																										
24	138.5	140.5																																										

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<i>Tabelle 9 – Zusätzlich initiierte kardiovaskuläre Medikation in Abhängigkeit des systolischen Blutdrucks zu Baseline (PIONEER 6)</i> Zusätzlich initiierte kardiovaskuläre Medikation vor geplantem Studienende für die Subgruppe syst. Blutdruck > 140 mmHg zu Baseline (PIONEER 6; FAS; in-trial observation period) <table><tr><th></th><th>Semaglutid oral N (%)</th><th>Placebo N (%)</th><th>Total N (%)</th></tr><tr><td>Anzahl der Patienten</td><td>542</td><td>559</td><td>1101</td></tr><tr><td>Blutdrucksenkende Medikamente</td><td>134 (24.7)</td><td>165 (29.5)</td><td>299 (27.2)</td></tr><tr><td>Lipidsenkende Medikamente</td><td>56 (10.3)</td><td>53 (9.5)</td><td>109 (9.9)</td></tr><tr><td>Gerinnungshemmende Medikamente</td><td>32 (5.9)</td><td>29 (5.2)</td><td>61 (5.5)</td></tr><tr><td>Diuretika</td><td>53 (9.8)</td><td>74 (13.2)</td><td>127 (11.5)</td></tr></table>		Semaglutid oral N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)	Anzahl der Patienten	542	559	1101	Blutdrucksenkende Medikamente	134 (24.7)	165 (29.5)	299 (27.2)	Lipidsenkende Medikamente	56 (10.3)	53 (9.5)	109 (9.9)	Gerinnungshemmende Medikamente	32 (5.9)	29 (5.2)	61 (5.5)	Diuretika	53 (9.8)	74 (13.2)	127 (11.5)	
	Semaglutid oral N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)																							
Anzahl der Patienten	542	559	1101																							
Blutdrucksenkende Medikamente	134 (24.7)	165 (29.5)	299 (27.2)																							
Lipidsenkende Medikamente	56 (10.3)	53 (9.5)	109 (9.9)																							
Gerinnungshemmende Medikamente	32 (5.9)	29 (5.2)	61 (5.5)																							
Diuretika	53 (9.8)	74 (13.2)	127 (11.5)																							

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<i>Tabelle 10 – Zusätzlich initiierte kardiovaskuläre Medikation in Abhängigkeit des systolischen Blutdrucks zu Baseline (SUSTAIN 6)</i> Zusätzlich initiierte kardiovaskuläre Medikation vor geplantem Studienende für die Subgruppe syst. RR > 140 mmHg zu Baseline (SUSTAIN 6; FAS; in-trial observation period) <table><tr><th></th><th>Sema s.c N (%)</th><th>Placebo N (%)</th><th>Total N (%)</th></tr><tr><td>Anzahl der Patienten</td><td>561</td><td>533</td><td>1094</td></tr><tr><td>Blutdrucksenkende Medikamente</td><td>154 (27.5)</td><td>172 (32.3)</td><td>326 (29.8)</td></tr><tr><td>Lipidsenkende Medikamente</td><td>61 (10.9)</td><td>70 (13.1)</td><td>131 (12.0)</td></tr><tr><td>Gerinnungshemmende Medikamente</td><td>89 (15.9)</td><td>89 (16.7)</td><td>178 (16.3)</td></tr><tr><td>Diuretika</td><td>100 (17.8)</td><td>125 (23.5)</td><td>225 (20.6)</td></tr></table> Fazit Sowohl bei Betrachtung des systolischen Blutdruckverlaufs für die gesamte Studienpopulation als auch bei Betrachtung der Subgruppen ≤ 140 mmHg bzw. > 140 mmHg ist eine adäquate		Sema s.c N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)	Anzahl der Patienten	561	533	1094	Blutdrucksenkende Medikamente	154 (27.5)	172 (32.3)	326 (29.8)	Lipidsenkende Medikamente	61 (10.9)	70 (13.1)	131 (12.0)	Gerinnungshemmende Medikamente	89 (15.9)	89 (16.7)	178 (16.3)	Diuretika	100 (17.8)	125 (23.5)	225 (20.6)	
	Sema s.c N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)																							
Anzahl der Patienten	561	533	1094																							
Blutdrucksenkende Medikamente	154 (27.5)	172 (32.3)	326 (29.8)																							
Lipidsenkende Medikamente	61 (10.9)	70 (13.1)	131 (12.0)																							
Gerinnungshemmende Medikamente	89 (15.9)	89 (16.7)	178 (16.3)																							
Diuretika	100 (17.8)	125 (23.5)	225 (20.6)																							

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieoptimierung konsistent zu den aktuellen Leitlinienempfehlungen ersichtlich [31]. In den beiden Studien betrug der durchschnittliche Behandlungsunterschied zwischen Patienten im Semaglutid-Arm und der Kontrollgruppe im Mittel um die 1,5 – 3 mmHg. Dieser Unterschied kann auf die bekannte, leicht blutdrucksenkende Wirkung von GLP-1 Rezeptoragonisten zurückgeführt werden [32]. Der Unterschied von 1,5 - 3 mmHg zwischen den Behandlungsgruppen kann aber die signifikante Reduktion des Endpunkts MACE, nicht tödlichen Schlaganfall und hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität nicht erklären. Hier sei – wie bereits im 1. Verfahren – auf eine große Metaanalyse mit 123 Studien und 613.815 Patienten zur kardiovaskulären Risikoreduktion durch eine Blutdrucksenkung verwiesen. Diese zeigt, dass für eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg eine Reduktion des Risikos für ein schweres kardiovaskuläres Ereignis um 20 % (RR [95 %-KI]: 0,80 [0,77; 0,83]) und das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, um 27 % (RR [95 %-KI: 0,73 [0,68; 0,77]) zu erwarten ist [33]. Nach konservativer Schätzung, basierend auf den Ergebnissen der genannten Meta-Analyse [33], würde eine mittlere Blutdrucksenkung von 1,5 – 3 mmHg eine ca. 3-4 prozentige Risikoreduktion bzgl. schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) sowie eine 4-5 prozentige Risikoreduktion bzgl. nicht tödlicher Schlaganfälle bedeuten. Das Ausmaß der in der Meta-Analyse aus SUSTAIN 6 und PIONEER 6 unter Behandlung mit Semaglutid + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC erzielten kardiovaskulären Risikoreduktion, war dagegen sehr	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	viel größer. So war das Risiko, ein MACE-Ereignis zu erleiden im Semaglutid-Arm um 24 % geringer als in der Kontrollgruppe. Dieser Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (HR: 0,76; p-Wert: 0,0062). Für nicht tödliche Schlaganfälle war eine statistisch signifikante 35-prozentige Risikoreduktion zugunsten von Semaglutid zu verzeichnen (HR: 0,65; p-Wert: 0,0346). Es ist demnach nicht anzunehmen, dass ein Behandlungsunterschied von 1,5 – 3 mmHg für den systolischen Blutdruck die alleinige Erklärung für die in der Meta-Analyse aus SUSTAIN 6 und PIONEER 6 unter Behandlung mit Semaglutid erzielte, statistisch signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion bzgl. MACE und nicht tödlichem Schlaganfall darstellt. In beiden Studien wurde die kardiovaskuläre Begleitmedikation weiter optimiert. Insgesamt wurde unter Placebo mehr zusätzliche kardiovaskuläre Medikation eingesetzt, insbesondere Antihypertensiva und Diuretika. Wie bereits erläutert, sollten Hochrisiko-Patienten wie in SUSTAIN 6/PIONEER 6 gemäß ihrer individuellen Therapieziele eine antidiabetische und kardiovaskuläre Therapie erhalten, die im Studienverlauf angepasst werden durfte. Da die Patienten aufgrund ihrer langen Erkrankungszeit bereits vor Einschluss in die Studie medikamentös vortherapiert worden sind und dennoch ihre Therapieziele nicht erreicht haben, war nicht immer – unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und individuellen Risiken – eine weitere Eskalation der bestehenden Therapie möglich oder indiziert. Insgesamt ist die Versorgung hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren mittels einer patientenindividuell optimierten	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

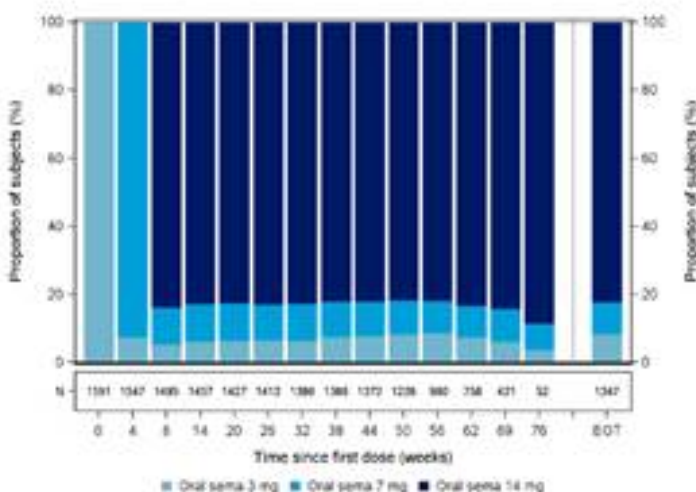
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hintergrundtherapie umgesetzt worden. Die vorliegenden Ergebnisse spiegeln daher in weiten Teilen die Versorgungsrealität wider. Der Einschätzung des IQWiG, dass keine ausreichende Umsetzung der Vorgaben im Studienprotokoll vorlag, stimmt Novo Nordisk daher nicht zu. Nach Einschätzung von Novo Nordisk zeigen die in den Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 mittels einer kardiovaskulär-vorbelasteten Population erhobenen Daten zur kardiovaskulären Begleitmedikation, dass die in der Studie tatsächlich erfolgte Optimierung der kardiovaskulären Therapie: a) die Versorgungsrealität der Behandlung von Patienten mit T2DM und hohem CV-Risiko und manifester kardiovaskulärer Erkrankung widerspiegelt und b) einen wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktor, nämlich einen erhöhten Blutdruck, maßgeblich und nachhaltig senkt.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 105	Zitat aus der Nutzenbewertung: Region als Effektmodifikator a) „Basierend auf den Angaben des pU in seinem aktuellen Dossier zeigt sich sowohl in der Studie PIONEER 6 als auch in der Studie SUSTAIN 6 für keinen patientenrelevanten Endpunkt eine Effektmodifikation durch die Region (sowohl Westeuropa vs. Rest der Welt als auch OECD vs. nicht OECD). Für die Studie PIONEER 6 und für die neu vorgelegten Auswertungen zur Studie SUSTAIN 6 für den Vergleich Westeuropa vs. Rest der Welt liegen keine HbA1c-Verläufe für den gesamten Behandlungszeitraum vor. Daher werden hier die HbA1c-Werte zu Studienbeginn und Behandlungsende betrachtet.“ b) „Zudem liegen keine Auswertungen zu FPG- und Blutdruckverläufen der verschiedenen Subgruppen vor. Die Analysen des HbA1c-Werts zu Studienbeginn und Behandlungsende deuten jedenfalls nicht auf unterschiedliche Versorgungsstandards in den untersuchten Regionen hin.“ Position von Novo Nordisk Zu a) Die Kritik des IQWiG an dieser Stelle ist aus Sicht von Novo Nordisk nicht nachvollziehbar. Zunächst ist die Präsentation von Verlaufskurven für den Endpunkt HbA_{1c} für Subgruppenanalysen nicht durch die Dossievorlage vorgesehen, da es sich nicht um einen patientenberichteten Endpunkt handelt. Es wurde anhand der	Diese Aspekte werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnisse der Subgruppenanalysen festgestellt, dass keine Effektmodifikation vorliegt. Das IQWiG bestätigt dies und führt an, dass für „keinen patientenrelevanten Endpunkt eine Effektmodifikation durch die Region (sowohl Westeuropa vs. Rest der Welt als auch OECD vs. nicht OECD)“ vorliegt. Die Subgruppen-Analysen deuten also insgesamt nicht auf unterschiedliche Versorgungsstandards in den Regionen hin. Weitere Analysen sind daher aus Sicht von Novo Nordisk nicht erforderlich. Zu b) Es ist für Novo Nordisk nicht ersichtlich zu welchen Subgruppen Auswertungen zu FPG- oder Blutdruckverläufen fehlen könnten. Weder ist die Änderung des FPG-Wertes bzw. des Blutdrucks im vorliegenden Dossier als Endpunkt dargestellt worden, noch führt das IQWiG diese in der Ergebnisdarstellung auf. Auch waren im Studienbericht keine entsprechenden Subgruppen-Analysen präspezifiziert.	
S. 107	Zitat aus der Nutzenbewertung „Keine patientenindividuelle Dosierung von Semaglutid <i>Im Semaglutid-Arm erfolgte eine fixe Erhaltungsdosierung mit 14 mg Semaglutid. Eine Änderung der Dosierung oder Verlängerung der Eskalationsphase war bei inakzeptablen UEs zwar erlaubt. Gemäß Produktinformation soll jedoch eine Dosierung patientenindividuell nach Bedarf erfolgen [31]. Nur bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Erhaltungsdosis von 7 mg Semaglutid keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielen, kommt eine Dosiserhöhung auf 14 mg infrage.“</i> Position von Novo Nordisk	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine patientenindividuelle Dosierung von Semaglutid wurde in der Studie PIONEER 6 insofern ermöglicht, als dass es dem Prüfarzt gestattet war aufgrund von auftretenden UEs die Dosierung zu verändern bzw. die Eskalationsphase entsprechend zu verlängern. Abbildung 10 zeigt, dass im Verlauf der Studie ca. 20 % der Patienten und Patientinnen nicht auf die Höchstdosis von 14 mg Semaglutid oral titriert worden sind. Dies zeigt, dass die Prüfarzte wo erforderlich einer patientenindividuellen Titration gefolgt sind.  Abbildung 10 – Anteile der Patient*innen, die 3 mg, 7 mg oder 14 mg Semaglutid erhielten pro Visite (PIONEER 6)	Der G-BA geht davon aus, dass Semaglutid in der Studie PIONEER 6 zulassungskonform eingesetzt wurde.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fixe Dosierungen wurden bereits in früheren Verfahren der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt. In den CVOTs LEADER (Liraglutid) und EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin) waren ähnlich wie in PIONEER 6 fixe Dosierungen vorgegeben, obwohl die jeweiligen Fachinformationen eine bedarfsgerechte Wahl der Erhaltungsdosis vorsehen [34, 35]. So sollten in der Studie LEADER Patienten im Interventionsarm mit der zugelassenen maximalen Erhaltungsdosis von 1,8 mg täglich behandelt werden und nur im Falle einer Unverträglichkeit die Dosis auf 1,2 mg bzw. 0,6 mg reduziert werden [15]. Beide Studien wurden vom G-BA trotz der Kritik des IQWiG [15, 36] ausdrücklich für die Festlegung von Liraglutid als Teil der zVT [37] bzw. für die Bestimmung des Zusatznutzens von Empagliflozin für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen [38] herangezogen. Aus Sicht von Novo Nordisk sollte analog dazu auch die CVOT Studie PIONEER 6 entsprechende Anerkennung zur Ableitung eines Zusatznutzens erfahren. Des Weiteren war eine bedarfsgerechte, patientenindividuelle Anpassung der antidiabetischen Therapie durch die Optimierung des SoC sowohl im Semaglutid- als auch im Placebo-Arm der Studie möglich und die Prüfarzte wurden ausdrücklich zu einer Optimierung aufgefordert (s. Stellungnahme zur Umsetzung des SoC).	
S. 92 / 108 / 109	Zitat aus der Nutzenbewertung Meta-Analyse – PIONEER 6 und SUSTAIN 6 a) „Die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 sind hinsichtlich ihres Studiendesigns vergleichbar. Wesentliche Unterschiede sind die	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Studiendauer (Studie PIONEER 6: allein ereignisgesteuert mit einer resultierenden medianen Behandlungsdauer von 62 Wochen, Studie SUSTAIN 6: ereignisgesteuert, aber mindestens 104 Wochen) und die Darreichungsform von Semaglutid (Studie PIONEER 6: oral, Studie SUSTAIN 6: subkutan).“</i> b) <i>„Liegen Ergebnisse aus beiden von ihm vorgelegten Studien vor, fasst der pU diese auf Basis eines Modells mit festem Effekt metanalytisch zusammen. Aufgrund der ähnlichen PICO-Schemata und der ähnlichen Designs der 2 Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 erscheint die Verwendung eines Modells mit festem Effekt zunächst geeignet. Bei Prüfung auf Heterogenität zeigen sich jedoch bei den zentralen Endpunkten Gesamtmortalität und HbA1c Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den Studien, die gegen die Verwendung dieses Modells sprechen (vgl. Abbildung 11 und Abbildung 12). Gründe für diese Heterogenität wie z. B. ein unterschiedliches Studiendesign oder unterschiedliche Patientencharakteristika in den beiden Studienpopulationen, konnten nicht identifiziert werden.“</i> c) <i>„Damit ist im vorliegenden Fall endpunktübergreifend unklar, welches Metaanalyse-Modell geeignet und heranzuziehen ist. Wie in den Allgemeinen Methoden 6.0 [24] beschrieben, stößt die Anwendung einer Metaanalyse auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten in einer Situation, in der wie in der vorliegenden Bewertung, nur 2 Studien vorliegen, allerdings an ihre Grenzen. [...] Dennoch wurde für Endpunkte mit homogener Datenlage zwischen den beiden Studien eine</i>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung (ggf. mit Varianzkorrektur) [50,51] durchgeführt, welche in der vorliegenden Datensituation jeweils eine nicht informative Schätzung erzeugte. Das heißt, dass das 95 %-KI des Gesamteffekts aus der Metaanalyse nicht in der Vereinigung der 95 %-KIs (kleinste untere und größte obere KI-Grenze) der einzelnen Studieneffekte enthalten, sondern breiter ist. In einer solchen Situation eignet sich vielmehr eine qualitative Evidenzsynthese - wie sie bei heterogenen Studienergebnissen in der Nutzenbewertung üblich ist - statt einer metanalytischen Zusammenfassung. “ d) „Daher wird nachfolgend auch bei homogener Datenlage auf eine metanalytische Zusammenfassung verzichtet. Für alle patientenrelevanten Endpunkte wird folgendermaßen vorgegangen: Sind die Ergebnisse beider Studien bei gleicher Effektrichtung statistisch signifikant, wird entsprechend von einem Vor- oder Nachteil der Intervention ausgegangen. Ist dies nicht der Fall, wird weder von einem Vor- noch einem Nachteil ausgegangen.“ Position von Novo Nordisk Zu a) Das IQWiG beschreibt zunächst, dass die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 „<i>hinsichtlich ihres Studiendesigns vergleichbar</i>“ seien und nennt anschließend als „<i>wesentliche Unterschiede</i>“ die Darreichungsform sowie die unterschiedliche Studiendauer.	Siehe Ausführungen zum Thema „Eignung der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 für eine meta-analytische Zusammenfassung“ auf Seite 121.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es ist korrekt, dass es sich um zwei verschiedene Darreichungsformen handelt (oral und subkutan). Allerdings bezieht sich die frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V auf den Wirkstoff insgesamt und ist somit zunächst unabhängig von der Darreichungsform. Der G-BA informierte Novo Nordisk in einem Schreiben vom 01.07.2016 darüber, dass „<i>Studien mit dem Wirkstoff in dem zu bewertenden Indikationsgebiet, unabhängig davon in welcher Darreichungsform der Wirkstoff in den Studien untersucht wurde, vorgelegt werden müssen</i>“ [4]. Die ereignisgetriebene Studie PIONEER 6 hatte eine mittlere Beobachtungsdauer von ca. 62 Wochen, während die Studie SUSTAIN 6 ereignisgetrieben war und eine Mindestbeobachtungsdauer von 104 Wochen aufwies. Aus Sicht von Novo Nordisk stellt die Studiendauer kein Hindernis für die Durchführung einer Meta-Analyse dar. Bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren wurden Meta-Analysen bzw. indirekte Vergleiche mit unterschiedlicher Studiendauer vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Beispiele sind das Verfahren zu Insulin degludec [Vorgangsnummer 2018-12-01-D-405], in dem drei Studien mit jeweils unterschiedlicher Studienlänge meta-analytischen zusammengefasst wurden, oder das Empagliflozin-Verfahren [Vorgangsnummer 2016-03-01-D-214], indem die vier indirekten Vergleiche mit unterschiedlicher Studiendauer präsentiert und teilweise unterstützend zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden [38, 39]. Zu b) Das IQWiG stellt fest, dass ein Modell basierend auf festen Effekten für die im Dossier dargestellte Meta-Analyse verwendet	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurde. In den Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 wurden ähnliche PICO-Schemata, ein ähnliches Design sowie ähnliche Ein- bzw. Ausschlusskriterien eingesetzt, die wie das IQWiG in seiner Nutzenbewertung feststellt, zu einer Patientenpopulation führt, die <i>"hinsichtlich der Patientencharakteristika weitgehend vergleichbar"</i> (S. 97) ist. Laut Methodenpapier 6.0 [21] ist beim Vorliegen von Informationen, die darauf schließen lassen, <i>dass die Effekte der einzelnen Studien homogen sind, eine Meta-Analyse unter Annahme eines festen Effekts ausreichend</i>. Diese Annahme wurde allerdings nicht alleine basierend auf den zuvor aufgezählten Punkten getroffen. Vielmehr hat Novo Nordisk geprüft, ob es Anzeichen auf Heterogenität bei der meta-analytischen Zusammenfassung des primären Endpunktes gibt. In beiden Studien wurde „MACE“ als primärer Endpunkt prä-spezifiziert. Sowohl im kombinierten Endpunkt MACE als auch in dessen Einzelkomponenten gibt es keine Hinweise auf eine signifikante Heterogenität. Die Verwendung eines Modells mit festen Effekten ist basierend auf dem Umstand, dass nur zwei Studien zur Durchführung der Meta-Analyse in Frage kamen, den Designs der Studien sowie unter Beachtung der Homogenität des primären Endpunkts (inkl. Einzelkomponenten) geeignet. Die Effektschätzer der durchgeführten Metanalysen basieren auf patientenindividuellen Daten (IPD). Eine IPD Metaanalyse ist in der Regel zuverlässiger als die Durchführung einer Metaanalyse basierend auf aggregierten Daten, insbesondere beim Vorliegen nur weniger Studien. Novo Nordisk möchte im Folgenden näher auf die vom IQWiG angesprochene Heterogenität eingehen. Die Einstufung von Gesamtmortalität sowie HbA_{1c} als „zentrale“ Endpunkte in den	

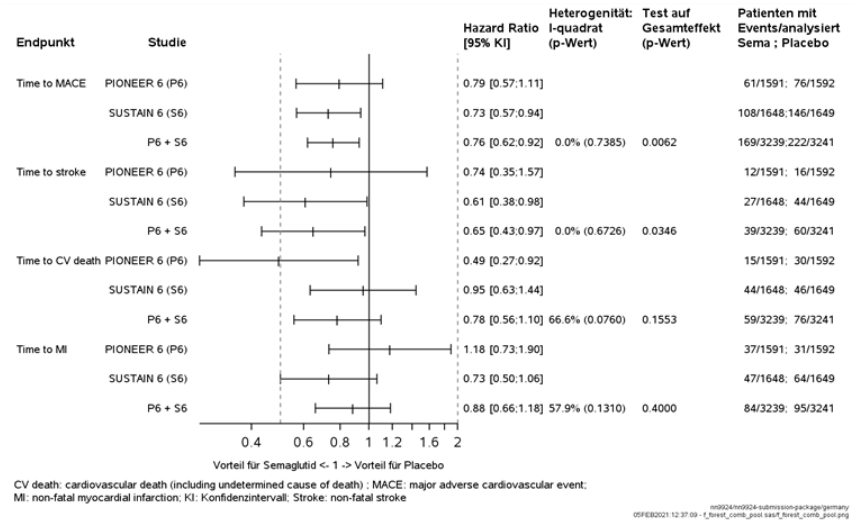
Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorliegenden Studien ist für Novo Nordisk nicht nachvollziehbar. Das IQWiG erläutert in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht, was unter einem „zentralen“ Endpunkt zu verstehen ist. Bislang wurde der Endpunkt „Veränderung des HbA_{1c}-Wertes“ in der Indikation T2DM als Surrogat-Endpunkt gewertet. Auch in der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt „ergänzend dargestellt“ und z.B. im Anwendungsgebiet B trotz des signifikanten Vorteils nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Das Methodenpapier trifft folgende Aussage: „Es kann sein, dass die Wahl eines bestimmten Maßes zu großer Studienheterogenität führt, die eines anderen Maßes jedoch nicht. Bei binären Daten sind relative Effektmaße häufig stabiler als absolute, da sie nicht so stark vom Basisrisiko abhängen.“ Bei dem vorliegenden Effektmaß werden „absolute“ Werte berücksichtigt, welche sensitiv auf Heterogenitätstestung reagieren, dies erklärt unter anderem die hohe Heterogenität in diesem Endpunkt. Es sei zudem vermerkt, dass die Meta-Analyse zwar eine Heterogenität anzeigt, allerdings ist in beiden Studien ein deutlich signifikanter Vorteil ersichtlich. Damit sind die Effektschätzer aus Sicht von Novo Nordisk deutlich gleichgerichtet. Ergänzend ist anzumerken, dass kardiovaskuläre Outcome Studien für den Endpunkt „Veränderung des HbA_{1c}-Wertes“ wesentlich überpowert sind. Dies begünstigt, dass sich die Konfidenzintervalle auch bei deutlich gleichgerichteten Effekten nicht zwangsläufig überschneiden. Die Heterogenität beim Endpunkt „Veränderung des HbA_{1c}-Wertes“ ist daher aus Sicht von Novo Nordisk im Wesentlichen auf diese Tatsache zurückzuführen.“ Auch der Endpunkt „Gesamtmortalität“ ist nicht als „zentraler“ oder primärer Endpunkt zu werten. Es handelt sich in den vorliegenden	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 um Cardiovascular Outcome Trials, damit stehen Endpunkte wie z.B. kardiovaskulärer Tod, Schlaganfälle sowie Myokardinfarkte im Vordergrund. Der Vorteil in der „Gesamtmortalität“ (PIONEER 6) wird hauptsächlich durch die Vermeidung des kardiovaskulären Todes getrieben. Auf Grundlage dessen hat Novo Nordisk in der Ableitung des Zusatznutzens darauf verzichtet für die Gesamtmortalität einen Zusatznutzen abzuleiten. Sofern überhaupt von einem „zentralen Endpunkt“ gesprochen werden kann, ist dies aus Sicht von Novo Nordisk der prä-spezifizierte, primäre Endpunkt „MACE“, da dieser in beiden Studien den primären Endpunkt darstellt und darüber hinaus als patientenrelevant vom G-BA eingestuft wird (siehe TrG Semaglutid [Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404]). Der Endpunkt „MACE“ ist in beiden Studien gleichgerichtet und weist in der Metaanalyse keine Heterogenität auf ($I^2 = 0,0\%$, p-Wert: 0,7385). In der nachfolgenden Abbildung werden alle Einzeleffektschätzer der MACE-Komponenten und des kombinierten Endpunktes „MACE“ sowohl für die Einzelstudien als auch für die meta-analytische Zusammenfassung präsentiert (Abbildung 11). Es liegen für keinen der dargestellten Endpunkte eine signifikante Heterogenität vor. Für den kombinierten Endpunkt „MACE“ sowie der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“ zeigt sich in der Meta-Analyse ein signifikanter Vorteil für Semaglutid und bestätigen die Ergebnisse der bereits nutzenbewerteten Studie SUSTAIN 6.	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 11 – Darstellung der Effektschätzer zu MACE und dessen Einzelkomponenten auf Einzelstudien- und meta-analytischer Ebene. Der p-Wert des Gesamteffektes ist dargestellt. Die Heterogenität wird mit I^2 und dem p-Wert dargestellt. Aus Sicht von Novo Nordisk ist die im Dossier dargelegte meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 methodisch geeignet und bezieht die kritische Würdigung bei Vorhandensein von Heterogenität bei einzelnen Endpunkten angemessen ein. Zu c) und d) Aus Sicht von Novo Nordisk ist es im vorliegenden Fall methodisch sachgerecht eine Meta-Analyse basierend auf festen	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Effekten durchzuführen. Die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 sind vom Studiendesign und der eingeschlossenen Patientenpopulation ausreichend vergleichbar. Zu diesem Schluss kommt auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung. Das IQWiG schreibt weiter, dass es „dennoch für Endpunkte mit homogener Datenlage zwischen den beiden Studien eine Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung“ durchgeführt hat. Dieses Vorgehen erschließt sich Novo Nordisk nicht, da im Methodenpapier beschrieben ist, dass Meta-Analyse basierend auf zufälligen Effekten aufgrund der niedrigen Studienanzahl nicht sachgerecht seien [21]. Novo Nordisk ist weiterhin der Auffassung, dass das Vorliegen von Heterogenität in wenigen Endpunkten nicht zu einer grundsätzlichen Ablehnung der Meta-Analyse führen sollte, da es sich bei den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 um ausreichend vergleichbare Studien in Hinsicht auf Studiendesign, Studienpopulation und Endpunkterhebung handelt. In der Ableitung des Zusatznutzens wurde eine kritische Würdigung bei Vorhandensein von Heterogenität bei einzelnen Endpunkten angemessen einbezogen, indem die Ergebnisse der Einzelstudien qualitativ zusammengefasst und aufgrund der Heterogenität die Ergebnissicherheit bei den betroffenen Endpunkten herabgestuft wurden. Darüber hinaus sieht Novo Nordisk es als sachgerecht an, für jeden Endpunkt einzeln die Heterogenität zu prüfen. Dies ist zudem konsistent mit den „Allgemein Methoden 6.0“ des IQWiG, in welchen „Abschnitt 3.1.4 Endpunktbezogene Bewertung mit folgender Aussage endet: „Nach diesen Definitionen und Grundsätzen wird für jeden Endpunkt einzeln eine entsprechende Nutzensaussage	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>abgeleitet.</i>“ Dieses steht zudem nicht im Widerspruch zum anschließenden Abschnitt 3.1.5 Zusammenfassende Bewertung, in dem dargelegt wird, dass die Würdigung der Vor- und/oder Nachteile auf Endpunktebene in einer Gesamtschau zusammengefasst werden. Es ist daher nicht nachzuvollziehen, dass das IQWiG „auch bei homogener Datenlage“ einen methodischen Ansatz wählt, wie er „bei heterogenen Studienergebnissen in der Nutzenbewertung üblich ist“. Novo Nordisk ist der Ansicht, dass dieses Vorgehen weder methodisch noch inhaltlich sachgerecht ist. Des Weiteren möchte Novo Nordisk auf die vom IQWiG durchgeführte „qualitative Evidenzsynthese“ eingehen. Das IQWiG führt aus, dass in dieser Evidenzsynthese Vor- oder Nachteile nur dann betrachtet werden können, wenn in beiden Studien ein signifikantes Ergebnis bezüglich des jeweils einzelnen Endpunkts nachgewiesen werden. Zu berücksichtigen ist dabei, dass Novo Nordisk im Dossier zwei qualitativ hochwertige Studien mit dem Evidenzgrad Ib, insgesamt 6.480 Patientinnen und Patienten und prospektiv erhobenen kardiovaskulären Endpunkten vorgelegt wurden, deren Studienpopulationen für die frühe Nutzenbewertung geeignet sind. Die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 stellen in hohem Maße relevante, valide und qualitativ hochwertige Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid dar, und ihre Ergebnisse sollten dementsprechend im Rahmen der Nutzenbewertung gewürdigt und bewertet werden. Hervorzuheben ist dabei, dass die Ergebnisse der beiden Studien sich keinesfalls widersprechen. Bezüglich kardiovaskulärer	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkte wurden in beiden Studien signifikante Effekte zugunsten von Semaglutid nachgewiesen: • In der Studie SUSTAIN 6 liegen Vorteile bei der Reduktion von MACE, insbesondere von nicht tödlichen Schlaganfällen vor, sowie hinsichtlich koronarer Revaskularisierungen vor. • In der Studie PIONEER 6 liegen Vorteile im kardiovaskulären Tod vor. • Die vorgelegte Meta-Analyse der beiden Studien bestätigt die signifikanten Vorteile im MACE und beim nicht tödlichen Schlaganfall und weist bei diesen Endpunkten bei einem I^2 von jeweils 0,0 % keinerlei Anzeichen für Heterogenität nach. • Weitere Vorteile, die in der Meta-Analyse nachgewiesen werden, sind die Vermeidung von SUE (mit und ohne diabetische Folgekomplikationen) sowie spezifisch die Vermeidung von SUE im SOC „Operationen und medizinische Eingriffe“ bzw. im PT „Vorhofflimmern“. In keinem der hier aufgeführten Endpunkte zeigen die Einzelstudien entgegengerichtete bzw. nachteilige Effekte oder eine signifikante Heterogenität. Gesamtfazit Wie dargestellt sieht Novo Nordisk die Durchführung einer Meta-Analyse mit festen Effekten als adäquat und im vorliegenden Fall als sachgerecht an. Eine Beurteilung der Heterogenität für die einzelnen Endpunkte (Endpunktebene) ist angemessen und steht nicht im Widerspruch zu den Ausführungen in den „Allgemeinen Methoden	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6.0“. Daher ist für jeden Endpunkt zu prüfen, ob das Ergebnis der Meta-Analyse herangezogen werden kann. In Fällen, in denen eine zu hohe Heterogenität gegen das Heranziehen des Ergebnisses aus der Meta-Analyse spricht, sind die Ergebnisse aus den Einzelstudien unter Herabstufung der Ergebnissicherheit im Rahmen der Gesamtschau für die Ableitung des Zusatznutzens zu bewerten. Aufgrund der homogenen Datenlage für die Endpunkte „MACE“ sowie „nicht tödlicher Schlaganfall“ in den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 ist aus Sicht von Novo Nordisk auch die Interpretierbarkeit des Endpunkts „MACE“ in der Studie PIONEER 6 nicht eingeschränkt, sondern die Ergebnisse der Meta-Analyse zu diesen Endpunkten sind für die Ableitung des Zusatznutzen zu berücksichtigen. Es ist zudem zu betonen, dass beide Studien unabhängig von der Meta-Analyse signifikante und klinisch-relevante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt haben. Insbesondere in der vorliegenden Population aus Patienten mit bereits manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist dies als höchst patientenrelevant einzustufen und sollte im Rahmen der Nutzenbewertung entsprechend gewürdigt werden.	
S. 119	Zitat aus der Nutzenbewertung <i>„Für den Endpunkt MACE zeigt sich in der Studie SUSTAIN 6 zwar ein statistisch signifikanter Vorteil. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt aus der Studie PIONEER 6 sind jedoch nicht interpretierbar, da die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts keine gleichgerichteten Effekte zeigen. Dies stellt die Ergebnisse zum Endpunkt MACE aus der Studie SUSTAIN 6 infrage. Insgesamt zeigt sich für diesen Endpunkt daher kein Vor-</i>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>oder Nachteil. Für die anderen dargestellten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.“</i> Position von Novo Nordisk Aus Sicht von Novo Nordisk ist der Endpunkt „MACE“ in der Studie PIONEER 6 interpretierbar. Die Studie PIONEER 6 ist eine Time-to-Event Studie bei kardiovaskulären Risikopatienten. Bei einem „first MACE“ als primärer Endpunkt wird dieser durch die „häufigste“ Einzelkomponente in der Studienpopulation getrieben. Welche der drei Einzelkomponenten bei den kardiovaskulären Risikopatienten zuerst auftritt, ist dabei nicht vorhersagbar. Semaglutid senkt in der PIONEER 6 signifikant den Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“. Es ist korrekt, dass für die Einzelkomponente „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ der Punktschätzer über 1,0 liegt. Die Punktschätzer für die Einzelkomponenten „kardiovaskuläre Todesfälle“ sowie „nicht tödlicher Schlaganfall“ liegen hingegen unter 1,0 und sind somit konsistent zum Gesamtschätzer für MACE (HR [95% KI]: 0,76 [0,57; 1,11]). Es ist nicht erklärbar, warum ein nicht signifikantes Ergebnis in der Einzelkomponente „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ den deutlich ersichtlichen Vorteil der signifikanten Reduktion der „kardiovaskulären Mortalität“ negieren könnte. Darüber hinaus ist das Ergebnis für den Endpunkt „MACE“ aus der Studie PIONEER 6 konsistent zum Ergebnis für den Endpunkt „MACE“ aus der Studie SUSTAIN 6 (HR [95% KI]: 0,729 [0,569; 0,935]). In der Studie SUSTAIN 6 waren zudem die Effektschätzer aller Einzelkomponenten < 1,0 und somit gleichgerichtet.	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt liegen demnach 8 Effektschätzer (davon 2 zum kombinierten Endpunkt MACE) zu kardiovaskulären Endpunkten aus 2 CVOTs mit dem Wirkstoff Semaglutid vor. Von diesen waren 7 gleichgerichtet zugunsten von Semaglutid, wohingegen in einer Studie einer der Effektschätzer bei fehlender statistischer Signifikanz zuungunsten von Semaglutid gerichtet war (siehe Abbildung 11). Es ist für Novo Nordisk nicht nachvollziehbar, wie bei dieser Datenlage die Ergebnisse zur Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen durch Semaglutid infrage gestellt werden können. Es nicht erklärbar, warum ein nicht signifikantes Ergebnis in der Einzelkomponente „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ in der PIONEER 6 den deutlich ersichtlichen Vorteil im „nicht tödlichen Schlaganfall“ in der SUSTAIN 6 negieren könnte. Die Effektschätzer des Endpunktes „nicht tödlicher Schlaganfall“ zeigen in beiden Studien in die gleiche Richtung. Ferner zeigen auch die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 einen Vorteil im Endpunkt „zerebrovaskuläre Ereignisse“. Das IQWiG schlägt an dieser Stelle einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen vor. An dieser Stelle möchte Novo Nordisk zusätzlich auf den Vorteil im PT „Vorhofflimmern“ (SUE) verweisen (HR [95% KI]: 0,62 [0,40; 0,96]). Die Meta-Analyse zeigt auch hier keine Heterogenität ($I^2=0,0\%$, p-Wert: 0,3815). Vorhofflimmern, insbesondere intermittierendes Vorhofflimmern, ist behandlungsbedürftig, da es zu einer Herzinsuffizienz bedingt durch eine eingeschränkte Pumpleistung des linken Vorhofs vor allem durch Thrombenbildung	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			
	in den Vorhöfen zu embolischen Ereignissen kommen kann. Thromben im linken Vorhof können dann in hirnversorgenden Gefäßen weitergeleitet werden und so zu einem embolisch/ischämischen Schlaganfall führen. Bei einem unbehandelten Vorhofflimmern ist das Schlaganfallrisiko um das Vier- bis Fünffache erhöht. Um die Thrombenbildung im Vorhof zu vermeiden, ist eine lebenslange Therapie mit Antikoagulantien, die wiederum mit einem deutlich erhöhten Risiko für zum Teil auch lebensbedrohliche Blutungen (gastrointestinale Blutungen, hämorrhagischer Schlaganfall) einhergeht, erforderlich. Betrachtet man nun alle aufgeführten Komponenten (Vorteil im Endpunkt „nicht tödlichen Schlaganfall“, Vorteil im Endpunkt „zerebrovaskuläre Ereignisse“ sowie der Vorteil im „PT Vorhofflimmern (SUE)“) sowie der Vorteil im „kardiovaskulären Tod“ so ergibt sich aus Sicht von Novo Nordisk ein klarer und konsistenter Vorteil von Semaglutid in der Reduktion von patientenrelevanten kardiovaskulären Risiken, die auch in der Gesamtschau zur Ableitung des Zusatznutzens Berücksichtigung finden sollten. Ferner zeigt sich auch aus anderen Studien, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet wurden und zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen wurden, dass die Ergebnisse des Endpunkt MACE nicht regelhaft in allen Einzelkomponenten gleichgerichtet waren (siehe Tabelle 11). <i>Tabelle 11 – Übersicht zum Umgang mit kombinierten Endpunkten in vergleichbaren Verfahren</i>			
	<table><tr><th>Verfahren und Endpunkte</th><th>Effektschätzer HR [95% KI]¹</th></tr></table>	Verfahren und Endpunkte	Effektschätzer HR [95% KI] ¹	
Verfahren und Endpunkte	Effektschätzer HR [95% KI] ¹			

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Empagliflozin (Vorgangsnummer 2016-03-01-D-214)	
	MACE-3 (definiert als kardiovaskulärer Tod einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall)	
	0,86 [0,74; 0,99]	
	Kardiovaskulärer Tod	
	0,62 [0,49; 0,77]	
	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	
	0,87 [0,70; 1,09]	
	Nicht tödlicher Schlaganfall	
	1,24 [0,92; 1,67]	
	Sacubitril/Valsartan (Vorgangsnummer 2016-01-01-D-207)	
	kombinierter Endpunkt (definiert als kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Herzstillstand) ²	
	0,83 [0,77; 0,90] ³	
	Kardiovaskulärer Tod	
	0,80 [0,71; 0,89]	
	HHF	
	0,79 [0,71; 0,89]	
	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	
	1,01 [0,77; 1,32]	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table><tr><td>Nicht tödlicher Schlaganfall</td><td>0,99 [0,75; 1,29]</td></tr><tr><td>Nicht tödlicher Herzstillstand</td><td>0,56 [0,31; 1,04]</td></tr></table> ¹Die Daten wurden jeweils dem entsprechenden Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers entnommen. ²Übernommen aus dem Beschluss des G-BA Dies hatte aber nicht zur Folge, dass die Interpretierbarkeit des kombinierten Endpunkts oder der Einzelkomponenten in Frage gestellt wurde. Das Methodenpapier 6.0 schlägt folgendes Vorgehen vor: <i>„Sofern es die vorliegenden Daten und Datenstrukturen erlauben, können Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss versus Hinzunahme einzelner Komponenten durchgeführt werden. Bei entsprechenden Voraussetzungen können im Rahmen der Nutzenbewertung einzelne Endpunkte aus einem kombinierten Endpunkt ermittelt und berechnet werden.“</i>. Im vorliegenden Dossier wurden die Einzelkomponenten zusätzlich zum kombinierten Endpunkt dargestellt. Es ist kein Grund ersichtlich, warum ein Heranziehen der Einzelkomponenten nicht sachgerecht sein könnte. Für die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 zeigen sich sowohl für den Endpunkt „MACE“ als auch für den Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“ gleichgerichtete und konsistente Ergebnisse. Dies bestätigt auch die Testung auf Heterogenität im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien (I^2 jeweils 0,0%, p-Wert nicht signifikant). Anzumerken ist, dass das IQWiG die hier beschriebene Methodik ausschließlich auf den Endpunkt „MACE“ zu beziehen scheint und	Nicht tödlicher Schlaganfall	0,99 [0,75; 1,29]	Nicht tödlicher Herzstillstand	0,56 [0,31; 1,04]	
Nicht tödlicher Schlaganfall	0,99 [0,75; 1,29]					
Nicht tödlicher Herzstillstand	0,56 [0,31; 1,04]					

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	damit aus Sicht von Novo Nordisk insgesamt methodisch inkonsistent vorgeht. In Tabelle 31 der hier vorliegenden Nutzenbewertung führt das IQWiG die Einzelkomponenten des kombinierten (sekundären) Endpunktes Nephropathie auf, ungeachtet der Tatsache, dass die Effektschätzer des Einzelkomponenten „Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie“ und „Nierenversagen“ nicht gleichgerichtet sind. Fazit Zusammenfassend ist Novo Nordisk der Ansicht, dass der Endpunkt MACE auch in der Studie PIONEER 6 interpretierbar ist und die Meta-Analyse im Falle einer niedrigen Heterogenität regelhaft zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen werden kann. Die Meta-Analyse bestätigt somit den Vorteil im Endpunkt MACE und im Endpunkt „nicht tödliche Schlaganfälle“, die bereits in der ersten Nutzenbewertung von Semaglutid für die Ableitung eines Zusatznutzens maßgeblich relevant waren. Betrachtet man nun alle aufgeführten Komponenten (Vorteil im Endpunkt „nicht tödlichen Schlaganfall“, Vorteil im Endpunkt „zerebrovaskuläre Ereignisse“ sowie der Vorteil im „PT Vorhofflimmern (SUE)“) sowie der Vorteil im „kardiovaskulären Tod“ so ergibt sich aus Sicht von Novo Nordisk ein klarer und konsistenter Vorteil von Semaglutid in der Reduktion von patientenrelevanten kardiovaskulären Risiken, die einen beträchtlichen Zusatznutzen von Semaglutid rechtfertigen.	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 108 / 110	Zitat aus der Nutzenbewertung „Tabelle 30 zeigt die Matrix der Endpunkte in den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6.“ Position von Novo Nordisk Aus Sicht von Novo Nordisk fehlen in der tabellarischen Aufführung (Tabelle 30) die drei Endpunkt: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall sowie nicht tödlicher Myokardinfarkt, obwohl es sich bei diesen um patientenrelevante Endpunkte handelt. Es ist unklar, warum das IQWiG auf die Darstellung der Einzelkomponenten verzichtet hat. In der Nutzenbewertung von Ozempic® wurden die Endpunkte aufgeführt.	
S 116 – 118	Zitat aus der Nutzenbewertung „Tabelle 32 – Fußnoten g) leicht diskrepante Angaben zwischen dem aktuellen Dossier (17 Patientinnen und Patienten) und dem Dossier des pU vom 30.10.2018 (16 Patientinnen und Patienten). Die Diskrepanz hat keine qualitative Auswirkung auf das Ergebnis. [Anmerkung: Schwere Hypoglykämien – SUSTAIN 6] h) diskrepante Angaben zwischen dem aktuellen Dossier und dem Dossier vom 30.10.2018: • Dossier vom 30.10.2018: 502 (30,5 %) vs. 470 (28,5 %); RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,07 [0,96; 1,19]; 0,222	Die Erläuterungen zu den unterschiedlichen Operationalisierungen wurden zur Kenntnis genommen und wurden in der Ergebnistabelle „Nebenwirkungen“ der Studien PIONEER 6 /SUSTAIN 6 im Beschluss mit der Fußnote h dargestellt. Die Diskrepanz hat keine qualitative Auswirkung auf das Ergebnis der Nutzenbewertung.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• <i>Aktuelle Bewertung: 382 (23,2 %) vs. 355 (21,5 %); RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,08 [0,95; 1,22]; 0,268“ [Anmerkung: Symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 56 mg/dl)]</i> „Tabelle 33 – Fußnoten f) leicht diskrepante Angaben zwischen dem aktuellen Dossier und dem Dossier vom 30.10.2018. Dargestellt sind die Angaben aus dem aktuellen Dossier. g) Dossier vom 30.10.2018: SMD [95 %-KI]: 0,2 [0,1; 0,2]“ [Anmerkung: beide Fußnoten beziehen sich auf die Berechnung der SMD des Endpunktes SF-36 v2 PCS] „Tabelle 34 – Fußnote e) Diskrepante Angaben zwischen dem aktuellen Dossier und dem Dossier vom 30.10.2018. Dargestellt sind die Angaben aus dem aktuellen Dossier.“ [Anmerkung: Endpunkt HbA_{1c} (%), Körpergewicht] Position von Novo Nordisk Tabelle 32 Fußnote g) Die Diskrepanzen sind durch unterschiedliche Operationalisierungen bedingt. Im Dossier vom 30.10.2018 wurde die ADA Definition der schweren Hypoglykämien herangezogen. In der Neuauswertung wurden nur Hypoglykämien betrachtet, die als SUE kategorisiert waren. Tabelle 32 Fußnote h) Die Diskrepanzen sind durch unterschiedliche Operationalisierungen bedingt. Im Dossier vom 30.10.2018 wurden alle Hypoglykämien, die symptomatisch waren	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und einen Plasmaglukosewert ≤ 56 mg/dl aufwiesen eingeschlossen. Zusätzlich wurden alle symptomatischen Hypoglykämien mit fehlendem PG-Wert implizit als ≤ 56 mg/dl klassifiziert. Daher sind die Ereigniszahlen im Altdossier deutlich höher. Tabelle 33 Fußnote f) und g) Die Diskrepanz ist durch die Verwendung unterschiedlicher Modelle mit unterschiedlichen festen Effekten und Kovariaten bedingt. • Dossier vom 30.10.2018: Es wurde die SMD auf Basis des SF-36v2 PCS-Werts zu Woche 104 bestimmt. • Dossier von 26.10.2020: Es wurde die SMD auf Basis der Änderung von Baseline bis Woche 104 berechnet. Tabelle 34 Fußnote e) Die abweichenden Ergebnisse in den Baseline-Werten sind auf den Umgang mit fehlenden Werten zurückzuführen. • Dossier vom 30.10.2018: Für die Berechnung des Baseline-Mittelwerts wurden nur Patienten herangezogen, die einen Messwert zu Woche 104 haben. • Dossier vom 26.10.2020: Der Baseline-Mittelwert beruht auf allen Patienten, für die ein Wert zur Baseline gemessen wurde.	
Kommentare zu Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie		
S. 56	Zitat aus der Nutzenbewertung	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Der pU identifiziert die Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Routinedatenanalyse ausschließlich anhand der ICD-10-GM-Diagnose E11.- „Diabetes mellitus Typ 2“ sowie mindestens einer Verordnung für ein Antidiabetikum. Es bleibt unklar, inwieweit das Vorgehen des pU alle Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Stichprobe berücksichtigt. Es ist beispielsweise denkbar, Patientinnen und Patienten mit ICD-10-GM-Diagnose E14.- („Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus“) ohne eine Diagnose E10.0 bis E13.0 und zusätzlich mindestens einer Verordnung eines antidiabetischen Wirkstoffs aus der ATC-Kategorie A10B (Antidiabetika, exklusive Insuline) ebenfalls als Typ-2-Diabetiker bzw. Typ-2-Diabetikerin zu klassifizieren.“ Position von Novo Nordisk Der von Novo Nordisk gewählte Ansatz ist als konservativ einstufen. Es ist möglich, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes eine ICD-10-GM-Diagnose E14.- erhalten, diese Diagnose könnte jedoch ebenso einen T1DM beinhalten. Es ist daher wahrscheinlich, dass ein Einbeziehen der Diagnose E14.- die Ergebnisse der Analyse, mit der der T2DM Patientenanteil mit kardiovaskulärem Risiko bestimmt werden sollte, verzerrt hätte. Darüber hinaus wird die Diagnose E14.- meist nur in besonderen Ausnahmefällen kodiert. Daher wurde die Diagnose E14.- aus der Analyse ausgeschlossen.	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 Therapiesituationen gemäß der dritten Validierungsstufe (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

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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) <i>(Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren)</i> 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

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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) (<i>Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen Antidiabetikum)</i>) 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
S. 58	Zitat aus der Nutzenbewertung „Der pU stellt die intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) für die Fragestellungen C und D dar. Da die ICT nur für Fragestellung D Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, werden ausschließlich diese Angaben dargestellt und kommentiert.“ Position von Novo Nordisk Die vom G-BA in Anwendungsgebiet C festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet „Humaninsulin“, wobei dieses je nach Therapiesituation mit Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid kombiniert oder in Monotherapie angewendet werden soll. Eine genauere Operationalisierung der Therapie mit Humaninsulin, z. B. im Sinne der Festlegung bestimmter Dosier- oder Verabreichungsschemata, nimmt der G-BA nicht vor. Aus Sicht von Novo Nordisk muss bei jeder Insulintherapie die Art der Insulintherapie patientenindividuell gewählt werden. Gerade die Heterogenität des Typ 2 Diabetes und der individuellen Therapieziele erfordert eine Flexibilität der Therapieentscheidungen auf jeder Stufe der Behandlung. Da eine Insulintherapie mit einem langwirksamen Insulin oder Mischinsulin allein nicht für jeden Patienten in Anwendungsgebiet C wegen eines hohen Ausgangs HbA_{1c}, bestimmter Lebensgewohnheiten oder individueller Therapiewünsche ausreichend bzw. geeignet ist, sollte auch in	Die Kosten für Semaglutid wurden wie folgt hergeleitet: <u>Behandlungsdauer:</u> <table><tr><th>Bezeichnung der Therapie</th><th>Behandlungsmodus</th><th>Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr</th><th>Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)</th><th>Behandlungstage/ Patient/ Jahr</th></tr><tr><td colspan="5">Zu bewertendes Arzneimittel</td></tr><tr><td colspan="5">Patientenpopulation a), b), c) und d)</td></tr><tr><td>Semaglutid</td><td>kontinuierlich, 1 x wöchentlich</td><td>52</td><td>1</td><td>52</td></tr><tr><td colspan="5">Patientenpopulation b)</td></tr></table>	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)				
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)																											

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	diesem Anwendungsgebiet die ICT als mögliche Operationalisierung einer Humaninsulintherapie berücksichtigt werden [40].	+ Met- formin oder	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
		+ Gliben- clamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
		oder + Glime- pirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
		Patientenpopulation c)				
		+ Met- formin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
		+ Gliben- clamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
		oder + Glime- pirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
		Patientenpopulation d)				
		+ Human- insulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
		(NPH- Insulin)				
		ggf. + Met- formin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
		Zweckmäßige Vergleichstherapie				
		Patientenpopulation a)				
		Gliben- clamid oder	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
		Glime- pirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
		Patientenpopulation b)				
		Met- formin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
		Gliben- clamid oder	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
		Glime- pirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
		Empagli- flozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
		Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
		Patientenpopulation c)				
		Humanin sulin (NPH- Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
		Met- formin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
		Empagli- flozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
		Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
		<u>Konventi- onelle Insulin- therapie</u> Misch- insulin				
			kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
		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

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
		ggf. + Met- formin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365	
		ggf. + Empagli- flozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365	
		ggf. + Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365	
		<u>Verbrauch:</u>					
		Bezeichnu ng der Therapie	Dosier ung	Dosis / Patie nt/ Beha nd- lungst age	Verbrauc h nach Wirkstär ke/ Behandl ungstag	Behan d- lungst age/ Patien t/ Jahr	Jahresdurchs chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
		Zu bewertendes Arzneimittel					
		Patientenpopulationen a), b), c) und d)					
		Sema- glutid	0,5 mg -	0,5 mg -	1 x 0,5 mg -	52	52 x 0,5 mg -

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
			1 mg	1 mg	1 x 1 mg		52 x 1 mg
		Patientenpopulationen b), c) und d)					
		+ Met- formin	500 mg -	1000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg -
			1.000 mg	3000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
		Patientenpopulationen b) und c)					
		+ Gliben- clamid oder	1,75 mg -	1,75 mg -	0,5 x 3,5 mg -	365	182,5 x 3,5 mg -
			7 mg / 3,5 mg	10,5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
		+ Glime- pirid	1 mg -	1 mg -	1 x 1 mg -	365	365 x 1 mg -
			6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
		Patientenpopulation d)					
+Human- insulin (NPH)	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14.052,5 I.E. -		

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
			1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.	365	28.105 I.E.
		Zweckmäßige Vergleichstherapie					
		Patientenpopulation a)					
		Gliben- clamid	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	1.000 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
		+ Gliben- clamid	1,75 mg -	1,75 mg -	0,5 x 3,5 mg -	365	182,5 x 3,5 mg -

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
		oder	7 mg/ 3,5 mg	10, 5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
		+ Glime- pirid	1 mg -	1 mg -	1 x 1 mg -	365	365 x 1 mg -
		oder	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
		+ Empagli- flozin	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
		oder	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
		+ Liraglutid	1,2 mg ² - 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)					
		Human- insulin (NPH)	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14052,5 I.E. -

² 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.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
			1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28105 I.E.
		+ Met- formin 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
		+ Empagli- flozin 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 ²² - 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>Konventio- nelle Insulin- therapie</u> Misch- insulin					

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
			1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28.105 I.E.
		Patientenpopulation d)					
		<u>Intensivier te konventio nelle Insulin- therapie³</u>					
		Human- insulin (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.
		Human- insulin (Bolus- insulin)	0,2 - 0,6 I.E.	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.

³ 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.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
			pro kg/KG				
		<u>Konventionelle Insulin- therapie</u> Misch- insulin	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. + Empagli- flozin	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 ²² -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
			1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg
S. 58	Zitat aus der Nutzenbewertung „In Modul 3 E des Dossiers befinden sich weiterhin Angaben zu den Kombinationen ICT + Empagliflozin sowie ICT + Liraglutid. Hierbei ist anzumerken, dass im Rahmen einer ICT die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert angesehen wird.“ Position von Novo Nordisk Aus Sicht von Novo Nordisk stellt die „Optimierung des Humaninsulinregimes, ggf. in Kombination mit Empagliflozin oder mit Liraglutid“, wie in Modul 3E beschrieben, die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten <i>mit</i> hohem kardiovaskulärem Risiko dar. Die Optimierung des Humaninsulinregimes wird in Anlehnung an den Beschluss des G-BA zu der Wirkstoffkombination Insulin glargin/Lixisenatid [41] u. a. über die Therapieregime konventionelle Humaninsulintherapie + ggf. orales Antidiabetikum (OAD) (hier: Empagliflozin) oder GLP-1 Rezeptoragonist (hier: Liraglutid) sowie der ICT + ggf. OAD oder GLP-1 Rezeptoragonist operationalisiert. Daher ist jeweils auch die OAD- bzw. GLP-1 Rezeptoragonisten-Komponente der Kombinationstherapie im Rahmen der Kostendarstellung zu beschreiben. Wie im folgenden Abschnitt beschrieben, ist die Gabe eines weiteren antidiabetischen	Siehe Ausführungen zum vorherigen Punkt.					

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Medikaments im Rahmen der ICT in der Behandlungsrealität oftmals indiziert. Zudem ist sie weder vollständig ausgeschlossen noch kontraindiziert. Dies wurde auch im Rahmen des von Novo Nordisk mit dem G-BA geführten Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Vorgangsnummer 2017-B-214) vom G-BA bestätigt [42]. Hinsichtlich der Kombination einer ICT mit einem (oder mehreren) zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittel verweist Novo Nordisk auf den Bericht des IQWiG zu Projekt GA 16-03 vom 17.10.2019. Der Titel des Berichts lautet „Bestimmung der GKV-Population für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten“ [43]. Die Ergebnisse beruhen auf Versorgungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Die Daten stammen aus dem Jahr 2013 und bilden den derzeitigen Versorgungskontext daher unzureichend ab, da die Verordnungen insbesondere von Empagliflozin und Liraglutid aufgrund von in der Zwischenzeit geänderter Leitlinienempfehlungen gerade bei den kardiovaskulären Risikopatienten seit 2013 sehr wahrscheinlich deutlich verändert haben. Insgesamt wurden vom IQWiG im DIMDI-Datensatz knapp 6,2 Millionen Personen, die an T2DM erkrankt sind, identifiziert. Davon erhielten knapp 992.810 Patienten eine Therapie mit Insulin. In der nachfolgenden Tabelle sind die im Bericht veröffentlichten Daten derjenigen Teilpopulation der Patienten mit einer Medikation aus den „Medikationsgruppen mit Insulin“ angegeben, die eine „Bolos- und Basalinsulin (ICT)“ erhalten haben (Tabelle 12).	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> <i>Tabelle 12 – Anzahl der Patienten, die zusätzlich zu einer ICT ein weiteres antidiabetisches Medikament erhielten (inkl. Tabellenangabe des Originalberichts)</i> <table><tr><th>Antidiabetische Therapie</th><th>Anzahl der Patienten</th></tr><tr><td>ICT (Tab. 33)</td><td>181.424</td></tr><tr><td>ICT + Metformin (Tab. 34)</td><td>99.426</td></tr><tr><td>ICT + SU (Tab. 35)</td><td>2.556</td></tr><tr><td>ICT + 1 AD* (Tab. 36)</td><td>19.680</td></tr><tr><td>ICT + Metformin + SU (Tab. 37)</td><td>1.840</td></tr><tr><td>ICT + Met + 1 AD* (Tab. 38)</td><td>25.234</td></tr><tr><td>ICT + SU + 1 AD* (Tab. 39)</td><td>334</td></tr><tr><td>ICT + 2 AD* (Tab. 40)</td><td>607</td></tr><tr><td>ICT + Met + SU + 1 AD* (Tab. 41)</td><td>529</td></tr><tr><td>ICT + 3 AD (inkl. Metformin) (Tab. 42)</td><td>985</td></tr><tr><td>Alle Patienten mit einer ICT</td><td>332.615</td></tr><tr><td>davon Patienten mit einer ICT + mind. 1 AD</td><td>151.191</td></tr></table> SU: Sulfonylharnstoff; AD*: andere Antidiabetika, jedoch nicht SU oder Metformin; AD: darunter fallen Glipatine, Glinide, SGLT-2-Inhibitoren, Glitazone, Inkretinmimetika und sonstige OADs Die vorliegenden Daten zeigen, dass von den 992.810 Patienten, die eine Insulintherapie erhielten, 332.615 Patienten mit einer ICT behandelt wurden. Von den ICT-Patienten erhielten wiederum 151.191 Patienten zusätzlich mindestens ein weiteres antidiabetisches Medikament, während 181.424 Patienten	Antidiabetische Therapie	Anzahl der Patienten	ICT (Tab. 33)	181.424	ICT + Metformin (Tab. 34)	99.426	ICT + SU (Tab. 35)	2.556	ICT + 1 AD* (Tab. 36)	19.680	ICT + Metformin + SU (Tab. 37)	1.840	ICT + Met + 1 AD* (Tab. 38)	25.234	ICT + SU + 1 AD* (Tab. 39)	334	ICT + 2 AD* (Tab. 40)	607	ICT + Met + SU + 1 AD* (Tab. 41)	529	ICT + 3 AD (inkl. Metformin) (Tab. 42)	985	Alle Patienten mit einer ICT	332.615	davon Patienten mit einer ICT + mind. 1 AD	151.191	
Antidiabetische Therapie	Anzahl der Patienten																											
ICT (Tab. 33)	181.424																											
ICT + Metformin (Tab. 34)	99.426																											
ICT + SU (Tab. 35)	2.556																											
ICT + 1 AD* (Tab. 36)	19.680																											
ICT + Metformin + SU (Tab. 37)	1.840																											
ICT + Met + 1 AD* (Tab. 38)	25.234																											
ICT + SU + 1 AD* (Tab. 39)	334																											
ICT + 2 AD* (Tab. 40)	607																											
ICT + Met + SU + 1 AD* (Tab. 41)	529																											
ICT + 3 AD (inkl. Metformin) (Tab. 42)	985																											
Alle Patienten mit einer ICT	332.615																											
davon Patienten mit einer ICT + mind. 1 AD	151.191																											

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ausschließlich mit einer ICT behandelt wurden. Zwar lässt sich aus den vorliegenden Daten der Anteil der Patienten mit einer ICT + Liraglutid oder Empagliflozin nicht explizit ableiten, zumal beide Wirkstoffe zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Vergleich zu heute in der Versorgung wahrscheinlich unterrepräsentiert waren. Die Daten zeigen jedoch eindeutig, dass im Rahmen einer ICT die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels häufig indiziert ist. Insgesamt war demnach bei 45,46 % der Patienten mit einer ICT die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels angezeigt. Die Aussage des IQWiG, <i>„dass im Rahmen einer ICT die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert angesehen wird.“</i> entspricht somit nicht den Daten zur Versorgungsrealität, die das IQWiG selbst erarbeitet und veröffentlicht hat. Insbesondere für Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung, aber auch für Patienten mit einem hohen individuellen Risiko, wird bereits zu Beginn der antidiabetischen Therapie eine Kombination aus Metformin und einem SGLT-2 Inhibitor oder einem GLP-1-RA empfohlen. Die Konsultationsfassung der Nationalen VersorgungsLeitlinie äußert sich wie folgt zu einer Kombinationstherapie aus Insulin und weiteren antidiabetischen Medikamenten: <i>„Die Kombinationstherapie hat nach klinischer Erfahrung der Leitliniengruppe gegenüber der Monotherapie den Vorteil, dass das Stoffwechselziel häufig zunächst mit einer einmal täglichen Basalinsulindosis bzw. einem relativ einfachen Insulinschema erreicht wird. Bei Patient*innen, die initial nach Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie eine Kombinationstherapie aus</i>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA erhalten haben (siehe Abbildung 6), empfiehlt die Leitliniengruppe, diese Therapie in Kombination mit Insulin fortzusetzen, solange sie gut vertragen wird. Die Initiierung einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) allein ist somit gemäß der Leitlinie kein Anlass, um eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1 Rezeptoragonisten zu beenden. Fazit: Die Kosten von zusätzlichen antidiabetischen Medikamenten in Kombination mit einer ICT, insbesondere die Kosten von Empagliflozin und Liraglutid, sind auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu berücksichtigen.	
S. 59	Zitat aus der Nutzenbewertung <i>„Der Verbrauch von Humaninsulin (NPH-Insulin), der CT (Mischinsulin) und der ICT richtet sich nach dem Körpergewicht [39-41]. Für seine Berechnungen legt der pU ein durchschnittliches Körpergewicht von 90 kg für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugrunde. Stattdessen ist das indikationsübergreifende durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [44] heranzuziehen.“</i> <i>„Für Humaninsulin (NPH-Insulin) und der CT (Mischinsulin) veranschlagt der pU zudem einen Verbrauch pro Behandlungstag von 1,0 Internationalen Einheiten (I. E.) pro kg Körpergewicht. Er vernachlässigt die ebenfalls gemäß Fachinformation [39,40]</i>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>angegebene Untergrenze des Verbrauchs pro Behandlungstag von 0,5 I. E. pro kg Körpergewicht. Im Rahmen der ICT setzt der pU für Humaninsulin (NPH- und Bolusinsulin) anstelle von 0,2 I. E. pro kg Körpergewicht jeweils einen Verbrauch von 0,4 I. E. pro kg Körpergewicht pro Behandlungstag als Untergrenze an. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Humaninsulin stellen insgesamt eine Überschätzung dar.“</i> Position von Novo Nordisk Aus Sicht von Novo Nordisk entspricht das in den aktuellen Mikrozensusdaten erhobene durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg nicht dem eines typischen Patienten mit T2DM. Auf Basis der Evaluationsberichte des Disease Management Programms (DMP) Diabetes mellitus Typ 2 der AOK aus dem Beobachtungszeitraum 2003 bis 2016 lässt sich anhand der Daten zum durchschnittlichen BMI (31,2 kg/m²) und der durchschnittlichen Körpergröße (1,70 m) ein Durchschnittskörpergewicht von 90 kg errechnen. Wie im vorliegenden Dossier beschrieben, basieren diese Daten auf ca. 69 % aller an T2DM-erkrankten GKV-Patienten. Dieser Ansatz ist für die spezifische Population der Patienten mit T2DM als geeigneter anzusehen als die Mikrozensusdaten, die in der allgemeinen Bevölkerung erhoben wurden. Laut Fachinformation von Humaninsulin variiert der durchschnittliche Insulinbedarf an Humaninsulin zwischen 0,5 internationalen	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“ angenommen⁴.

⁴ 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

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einheiten (I.E.)/kg/Tag und 1,0 I.E./kg/Tag [7-9]. Durch eine Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut kann die Insulinresistenz überwunden werden. Allerdings sind oftmals hohe Insulindosen angezeigt [13]. Somit ist das Gewicht ein zu berücksichtigender Faktor bei der Erkrankung und Therapie und erfordert z. B. eine höhere, dem Körpergewicht angepasste Insulindosis. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet mit der Obergrenze von 1,0 I.E./kg/Tag bezüglich des Insulinverbrauchs gerechnet. Legt man ein durchschnittliches Körpergewicht von 90 kg zugrunde, so ergibt sich ein durchschnittlicher Bedarf an Humaninsulin von 32.850 I.E. (90 kg x 1,0 I.E. x 365 Tage) pro Jahr und pro Patient. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 – 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeit-abhängiges Bolusinsulin gedeckt. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet mit 1,0 I.E./kg/Tag gerechnet wird, ergibt sich für Humaninsulin (NPH- und Bolusinsulin) eine Verbrauchsuntergrenze von 0,4 I.E./kg/Tag.	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ozempic. [Zugriff: 27.09.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_de.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Semaglutid; Verfahrensnummer D-404. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_BAnz.pdf.
3. European Medicines Agency (2020): Assessment Report - Rybelsus. [Zugriff: 27.05.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Information zur Dossierpflicht bezüglich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Semaglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-110.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): E-Mail vom 28.04.2020 bezüglich: "Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Semaglutid"
7. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2020): Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 2. Auflage. Konsultationsfassung - AWMF-Register-Nr.: nvl-001. [Zugriff: 07.09.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-2aufl-konsultation.pdf>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid; Verfahrensnummer D-154. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5890/2019-07-18_AM-RL-XII_Dulaglutid_Veranlassung-erneute-NB_TrG.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. [Zugriff: 18.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_TrG.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin; Verfahrensnummer D-243. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4133/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_TrG.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin; Verfahrensnummer D-214. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_BAnz.pdf.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid; Verfahrensnummer D-154. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Semaglutid. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4250/2020-04-16_AM-RL-XII_Semaglutid_Veranlassung-erneute-NB.pdf.
 15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017): Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid. [Zugriff: 28.03.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a17-09-bewertung-der-studie-leader-zu-liraglutid-rapid-report.7790.html>.
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 15. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2). . [Zugriff: 14.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3662/2019-01-17_DMP-A-RL_Anlage-1-DM-2.pdf.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 15. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2). [Zugriff: 15.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5544/2019-01-17_DMP-A-RL_Anlage-1-DM-2_TrG.pdf.
 18. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (2019): Disease-Management-Programme Nordrhein Qualitäts-Bericht 2019. [Zugriff: 15.02.2021]. URL: https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/print/berichte/dmp-berichte/qualbe_dmp19.pdf.
 19. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. (2020): 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J; 41(2):255-323.
 20. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. (2020): 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes care; 43(2):487-93.
 21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020): Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. [Zugriff: 05.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=144030.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf.
23. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ (1998): Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. The Journal of clinical investigation; 101(3):515-20.
24. The Diabetes Control Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. (1993): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The New England journal of medicine; 329(14):977-86.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dulaglutid. [Zugriff: 05.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3858/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_ZD.pdf.
26. American Diabetes Association (2019): Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes care; 42(Supplement 1):S90-S102.
27. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. (2012): Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Diabetes care; 35(6):1364.
28. GKV-Spitzenverband (2021): Die gesetzlichen Krankenkassen. Anzahl der Krankenkassen im Zeitablauf – Konzentrationsprozess durch Fusionen (Angaben am Stichtag 1.1.). [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv_grundprinzipien/alle_gesetzlichen_krankenkassen/alle_gesetzlichen_krankenkassen.jsp.
29. Statistisches Bundesamt (2020): Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. [Zugriff: 15.02.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
30. Bundesministerium für Gesundheit (2020): Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2007 - 2020 - Kennzahlen und Faustformeln. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
31. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung AdWMF (2016): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK Langfassung - 4. Auflage, 2016. [Zugriff: 25.06.2018]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf>.
32. Katout M, Zhu H, Rutsky J, Shah P, Brook RD, Zhong J, et al. (2014): Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic meta-analysis and meta-regression. Am J Hypertens; 27(1):130-9.
33. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. (2016): Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet (London, England); 387(10022):957-67.

34. Boehringer Ingelheim AG & Co. KG (2014): Jardiance® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 02/2019 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Novo Nordisk A/S (2009): Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 04/2019 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016): Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - A16-12. [Zugriff: 05.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1377/2016-05-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Semaglutid; Verfahrensnummer D-404. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5724/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_TrG.pdf.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin; Verfahrensnummer D-214. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) [Zugriff: 14.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2309/2015-08-20_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG-2015-03-01-D-158_BAnz.pdf.
40. Morbach S, Lobmann R, Eckhard M, et al. (2020): Diabetisches Fußsyndrom. Diabetologie; 13(Suppl 2):S267-S77.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Insulin glargin/Lixisenatid; Verfahrensnummer D-346. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3450/2018-08-16_AM-RL-XII_Insulin-glargin-Lixisenatid_D-346_BAnz.pdf.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V Beratungsanforderung 2017-B-214 (Wirkstoff: Semaglutid).
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2019): Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten - Arbeitspapier (Auftrag GA16-03). [Zugriff: 22.11.2019]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitssoekonomie/ga16-03-bestimmung-der-gkv-zielpopulation-fuer-die-indikation-diabetes-mellitus-typ-2-mittels-gkv-routinedaten.7598.html>.

5.2 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	11.02.2021
Stellungnahme zu	Semaglutid – Rybelsus®/Ozempic® (2020-11-01-D-597)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.02.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Semaglutid (Rybelsus®/Ozempic®). Semaglutid ist mit zwei Darreichungsformen zugelassen, als Injektionslösung zur subkutanen Anwendung unter dem Handelsnamen Ozempic® und seit 03.04.2020 als Tabletten zum Einnehmen unter dem Handelsnamen Rybelsus®. Die jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete lauten: „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“ (Europäische Arzneimittel-Agentur, 2021) und „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	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- 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“ (Europäische Arzneimittel-Agentur, 2020). Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zusammenfassend zum Ergebnis, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021). Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2-Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin die Marktzulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes erhalten (Europäische Arzneimittel-Agentur, 2014). Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben. BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Semaglutid.	
1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG hat im Rahmen der Dossierbewertung von Semaglutid einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.	Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Dossierbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.	externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.
2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich. Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	Siehe Ausführungen zum vorherigen Punkt.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Nach Auffassung von BI ist es jedoch unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert. Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.	Siehe Ausführungen zu den vorherigen Punkten.
4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Semaglutid nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Arzneimittel-Agentur. 2021. *Semaglutid (Ozempic®) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels* [Online]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic>. [Accessed 11.02.2021].
- [2] Europäische Arzneimittel-Agentur. 2020. *Semaglutid (Rybelsus®) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels* [Online]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybelsus>. [Accessed 11.02.2021].
- [3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2021. *IQWiG-Berichte – Nr. 1032 Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse)* [Online]. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/606/>. [Accessed 11.02.2021].
- [4] Europäische Arzneimittel-Agentur. 2014. *Jardiance* [Online]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>. [Accessed 11.02.2021].

5.3 Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	19.02.2021
Stellungnahme zu	Semaglutid (Ozempic®)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi Aventis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als Hersteller und Vertreiber verschiedener Wirkstoffe im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus, wie z.B. Insulin glargin (Lantus®) und Glimepirid (Amaryl®), möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Semaglutid (Ozempic®) aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 zu folgenden Punkten Stellung nehmen:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi Aventis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 59	Berücksichtigung des Herstellerrabatts bei der Berechnung der Kosten Anmerkung: Auf S. 59 der Dossierbewertung A20-93 von Semaglutid (Ozempic®) im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 ist Folgendes zu entnehmen: „Für Glibenclamid, Glimepirid, Metformin und Humaninsulin berücksichtigt der pU keinen Herstellerrabatt für die jeweiligen Festbeträge. Unter Verwendung der Herstellerrabatte ergeben sich entsprechend niedrigere Kosten“ Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung: Dieser Kommentar des IQWiG steht im Widerspruch zur Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 9 Abs. 7): „¹Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu übermitteln; sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind	<u>Kosten:</u> 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

Stellungnehmer: Sanofi Aventis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						
	die Kosten auf Basis anderer geeigneter Abgaben darzulegen. ² Die Angabe der Kosten erfolgt sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien. ³ Maßgeblich sind die direkten Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum.“ [1]	Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden 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 (Apotheke n-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
		Zu bewertendes Arzneimittel					

Stellungnehmer: Sanofi Aventis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
		Semaglutid 0,5 mg/1mg	12 ED	290,32 €	1,77 €	15,46 €	273,09 €	
		ggf. + Metformin ¹ 1.000 mg	180 FTA	18,84 €	1,77 €	0,62 €	16,45 €	
		ggf. + Glibenclamid ³³ 3,5 mg	180 TAB	14,99 €	1,77 €	0,31 €	12,91 €	
		ggf. + Glimepirid 1 mg ³³	180 TAB	16,93 €	1,77 €	0,47 €	14,69 €	
		ggf. + Glimepirid 6 mg ³³	180 TAB	82,59 €	1,77 €	5,66 €	75,16 €	
		ggf. + Humaninsulin (NPH- Insulin) ³³	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €	
		Zweckmäßige Vergleichstherapie						

¹ Festbetrag

Stellungnehmer: Sanofi Aventis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
		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 ³³ 3,5 mg	180 TAB	14,99 €	1,77 €	0,31 €	12,91 €
		Glimepirid 1 mg ³³	180 TAB	16,93 €	1,77 €	0,47 €	14,69 €
		Glimepirid 6 mg ³³	180 TAB	82,59 €	1,77 €	5,66 €	75,16 €
		Humaninsulin (Bolusinsulin) ³³	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €
		Humaninsulin (NPH-Insulin) ³³	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €
		Metformin ³³ 1.000 mg	180 FTA	18,84 €	1,77 €	0,62 €	16,45 €
		Mischinsulin ³³	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 €

Stellungnehmer: Sanofi Aventis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten, I.E. = Internationale Einheiten; TAB = Tabletten Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021
S. 59	Durchschnittliches Körpergewicht von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Anmerkung: Auf S. 59 der Dossierbewertung A20-93 von Semaglutid (Ozempic®) im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 ist Folgendes zu entnehmen: „Der Verbrauch von Humaninsulin (NPH-Insulin), der CT (Mischinsulin) und der ICT richtet sich nach dem Körpergewicht [39-41]. Für seine Berechnungen legt der pU ein durchschnittliches Körpergewicht von 90 kg für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugrunde. Stattdessen ist das indikationsübergreifende durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [44] heranzuziehen.“ Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Sanofi Aventis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es ist nicht zielführend, das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen auf Basis der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes und nicht das durchschnittliche Körpergewicht eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Berechnung des Verbrauches von Humaninsulin herangezogen wird. Die Herleitung des durchschnittlichen Gewichts eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 des pharmazeutischen Herstellers in den Modulen 3B bis 3E jeweils im Abschnitt 3.3.2 ist nachvollziehbar und plausibel. Die Berechnung des Verbrauches von Humaninsulin auf Basis des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen unterschätzt den tatsächlichen Insulinverbrauch deutlich und entspricht nicht der Versorgungsrealität. Sanofi ist der Meinung, dass das berechnete durchschnittliche Körpergewicht eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Höhe von 90 kg zur Berechnung des Verbrauches von Humaninsulin herangezogen werden sollte.	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“ angenommen².

² 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

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Internet]. 2020 [Zugriff am 16.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-16.pdf

5.4 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutschen Gesellschaft für Atheroskleroseforschung (DGAF), Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), Retinologischen Gesellschaft (RG), Berufsverbands der Augenärzte (BVA), Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München, Bundesverbands der Niedergelassenen Diabetologen

Datum	<< 19.02.2021 >>
Stellungnahme zu	<< Semaglutid/ Rybelsus/Ozempic>>
Stellungnahme von	<i>Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Atheroskleroseforschung (DGAF), der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG), des Berufsverbands der Augenärzte (BVA) der Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München und des Bundesverbands der Niedergelassenen Diabetologen (BVND)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DDG_DGK_DGAF_DOG_RG_BVA_BVND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG erneut mit der Nutzenbewertung von Semaglutid zur Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes beauftragt. Semaglutid ist ein GLP-1-Rezeptoragonist, der in allen 28 Mitgliedstaaten der EU für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu anderen Diabetes-Medikamenten oder in der Monotherapie bei Unverträglichkeit gegenüber Metformin zugelassen ist. Gründe, die den G-BA veranlasst haben, eine erneute Nutzenbewertung zu initiieren sind neue wissenschaftliche Erkenntnisse vor allem mit Einbezug von Studien zur neuen oralen Darreichungsform sowie der kardiovaskulären Endpunktstudie PIONEER 6 mit oralem Semaglutid. In der Nutzenbewertung der subkutanen Darreichungsform zu Semaglutid kam der G-BA am 02.05.2019 zu dem Beschluss, dass für diese Darreichungsform jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die folgenden Anwendungsgebiete bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren besteht:	
1) bei Erwachsenen Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren 2) bei Erwachsenen Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln	

Stellungnehmer: DDG_DGK_DGAF_DOG_RG_BVA_BVND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren 3) bei Erwachsenen Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren Im Studienprogramm SUSTAIN, das die subkutane Darreichungsform untersucht hat, wurden mehr als 8000 Patienten eingeschlossen und es zeigte sich eine Wirksamkeit in Bezug auf Senkung des Blutzuckers sowie HbA1c, Gewichtsreduktion und einer Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko mit und ohne Nephropathie. Im Studienprogramm PIONEER wurde die orale Darreichungsform untersucht, hier waren für die Nutzenbewertung jetzt die beiden Studien PIONEER 2 (Vergleich orales Semaglutid mit Empagliflozin jeweils als "add-on" bei Patienten, die mit Metformin eine unzureichende Glykämie aufwiesen, 821 Studienteilnehmer) und PIONEER 6 (analog zur Studie SUSTAIN 6 bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen kardiovaskulären Risiko als Vergleich einer Behandlung mit Semaglutid zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Standardtherapie gegenüber Placebo, 3183 Studienteilnehmer) Grundlage für die neue Nutzenbewertung.	
"Medizinischer Standard" in der Behandlung des Typ-2-Diabetes aus nationaler und internationaler Sicht der Diabetes-Gesellschaften Die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes ist eine Stufentherapie, die Patienten-orientiert und Evidenz-basiert umgesetzt werden soll. Die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG sowie nun auch die gemeinsamen	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,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Empfehlungen der europäischen (EASD) und amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften, die erstmals am 5. Oktober 2018 konsentiert und zeitgleich publiziert wurden, sind entsprechend in die Empfehlungen des "medizinischen Standards" der ADA und auch der European Society of Cardiology (ESC) aufgenommen worden [1-4] und werden im Folgenden kurz zusammengefasst. Die bevorzugte Empfehlung für eine zusätzliche Medikation des Typ-2-Diabetes bei unzureichender Glykämie unter Metformin als Monotherapie richtet sich nach patientenindividuellen Kriterien und der vorliegenden Evidenz für die jeweiligen Präparate. Konkret heißt dies, dass auf diese Weise zeitnah Ergebnisse der kardiovaskulären Endpunktstudien (CVOT/ Cardiovascular Outcome Trial)) in die klinische Praxis translatiert und implementiert werden. Die Patientenpopulationen, die in den CVOTs eingeschlossen wurden, werden in der Empfehlung reflektiert. Dementsprechend werden bevorzugt die Natrium-Glucose-Transporter-2-Inhibitoren (SGLT-2i) oder Glukagon-Like Peptide-1 Rezeptoragonisten (GLP-1RA) bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD/ Atherosclerotic Cardiovascular Disease) empfohlen. Es wird dann derjenige spezifische Wirkstoff der jeweiligen Substanzklasse gewählt, der in einer CVOT positive bzw. kardioprotektive Ergebnisse aufzeigt hatte und in dem jeweiligen Gesundheitssystem auch zugelassen ist; im Hinblick auf die GLP-1RA	und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung²

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

² Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gilt dies in Deutschland zur Zeit sowohl für Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid (für letztere Substanz in der subkutan verabreichbaren Form). Liraglutid ist auf Grund dessen bereits bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung bzw. hohem Risiko als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA anerkannt worden.	Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder • Metformin + Empagliflozin <i>oder</i> • Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³ Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder • Metformin + Empagliflozin <i>oder</i> • Metformin + Liraglutid³ <i>oder</i> • 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

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung² Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Humaninsulin + Metformin <i>oder</i> • 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 Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³ Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Humaninsulin + Metformin <i>oder</i> • Humaninsulin + Empagliflozin⁴ <i>oder</i> • Humaninsulin + Liraglutid⁴ <i>oder</i> • 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 <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung² Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin) d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³ Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin <i>oder</i> Empagliflozin⁴ <i>oder</i> Liraglutid⁴) <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u> 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:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u> 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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),

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• 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 Zusatz-nutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 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 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{4,5}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁶. 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

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Beschlüsse 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,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Risikofaktoren³ als zweckmäßig 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 (eGFR⁷ ≤ 60 ml/min/1,73 m²) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III), siehe Studienprotokoll,

⁷ eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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)“ (<i>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</i>) 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)“ (<i>Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung</i>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>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 Empagliflozin⁴ oder mit Liraglutid⁴ 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 infrage kommt, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.</i> <i>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 Empagliflozin⁴ oder Liraglutid⁴) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Optimierung der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation des Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert.</i>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
CVOTs der GLP-1 Rezeptoragonisten Zum jetzigen Zeitpunkt können wir sieben CVOTs mit GLP-1 Rezeptoragonisten betrachten: 1) ELIXA: Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, für Lixisenatid [5] 2) EXSCEL: EXenatide Study of cardiovascular Event Lowering, für Exenatid einmal die Woche [6] 3) Harmony Outcome, für Albiglutid [7] 4) LEADER: Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results, für Liraglutide [8] 5) PIONEER 6, für Semaglutid oral [9] 6) REWIND: Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes, für Dulaglutid [10] 7) SUSTAIN 6: Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes, für Semaglutide s.c. [11]. Im Gegensatz zu ELIXA und EXSCEL waren in den Studien Harmony Outcome, LEADER, REWIND und SUSTAIN 6 kombinierte kardiovaskuläre primäre Endpunkte gegenüber der Standardtherapie	Siehe Ausführungen zum vorherigen Aspekt.

Stellungnehmer: DDG_DGK_DGAF_DOG_RG_BVA_BVND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
signifikant reduziert und somit zeigten diese Studien einen Vorteil (Überlegenheit gegenüber Standardtherapie) für die entsprechenden GLP-1RA. In PIONEER 6 zeigte sich ein positiver jedoch nicht signifikanter Trend für den primären Endpunkt MACE-3, bei den sekundären Endpunkten zeigte sich in dieser Studie eine signifikante Reduktion sowohl bei der kardiovaskulären Mortalität als auch bei der Gesamtsterblichkeit [9]. Die teils heterogenen Ergebnisse in der Substanzgruppe der GLP-1RA sind am ehesten auf Unterschiede im Studiendesign, der Patientenpopulation oder dem Wirkstoff selbst (z.B. Halbwertszeit oder Affinität zu verschiedenen Körperkompartimenten) zurückzuführen, wobei allerdings hervorzuheben ist, dass positive Ergebnisse für Albiglutid, Dulaglutid, Liraglutid und Semaglutid vorliegen. Diese doch eher konsistenten Beobachtungen für den Therapieansatz der GLP-1RA werden als Klasseneffekt diskutiert [12,13]. Daher stellt sich aktuell nun weniger die Frage nach Gründen der zunächst vermeintlichen Heterogenität als die Frage, warum ELIXA und EXSCEL kein positives Ergebnis hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte hatten. ELIXA untersuchte den einzigen kurz wirksamen GLP-1-Rezeptagonisten in einem CVOT. Das hierfür eingeschlossene Patientenkollektiv wies weit fortgeschrittene kardiovaskuläre Erkrankung auf (Einschlusskriterium war ein in den letzten drei Monaten vor Studieneinschluss stattgehabtes akutes kardiovaskuläres Ereignis). Darüber hinaus wurde in dieser Studie Lixisenatid nur einmal täglich gegeben und es ist davon auszugehen, dass hierdurch kein dauerhaft ausreichender Wirkspiegel der Substanz über den gesamten Tag erreicht wurde [5]. EXSCEL war eine "pragmatische" Studie, bei der viele Patienten während des Studienverlaufs die Studienmedikation nicht kontinuierlich einnahmen. Insgesamt wurde in dieser Studie bei nur 60% der Patienten eine kontinuierliche Exposition gegenüber der Studienmedikation erreicht. Dennoch zeigte sich auch hier zumindest	

Stellungnehmer: DDG_DGK_DGAF_DOG_RG_BVA_BVND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine nominelle Verringerung des primären Endpunkts und zusätzlich war die Gesamt-Sterblichkeit als sekundärer Endpunkt signifikant geringer [6]. Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid s.c. sind demnach die in Deutschland auf dem Markt befindlichen Substanzen mit nachgewiesenen kardioprotektiven Wirkungen. Im Folgenden wird auf LEADER sowie PIONEER 6 und SUSTAIN 6 im Vergleich näher eingegangen, da bei diesen Studien ähnliche Patientenkollektive mit kardiovaskulären Vorerkrankungen eingeschlossen waren. Die Studie REWIND mit Dulaglutid umfasste ein deutlich heterogeneres Patientenkollektiv mit weniger hohem kardiovaskulären Risiko [8,10,11]. Dies betrifft vor allem Einschlusskriterien wie z.B. den Anteil der Teilnehmer mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung, glomerulärer Filtrationsrate < 60 ml/min bzw. eingeschränkter Nierenfunktion, Ausgangs- HbA1c-Werte und den Anteil der Patienten mit Insulintherapie zu Beginn der Studien. In den Studien waren die Verteilungen der Geschlechter und Ethnizitäten ebenfalls vergleichbar. Wichtig ist, dass die Ereignisrate für den primären zusammengesetzten Endpunkt (erster MACE/Major Adverse Cardiovascular Event: kardiovaskulärer Tod und nicht-tödlicher Myokardinfarkt sowie Schlaganfall) bzw. den kardiovaskulären Krankheitsgrad in allen drei Studien vergleichbar war. Die Raten des primären Endpunkts in den Placebogruppen waren 3,9% pro Jahr in LEADER und 4,4% pro Jahr in SUSTAIN 6. Hingegen waren die Dauer und Zahl der Studienteilnehmer zwischen beiden Studien deutlich unterschiedlich; bei LEADER war mit 3,8 Jahren das Follow-Up deutlich länger als bei SUSTAIN 6 mit 2,1 Jahren und die teilnehmende Studienpopulation war bei LEADER mit 9340 deutlich größer als mit 3297 bei SUSTAIN 6. Die relative Risikoreduktion für MACE war in beiden Studien signifikant und betrug 13% in LEADER und 26% in SUSTAIN 6. Bei den Einzelkomponenten	

Stellungnehmer: DDG_DGK_DGAF_DOG_RG_BVA_BVND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des MACE gab es Unterschiede, in LEADER war die kardiovaskuläre Todesrate signifikant und um 22% niedriger, wohingegen die Inzidenz des nicht-tödlichen Myokardinfarkts und des Schlaganfalls (nicht-signifikant) um 12% und respektive 11% gesenkt wurden. In SUSTAIN 6 hingegen wurde die Schlaganfallrate signifikant um 39% gesenkt und der Myokardinfarkt (wie in LEADER ebenfalls nicht signifikant) um 26%. Der Endpunkt kardiovaskulärer Tod blieb unbeeinflusst. Die Heterogenität in den Einzelkomponenten bei vergleichbarer Ereignisraten der MACE ist sehr wahrscheinlich durch die unterschiedliche Zahl der Studienteilnehmer und der Studiendauer bedingt. Bei einem "first MACE" als Endpunkt wird dieser durch die "häufigste" Einzelkomponente in der Studienpopulation getrieben. Entsprechend waren die Ereignisraten für die Einzelkomponenten in den Plazebogruppen unterschiedlich. Die Ereignisrate (%/100 Patientenjahre) für den kardiovaskulären Tod war in LEADER mit 1,6 höher als in SUSTAIN 6 mit 1,35, hingegen war die Rate des nicht-tödlichen Schlaganfalls 1,0 in LEADER, aber 1,31 in SUSTAIN 6. In Bezug auf die Effizienz der Therapie ergibt sich für "first MACE" eine absolute Risikoreduktion von 1,9% über 3,8 Jahre mittlerer Studiendauer in LEADER und 2,3% über nur 2,1 Jahre in SUSTAIN 6. Daraus errechnet sich eine Number-Needed-To-Treat (NNT) über 4 Jahre von 50 bei LEADER und nur 23 bei SUSTAIN 6. Dies bedeutet klinisch, dass bei Patienten mit im Grunde vergleichbarem Risiko, die Therapiestrategie mit Semaglutid s.c. in SUSTAIN 6 deutlich effektiver als die Therapie mit Liraglutid in LEADER war. Die PIONEER 6 Studie rekrutierte eine Studienpopulation, die sehr gut vergleichbar und sehr ähnlich der Studienpopulation der SUSTAIN 6 Studie war [14]. Die Studie war für den primären Endpunkt Ereignis-getrieben und hatte daher eine mediane Studiendauer von 15,9 Monaten. Der primäre Endpunkt trat bei 3,8% der Patienten im oralen Semaglutid-Arm auf, im Standardtherapiearm bei 4,8% (HR 0,79, 95%	

Stellungnehmer: DDG_DGK_DGAF_DOG_RG_BVA_BVND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Konfidenzintervall 0,57-1,11). Bei den Einzelkomponenten des zusammengesetzten MACE Endpunkts zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion des kardiovaskulären Tods (HR 0,49, 95% Konfidenzintervall 0,27-0,92), keine signifikanten Unterschiede für den nichttödlichen Myokardinfarkt (HR 1,18, 95% Konfidenzintervall 0,73-1,19) und den nichttödlichen Schlaganfall (HR 0,74, 95% Konfidenzintervall 0,35-1,57). Für den sekundären Endpunkt Gesamtsterblichkeit zeigte sich ein Vorteil für die Behandlung mit oralem Semaglutid (HR 0,51, 95% Konfidenzintervall 0,31-0,84). Bei den Nebenwirkungen waren gastrointestinale Nebenwirkungen und auch der dadurch bedingte Studienabbruch häufiger unter Semaglutid in der oralen Darreichungsform (6,8%) zu beobachten als unter Standardtherapie (1,6%), allerdings war die Rate der gastrointestinalen Nebenwirkungen weniger stark ausgeprägt im Vergleich zu vielen anderen Studien mit GLP-1RA und die Rate der schweren unerwünschten Ereignisse war in der PIONEER 6 Studie im Standardtherapiearm höher als im Verum-Arm [9].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DDG_DGK_DGAF_DOG_RG_BVA_BVND

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Wesentliche Punkte der aktuellen Nutzenbewertung des IQWiG zu Semaglutid bei Typ-2-Diabetes Das IQWiG sollte eine erneute Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Therapie erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die zugelassenen Indikationsgebiete der Monotherapie und der Add-on-Kombinationstherapie zu anderen blutzuckersenkenden Diabetesmedikamenten für beide Darreichungsformen dieses GLP-1RA vornehmen. Demzufolge ergaben sich analog der vorangegangenen Nutzenbewertung (A18-75) aus dem Jahr 2019 vier Fragestellungen mit jeweils unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) des G-BA: A. Monotherapie mit der zVT Sulfonylharnstoff B. Kombinationstherapie mit der zVT Metformin mit zusätzlich Sulfonylharnstoff oder Empagliflozin oder Liraglutid, Humaninsulin bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin C. Kombinationstherapien mit mindestens zwei anderen Diabetesmedikamenten mit der zVT Humaninsulin mit zusätzlich	

Stellungnehmer: DDG_DGK_DGAF_DOG_RG_BVA_BVND

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid, Humaninsulin bei Unverträglichkeit bestimmter Kombinationspartner D. Kombination mit Insulin oder anderen Diabetesmedikamenten mit der zVT Optimierung des Humaninsulinregimens ggf. in Kombination mit Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid. SUSTAIN 6 und PIONEER 6 wurden primär nicht in die Beurteilung der für die Fragestellungen einbezogen, da das Studiendesign und potenzielle Auswertungen von Teilpopulationen es nicht möglich machen, die Fragestellungen für die Nutzenbewertung zu analysieren. Auf die Studien als CVOT wurde daher außerhalb der vom G-BA formulierten Fragestellungen separat eingegangen. Für die Fragestellung B wurde die Studie PIONEER 2 herangezogen, die bei Patienten, die unzureichend mit Metformin behandelt waren, eine zusätzliche Behandlung mit oralem Semaglutid mit Empagliflozin verglichen wurde [15]. Für den Endpunkt zerebrovaskuläre Endpunkte zeigte diese Studie einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Kombination Metformin plus Semaglutid im Vergleich zu Metformin plus Empagliflozin, den das IQWiG in seiner Nutzenbewertung bei Betrachtung der Studie auch hervorhebt. In der Gesamtbewertung der Fragestellung B kommt das IQWiG jedoch zu der Beurteilung, dass aufgrund der	

Stellungnehmer: DDG_DGK_DGAF_DOG_RG_BVA_BVND

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gastrointestinalen Nebenwirkungen, die mit Semaglutid verbunden sind, sich die positiven Effekte von Semaglutid bezüglich kardiovaskulären Ereignissen und weniger häufigen Genitalinfektionen (als Nebenwirkung der Vergleichstherapie Empagliflozin) relativieren und daher sich insgesamt kein Zusatznutzen ableiten lässt. Für die Fragestellungen A, C und D kommt das IQWiG aufgrund fehlender entsprechender Studiendaten zur möglichen Nutzenbewertung gegenüber der jeweiligen zVT zu dem Ergebnis, dass kein Zusatznutzen in diesen Fragestellungen belegt ist. Bei der zusätzlichen Beurteilung von SUSTAIN 6 und PIONEER 6 wurden neben den o.a. Punkten in Bezug auf die Fragestellungen A-D darauf eingegangen, dass diese Studien auch allgemein nicht für einen Zusatznutzen auswertbar seien, da: 1) die "Standardtherapie" in ihren Eskalationsmöglichkeiten nicht entsprechend des Prüfplans ausgeschöpft gewesen sei. 2) Ein "hoher Anteil hypertensiver Patientinnen und Patienten, deren systolischer Blutdruck über den Studienverlauf oberhalb des Schwellenwertes von 140 mmHg lag" vermuten ließe, dass "Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdruckes" nicht ausreichend genutzt worden seien	

Stellungnehmer: DDG_DGK_DGAF_DOG_RG_BVA_BVND

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3) Im Standardtherapiearm zur Glykämieoptimierung die vom G-BA als zVT definierten Substanzen Liraglutid und Empagliflozin vergleichsweise selten eingesetzt wurden. Damit kommt das IQWiG zu der interessanten, letztlich aber rein spekulativen Schlussfolgerung bzw. eher hypothetischen Vermutung, dass die kardiovaskulär protektiven Ergebnisse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 potenziell durch die unzureichende Behandlung im Vergleichsarm bedingt sind. Des Weiteren kommt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass die Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 nicht in einer Metaanalyse komplett zusammengefasst werden können, da in den Heterogenitätsanalysen bei entscheidenden Punkten aus Sicht des IQWiG die errechneten Heterogenitäten zu ausgeprägt sind und daher eine Metaanalyse nicht zulassen. Vorgeschlagene Änderung:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG Im Folgenden nehmen wir zu den o.a. drei wesentlichen Punkten des IQWiG Stellung: <u>Ad 1) Nicht ausreichend ausgeschöpfte Eskalationsmöglichkeit der blutzuckersenkenden "Standardtherapie" im Vergleichsarm</u> Normalerweise verschlechtert sich auf Grund der Progression der Erkrankung die Einstellung des Blutzuckers bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Verlauf. Diese progressive Verschlechterung der Erkrankung mit Erhöhung des Blutzuckers trotz Therapie ist u.a. auch sehr eindrucksvoll in der sogenannten ADOPT-Studie gezeigt worden, in der 4360 Patienten mit Typ-2-Diabetes prospektiv über im Mittel von 4 Jahren untersucht worden sind [16]. In CVOTs, die primär die Sicherheit der neuen Substanz untersuchen – und dies gilt auch für SUSTAIN 6 und PIONEER 6 - soll im "Plazebo-Arm" die blutzuckersenkende Medikation so eskaliert werden, dass in beiden Studienarmen potenziell eine ähnliche Glykämiekontrolle gegeben ist. Meist wird in den Studienprotokollen angegeben, man sollte dies nach lokalen oder nationalen Vorgaben tun. Im Falle beider Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 wurde allerdings sogar primär die Empfehlung der ADA angegeben, so dass ein praktikabler Mindeststandard an Empfehlung hier jeweils in den Studien implementiert wurde. Dies wurde auch schon in der vergangenen	<u>Eignung der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für die Nutzenbewertung</u> Beide Studien weisen in unterschiedlichen Aspekten methodische Limitationen auf, die nachfolgend beschrieben werden: <i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i> 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gemeinsamen Stellungnahme der DDG, DGK und DGAF zur IQWiG Nutzenbewertung A18-75 zur subkutanen Formulierung von Semaglutid hervorgehoben. Damit kann nicht davon ausgegangen werden, dass unzureichende oder inadäquate Therapieziele in den Studienprotokollen vorgegeben wurden. Zudem waren die Abstände der Patienten-Visiten per Protokoll kurz. Wenn die Therapie bei den Studienvisiten nicht ausreichend eskaliert wurde, so entspricht dies aus unserer Sicht exakt der klinischen Behandlungsrealität. Genau in Bezug auf die Behandlungsrealität soll aber ein Zusatznutzen bewertet werden. Natürlich kann vom IQWiG eingewendet werden, dass man noch intensiver durch Protokoll-Vorgaben die Therapie hätte intensivieren sollen. Dann sollte das IQWiG allerdings diese durchaus potentiell komplexe Empfehlung operationalisieren, denn die Pflicht für kardiovaskuläre Sicherheitsstudien laut FDA besteht seit 2008 und das AMNOG immerhin seit 2011. Das repetitive Argument der inadäquaten Intensivierung der antihyperglykämischen Therapie im jeweiligen Vergleichsarm von CVOTs unterstellt aus unserer Sicht unzulässig eine systematische Protokollverletzung oder gar eine aktive Protokoll-spezifische Bevorzugung der jeweiligen Verumarme in nun einer Vielzahl vom IQWiG bereits bewerteten CVOTs. Die Empfehlung bzw. Wunsch nach Intensivierung der "Standardtherapie" ist dennoch nachvollziehbar. Aus Studien-strategischer Perspektive müsste dies dann ebenso für den Verum-Arm durchgeführt werden, ansonsten wird aus einer "Safety"-Studie	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 Prüfarzte der beiden Studien die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. In diesem Zusammenhang wurden die Prüfarzte 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	per Design eine Studie, welche a priori die Effektivität zweier Therapiestrategien vergleicht und damit nicht mehr den Kriterien einer von der FDA geforderten Sicherheits-Studie entspricht. Zudem wurde – anders als vom IQWiG dargestellt - die blutzuckersenkende Medikation eskaliert. Signifikant mehr Patienten der Placebo-Gruppe erhielten im Verlauf der Studien weitere blutzuckersenkende Medikamente als im Semaglutid-Arm. Viel häufiger wurde in der "Standard-Therapie"-Gruppe eine Insulintherapie initiiert als unter Semaglutid. Konkret wurde Insulin in der SUSTAIN 6 Studie in der Placebogruppe für die 0,5 mg Dosierung von Semaglutid in 24,8% versus 10,3% der Fälle initiiert und in den respektiven Gruppen für die 1,0 mg Dosierung von Semaglutid waren dies 23,2% versus 8,5%. Außer Insulin wurden blutzuckersenkende Medikamente in den Gruppen für Semaglutid 0,5 mg in 24,2 versus 12,6% begonnen und in den 1,0 mg Gruppen 23,9% versus 12,6% [11]. Dies ist aus klinischer Sicht bei einer Patientenpopulation, die bereits bei Eintritt in die Studie in 58% der Fälle mit Insulin behandelt wurden, eine deutliche und klinisch relevante Eskalation. Entsprechend sank auch das HbA1c über den Verlauf der Studie im Placebo-Arm von SUSTAIN 6 immerhin absolut um 0,4%. Auch in der PIONEER 6 Studie wurde im Standardtherapiearm die antidiabetische Therapie weitaus intensiver eskaliert als im Semaglutid-Arm. Etwa doppelt so viele 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Standardtherapiearm erhielten während der Studie zusätzlich Insulin, Sulfonylharnstoffe, SGLT-2i oder auch Glitazone oder Glukosidaseinhibitoren (s. Tabelle S3 im Supplement der Publikation [9]). In diesem Sinne kann aus klinischer Sicht die Auffassung des IQWiG, dass die Standardtherapie unzureichend eskaliert wurde, nicht geteilt werden. Die Spekulation des IQWiG, dass der kardioprotektive Effekt von Semaglutid im Wesentlichen an den unzureichend eingestellten Kontrollgruppen der SUSTAIN 6 und PIONEER 6 Studien liegt, halten wir weder für nachvollziehbar, noch durch Evidenz abgesichert. Der relativ geringe HbA1c-Unterschied zwischen den mit Semaglutid behandelten Gruppen und den Standardtherapiegruppen in den beiden Studien erklärt den Unterschied in den kardiovaskulären Outcomes nicht, zumal die Beobachtungszeit in beiden Studien kürzer als in manch anderen kardiovaskulären Sicherheitsstudien war. Zudem gibt es eine kumulierende Literatur, dass GLP-1 Rezeptoragonisten eine Vielzahl von zellbiologischen Effekten unabhängig von der Wirkung auf den Blutzucker, Blutdruck oder das Körpergewicht haben. Insbesondere werden aber auch direkte kardiale und anti-inflammatorische (z.B.	manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde durch die Behandlung von Liraglutid bzw. Empagliflozin ein positiver Effekt bei der Vermeidung von Todesfällen nachgewiesen. Gemäß derzeitig gültigen Leitlinien⁸ und auch in der erst kürzlich veröffentlichten Teilpublikation der Nationalen VersorgungsLeitlinie zum Typ-2-Diabetes⁹ werden die Wirkstoffe Liraglutid und Empagliflozin, die beide insbesondere bei Patienten mit manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt wurden, ausdrücklich bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko bzw. mit manifeste kardiovaskuläre 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

⁸ 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

⁹ 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]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hemmung des Inflammasoms) Effekte beobachtet, welche die Ausbildung vaskuläre Erkrankungen wie etwa die einer Atherosklerose positiv beeinflussen [17-19]. Entsprechend konnte kürzlich auch in Mausmodellen beschrieben werden, dass Semaglutid einen direkten protektiven Effekt auf die Entwicklung atherosklerotischer Plaques hat [20]. <u>Ad 2) Anteil hypertensiver Patienten als Hinweis für unzureichende blutdrucksenkende Medikation</u> Der mittlere systolische Blutdruck betrug in der Gesamt-Population der Studie SUSTAIN 6 bei Randomisierung zum Ausgang im Mittel 135,6 mmHg und der diastolische Blutdruck 77,0 mmHg. Letzterer ist damit definitiv im Zielbereich, der systolische Blutdruck in Bezug auf die damaligen Zielwertempfehlungen zum Zeitpunkt des Studienbeginns auch. Der vermeintlich "hohe" Anteil von Patienten über 140 mmHg systolisch ergibt sich daraus, dass die Standardabweichung recht hoch war, nämlich +/- 17,2 mmHg für den systolischen Wert. Die hohe Standardabweichung reflektiert die relative kleine Zahl der Patienten in der Studie. Zudem wurden bereits fast alle Patienten (98,1%, Table S8A) zu Beginn der Studie antihypertensiv behandelt [11]. In immerhin 21,8% der Patienten wurde die medikamentöse Therapie durch zusätzliche	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-Inhibitoren¹⁰. 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 ist

¹⁰ Siehe auch Nutzenbewertung zu Semaglutid A18-75 vom 30.01.2019.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	blutdrucksenkende Medikamente eskaliert (siehe Table S8B in [11]). Da die Studie Plazebo-kontrolliert und doppelblind durchgeführt wurde, war die Verteilung der Patientengruppen vergleichbar, d.h. die Blutdruckverteilung beschreibt lediglich die Patienten-Populationen kann aber keine Erklärung für einen diskrepanten möglichen Benefit hinsichtlich des primären Outcomes sein. Die mittlere Differenz in der Blutdrucksenkung im Verlauf durch 0,5 mg Semaglutid betrug 1,3 mmHg und durch 1,0 mg Semaglutid 2,6 mmHg. Um den möglichen Effekt dieser Blutdrucksenkung für die Risikoreduktion des Schlaganfalls abzuschätzen, ist eine Meta-Analyse großer Blutdruck-senkender Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes hilfreich [21]. In die Meta-Analyse wurden 40 Studien eingeschlossen und die relative Risikoreduktion u.a. in Bezug auf Schlaganfall durch eine mittlere systolische Blutdrucksenkung von 10 mmHg analysiert. In der Gesamtgruppe war das Risiko für Schlaganfall bei 10 mmHg Therapie-bedingt niedrigerem systolischem Blutdruck um 27% geringer. Vergleicht man die Gruppe mit initial höherem oder niedrigerem Blutdruckwert von systolisch 140 mmHg war das Risiko um 26% respektive 31% niedriger. Das um 39% geringere Risiko für Schlaganfall in SUSTAIN 6 und 26% geringere Risiko in PIONEER 6 kann damit nicht durch die potenziell native Verzerrung durch die Gruppe von Patienten mit Blutdruck	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. <i>Begleitbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten</i> 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	>140 mmHg bedingt sein. Zudem übersetzt sich eine Senkung des systolischen Blutdruckes in SUSTAIN 6 um im Mittel 2,6 mmHg in der 1,0 mg Semaglutid-Gruppe dann analog zur Meta-Analyse nur in eine 5%ige Reduktion des Schlaganfallrisikos auch in der Gruppe von Patienten mit Blutdruckwerten systolisch >140 mmHg. <u>Ad 3) Vergleichsweise seltener Einsatz von Liraglutid und Empagliflozin im Standardtherapiearm der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6</u> Die Kritik, dass in den Standardtherapie-Armen der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 Liraglutid oder Empagliflozin, die der G-BA als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert hat, nicht ausreichend eingesetzt wurde, berücksichtigt nicht die Tatsache, dass beide Studien zu einem Zeitpunkt entworfen und initiiert wurden, zu dem Empagliflozin als neue Substanz weit weniger als gebräuchliche leitliniengerechte Therapie etabliert war und zudem die Daten des CVOT für Empagliflozin zum Zeitpunkt des Designs der SUSTAIN 6 Studie noch nicht vorlagen. Liraglutid sollte begründeter Weise im Standardtherapiearm der Studien nicht eingesetzt werden, da es um die Untersuchung der GLP-1 vermittelten Effekte des GLP-1RA Semaglutid in den Studien ging und ein Einsatz von GLP-1RA im Standardtherapiearm die GLP-1 vermittelten Effekte im Verum-Arm maskiert hätte. Einen direkten Vergleich zwischen Semaglutid und dem SGLT-2i Empagliflozin	Blutdruckeinstellung zwischen den Behandlungsgruppen zu erwarten gewesen wäre. <u>Fazit</u> Insbesondere vor dem Hintergrund der Fortentwicklung der antidiabetischen Therapie und unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinienempfehlungen^{17,18}, 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	liefert zudem die Studie PIONEER 2, die in dieser Nutzenbewertung berücksichtigt ist, und bei der das IQWiG auch die vorteilhaften Unterschiede zugunsten Semaglutid bei Schlaganfällen betrachtet. <u>Heterogenität der Metaanalyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6</u> Beide Studien sind, wie auch das IQWiG anerkennt, hinsichtlich ihres Studiendesigns vergleichbar. Die wesentlichen Unterschiede sind die Studiendauer (Studie PIONEER 6: allein ereignisgesteuert mit einer resultierenden medianen Behandlungsdauer von 62 Wochen, Studie SUSTAIN 6: ereignisgesteuert, aber mindestens 104 Wochen) und die Darreichungsform von Semaglutid (Studie PIONEER 6: oral, Studie SUSTAIN 6: subkutan). Auch die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Studien sind weitgehend vergleichbar bis auf die Glykämieparameter (HbA1c-Wert [Studie PIONEER 6: 8,2 %, Studie SUSTAIN 6: 8,7 %] und der Nüchternblutzucker-Wert [Studie PIONEER 6: 156 mg/dl, Studie SUSTAIN 6: 185 mg/dl]). Die vom pU in seinem Dossier vorgelegte Metaanalyse beider Studien wird vom IQWiG aufgrund der Heterogenität vor allem der Glykämieparameter (HbA1c) nicht anerkannt und nicht weiter betrachtet. Dies ist ein formaler methodenbedingter Ausschluss der Betrachtung, der die	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. 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 eingeschlossen². 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 Erkrankung². Vor diesem Hintergrund können nur Aussagen für Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung getroffen

Stellungnehmer: DDG_DGK_DGAF_DOG_RG_BVA_BVND

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	folgenden wichtigen klinischen Aspekte außer Acht lässt: Metaanalysen können auch bei ausgeprägter Heterogenität betrachtet werden, wenn diese plausibel erklärt werden können. Die beobachtete Heterogenität beider Studien liegt u.a. daran, dass in der PIONEER 6 Studie aufgrund des Titrationsschemas unterschiedliche Dosierungen für orales Semaglutid eingesetzt wurden und nicht alle Patienten die Zieldosis von 14 mg Semaglutid täglich oral über den gleichen Beobachtungszeitraum erhielten. Des Weiteren sind Unterschiede in der Wirkäquivalenz zwischen subkutan verabreichtem- und oral gegebenen Semaglutid in beiden Studien gerade auch vor diesem Hintergrund wahrscheinlich. Fest steht jedoch, dass in beiden Studien getrennt betrachtet die erwähnten Überlegenheit für kardiovaskuläre Endpunkte in den beiden mit Semaglutid behandelten Studienarmen beobachtet wurden – unabhängig von der HbA1c-Senkung durch Semaglutid. In der vom pU vorgelegten Metaanalyse zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit für die Behandlung mit Semaglutid für den primären Endpunkt MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall) und für den nichttödlichen Schlaganfall.	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 MACE¹¹. In der Kategorie Mortalität zeigte sich hinsichtlich der „Gesamt mortalität“ 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

¹¹ Kombiniertes Endpunkt MACE besteht aus den Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Schlaganfall“ und „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bewertung des Endpunkts MACE in der Studie PIONEER 6 und damit die Infragestellung der Ergebnisse zum Endpunkt MACE aus der Studie Sustain 6 durch das IQWiG Das IQWiG hält die Ergebnisse der PIONEER 6 Studie bezüglich des primären Endpunktes MACE für nicht interpretierbar, da die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts keine gleichgerichteten Effekte zeigen und die HR für die Einzelkomponente "nichttödlicher Myokardinfarkt" >1,0 beträgt. Aus unserer Sicht sind die Ergebnisse jedoch interpretierbar, da sie für die beiden anderen Einzelkomponenten des MACE zum Gesamtschätzer konsistent sind. Darüber hinaus sind die Ergebnisse für den primären Endpunkt MACE in beiden Studien, SUSTAIN 6 (HR [95% KI]: 0,73 [0,57; 0,94]) und PIONEER 6 (HR [95% KI]: 0,76 [0,57; 1,11]) sehr ähnlich und gleichgerichtet. Von insgesamt 8 Effektschätzern aus beiden Studien waren 7 gleichgerichtet und zeigten Vorteile für Semaglutid. Der Effektschätzer für die Einzelkomponente "nichttödlicher Myokardinfarkt" in der PIONEER 6 Studie zeigte keine statistische Signifikanz zum Nachteil von Semaglutid. Im Übrigen ist hervorzuheben, dass in beiden Studien ein signifikanter Vorteil bei der Reduktion von nichttödlichen Schlaganfällen beobachtet wurde. Dieser Vorteil zeigte sich auch in der PIONEER 2 Studie, so dass sich insgesamt ein sehr homogenes und eindeutiges Bild zum	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 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

Stellungnehmer: DDG_DGK_DGAF_DOG_RG_BVA_BVND

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	positiven Effekt von Semaglutid auf die Reduktion nichttödlicher Schlaganfallereignisse ergibt. <u>Vermischung von möglichem Nutzenpotenzial mit möglichem Schadenspotenzial</u>	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 Ergebnissen der Studie PIONEER 2

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hier wird vor allem in der Betrachtung der PIONEER 2 Studie im Rahmen der Nutzenbewertung in wissenschaftlich inadäquater Weise eine Saldierung positiver Outcomes mit substanzspezifischen bekannten Nebenwirkungen vorgenommen. Beispielhaft ist hier in der Bewertung das inadäquat hoch angesetzte Nebenwirkungsspektrum der gastrointestinalen Nebenwirkungen, die bekanntermaßen bei GLP-1RA vor allem zu Therapiebeginn auftreten und die im Verlauf in der Regel abnehmen. Aus unserer Sicht ist es aus medizinisch klinischer Sicht und unter wissenschaftlichen Aspekten nicht <i>lege artis</i>, solche transienten Nebenwirkungen ähnlich zu gewichten wie bleibende potenziell tödliche definitive kardiovaskuläre Ereignisse mit Langzeitschäden und –Einschränkungen, wie z.B. Schlaganfallereignisse, die in PIONEER 2 im Empagliflozin-Arm häufiger auftraten. Schlaganfälle sind schwerwiegende Ereignisse mit sehr häufig bleibenden Folgen und Defiziten, die für Patienten und deren Angehörige oft gravierende Folgen haben. Jeder einzelne Schlaganfall muss unbedingt vermieden werden. In vergangenen Stellungnahmen bei früheren Nutzenbewertungsverfahren haben die DDG und andere Fachgesellschaften bereits dieses Vorgehen in der Bewertung kritisiert. Bezüglich des mikrovaskulären Endpunktes Retinopathie, für den sich isoliert aus den Daten der SUSTAIN 6 Studie Hinweise für ein mögliches Schadenspotenzial gezeigt hatten, wurden in der Studie	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 Erkrankung¹ nicht bekannt ist, ist die Studie insbesondere für die Patientenpopulation b1) relevant. Insgesamt traten in der Studie nur wenige Ereignisse bei den Endpunkten Mortalität und Morbidität auf. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Semaglutid beim Endpunkt zerebrovaskuläre 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.

Stellungnehmer: DDG_DGK_DGAF_DOG_RG_BVA_BVND

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	PIONEER 6 wie auch in den anderen Studien des PIONEER Studienprogramms keine zusätzlichen Befunde, die auf ein mögliches Schadenspotenzial hinweisen, erhoben. Es sei daher bezüglich der Retinopathiedaten auf die vorangegangene Stellungnahme der DDG, DGK, DGAF, DGfN und DOG im Nutzenbewertungsverfahren von Semaglutid (A18-75) hingewiesen. Vorgeschlagene Änderung: Zusammenfassende Schlussfolgerungen Semaglutid hat aus unserer Sicht einen eindeutigen Zusatznutzen in der Therapie Erwachsener mit Typ-2-Diabetes. Die jetzt zusätzlich verfügbaren Daten zur oralen Darreichungsform bestätigen frühere Daten zu subkutan verabreichbarem Semaglutid. Aus unserer Sicht haben die für diese Nutzenbewertung vorgelegten Studien PIONEER 2 und PIONEER 6 dies eindeutig gezeigt. Darüber hinaus existieren weitere Daten aus dem gesamten PIONEER Studienprogramm, die über die in diesen Nutzenbewertungsverfahren gestellten Fragestellungen hinaus die günstigen Effekte dieses stark auf Glykämieparameter, Körpergewicht und Blutdruck wirkenden GLP-1RA belegen. Hier ist auch besonders die entsprechende Metaanalyse aller Studien mit Semaglutid aus den SUSTAIN- und PIONEER Studienprogrammen	Insgesamt wird daher festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Stellungnehmer: DDG_DGK_DGAF_DOG_RG_BVA_BVND

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hervorzuheben [22]. In seiner ersten Nutzenbewertung war der G-BA zu dem Beschluss gekommen, dass für Menschen mit Diabetes mellitus Typ-2 und kardiovaskulären Vorerkrankungen Semaglutid in den Fragestellungen B, C und D einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen hat. Es ist aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar, dass in der jetzigen Bewertung diese Einschätzung nicht übernommen wird, obwohl die o.g. zusätzlichen Studiendaten keinerlei gegensätzlichen Anlass geben, den Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Semaglutid in diesen Konstellationen nun abzuerkennen. Dies ist besonders verwunderlich vor dem Hintergrund der positiven Betrachtung der Reduktion der Schlaganfälle in der PIONEER 2 Studie, die das IQWiG isoliert gesehen auch positiv betrachtet. Die aus unserer Sicht belegten kardioprotektiven Effekte von Semaglutid in beiden Darreichungsformen sollten den Menschen mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko in Deutschland nicht vorenthalten werden, und es sollte hier auch die Chance von hoher klinischer Relevanz genutzt werden, einen erstmals oral verfügbaren GLP-1RA als Therapiealternative mit gleichem Potenzial hinsichtlich Effektivität und Sicherheit anbieten zu können.	

Literaturverzeichnis

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461-2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
3. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S111-S124. <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
4. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein HH, Müller-Wieland D, Nauck MA, Reuter HM, Siegel E. Therapie des Typ-2-Diabetes. DDG Praxisempfehlung. *Diabetologie* 2020;15 (Suppl 1): S65–S92. doi:10.1055/a-1193-3793
5. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373(23): 2247-2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225
6. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Öhman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917
7. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 392(10157): 1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee. Liraglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2016; 375: 311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
9. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381(9): 841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118

10. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10193): 121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
11. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T, SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
12. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, Green JB, Buse JB, Inzucchi SE, Leiter LA, Raz I, Rosenstock J, Riddle MC. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2018; 41(1): 14-31. <https://doi.org/10.2337/dci17-0057>
13. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia* 2019; 62: 357-69. doi: 10.1007/s00125-018-4801-1
14. Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdański P, Comlekci A, Consoli A, Deerochanawong C, Dungan K, Faingold MC, Farkouh ME, Franco DR, Gram J, Guja C, Joshi P, Malek R, Merino-Torres JF, Nauck MA, Pedersen SD, Sheu WH, Silver RJ, Tack CJ, Tandon N, Jeppesen OK, Strange M, Thomsen M, Husain M. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(3): 499-508. doi: 10.1111/dom.13553
15. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, Lingvay I, Søndergaard AL, Treppendahl MB, Montanya E, PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care* 2019; 42(12): 2272-2281. doi: 10.2337/dc19-0883
16. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2427-2443. doi: 10.1056/NEJMoa066224
17. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, Helmark IC, Wijayasinghe N, Larsen M. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(4): 889-897. doi: 10.1111/dom.13172
18. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2016; 24: 15-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.009>
19. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation* 2017; 136(9): 849-870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136

20. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of Glukagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 2018; 27: 740-56. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001
21. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis
22. Husain M, Bain SC, Holst AG, Mark T, Rasmussen S, Lingvay I. Effects of semaglutide on risk of cardiovascular events across a continuum of cardiovascular risk: combined post hoc analysis of the SUSTAIN and PIONEER trials. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1): 156. doi: 10.1186/s12933-020-01106-4

5.5 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.02.2021
Stellungnahme zu	Semaglutid (Rybelsus / Ozempic®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Februar 2021 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Semaglutid (Rybelsus/Ozempic®) von Novo Nordisk Pharma GmbH veröffentlicht. Die erneute Nutzenbewertung von Semaglutid erfolgt nach Veranlassung des G-BA aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Die Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. In der Erstbewertung sah der G-BA für Semaglutid einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Therapievorteile in der kardiovaskulären Outcome-Studie SUSTAIN 6. Die Neubewertung soll laut G-BA-Aufruf insb. unter Einbeziehung der weiteren kardiovaskulären Outcome-Studie PIONEER 6 (für die orale Darreichungsform) erfolgen. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA wie in der Erstbewertung vier Patientengruppen in der Anwendung als (A) Monotherapie, (B) Zweifachtherapie mit Metformin, (C) Dreifachtherapie mit anderen	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
blutzuckersenkenden Arzneimitteln sowie (D) Kombinationstherapie mit Insulin. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für alle Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für die Patientengruppe (B) erfolgt die Bewertung unter Abwägung der positiven Effekte für zerebrovaskuläre Ereignisse sowie der positiven und negativen Effekte bei Nebenwirkungen in der Studie PIONEER 2. Für die anderen Patientengruppen seien laut IQWiG keine geeigneten Daten vorgelegt worden. Das IQWiG berücksichtigt dabei weder die vom G-BA bereits akzeptierte Outcome-Studie SUSTAIN 6 noch die neue Studie PIONEER 6, die der Grund für die erneute Bewertung des Wirkstoffs ist. Der Hersteller beansprucht hingegen im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Patientengruppe (B) sowie auf der Grundlage der beiden Outcome-Studien einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Behandlung von Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko.	
Kardiovaskuläre Outcome Studien sind zu berücksichtigen Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung die kardiovaskulären Outcome-Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 ausgeschlossen. Beide Studien eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Langzeitstudien zur Untersuchung kardiovaskulärer Folgekomplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. In den Studien erfolgte ein Vergleich von Semaglutid zusätzlich zu	<u>Eignung der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für die Nutzenbewertung</u> Beide Studien weisen in unterschiedlichen Aspekten methodische Limitationen auf, die nachfolgend beschrieben werden: <i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Standard of Care (SoC) im Vergleich im Vergleich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC+Placebo). Primärer Endpunkte der Studien war MACE (kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt). Durch den Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung bleiben eine Reihe von positiven Effekten bei schweren makro- und mikrovaskulären Folgekomplikationen, darunter für folgende relevante Endpunkte unberücksichtigt: • MACE • Neue oder sich verschlechternde Nephropathie • Komplikationen bei diabetischer Retinopathie Der Ausschluss der Studien wurde vom IQWiG insb. mit der formal fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapien begründet. Der Ausschluss der Studie REWIND ist aus Sicht des vfa nicht sachgerecht. Die Studien untersuchen für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 relevante Therapieziele, insbesondere zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse, über einen aussagekräftigen Zeitraum und sollte deshalb berücksichtigt werden. Die Relevanz von Outcome-Studien in der AMNOG-Nutzenbewertung wurde im Bereich Diabetes Typ 2 bereits mehrfach durch den G-BA bestätigt. Die Studie SUSTAIN 6 wurde in der zurückliegenden Bewertung des G-BA bereits akzeptiert. Auch in den Nutzenbewertungen zu Empagliflozin, Dapagliflozin, Sitagliptin sowie Saxagliptin wurden die entsprechenden Outcome-Studien EMPA-REG, DECLARE-TIMI 58, TECOS, SAVOR-TIMI	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 Prüfarzte der beiden Studien die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. In diesem Zusammenhang wurden die Prüfarzte 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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
jeweils aufgrund der Dauer und Größe der Studien und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten berücksichtigt, auch vor dem Hintergrund, dass in den Studien eine Einstellung der antidiabetischen Therapie nach regionalen Leitlinien vorgesehen war. Da diese Aspekte offenbar auch für die Studie PIONEER 6 zutreffen, sollte hier in gleicher Weise verfahren werden. Die Studie sollte aus Sicht des vfa in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Dies gilt ebenso für die Studie SUSTAIN 6, die bereits vom G-BA akzeptiert wurde.	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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	positiver Effekt bei der Vermeidung von Todesfällen nachgewiesen. Gemäß derzeit gültigen Leitlinien¹ und auch in der erst kürzlich veröffentlichten Teilpublikation der Nationalen VersorgungsLeitlinie zum Typ-2-Diabetes² 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

¹ 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

² 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]

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(2,7 %) im Semaglutid-Arm bzw. 93 Patienten (5,6 %) im Vergleichsarm eine Initiierung einer Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren³. 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 ist 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. <i>Begleitbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten</i>

³ Siehe auch Nutzenbewertung zu Semaglutid A18-75 vom 30.01.2019.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. <u>Fazit</u> Insbesondere vor dem Hintergrund der Fortentwicklung der antidiabetischen Therapie und unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinienempfehlungen^{17,18}, 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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	19.02.2021
Stellungnahme zu	Semaglutid (Rybelsus / Ozempic) G-BA Verfahren 2020-11-01-D-597 IQWiG-Berichte – Nr.1032, Auftrag A20-93, Version 1.0, Stand: 28.01.2021
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.02.2021 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite die Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Semaglutid (Rybelsus / Ozempic) (1). Die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Semaglutid, für den der G-BA mit Beschlussfassung vom 02.05.2019 bereits eine Bewertung durchgeführt hat, wurde durch den G-BA am 16.04.2020 wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse veranlasst. Diese erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist insbesondere darin begründet, dass mit der Studie PIONEER 6 aus dem Studienprogramm des pU für die orale Darreichungsform von Semaglutid, die am 03.04.2020 zugelassen wurde, eine weitere kardiovaskuläre Endpunktstudie zu Semaglutid im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 vorliegt (1). Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Semaglutid für die Fragestellungen A-D gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt. Die zusätzliche, von Novo Nordisk formulierte Fragestellung E sowie die hierfür eingereichten Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 wurden für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly) nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG zu Semaglutid (Rybelsus / Ozempic) in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA Das IQWiG gibt auf S. 12 seines Berichtes zu Semaglutid an, dass Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko eine Teilpopulation der Zulassungspopulation darstellen, die in den Fragestellungen A-D umfasst ist. Ein Zusatznutzen könne für diese Teilpopulation ausschließlich gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den Fragestellungen A-D und nicht gegenüber einer antidiabetischen Standardtherapie, anhand der zusätzlich von Novo Nordisk formulierten Fragestellung E, abgeleitet werden. Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko unterscheiden sich von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ohne ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses zu versterben oder ein mikro- oder makrovaskuläres Ereignis zu erleiden. Die Therapie von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko orientiert sich hierbei an einem multimodalen und ganzheitlichen Ansatz, der sowohl die individuellen Begebenheiten inklusive Nebenwirkungsprofil, als auch klinischen Anforderungen des einzelnen Patienten berücksichtigt. Die alleinige Fokussierung bei der Frage der ZVT auf Wirkstoffe zur Senkung des Blutzuckers ist nicht angemessen,	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

² Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zumal der Nachweis der Reduktion makrovaskulärer Ereignisse, das primäre Therapieziel der antidiabetischen Behandlung, durch die alleinige Senkung des Blutzuckers nach wie vor praktisch aussteht. Individuelle Faktoren zu Therapiebeginn sind zu berücksichtigen und sollten sich auch in den Empfehlungen zur ZVT wiederfinden. Nach dem aktuellen Stand der Empfehlungen, die sich in den geltenden Leitlinien widerspiegeln, stellen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit bereits manifesten makrovaskulären Folge- und Begleiterkrankungen wie Herzinfarkt, koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankheit eine besonders vulnerable und damit Hoch-Risiko-Patientengruppe dar. Dies beinhaltet insbesondere auch ältere Patienten mit Folge- und Begleiterkrankungen des Diabetes. Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Diabetes verlangt daher, die Abwägung zwischen Nutzen und Schaden der einzusetzenden Therapie auch im Hinblick auf die Patientensicherheit zu treffen (2). Liegen bei einem Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina pectoris oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) vor, orientiert sich eine Therapie nicht mehr nur an der NVL Diabetes (2) bzw. den Leitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus, sondern auch an weiteren Leitlinien wie zum Beispiel in Deutschland der NVL KHK (3), der S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der pAVK (4) oder der NVL Chronische Herzinsuffizienz (5). Aus der Summe dieser Behandlungsempfehlungen ergibt sich eine multimodale Therapie, abgestimmt auf den individuellen Patienten unter	b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung² Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder • Metformin + Empagliflozin <i>oder</i> • Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³ Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder • Metformin + Empagliflozin <i>oder</i> • Metformin + Liraglutid³ <i>oder</i>

³ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berücksichtigung von Faktoren wie z.B. Alter und Komorbiditäten, mit dem übergeordneten Ziel der Senkung der Mortalität. Die Standardbehandlung von Erwachsenen mit Typ-2 Diabetes mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko im deutschen Versorgungsalltag ist folglich ein patientenindividuelles, multimodales Therapiekonzept, das im Sinne des AMNOG die zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet darstellt, die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. Dieser „Standard of Care“ muss daher für diese Patienten auch die ZVT der Nutzenbewertung sein. FDA (6) und EMA (7) fordern seit 2008 langfristige, adäquat geplante und durchgeführte kardiovaskuläre Endpunktstudien für neue Antidiabetika, in denen das neue Arzneimittel zusätzlich zur Standardtherapie im Vergleich zu Placebo und Standardtherapie überprüft wird. Alle neueren, groß angelegten und langfristigen kardiovaskulären Endpunktstudien von Antidiabetika folgen diesem Design. SUSTAIN 6 und PIONEER 6 sind randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studien zur Untersuchung der kardiovaskulären Folgen und weiteren Langzeitfolgen während der Behandlung mit Semaglutid von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Rekrutiert wurden ausschließlich Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder erhöhtem kardiovaskulären Risiko, bewertet anhand von vordefinierten kardiovaskulären Risikofaktoren. Eine Analyse nach einzelnen spezifizierten Vergleichstherapien – wie die vom G-BA festgelegten – waren im Design der SUSTAIN 6 und der PIONEER 6 Studien entsprechend der Vorgaben der FDA nicht	• 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 <u>mit mindestens zwei</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung² Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Humaninsulin + Metformin <i>oder</i> • 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 Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³ Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Humaninsulin + Metformin <i>oder</i> • Humaninsulin + Empagliflozin⁴ <i>oder</i> • Humaninsulin + Liraglutid⁴ <i>oder</i>

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).

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorgesehen. Nichtsdestotrotz sind die vom G-BA geforderten Therapiekonstellationen in der Gesamtsumme der in dieser Studie verwendeten Therapien enthalten.	- 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 <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung² Zweckmäßige Vergleichstherapie: - Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin) d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung² in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³ Zweckmäßige Vergleichstherapie: - Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin <i>oder</i> Empagliflozin⁴ <i>oder</i> Liraglutid⁴) <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u> zu 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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),

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• 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

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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).

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Ertugliflozin/Sitagliptin (Beschluss vom 01. November 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt). • Semaglutid (Beschluss vom 2. Mai 2019: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatz-nutzen 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 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).

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Dulaglutid (Beschluss 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 Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{4,5}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁶. 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

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar und wird daher in Studien, gemäß bisherigen Beschlüsse im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert. Für Empagliflozin 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

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Verschlusserkrankung 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 Risikofaktoren³ als zweckmäßig 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 Verschlusserkrankung bzw. Revaskularisation, Koronare

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz (eGFR⁷ ≤ 60 ml/min/1,73 m²) 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)“ (<i>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</i>) ist ggf. in Einzelfällen bei Patienten, bei denen Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist,

⁷ eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen. Da es sich um eine insgesamt kleine Patientengruppe handelt, wird keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Zu Patientengruppe „c)“ (<i>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</i>): 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 Empagliflozin⁴ oder mit Liraglutid⁴ 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)“ (<i>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</i>) wird die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin⁴ oder Liraglutid⁴) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Optimierung der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (Mischinsulin) oder einer

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	intensivierten konventionellen Insulintherapie unter Berücksichtigung der individuellen 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

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
Zusammenfassung Gemäß der bisherigen Bewertungspraxis des G-BA und unter Berücksichtigung der besonderen Relevanz der Ergebnisse der SUSTAIN 6 und der PIONEER 6 für die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse, sind die Studien für eine Nutzenbewertung grundsätzlich geeignet.	<u>Eignung der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für die Nutzenbewertung</u> Beide Studien weisen in unterschiedlichen Aspekten methodische Limitationen auf, die nachfolgend beschrieben werden: <i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i> 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Prüfarzte der beiden Studien die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. In diesem Zusammenhang wurden die Prüfarzte 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

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Leitlinien⁸ und auch in der erst kürzlich veröffentlichten Teilpublikation der Nationalen VersorgungsLeitlinie zum

⁸ 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

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Typ-2-Diabetes⁹ 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-Inhibitoren¹⁰. In beiden Studien wurden identische Zielvorgaben und Eskalationsmöglichkeiten der antidiabetischen Begleittherapie vorgegeben, sodass zu erwarten gewesen wäre, dass eine entsprechend

⁹ 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]

¹⁰ Siehe auch Nutzenbewertung zu Semaglutid A18-75 vom 30.01.2019.

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 ist 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. <i>Begleitbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten</i> 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

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den Behandlungsgruppen zugunsten von Semaglutid, obwohl aufgrund der Studienvorgaben eine vergleichbare Blutdruckeinstellung zwischen den Behandlungsgruppen zu erwarten gewesen wäre. <u>Fazit</u> Insbesondere vor dem Hintergrund der Fortentwicklung der antidiabetischen Therapie und unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinienempfehlungen^{17,18}, 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.

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). IQWiG-Berichte – Nr. 1032 (A20-93) 2021 [updated 16.02.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4120/2020-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Semaglutid_D-597.pdf
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. 2014 [updated 16.02.2021. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung: 5. Auflage (Version 1) 2019. [updatet 16.02.2021. Available from: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>.
4. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Stand: 30. September 2015 [updated 16.02.2021. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheit_2020-05.pdf.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz: Langfassung (2. Auflage, Version 3) 2017 [updated 16.02.2021. Available from: <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/kapitel-1>.
6. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008.
7. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). CONCEPT PAPER ON THE NEED FOR REVISION OF THE NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS 2008 [updated 16.02.2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/concept-paper-need-revision-ote-guidance-clinical-investigation-medicinal-products-treatment_en.pdf.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Semaglutid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. März 2021
von 12.17 Uhr bis 13.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Herr Dr. Lüdtke
Frau Dr. Hotzy
Herr Schwedler
Frau Dr. Nicola

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Gabler
Frau Prof. Dr. Brückmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Bornholdt
Herr Dr. Schwenk

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Killer
Frau Dr. Heitmann

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Prof. Dr. Seufert

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK):**

Herr Prof. Lehrke

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung (DGAF):**

Herr Prof. Dr. Zirlik

Angemeldeter Teilnehmer der **Forscherguppe Diabetes e. V. am Helmholtz-Zentrum München:**

Herr Prof. Dr. Schnell

Angemeldeter Teilnehmer des **Bundesverbandes der Niedergelassener Diabetologen (BVND):**

Herr Klausmann

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:17 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Mit einer 15-minütigen Verspätung herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Anhörungsverfahren, Stellungnahmeverfahren Semaglutid, Neubewertung gemäß § 13 des Kapitels V unserer Verfahrensordnung. Basis der heutigen Anhörung ist die Neubewertung, Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Januar 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen Novo Nordisk als pharmazeutischer Unternehmer, dann eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Augenärzte, der Forschungsgruppe Diabetes am Helmholtz-Zentrum in München und des Bundesverbandes der niedergelassenen Diabetologen, dann Stellungnahme von Lilly Deutschland, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Sanofi-Aventis Deutschland und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder, weil wir ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Es müssten anwesend sein für den pharmazeutischen Unternehmer Novo Nordisk Herr Dr. Lüdtke, Frau Dr. Hotzy, Herr Schwedler und Frau Dr. Nicola, Herr Professor Dr. Gallwitz und Herr Professor Dr. Seufert, Deutsche Diabetes Gesellschaft, Herr Professor Dr. Lehrke, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herr Professor Zirlik, Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung – ich mache einmal ein Fragezeichen, wenn er noch kommt, dann haben wir es –, Herr Professor Schnell von der Forschergruppe Diabetes am Helmholtz-Zentrum, Herr Klausmann vom Bundesverband der Niedergelassenen Diabetologen, Herr Dr. Rasch vom vfa, Herr Dr. Gabler und Frau Professor Dr. Brückmann von Boehringer, Herr Dr. Bornholdt und Herr Dr. Schwenk von Sanofi, Herr Killer und Frau Dr. Heitmann von Lilly. – Dann frage ich noch einmal: Herr Professor Zirlik, sind Sie mittlerweile unter uns? – Dann nehmen wir Herrn Zirlik einfach gedanklich als bei uns. – Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der in Rede stehenden Dossierbewertung des IQWiG einzugehen. Dann würden wir in unsere muntere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Novo? – Bitte schön, Herr Dr. Lüdtke, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Lüdtke (Novo Nordisk): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Erlauben Sie mir, zunächst kurz das Team von Novo Nordisk vorzustellen. Für die fachliche Diskussion begleiten mich die Projektleiterin, Frau Dr. Hotzy, und Herr Schwedler, verantwortlich für den Bereich Market Access, sowie Frau Dr. Nicola, verantwortlich für die medizinischen Inhalte. Sie ist auch als Diabetologin in der Praxis tätig und trifft dort auf Patienten mit deren Sorgen Problemen und Bedürfnissen. Mein Name ist Eberhard Lüdtke, und ich leite den Bereich National Market Access.

Bevor wir aber in die Diskussion einsteigen, gestatten Sie mir einige einleitende Worte zum Verfahren mit unserem Wirkstoff Semaglutid. Für die subkutane Formulierung hat der G-BA basierend auf der SUSTAIN 6 bereits 2019 einen Zusatznutzen zugesprochen. Heute geht es um die Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Maßgeblich dafür war die kardiovaskuläre Outcome-Studie PIONEER 6 aus dem umfangreichen PIONEER-Studienprogramm zur Entwicklung der oralen Formulierung. Semaglutid ist somit der erste GLP1-Rezeptoragonist, der einmal täglich als Tablette eingenommen werden kann. Mit dieser

Formulierung sehen wir für bestimmte Patienten eine wichtige therapeutische Alternative für den Versorgungsalltag. Zusätzlich wurden die beiden vergleichbaren Outcome-Studien in einer Metaanalyse zusammengefasst; auch hier bestätigen sich die patientenrelevanten Vorteile. Darüber hinaus haben wir mit der Studie PIONEER 2 geeignete Daten für das Anwendungsgebiet B vorgelegt, unter anderem mit Vorteilen bei den zerebrovaskulären Ereignissen.

Kurz zum Anwendungsgebiet B: Die Studie PIONEER 2 zeigt aus Sicht von Novo Nordisk einen Zusatznutzen, insbesondere bezogen auf die patientenrelevanten Vorteile bei der Vermeidung von zerebrovaskulären Ereignissen, hauptsächlich von Schlaganfällen. Hier beschreibt das IQWiG auf der Basis dieser schwerwiegenden Komplikation sogar einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Darüber hinaus gibt es Vorteile bei den Genitalinfektionen. Nachteile zeigen sich bei den bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen und in den Abbruchraten. Unseres Erachtens wiegen moderate und vorübergehende gastrointestinale Nebenwirkungen nicht dem Vorteil der Reduktion schwerwiegender Ereignisse der Schlaganfälle auf. Deshalb plädieren wir bei der Saldierung dafür, einen Zusatznutzen von Semaglutid im Anwendungsgebiet B anzuerkennen.

Nun zur vulnerablen Patientenpopulation mit hohem kardiovaskulären Risiko: Drei Punkte sind Novo an dieser Stelle wichtig: Erstens die Betrachtung auf Einzelstudienebene. Bezogen auf die Studie SUSTAIN 6 bestätigt der G-BA einen geringen Zusatznutzen, und zwar bezogen auf die Vermeidung von nicht tödlichen Schlaganfällen. Ein Schlaganfall ist für den Patienten ein akutes, einschneidendes und potenziell lebensbedrohendes Ereignis; daher sollte jeder Schlaganfall verhindert werden. Die jetzt neu vorgelegte Studie PIONEER 6 zeigt ebenfalls einen signifikanten kardiovaskulären Vorteil, hier hinsichtlich des bedeutsamen Endpunktes der kardiovaskulären Mortalität. In beiden Studien wurde der Vergleich gegenüber einer adäquaten patientenindividuellen antidiabetischen und antihypertensiven Hintergrundtherapie, dem sogenannten Standard of Care, durchgeführt. Für die SUSTAIN 6 hat der G-BA in den tragenden Gründen zur Umsetzung dazu geschrieben: „Die Behandlung der Patienten entspricht somit den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis.“ Diese Schlussfolgerung ist aus unserer Sicht eins zu eins auf die PIONEER 6 übertragbar. Fazit: Zwei positive Outcome-Studien mit demselben Wirkstoff bestätigen den Vorteil von Semaglutid hinsichtlich der Vermeidung bedeutsamer kardiovaskulärer Ereignisse.

Punkt zwei: Die Metaanalyse dieser beiden Einzelstudien wurde nach den Vorgaben der Dossiermodulvorlagen sowie den methodischen Standards des IQWiG durchgeführt. Auch diese Ergebnisse belegen aus unserer Sicht den Vorteil hinsichtlich der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse. Dies ist auch eine Bestätigung der Ergebnisse der ersten Nutzenbewertung von Semaglutid. Damals wurden signifikante und patientenrelevante Vorteile bezüglich des primären Endpunktes MACE und in der Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall festgestellt und Letzteres mit einem Zusatznutzen bewertet. Das IQWiG hat die Metaanalyse aufgrund der Heterogenität in wenigen Endpunkten auch bei homogener Datenlage abgelehnt. Darüber sind wir sehr verwundert; denn aus unserer Sicht ist die Metaanalyse das sachgerechte Vorgehen zur Ermittlung des Zusatznutzens, und zwar aufgrund der Vergleichbarkeit der Studien bezüglich Studiendesign, Patientenpopulation, Endpunkterhebung sowie der homogenen Datenlage im primären Endpunkt MACE. Daher

leiten wir für diese vulnerablen Risikopatienten einen Zusatznutzen für Semaglutid hinsichtlich der langfristigen kardiovaskulären Vorteile ab.

Drittens kurz zum Endpunkt MACE: Auch die Kritik an der Interpretierbarkeit des Endpunktes MACE aus der Studie PIONEER ist für uns nicht nachvollziehbar. Hier wird die Bewertung des Endpunkts sowie seiner Einzelkomponenten komplett abgelehnt, da das Ergebnis einer einzigen Einzelkomponente nicht gleichgerichtet ist; und das auch nur numerisch. Die Vielzahl aller anderen Einzelkomponenten ist zugunsten von Semaglutid gleichgerichtet.

Aus Sicht von Novo Nordisk können der Endpunkt MACE und dessen Einzelkomponenten daher interpretiert und auf Basis der Ergebnisse der Metaanalyse positiv für Semaglutid bewertet werden. Bedeutsam für die Patientenversorgung halten wir es darüber hinaus, dass sich unabhängig von der Darreichungsform in zwei Studien ein signifikanter Vorteil in der Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt. Dieser Vorteil bleibt auch nach Abzug der diabetischen Folgekomplikation bestehen.

Lassen Sie mich kurz zusammenfassen: Semaglutid wurde auf der Basis der SUSTAIN 6 bereits einen Zusatznutzen zugesprochen. An dieser Evidenzbasis hat sich nichts verändert. Für diese Neubewertung steht mit der PIONEER 6 eine zweite kardiovaskuläre Outcome-Studie zur Verfügung, ebenfalls mit patientenrelevanten Vorteilen. Bestätigt werden die kardiovaskulären Vorteile für Patienten durch die positiven Ergebnisse der Metaanalyse, die einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen. Diese Ergebnisse sind insbesondere für die vulnerablen Hochrisikopatienten mit kardiovaskulären Erkrankungen patientenrelevant und sollten in der Nutzenbewertung entsprechend gewürdigt werden. Last, but not least, basierend auf der Studie PIONEER 2 leiten wir im Anwendungsgebiet B insbesondere durch die Reduktion schwerwiegender Komplikationen bei den zerebrovaskulären Ereignissen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Somit bestätigt auch diese Studie die langfristigen kardiovaskulären Vorteile von Semaglutid. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt sehr auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Lüdtkke, für diese Einführung. Wir werden jetzt in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Erster Teil: Sehen Sie die antidiabetische und die antihypertensive Hintergrundtherapie in der Studie PIONEER 6 als leitlinienkonform und als patientenindividuell adäquat umgesetzt an? Oder gibt es aus Ihrer Sicht Anhaltspunkte dafür, dass eventuell noch vorhandene Eskalationsmöglichkeiten nicht voll ausgeschöpft worden sind? Dann die übliche Frage: Welchen Stellenwert haben Empagliflozin und Liraglutid in der deutschen Versorgung? Wird aus Ihrer Sicht der Stellenwert von Semaglutid vergleichbar zu diesen beiden Wirkstoffen eingeschätzt? Dann sollten wir auf der Basis dieser allgemeinen Fragestellungen in die Diskussion einsteigen. – Als Erstes hat sich Herr Professor Gallwitz gemeldet und danach Herr Professor Seufert. – Bitte schön, Herr Gallwitz, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Vielen Dank für die Möglichkeit, eine Stellungnahme im Namen der Deutschen Diabetes Gesellschaft zu geben. Wir stimmen mit dem pharmazeutischen Hersteller überein, was die Kritikpunkte an der Nutzenbewertung des IQWiG bezüglich der Metaanalyse und auch der MACE-Daten angeht.

Jetzt zu Ihrer Frage: Die Standardtherapie sehen wir in den Kontrollarmen der PIONEER-6-Studie im Grunde genommen gut und vor allem entsprechend der Versorgungsrealität

umgesetzt. Das haben wir auch so in unserer Stellungnahme gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und den anderen Verbänden und Fachgesellschaften dargelegt. Man kann sehr schön sehen, dass gerade in dem Kontrollarm die antidiabetische Medikation intensiviert wurde und dort zum Beispiel auch sehr viel mehr Insulin im Lauf der Studie neu eingesetzt wurde, um Glykämieziele zu erreichen. Wir denken auf der anderen Seite, dass auch die Blutdruckmedikation entsprechend bei den hier a priori nicht ganz schlecht behandelten Patienten relativ gut fortgeführt und angepasst wurde. Wir haben auch zu den Kritikpunkten des IQWiG bezüglich der Blutdruckkontrolle und der Erklärungsmöglichkeiten der Unterschiede in den Blutdruckwerten Stellung genommen und weisen in diesem Punkt noch einmal darauf hin, dass das IQWiG bei der vorangegangenen Nutzenbewertung von Dulaglutid schon den gleichen Kritikpunkt gemacht hat.

Nun zu Ihrer zweiten Frage, wie wir den Einsatz von Semaglutid im Vergleich zu zweckmäßigen Vergleichstherapien wie Liraglutid und Empagliflozin einschätzen: Hier ist zu sagen, dass die neue nationale Versorgungsleitlinie für den Typ-II-Diabetes klare Indikationen vorsieht, bei Patienten mit Diabetes und kardiovaskulärer Vorerkrankung schon sehr früh und sehr bald und HbA1C unabhängig nach Einleitung einer antidiabetischen Therapie mit Metformin auch GLP1-Rezeptoragonisten einzusetzen. Semaglutid ist vom Molekül her relativ ähnlich wie Liraglutid aufgebaut, hat aber in direkten Head-to-Head-Vergleichen in früheren Studien eine größere Wirksamkeit bewiesen, was Glykämieparameterabsenkung, Blutdruckabsenkung und auch Effekte auf die Entwicklung des Körpergewichts angeht. Insofern sehen wir, dass Semaglutid möglicherweise in der Zukunft einen ähnlichen Stellenwert wie Liraglutid erreichen könnte. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gallwitz. – Jetzt haben sich Herr Professor Seufert und Herr Professor Schnell gemeldet, dann Frau Bickel mit einer Frage und dann Frau Biester vom IQWiG. – Herr Professor Seufert und dann Herr Schnell.

Herr Prof. Dr. Seufert (DDG): Ich kann den Ausführungen von Herrn Professor Gallwitz zustimmen und dem vielleicht mit Hinblick auf den Einsatz der SGLT2-Inhibitoren, das war der zweite Teil Ihrer Frage, hinzufügen: Die SGLT2-Inhibitoren haben nach den Endpunktstudien ein etwas anderes Wirkprofil als die GLP1-Rezeptoragonisten und hier den besonderen Vorteil bei dem kardiovaskulären Endpunkt Herzinsuffizienz und möglicherweise auch einen nephroprotektiven Effekt, der vielleicht bei den GLP1-Rezeptoragonisten nicht ganz so ausgeprägt ist, wobei hier keine direkten Vergleiche vorliegen. In der PIONEER-Studie ist nach unserer Ansicht die SGLT2-Inhibitortherapie entsprechend der Versorgungsrealität eingesetzt worden. Die SGLT2-Inhibitoren sind im Hinblick auf die Verbreitung im Markt bzw. bei dem breiten Einsatz bei Menschen mit Diabetes Mellitus Typ 2 erst in den letzten Jahren, in der letzten kürzeren Zeit sozusagen, breiter eingesetzt worden, aber vielleicht immer noch nicht so, wie wir das aufgrund der Endpunktstudien erwarten würden, sodass die Backgroundtherapie mit SGLT2-Inhibitoren bei der Endpunktstudie PIONEER sicherlich so vorhanden war, wie dies in Deutschland in der Versorgungsrealität mit Blick auf die SGLT2-Inhibitoren abzuleiten ist, sodass wir denken, dass die Backgroundtherapie dem Versorgungsstatus zum Zeitpunkt der Durchführung der PIONEER-Studie in Deutschland entspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Seufert. – Jetzt habe ich Herrn Professor Schnell, dann Frau Bickel und Frau Biester. – Herr Schnell, bitte.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forscherguppe Diabetes): Ich darf mich den Ausführungen von Professor Seufert und Professor Gallwitz zu den beiden Aspekten, die Sie angefragt hatten anschließen. – Ich wollte den Hinweis geben, dass mich die Nachricht erreicht hat, dass Herr Professor Zirlik von der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung kurz vor Beginn der Sitzung notfallmäßig in den OP gerufen worden ist. Er versucht, hier beizutreten, sobald die Operation, die er jetzt durchführt, abgeschlossen sein wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schnell, für diesen Hinweis. – Dann habe ich jetzt Frau Bickel und danach Frau Biester. – Bitte schön, Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Herzlichen Dank. – ich habe eine Frage an die Kliniker. Sie haben gerade den Stellenwert der SGLT2-Inhibitoren herausgearbeitet. Dazu die Frage: Wie bewerten Sie das Ergebnis der PIONEER-2-Studie, in der sich zumindest ein statistisch signifikanter Vorteil für Semaglutid versus Empagliflozin in Kombination mit Metformin gezeigt hat, jedoch auf der Basis sehr weniger Ereignisse. Würden Sie daraus ableiten, dass es einen Vorteil bei Semaglutid gegenüber Empagliflozin gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Sie stellen Fangfragen. – Wer möchte? – Der Andrang ist riesig. – Herr Professor Lehrke.

Herr Prof. Lehrke (DGK): Die Studie ist nicht dafür gepowert worden, eine kardiovaskuläre Vergleichstherapie oder einen Vergleich durchzuführen. Man sieht eine Reduktion von Schlaganfällen, aber insgesamt ist die Anzahl der Ereignisse zu gering, um hieraus einen konklusiven Nutzen ziehen zu können. Es ist erst einmal erfreulich, dass sich hier ein Vorteil von Semaglutid zeigt, aber es bräuchte ein anderes Studiendesign, um eine Überlegenheit der Substanz sicher herauszuarbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lehrke. – Frau Bickel noch einmal; okay?

Frau Bickel: Das ist okay, ich werde mich zu einer anderen Frage erneut melden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Biester, dann Herr Hastedt. – Frau Biester, IQWiG.

Frau Biester: Guten Tag! Ich möchte auf den MACE und die Metaanalyse eingehen. Zu MACE habe ich einen Kommentar, zur Metaanalyse eine Frage bezüglich der Heterogenität. Ich möchte nur noch herausstellen, wenn man einen kombinierten Endpunkt heranzieht: Bevor man ihn heranzieht, muss man schauen, ob er methodisch sinnvoll zusammengesetzt ist, und wenn die Komponenten in unterschiedliche Richtungen gehen, ist das ein Hinweis darauf, dass das vielleicht nicht sinnvoll ist. So sind wir auch bei der EMPA-REG zum Beispiel vorgegangen; das nur als kleinen Seitenhinweis, weil in der Stellungnahme des pU darauf verwiesen wurde, dass wir das anders gemacht hätten. Auch da haben wir deshalb den MACE nicht interpretiert, sondern die Einzelkomponenten. Genauso sind wir jetzt auch vorgegangen, dass wir uns die Einzelkomponenten angeschaut haben. Die haben wir auch interpretiert, nur den MACE in seiner Gesamtheit nicht. – Das vielleicht als Anmerkung hierzu.

Zur Metaanalyse: Ich möchte dem pU erst einmal dahin gehend widersprechen, dass das der Methodik des IQWiG entspricht, wie er vorgegangen ist, weil das nicht der Fall ist. Es ist so, dass es zwei Studien gibt, und es gibt eine deutliche Heterogenität in den Endpunkten Gesamtmortalität beim HbA1c. Das sind beides Endpunkte, die im Diabetes-Anwendungsgebiet zentral sind. Hinzu kommt, dass das bei der Gesamtmortalität ein harter Endpunkt ist, sodass man erst einmal nicht von einer Verzerrung ausgehen könnte. Sobald es eine solche Heterogenität gibt, ist ein Modell mit festen Effekten nicht mehr angezeigt. Dann geht man weiter und schaut: Dann ist es wahrscheinlich ein Modell mit fixen Effekten. Wir haben dann endpunktbezogen in der homogenen Datenlage bei den anderen Endpunkten geprüft, welches Verfahren ein geeignetes sein könnte und haben keines identifiziert, sodass wir in der qualitativen Evidenzsynthese für jeden Endpunkt gelandet sind. – Das vielleicht noch zur Erklärung.

Im Dossier vom Hersteller waren keine Erklärungsansätze für diese Heterogenität, nur dass man eigentlich keine erwarten müsste, weil die Studien so ähnlich sind. Das haben wir auch gesehen. Nur wenn Heterogenität da ist, muss man versuchen, sie zu erklären. Wenn man sie nicht erklären kann, ist es umso mehr ein Zeichen dafür, dass man kein Modell mit festen Effekten nennt.

In mehreren Stellungnahmen wurde als Erklärungsversuch für den HbA1c angeführt, dass die Applikationsart möglicherweise ein Grund für den HbA1c sein könnte; könnte sein, nur dann muss man sich fragen, ob es überhaupt geeignet ist, die Studien zu poolen. Zur Gesamtmortalität gab es keine Erklärungsversuche. Meine Frage an den pU ist, sich bitte einmal zu äußern, welche Erklärungen hier möglich sein könnten. Dass die Studiendesigns ähnlich sind, das haben wir auch so gesehen. Mich würde jetzt explizit zum Endpunkt Gesamtmortalität interessieren, warum da die Heterogenität zustande gekommen sein könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – Ich hatte zuerst, während Sie vortrugen, Herrn Professor Lehrke; ich nehme an, auch zu diesem Fragenkomplex, dann der pU. – Herr Professor Lehrke, bitte.

Herr Prof. Lehrke (DGK): Ich würde gerne aus meiner Sicht auf das antworten, was eben gesagt wurde. Ich kann die Methodik letztlich nicht 100-prozentig nachvollziehen, weil die Poweranalyse der Studien ausschließlich für den primären Endpunkt durchgeführt werden und insofern vor der Studie definiert werden muss, wie viele Ereignisse ich erwarte, ich nur für den primären Endpunkt eine sichere Aussage durchführen kann und ich deshalb überrascht bin, dass man sich auf Einzelendpunkte, die in den kombinierten Endpunkt eingehen, einschießt, weil sich dann die Ereigniszahl noch einmal reduziert und damit die statistische Validität aus meiner Sicht deutlich an Aussagekraft verliert. Die Methodik der Metaanalyse sollte grundsätzlich eine Anreicherung an Ereignissen herbeiführen. Die Problematik ist: Wenn ich zu wenige Ereignisse habe, kann es einen Ausschlag in die eine oder in die andere Richtung geben, ohne dass ich genug Power habe, mir dessen sicher zu sein, ob das in dieser Form valide ist. Je mehr ich in einer nicht riesigen Studie auf die Einzelkomponente eingehe – und beide Studien waren für sich genommen nicht riesig –, umso größer ist die Gefahr, dass ich einem solchen – sage ich einmal – Fehler unterliege. Von daher ist es aus meiner Sicht adäquat, dass man sagt: Ich probiere bei überschaubarer Ereigniszahl der zwei Studien, die vom Design her erst einmal sehr ähnlich sind, zusammenzufassen, um durch die Validität

meiner Aussage mögliche Fehler, denen ich bei zu geringen Ereignissen unterliegen kann, zu vermeiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lehrke. – Jetzt Herr Schwedler vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

Herr Schwedler (Novo Nordisk): Danke schön. – Bevor ich zu der Frage komme, möchte ich gern darstellen, wie wir im Dossier herangegangen sind, was die Metaanalyse betrifft. Wir haben geschaut, wie vergleichbar die Studie PIONEER 6 und die Studie SUSTAIN 6 sind. Wir sind zu der Entscheidung gekommen, dass die Studien ausreichend vergleichbar sind. Das bedeutet, hinsichtlich der Patientenpopulation, Endpunkte, aber auch vom Studiendesign her. Deshalb lag es für uns nahe, diese Studien metaanalytisch zusammenzufassen, wie es in der Modulvorlage dementsprechend dargelegt wird, dass man, wenn das möglich ist, das auch tun soll. Dann haben wir für jeden der Endpunkte, die gepoolt worden sind, überprüft: Liegt eine Heterogenität vor, ja oder nein? Wir haben dann bei keinem Vorliegen die Metaanalyse für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, wenn es signifikante Ergebnisse gab. Wenn diese doch vorlag, haben wir noch einmal geprüft, ob die Effektrichtungen gleich sind, also ob die Effekte in diesem Endpunkt gleichgerichtet sind, und haben gesagt, dann können wir die Studien separat heranziehen, müssen dann aber sagen, wir müssen die Aussagekraft herabstufen und haben deshalb auch keinen Beleg mehr für diese Endpunkte abgeleitet.

Man muss sagen, dass in die Gesamtmortalität maßgeblich auch in der PIONEER 6 kardiovaskuläre Todesfälle mit hineingehen. Das sind anteilig ungefähr 66 Prozent. Man sieht zumindest bei den kardiovaskulären Todesfällen, dass die Effekte, wenn man die Punktschätzer betrachtet, gleichgerichtet sind. Ja, es ist richtig, dass auch in diesem Endpunkt ähnlich wie in der Gesamtmortalität, wie Frau Biester sagte, eine Heterogenität vorliegt. Diese haben wir erstens anhand des p-Wertes bewertet, also war der Unterschied sozusagen signifikant. Das andere ist dann das i^2 , das versucht, eine Quantifizierung dieser Heterogenität darzulegen. Diese Heterogenität liegt bei dem kardiovaskulären Tod bei 66 Prozent, was den Schluss zulässt, dass vermutlich eine substantielle Heterogenität vorliegt. Deshalb haben wir gesagt, es ist hier eigentlich nicht unbedingt richtig, die Metaanalyse heranzuziehen. Wir haben dann die Studien separat bewertet und gesagt, wir können für diesen Endpunkt keinen Beleg mehr ableiten. Aber ich denke, es ist ein patientenrelevanter Endpunkt, ähnlich wie es auch die Gesamtmortalität darstellt. Letztlich ist das, was wir mit diesen kardiovaskulären Endpunktstudien zeigen wollen und auch sollen, dass wir relevante kardiovaskuläre Endpunkte reduzieren können. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schwedler. – Jetzt schaue ich einmal: Frau Biester, okay jetzt fürs Erste?

Frau Biester: Nicht ganz, weil die eigentliche Frage noch nicht beantwortet wurde, welche Erklärungsansätze es für die Heterogenität bei der Gesamtmortalität aus Sicht des pU gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu habe ich jetzt Frau Dr. Nicola vom pU und dann geht es weiter mit Herrn Hastedt und Frau Bickel. – Frau Dr. Nicola.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Vielleicht darf ich aus klinischer Sicht die Ausführungen von Herrn Lehrke ergänzen. Wie Herr Lehrke gesagt hat, war die Studie primär auf den MACE-

Endpunkt gepowert. Die Ereignisraten hinsichtlich dieses MACE-Endpunktes waren in beiden Studien vergleichbar. Wir haben in der SUSTAIN 6 eine Ereignisrate von 4,4 Ereignissen pro 100 Patientenjahre und in der PIONEER 6 von 3,7, ähnlich vergleichbar auch mit der LEADER von 3,9 Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Wenn wir eine Studie haben, die den First MACE als primären Endpunkt hat, so wie dieser durch die häufigste Einzelkomponente in der Studienpopulation getrieben, ist nicht vorhersagbar, welche dieser drei Einzelkomponenten bei einem kardiovaskulären Risikopatienten als erstes auftritt. Die Ereignisraten der Einzelkomponenten in den Studien lassen sich am besten in den Placebogruppen ablesen. Hier sehen wir in der SUSTAIN 6 vergleichbare Ereignisraten für den kardiovaskulären Tod und den nicht tödlichen Schlaganfall, während wir in der PIONEER, ähnlich wie in der LEADER-Studie, eine höhere Ereignisrate für den kardiovaskulären Tod sehen, sodass die Ergebnisse, die wir sehen, für uns am wesentlichsten den unterschiedlichen Ereignisraten der Einzelkomponenten zuzuschreiben sind, wobei ich noch einmal betonen möchte, dass die Effektschätzer für diese Ereignisraten in die gleiche Richtung gehen und immer unter 1 waren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nicola. – Frau Biester noch einmal.

Frau Biester: Ich gebe es auf. Ich habe die Antwort nicht bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann Herr Hastedt und danach Frau Bickel.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Vielleicht probiere ich es noch einmal, weil das, glaube ich, der zentrale Punkt ist, der uns im Wesentlichen auch beschäftigt. Wir haben in diesen beiden Outcome-Studien sehr kleine Effekte auf der positiven Seite. Wir haben schon die ganze Zeit über die Heterogenität gesprochen. Effekturnkehr sehen wir, wenn wir das richtig interpretieren, nicht nur beim Gesamtüberleben, sondern auch bei Myokardinfarkten, Nierenschäden und Herzinsuffizienz, zumindest was den Effektschätzer angeht. Wir haben sehr bunt gemischte Ergebnisse und eigentlich kaum einen Endpunkt, der sich von einer zur anderen Studie tatsächlich bestätigen lässt. Könnte das Ganze auch etwas mit dem Thema multiples Testen oder einer Untertherapie im Kontrollarm – die hatten Sie angesprochen, Herr Hecken – zu tun haben? Könnten das Einflüsse sein, die bei diesen sehr geringen Effekten, die wir in den Studien sehen, schon ausschlaggebend waren und am Ende diese heterogenen Ergebnisse bewirkt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Jetzt habe ich Frau Dr. Hotzy und Herrn Schwedler, beide vom pU. – Frau Hotzy.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Ich greife noch einmal zurück auf die ursprüngliche Frage von Frau Biester, wenn das gestattet ist. Sie hatte bezüglich der Heterogenität im HbA1c-Endpunkt eine Rückfrage, wie wir uns das erklären. Dann kam sie vielleicht aus einer anderen Richtung. Ich wollte dazu nur ergänzend erwähnen, dass die Studien für einen Endpunkt wie den HbA1c im Wesentlichen sehr überpowert sind. Wir sehen bei dem HbA1c-Endpunkt in beiden Studien gleichgerichtete konsistente Effekte, weshalb wir davon ausgehen, dass es eigentlich eine mathematische Heterogenität ist, die dahinterliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hotzy. – Jetzt Herr Schwedler, dann Herr Professor Lehrke.

Herr Schwedler (Novo Nordisk): Ich möchte auch zuerst auf die Frage von Frau Biester eingehen, wenn das gestattet ist. – Ich denke, meine Kollegin hat für den Langzeitblutzuckerwert schon relativ gut dargestellt, dass es wahrscheinlich statistisch erklärbar ist, warum hier eine Heterogenität vorliegt. Ich glaube, für die Gesamtmortalität können wir jetzt keinen expliziten Grund identifizieren. – Das wollte ich nur noch einmal erwähnt haben.

Jetzt versuche ich, die zweite Frage, die danach kam, zu rekapitulieren. Es ging um die Gleichrichtung der Effekte, wenn ich das richtig verstanden habe. Ich denke, man kann zunächst festhalten, dass wir durchaus gleichgerichtete Effekte sehen. Das ist einmal für den Endpunkt MACE; der in beiden Studien gleichgerichtet ist, weist auch in der Metaanalyse keine Heterogenität auf, hier ist i^2 0 Prozent. Das Gleiche gilt für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall. Jetzt hatten Sie, glaube ich, zwei weitere Endpunkte. Da muss ich kurz rückfragen. Das waren einmal der Myokardinfarkt und einmal die Herzinsuffizienz.

Herr Dr. Hastedt: Ja, genau. Der IQWiG-Nutzenbewertung habe ich entnommen, dass bei wichtigen Endpunkten wie Gesamtüberleben, Myokardinfarkte, Nierenschäden und Herzinsuffizienz, ich glaube, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz war, dass am Ende vom Effektschätzer her eine Effekturnkehr vorlag. Also, einmal ein Effektschätzer unter 1, einmal über 1. Das sind eigentlich alles zentrale Outcomes, die man hier untersuchen will. Generell war Teil der Frage, dass die Effekte, die wir sehen, wo an der einen Stelle einmal der eine Endpunkt, einmal der andere signifikant wird, dass es nur sehr kleine Effekte sind, die wir dort gesehen haben.

Herr Schwedler (Novo Nordisk): Ich werde versuchen, einen Teil der Frage zu beantworten und dann an meine Kollegin weitergeben, die in dem Fall gerne ergänzt. Bezüglich des Myokardinfarkts ist es korrekt, dass es in der jeweiligen Komponente des kombinierten Endpunkts unterschiedliche Effektrichtungen gibt. Allerdings muss man erwähnen, dass der in der PIONEER 6 nicht statistisch signifikant ist. Es gibt einen numerischen Nachteil, wenn man das so sagen möchte. Man sieht aber auch, wenn wir zum Beispiel auf der System-Organ-Class-Ebene sämtliche Herzerkrankungen sehen, die im Rahmen der Safety als schwerwiegend erfasst worden sind, dass es hier immer numerisch einen Vorteil gibt. Da ist der Punktschätzer noch bei ungefähr 0,87. Also, hier sieht man kein eindeutiges Signal, dass wir für bestimmte Herzerkrankungen einen Nachteil haben. Deshalb: Ja, es gibt hier einen numerischen Unterschied, was den Myokardinfarkt betrifft, aber er ist statistisch nicht signifikant. – Dann würde ich jetzt an meine Kollegin für den zweiten Teil der Frage übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? – Frau Dr. Nicola.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Ich würde gern etwas zum Thema Myokardinfarkt dahin gehend ergänzen, dass wir hier methodisch bedingt einmal die nicht tödlichen Myokardinfarkte unterscheiden und dann die tödlichen Myokardinfarkte oder auch noch dargestellt in den weiteren Sudden. Ich glaube, klinisch kann man diese beiden Ereignisse nur sehr schlecht auseinanderdividieren, weil der akute Myokardinfarkt ähnlich wie der Schlaganfall erst einmal ein akutes Ereignis ist, dessen Ausgang beim Auftreten ungewiss ist. Wenn wir uns den Myokardinfarkt in der Gesamtheit anschauen, das heißt den nicht tödlichen Myokardinfarkt, den tödlichen Myokardinfarkt einschließlich Sudden Cardiac Deaths, bei denen meist ein tödlicher Myokardinfarkt mit maligner Rhythmusstörung dahintersteckt, dann sehen wir hier für

Semaglutid keinen Nachteil, auch keinen numerischen Nachteil mehr, sondern einen kleinen Vorteil. Das möchte ich zum Thema Myokardinfarkt noch einmal ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nicola, danke schön, Herr Schwedler. – Jetzt habe ich Herrn Professor Lehrke, dann Frau Bickel mit ihrer zweiten Frage, anschließend Herrn Hastedt und Frau Biester. – Herr Professor Lehrke, bitte.

Herr Prof. Lehrke (DGK): Vielen Dank. – Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass die Pathogenese des Myokardinfarktes und des Schlaganfalls sehr ähnlich ist, und deshalb hier ein kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt, der ein arteriosklerotisches, kardiovaskuläres Ereignis abdeckt. Insofern ist aus meiner Sicht dieser primär gewählte Endpunkt, der kombiniert diese arteriosklerotische Gefäßerkrankung abgreift, durchaus konsistent verändert. Zweitens möchte ich aus klinischer Sicht darauf hinweisen – ich wehre mich dagegen, dass man davon spricht, dass das sehr kleine Effekte sind –, weil – das muss man schon sagen – uns diese neuen Medikamente, sowohl die SGLT2-Inhibitoren als auch die GLP1-Rezeptoragonisten, endlich die Möglichkeit geben, die Prognose von Patienten mit Diabetes zu verbessern. Das gelang über ganz viele Jahre durch eine alleinige HbA1c-Reduktion nicht. Insofern schaffen wir es jetzt, kardiovaskuläre Ereignisse bei Hochrisikopatienten zu reduzieren. Das ist ein Segen, und darüber freue ich mich. Von daher finde ich es schwierig, wenn wir hier von ganz kleinen Effekten sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lehrke. – Jetzt habe ich Frau Bickel, KBV, dann Herrn Hastedt, GKV-SV, und Frau Biester, IQWiG. – Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Im ersten Beschluss spielte auch die Retinopathie eine Rolle, nämlich die retinale Photokoagulation, bei der man in der SUSTAIN-6-Studie einen Nachteil gesehen hat. Jetzt dazu noch einmal die Frage: Wenn ich das richtig verstanden habe, gab es in der PIONEER 6 keine verwertbaren Daten. Könnten Sie das noch einmal erläutern? An die Kliniker habe ich die Frage, wie sie diesen Endpunkt in der Praxis einschätzen. Kommt das unter der Gabe von Semaglutid gehäuft vor, oder ist das insgesamt ein Problem der GLP1-Analoga?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Kliniker? – Herr Gallwitz, bitte.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Es war so, dass man in der SUSTAIN-6-Studie, in der man die Retinopathieendpunkte genau erfasst und beobachtet hat, bei den Patienten, die eine sehr schnelle Glykämiesenkung hatten, tatsächlich mehr Ereignisse beobachtet hat. Das ist im Grunde genommen ein Befund, den man auch bei anderen Diabetestherapien sieht, wenn man die Glykämie sehr schnell senkt. Wir wissen das aus älteren Studien mit Insulintherapien. Man hat in neueren Studien mit Semaglutid und auch in der PIONEER-6-Studie keine weiteren Signale gefunden. Auf der anderen Seite wird es in Zukunft für diesen Endpunkt eine weitere Studie geben, die noch mehr Daten bringen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gallwitz. – Herr Professor Seufert.

Herr Prof. Dr. Seufert (DDG): Ich möchte das unterstützen. Es geht hier um die schnelle Absenkung der Glykämie, einer vorher nicht gut eingestellten Glykämie, durch ein

blutzuckersenkendes Medikament hinsichtlich dieses Retinopathieendpunktes, und insofern ist es nicht spezifisch für GLP1-Rezeptoragonisten oder hier speziell Semaglutid. Wir kennen das, gerade auch Augenärzte kennen das bei präexistenter proliferativer Retinopathie, also einer aktiven proliferativen Retinopathie. Wenn hier eine schnelle Blutzuckersenkung passiert, kann es sein, dass sich diese proliferative Retinopathie vorübergehend verschlechtert. Von daher ist es so, dass das nicht spezifisch für Semaglutid ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Seufert. – Frau Dr. Nicola vom pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Vielleicht darf ich das noch in zwei Punkten ergänzen, zum einen auf die SUSTAIN 6 eingehend. Ich möchte noch einmal klarstellen, dass wir bei den Patienten kein Signal gesehen haben, die vor der Studie keine diabetische Retinopathie hatten und wir wissen – das haben die Kollegen von den Fachgesellschaften schon ausgeführt –, dass eine vorbestehende Retinopathie der größte Treiber einer Komplikation, einer diabetischen Retinopathie ist. Das ist das, was wir in der SUSTAIN 6 betrachtet haben. Wir haben Komplikationen einer diabetischen Retinopathie betrachtet, also die Notwendigkeit zu einer Photokoagulation, die Anwendung von intravitrealen Substanzen, eine Glaskörperblutung oder im schlimmsten Fall eine diabetisch bedingte Erblindung. In den übrigen Studien – darauf sind die Kollegen schon eingegangen – haben wir kein Signal gesehen. Hier möchte ich noch einmal betonen, dass es pathophysiologisch keine Begründung dafür gibt, da wir keine GLP1-Rezeptoren auf der Retina haben, anders als zum Beispiel auf der Niere. Das ist der Punkt, den ich zum Thema SUSTAIN 6 gerne noch machen möchte.

Dann möchte ich gerne noch auf den Punkt keine verwertbaren Daten zum Thema Retinopathie in der PIONEER 6 eingehen. Hier möchte ich darstellen, dass dieser Endpunkt in der PIONEER 6 anders erhoben wurde. Er wurde nämlich nicht als Endpunkt erhoben, sondern wir haben hier eine Erfassung der diabetischen Retinopathie im Rahmen der AE-Erfassung auf der Ebene eines Perfered Terms. Diese Erfassung ist immer mit gewissen Unsicherheiten behaftet; denn die Erfassung erfolgte nicht nach einem standardisierten Protokoll oder auch keine zentrale Auslesung, sondern es entsprach der Meldung sozusagen als Arzneimittelnebenwirkung, so, wie die diabetische Retinopathie in der täglichen Praxis erhoben wird. Dazu muss man noch sagen, dass das sehr unterschiedlich sein kann. Auch da können vielleicht die Kollegen der Fachgesellschaften zustimmen. Wir wissen, dass das nicht immer so gemacht wird, wie wir uns das wünschen, dass nicht immer eine Untersuchung mit weitgetropfter Pupille stattfindet etc. Das heißt, die Beurteilung dieses Endpunktes ist damit schwierig, sodass das in der Beurteilung zu keinen verwertbaren Daten führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt noch mal Frau Bickel dazu Nachfrage, dann Herr Schwedler zur Klarstellung seiner Ausführungen von eben auf Herrn Hastedt zur HI, dann Herr Hastedt und Frau Biester. – Jetzt aber zunächst Frau Bickel.

Frau Bickel: Noch einmal die Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer: Warum haben Sie in der PIONEER-6-Studie eine unterschiedliche Operationalisierungen gewählt, was die Retinopathien angeht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Dr. Nicola.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Die Studie PIONEER 6 hat sich an die SUSTAIN-6-Studie angeschlossen. Aus den Daten, die wir aus der SUSTAIN-6-Studie erhoben haben, haben wir auch aus Sicherheitsaspekten Patienten mit einer proliferativen diabetischen Retinopathie zu Beginn der Studie ausgeschlossen. Deshalb erfolgte eine augenärztliche Untersuchung zu Beginn der Studie, sodass wir hier schon ein anderes Patientenkollektiv haben. Dann möchte ich noch einmal darauf hinweisen, dass wir zu der Fragestellung der diabetischen Retinopathie eine weitere Studie aufgelegt haben, die FOCUS-Studie, die dieses als Endpunkt klar spezifiziert hat, die über fünf Jahre bei 1.500 Patienten angelegt ist und die sich dieser Fragestellung annimmt mit einem standardisierten Erhebungsprotokoll für die diabetische Retinopathie und mit einer zentralen Auswertung, sodass wir spätestens dann, denke ich, hier die letzten Unsicherheiten hoffentlich ausräumen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch mal Herrn Lüdtke zur Retinopathie und dann Herrn Schwedler zur HI. – Herr Dr. Lüdtke, bitte.

Herr Dr. Lüdtke (Novo Nordisk): Ich wollte nur kurz ergänzen. Wir nehmen natürlich dieses Signal sehr ernst, basierend auf der Sicherheitsstudie FOCUS, haben aber auch den Blick auf die Sicherheitsdatenbank in der Versorgung. Derzeit gibt es keine Signale aus dem Versorgungsalltag, aber dennoch: Der Hintergrund, diese Studie zu machen, soll zeigen, dass wir zusammen mit den Behörden dieses Signal sehr ernst nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lüdtke. – Herr Schwedler, jetzt noch mal HI, das war jetzt die Fragestellung, die von Herrn Hastedt adressiert worden war, danach Herr Hastedt und Frau Biester. – Herr Schwedler.

Herr Schwedler (Novo Nordisk): Ich wollte noch einmal auf diesen Endpunkt zurückkommen, weil wir, glaube ich, eine spezifische Antwort schuldig geblieben sind. Ich habe jetzt noch einmal in die Daten geschaut. Wenn man sich beispielsweise diesen Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, die Metaanalyse, anschaut, dann sieht man, dass hier der Punktschätzer bei 1,03 liegt. Wir haben auch keinerlei Heterogenität für diesen Endpunkt. Ich denke, das lässt zuerst einmal den Rückschluss zu, dass wir hier kein Signal sehen, sowohl nicht zum Vorteil als auch nicht zum Nachteil von Semaglutid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwedler. – Herr Hastedt und dann Frau Biester.

Herr Dr. Hastedt: Ich möchte noch einen anderen Punkt ansprechen, der uns insbesondere bei der PIONEER-2-Studie aufgefallen ist, und zwar dort beim SF36. Der G-BA bevorzugt grundsätzlich Responderanalysen. Das Dossier wurde zu einem Zeitpunkt eingereicht, nachdem das IQWiG das Methodenpapier 6.0 veröffentlicht hatte und dieses schon in Kraft getreten war. Deshalb die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Warum haben Sie keine Analysen mit dem Responsekriterium 15 Prozent eingereicht? Das wäre hier aus unserer Sicht wichtig gewesen, da Nachteile in der Lebensqualität im Raum stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hotzy.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Vielleicht als Erstes die kleine Klarstellung: Die Version 6 des Methodenpapiers des IQWiG ist nach Einreichung unseres Dossiers veröffentlicht worden.

Für die PIONEER 2 waren in der Art keine präspezifisierten Responderanalysen angedacht. Zu dem Punkt, der jetzt angesprochen wurde, dass es dort nachteilige Effekte gibt: Wir haben bei der physischen Summenskala sowie bei der Einzeldomäne körperliche Rollenfunktion bei der Mittelwertdifferenz einen nachteiligen Effektschätzer. Wenn allerdings – da beziehe ich mich auf das Methodenpapier vom IQWiG – keine klinisch validierten Relevanzschwellen für kontinuierliche Endpunkte vorhanden sind, schlägt das IQWiG-Methodenpapier vor, dass man zur Ableitung des Zusatznutzens den Hedges'g berechnen muss. Wenn man sich den Hedges'g für diese Komponenten anschaut, sieht man, dass der keine klinische Relevanz nachweist, weshalb bei diesem Endpunkt auch kein Zusatznutzen abzuleiten ist, weder vorteilig noch nachteilig. Das heißt, aus unserer Sicht besteht zwischen Empagliflozin und Semaglutid kein Unterschied in der Lebensqualität, wie wir ihn in der PIONEER 2 gemessen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hotzy. – Dazu jetzt auch noch Frau Bickel von der KBV und dann Frau Biester.

Frau Bickel: Das Methodenpapier sieht aber auch vor, dass Sie, wenn es nicht präspezifiziert ist, genau 15 Prozent auswerten können. Deshalb die Frage: Haben Sie das berechnet, und wenn Ja, können Sie uns das nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hotzy, haben Sie es berechnet?

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Nein, wir haben das nicht berechnet. Es dürfte aber nicht schwierig sein, das nachzuberechnen, wenn es gewünscht ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, das wäre gut, das wäre kein Schaden. – Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Biester.

Frau Biester: Vielen Dank. – Meine Frage, mein Kommentar hatte sich vorhin auf die Heterogenität bezogen, als eine Vertreterin vom pU meinte, es ist dann HbA1c, eine mathematische Heterogenität. Die Antwort finde ich ein wenig einfach, insbesondere, wenn man auf die Gesamtmortalität schaut, bei der es in verschiedene Richtungen heterogen ist. Das beantwortet die Frage nicht, aber mittlerweile hat ein Vertreter des Herstellers schon gesagt, dass es für die Gesamtmortalität keinen Erklärungsansatz gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch mal Frau Bickel. Frau Bickel, ich bin mir jetzt nicht sicher.

Frau Bickel: Nein, bei mir ist das erledigt. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere Anmerkungen, Fragen, Kommentare? – Sehe ich nicht. Ich sehe auch keinen mehr wild gestikulieren. Wortmeldungen habe ich auch keine mehr. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer – ich nehme an, Herr Dr. Lüdtker wird das machen – noch einmal die Gelegenheit geben, die letzte knappe Stunde zusammenzufassen und auf die wesentlichen Punkte hinzuweisen. Dann können wir diese Anhörung beenden. – Herr Lüdtker, machen Sie das?

Herr Dr. Lüdtker (Novo Nordisk): Sehr gerne, Herr Vorsitzender.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Herr Dr. Lüdtke (Novo Nordisk): Vielen Dank für die angeregte und anregende Diskussion. Gerne würden wir die Gesamtschau der vorgelegten Evidenzen wie folgt zusammenfassen: Für die SUSTAIN 6 hat der G-BA bereits einen Zusatznutzen für den Vorteil bei nicht tödlichem Schlaganfall vergeben. An dieser Evidenzbasis hat sich nichts geändert. Die PIONEER 6 zeigt unter anderem einen Vorteil bei der kardiovaskulären Mortalität. Dieser bedeutsame patientenrelevante Vorteil sollte in der Gesamtschau des Zusatznutzens vom G-BA entsprechend gewürdigt werden. Der Endpunkt MACE in den Studien kann bewertet werden; denn die Ereignisraten sind vergleichbar und konsistent positiv. Bei den Studien vergleichen wir gegenüber Standard of Care. Hier wird eine adäquate patientenindividuelle intensive glykämische und antihypertensive Therapie sichergestellt. Die Behandlung der kardiovaskulären Risikopatienten entspricht somit den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis. Die Metaanalyse bestätigt die langfristigen kardiovaskulären Vorteile und rechtfertigt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das gilt insbesondere bezogen auf die MACE-Risikoreduktion, die Reduzierung nicht tödlicher Schlaganfälle und die Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse. Für das Anwendungsgebiet B zeigt die PIONEER 2 unter anderem einen statistisch signifikanten Vorteil bei den schwerwiegenden zerebrovaskulären Komplikationen, woraus sich ebenfalls ein Zusatznutzen ableiten sollte.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Wir sind davon überzeugt, eine positive Studie SUSTAIN 6 plus eine positive Studie PIONEER 6 plus eine positive Studie PIONEER 2 können im Sinne eines therapielevanten Nutzens für die Patienten im Ergebnis nicht Null ergeben. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und bleiben Sie gesund!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Lüdtke, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns in der letzten Stunde Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren haben, was hier an Erwägungen, Gesichtspunkten eingebracht worden ist und in unsere Bewertung einfließen lassen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Denjenigen, die uns jetzt verlassen und nicht an den weiteren Anhörungen teilnehmen, wünsche ich noch einen schönen Resttag, selbstverständlich auch Gesundheit und Friseurtermine. Ich habe heute Nachmittag einen Friseurtermin, also morgen bin ich nicht mehr in dieser Wildheit zu bewundern, was die Haarpracht angeht. Den Rest sehen wir um 14 Uhr zur Fortsetzung der mündlichen Anhörung wieder. Danke schön, dass Sie bei uns waren. Bis zum nächsten Mal! Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:15 Uhr

2. Anhang zur Stellungnahme Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	15. März 2021
Stellungnahme zu	Semaglutid / Rybelsus® / Ozempic®
Stellungnahme von	<i>Novo Nordisk Pharma GmbH</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Am 26.10.2020 hat Novo Nordisk gemäß § 35a SGB V fristgerecht ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Semaglutid eingereicht. Verfahrensstart war der 01.11.2020. Im vorliegenden Dossier wurden gemäß Methodenpapier Version 5.0 (1) (zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung maßgebliche Version des Methodenpapiers) zum Lebensqualitätsfragebogen SF-36 v2 in den Studien PIONEER 2 und SUSTAIN 6 Analysen der kontinuierlichen Daten herangezogen und zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) herangezogen. Anhand dieser Daten konnte im Dossier weder für Anwendungsgebiet B (Zweifachtherapie) noch für das Anwendungsgebiet E (Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen) ein Unterschied bezüglich der Lebensqualität festgestellt werden (ermittelt anhand des SF-36 v2 Fragebogens). Gemäß Methodenpapier Version 6.0, Kapitel 9.3.3 Beurteilung der klinischen Relevanz (2) (Fertiggestellt am 05.11.2020 / Veröffentlicht am 05.11.2020) sollen zur Beurteilung der klinischen Relevanz bei einer Veränderung (z. B. der beobachtete Unterschied auf einer Symptomskala) entweder standardisierten	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) bei Analysen der kontinuierlichen Daten herangezogen werden <u>oder post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite berücksichtigt werden:</u> <i>„Entweder können die Analysen der kontinuierlichen Daten herangezogen werden, für die Relevanzbewertung wird dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückgegriffen. Dabei wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 verwendet: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann [239]. Alternativ können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite berücksichtigt werden.“</i> In der mündlichen Anhörung vom 09.03.2021 beim G-BA zur Nutzenbewertung von Semaglutid (Rybelsus®/Ozempic®) (Vorgangsnummer 2020-11-01-D-597) wurden Ergebnisse zu den Responderanalysen (mit der 15 % Schwelle) zum Lebensqualitätsfragebogen SF-36 der Studien PIONEER 2 und SUSTAIN 6 angefordert, die im Folgenden dargestellt und beschrieben werden.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
Ergebnisse zu den Responderanalysen (15 % Schwelle) zum Lebensqualitätsfragebogen SF-36 der Studien PIONEER 2 und SUSTAIN 6 Bei den Summenscores des SF-36 (Physical Component Summary [PCS] und Mental Component Summary [MCS]) sowie bei den Einzeldomänen handelt es sich nach Transformation um normierte Werte, die nicht mehr eine Skalenspannweite von 0 bis 100 haben. Gemäß den im Handbuch des SF-36 (3) angegeben Skalenspannweiten (siehe Handbuch Tabellen 14.8 und 14.9), ergeben sich die in Tabelle 1 dargestellten Responderkriterien für die 15 % Responderschwelle. Tabelle 1: Responderkriterien für die 15 % Responderschwelle <table><tr><th>SF-36</th><th>PIONEER 2¹</th><th>SUSTAIN 6²</th></tr><tr><td>Physical Component Summary (PCS)</td><td>9.71</td><td>9.42</td></tr><tr><td>Körperliche Funktionsfähigkeit</td><td>5.79</td><td>5.74</td></tr><tr><td>Körperliche Rollenfunktion</td><td>5.28</td><td>5.39</td></tr><tr><td>Körperliche Schmerzen</td><td>5.92</td><td>6.05</td></tr><tr><td>Allgemeiner Gesundheitszustand</td><td>6.62</td><td>7.13</td></tr><tr><td>Mental Component Summary (MCS)</td><td>9.60</td><td>9.62</td></tr><tr><td>Vitalität</td><td>6.53</td><td>7.13</td></tr><tr><td>Soziale Funktionsfähigkeit</td><td>5.93</td><td>6.02</td></tr><tr><td>Emotionale Rollenfunktion</td><td>6.87</td><td>6.27</td></tr><tr><td>Mentaler Gesundheitszustand</td><td>7.43</td><td>7.85</td></tr></table> 1, 2: Responderkriterien für die 15 % Responderschwelle basierend auf Maruish, M. E. (2011). Users manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Für die Studie PIONEER 2 gelten alle	SF-36	PIONEER 2 ¹	SUSTAIN 6 ²	Physical Component Summary (PCS)	9.71	9.42	Körperliche Funktionsfähigkeit	5.79	5.74	Körperliche Rollenfunktion	5.28	5.39	Körperliche Schmerzen	5.92	6.05	Allgemeiner Gesundheitszustand	6.62	7.13	Mental Component Summary (MCS)	9.60	9.62	Vitalität	6.53	7.13	Soziale Funktionsfähigkeit	5.93	6.02	Emotionale Rollenfunktion	6.87	6.27	Mentaler Gesundheitszustand	7.43	7.85	
SF-36	PIONEER 2 ¹	SUSTAIN 6 ²																																
Physical Component Summary (PCS)	9.71	9.42																																
Körperliche Funktionsfähigkeit	5.79	5.74																																
Körperliche Rollenfunktion	5.28	5.39																																
Körperliche Schmerzen	5.92	6.05																																
Allgemeiner Gesundheitszustand	6.62	7.13																																
Mental Component Summary (MCS)	9.60	9.62																																
Vitalität	6.53	7.13																																
Soziale Funktionsfähigkeit	5.93	6.02																																
Emotionale Rollenfunktion	6.87	6.27																																
Mentaler Gesundheitszustand	7.43	7.85																																

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Angaben für die Version 2 "acute" des SF-36 mit einer Recall Zeit von 1 Woche. Für die Studie SUSTAIN 6 gelten alle Angaben für Version 2 „standard“ des SF-36 mit einer Recall Zeit von 4 Wochen. Im Folgenden sind die Ergebnisse der Responderanalysen unter Anwendung der 15 % Responderschwelle des SF-36v2 für die Studie PIONEER 2 dargestellt (Tabelle 2). Tabelle 2: Ergebnisse der Responderkriterien für die 15 % Responderschwelle des SF-36v2 (acute version) (PIONEER 2) zu Studienende (Woche 52)	

Behandlung	N ¹	N _{base} ² / N _{w52} ³	n ⁴ (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ⁵
Physical Component Summary (PCS)							
Semaglutid oral	411	411/ 386	27 (7.0%)	0.81 [0.50;1.32]	0.80 [0.47;1.35]	-1.64 [-5.44;2.15]	0.4220□□
Empagliflozin	410	410/ 382	33 (8.6%)				
Körperliche Funktionsfähigkeit							
Semaglutid oral	411	411/ 386	59 (15.3%)	1.01 [0.72;1.41]	1.01 [0.68;1.50]	0.14 [-4.94;5.22]	1.0000□□
Empagliflozin	410	410/ 383	58 (15.1%)				
Körperliche Rollenfunktion							
Semaglutid oral	411	411/ 386	56 (14.5%)	0.67 [0.49;0.91]	0.61 [0.42;0.89]	-7.22 [-12.65;-1.79]	0.0112□□
Empagliflozin	410	410/ 382	83 (21.7%)				
Körperliche Schmerzen							
Semaglutid oral	411	411/ 386	99 (25.6%)	0.91 [0.72;1.15]	0.88 [0.64;1.21]	-2.55 [-8.82;3.72]	0.4644□□
Empagliflozin	410	410/ 383	108 (28.2%)				
Allgemeiner Gesundheitszustand							
Semaglutid oral	411	411/ 386	111 (28.8%)	1.24 [0.97;1.57]	1.33 [0.96;1.84]	5.52 [-0.67;11.71]	0.0848□□
Empagliflozin	410	410/ 383	89 (23.2%)				
Mental Component Summary (MCS)							
Semaglutid oral	411	411/ 386	39 (10.1%)	0.88 [0.58;1.32]	0.86 [0.55;1.36]	-1.41 [-5.81;2.98]	0.5622□□
Empagliflozin	410	410/ 382	44 (11.5%)				
Vitalität							

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Semaglutid oral	411	411/386	78 (20.2%)	1.01 [0.76;1.33]	1.01 [0.71;1.43]	0.10 [-5.57;5.77]	1.0000 $\alpha\alpha$		
Empagliflozin	410	410/383	77 (20.1%)						
Soziale Funktionsfähigkeit									
Semaglutid oral	411	411/386	58 (15.0%)	1.05 [0.74;1.47]	1.05 [0.71;1.57]	0.67 [-4.34;5.67]	0.8388 $\alpha\alpha$		
Empagliflozin	410	410/383	55 (14.4%)						
Emotionale Rollenfunktion									
Semaglutid oral	411	411/386	85 (22.0%)	1.01 [0.78;1.32]	1.02 [0.72;1.43]	0.29 [-5.55;6.14]	0.9307 $\alpha\alpha$		
Empagliflozin	410	410/382	83 (21.7%)						
Mentaler Gesundheitszustand									
Semaglutid oral	411	411/386	51 (13.2%)	0.86 [0.61;1.21]	0.84 [0.56;1.25]	-2.19 [-7.14;2.76]	0.4108 $\alpha\alpha$		
Empagliflozin	410	410/383	59 (15.4%)						
1: Anzahl Patienten im Analyse-Set 2: Anzahl Patienten mit einem Messwert zu Baseline 3: Anzahl Patienten mit einem Messwert zu Woche 52 4: Anzahl der Responder bezogen auf die Anzahl der Patienten, die zu Woche 52 einen Messwert aufweisen. 5: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (α : Barnards unbedingter exakter Test; $\alpha\alpha$: Fishers exakter Test)									
<u>Ergebnisbeschreibung für die Studie PIONEER 2:</u> Die Summenscores PCS und MCS zeigen keine signifikanten Ergebnisse. Es liegt ein signifikantes Ergebnis für die Einzeldomäne „körperliche Rollenfunktion“ zuungunsten von									

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Semaglutid oral vor. Die restlichen sieben Einzeldomänen weisen wie die Summenscores kein signifikantes Ergebnis auf. Da sich in nur einer Einzeldomäne ein signifikanter Unterschied zeigt, der sich nicht in den Summenscores wiederfindet, wird weiterhin nicht von einem Unterschied bezüglich der Lebensqualität, ermittelt anhand des SF-36 v2 Fragebogens, ausgegangen. Im Beratungsgespräch (2019-B-110) zum Wirkstoff Semaglutid in der vorliegenden Indikation, führte der G-BA in den Hinweisen zur Verwendung von Messinstrumenten zur Erhebung von Morbidität und Lebensqualität aus, dass neben den Gesamtpunktwerten (Sum-Scores) auch zusätzlich die Ergebnisse der Einzelkomponenten (Subskalen/Domänen) dargestellt werden sollten. Ferner wird dargelegt, dass diese Forderung zur Darstellung der Ergebnisse einzelner Domänen keine automatische Patientenrelevanz impliziert. Novo Nordisk ist der Ansicht, dass eine Einzeldomäne nicht alle Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbilden kann und daher basierend auf dem signifikanten Ergebnis in der Einzeldomäne „körperliche Rollenfunktion“ kein Nachteil von Semaglutid oral gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Zur vollständigen Untersuchung der 15 % Responderschwelle des SF-36 wurden auch Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere für die Studie PIONEER 2 durchgeführt (Tabelle 3).	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Tabelle 3: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die 15 % Responderschwelle des SF-36v2 PCS und MCS (PIONEER 2)			
Subgruppe	Interaktions-p-Wert		
	Physical Component Summary (PCS)	Mental Component Summary (MCS)	
Geschlecht (m/w)	0.8293	0.7124	
Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	0.1502	0.6282	
Region (West-Europa / Rest der Welt)	0.9786	0.1240	
Krankheitsschwere (Baseline HbA _{1c} -Wert ≤ 7,5 % / > 7,5 %)	0.5860	0.3139	
In der Studie PIONEER 2 liegen keine signifikanten Interaktionen aus Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere für die 15 % Responderschwelle des SF-36v2 PCS und MCS vor. Im Folgenden sind die Ergebnisse der Responderanalysen unter Anwendung der 15 % Responderschwelle des SF-36v2 für die Studie SUSTAIN 6 dargestellt (Tabelle 4). Tabelle 4: Ergebnisse der Responderkriterien für die 15 % Responderschwelle des SF-36v2 (SUSTAIN 6) zu Studienende (Woche 104)			

Behandlung Jeweils + SoC	N¹	N _{base} ² / N _{w104} ³	n⁴ (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert⁵
Physical Component Summary (PCS)							
Semaglutid s.c. + SoC	1648	1644/ 1466	192 (13.1%)	1.13 [0.93;1.37]	1.15 [0.92;1.44]	1.52 [-0.87;3.91]	0.2155□□
Placebo + SoC	1649	1647/ 1443	167 (11.6%)				
Körperliche Funktionsfähigkeit							
Semaglutid s.c. + SoC	1648	1644/ 1467	370 (25.2%)	1.06 [0.93;1.20]	1.08 [0.91;1.27]	1.37 [-1.76;4.50]	0.4130□□
Placebo + SoC	1649	1647/ 1443	344 (23.8%)				
Körperliche Rollenfunktion							
Semaglutid s.c. + SoC	1648	1644/ 1467	370 (25.2%)	1.09 [0.96;1.24]	1.12 [0.94;1.33]	2.08 [-1.04;5.19]	0.1943□□
Placebo + SoC	1649	1648/ 1443	334 (23.1%)				
Körperliche Schmerzen							
Semaglutid s.c. + SoC	1648	1644/ 1467	426 (29.0%)	1.09 [0.97;1.22]	1.12 [0.95;1.32]	2.29 [-0.97;5.55]	0.1727□□
Placebo + SoC	1649	1648/ 1443	386 (26.7%)				
Allgemeiner Gesundheitszustand							
Semaglutid s.c. + SoC	1648	1644/ 1467	435 (29.7%)	1.17 [1.04;1.32]	1.24 [1.06;1.47]	4.36 [1.12;7.60]	0.0089□□
Placebo + SoC	1649	1648/ 1443	365 (25.3%)				
Mental Component Summary (MCS)							
Semaglutid s.c. + SoC	1648	1644/ 1466	233 (15.9%)	1.07 [0.90;1.26]	1.08 [0.88;1.32]	0.98 [-1.64;3.61]	0.4723□□
Placebo + SoC	1649	1647/ 1443	215 (14.9%)				
Vitalität							

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Semaglutid s.c. + SoC	1648	1644/ 1467	302 (20.6%)	1.16 [1.00;1.35]	1.20 [1.00;1.45]	2.85 [-0.01;5.71]	0.0535 $\square\square$		
Placebo + SoC	1649	1648/ 1443	256 (17.7%)						
Soziale Funktionsfähigkeit									
Semaglutid s.c. + SoC	1648	1644/ 1467	280 (19.1%)	1.04 [0.90;1.21]	1.05 [0.87;1.27]	0.79 [-2.04;3.63]	0.6010 $\square\square$		
Placebo + SoC	1649	1648/ 1443	264 (18.3%)						
Emotionale Rollenfunktion									
Semaglutid s.c. + SoC	1648	1644/ 1466	389 (26.5%)	1.01 [0.89;1.14]	1.01 [0.86;1.20]	0.27 [-2.94;3.48]	0.8996 $\square\square$		
Placebo + SoC	1649	1648/ 1443	379 (26.3%)						
Mentaler Gesundheitszustand									
Semaglutid s.c. + SoC	1648	1644/ 1467	337 (23.0%)	1.27 [1.10;1.47]	1.36 [1.13;1.63]	4.96 [2.03;7.89]	0.0009 $\square\square$		
Placebo + SoC	1649	1648/ 1443	260 (18.0%)						
1: Anzahl Patienten im Analyse-Set 2: Anzahl Patienten mit einem Messwert zu Baseline 3: Anzahl Patienten mit einem Messwert zu Woche 104 4: Anzahl der Responder bezogen auf die Anzahl der Patienten, die zu Woche 104 einen Messwert aufweisen. 5: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel ($\square$: Barnards unbedingter exakter Test; $\square\square$: Fishers exakter Test)									
<u>Ergebnisbeschreibung für die Studie SUSTAIN 6:</u> Die Summenscores PCS und MCS zeigen keine signifikanten Ergebnisse. Es liegt jeweils ein signifikantes Ergebnis für die Einzeldomänen „Allgemeiner Gesundheitszustand“ und „Mentaler									

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesundheitszustand“ zugunsten von Semaglutid s.c. vor. Die restlichen sechs Einzeldomänen weisen wie die Summenscores kein signifikantes Ergebnis auf. Da sich in nur in zwei Einzeldomänen ein signifikanter Unterschied zeigt, der sich nicht in den Summenscores wiederfindet, wird weiterhin nicht von einem Unterschied bezüglich der Lebensqualität, ermittelt anhand des SF-36 v2 Fragebogens, ausgegangen. Im Beratungsgespräch (2019-B-110) zum Wirkstoff Semaglutid in der vorliegenden Indikation, führte der G-BA in den Hinweisen zur Verwendung von Messinstrumenten zur Erhebung von Morbidität und Lebensqualität aus, dass neben den Gesamtpunktwerten (Sum-Scores) auch zusätzlich die Ergebnisse der Einzelkomponenten (Subskalen/Domänen) dargestellt werden sollten. Ferner wird dargelegt, dass diese Forderung zur Darstellung der Ergebnisse einzelner Domänen keine automatische Patientenrelevanz impliziert. Novo Nordisk ist der Ansicht, dass zwei Einzeldomänen nicht alle Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbilden können und daher basierend auf dem signifikanten Ergebnis in den Einzeldomänen „Allgemeiner Gesundheitszustand“ und „Mentaler Gesundheitszustand“ kein Vorteil von Semaglutid s.c. gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Zur vollständigen Untersuchung der 15 % Responderschwelle des SF-36 wurden auch Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere, Region, Semaglutid-Dosis, Insulintherapie, schwerer Nierenfunktionsstörung und CV-	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
Erkrankung zu Baseline für die Studie SUSTAIN 6 durchgeführt (Tabelle 5). Tabelle 5: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die 15 % Responderschwelle des SF-36v2 PCS und MCS (SUSTAIN 6) <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th><th colspan="2">Interaktions-p-Wert</th></tr> <tr> <th>Physical Component Summary (PCS)</th><th>Mental Component Summary (MCS)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht (m / w)</td><td>0.9991</td><td>0.8067</td></tr> <tr> <td>Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)</td><td>0.4495</td><td>0.7758</td></tr> <tr> <td>Krankheitsschwere (Baseline HbA_{1c}-Wert < 8 / ≥ 8 %)</td><td>0.9771</td><td>0.8626</td></tr> <tr> <td>Geographischer Region 1 (West-Europa / Rest der Welt)</td><td>0.8254</td><td>0.1814</td></tr> <tr> <td>Geographische Region 2 (OECD / nicht OECD)</td><td>0.1378</td><td>0.2098</td></tr> <tr> <td>Semaglutid-Dosis während der Studie (0,5 mg / 1,0 mg)</td><td>0.1012</td><td>0.7572</td></tr> <tr> <td>Insulintherapie zu Baseline (ja / nein)</td><td>0.6483</td><td>0.2922</td></tr> <tr> <td>Schweren Nierenfunktionsstörung mit GFR < 30 mL/min/1,73m² per MDRD zu Baseline (ja / nein)</td><td>0.4063</td><td>0.8673</td></tr> <tr> <td>CV-Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch)</td><td>0.2857</td><td>0.6969</td></tr> </tbody> </table> In der Studie SUSTAIN 6 liegen keine signifikanten Interaktionen aus Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter,		Subgruppe	Interaktions-p-Wert		Physical Component Summary (PCS)	Mental Component Summary (MCS)	Geschlecht (m / w)	0.9991	0.8067	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	0.4495	0.7758	Krankheitsschwere (Baseline HbA _{1c} -Wert < 8 / ≥ 8 %)	0.9771	0.8626	Geographischer Region 1 (West-Europa / Rest der Welt)	0.8254	0.1814	Geographische Region 2 (OECD / nicht OECD)	0.1378	0.2098	Semaglutid-Dosis während der Studie (0,5 mg / 1,0 mg)	0.1012	0.7572	Insulintherapie zu Baseline (ja / nein)	0.6483	0.2922	Schweren Nierenfunktionsstörung mit GFR < 30 mL/min/1,73m ² per MDRD zu Baseline (ja / nein)	0.4063	0.8673	CV-Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch)	0.2857	0.6969	
Subgruppe	Interaktions-p-Wert																																	
	Physical Component Summary (PCS)	Mental Component Summary (MCS)																																
Geschlecht (m / w)	0.9991	0.8067																																
Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	0.4495	0.7758																																
Krankheitsschwere (Baseline HbA _{1c} -Wert < 8 / ≥ 8 %)	0.9771	0.8626																																
Geographischer Region 1 (West-Europa / Rest der Welt)	0.8254	0.1814																																
Geographische Region 2 (OECD / nicht OECD)	0.1378	0.2098																																
Semaglutid-Dosis während der Studie (0,5 mg / 1,0 mg)	0.1012	0.7572																																
Insulintherapie zu Baseline (ja / nein)	0.6483	0.2922																																
Schweren Nierenfunktionsstörung mit GFR < 30 mL/min/1,73m ² per MDRD zu Baseline (ja / nein)	0.4063	0.8673																																
CV-Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch)	0.2857	0.6969																																

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Krankheitsschwere, Region, Semaglutid-Dosis, Insulintherapie, schwerer Nierenfunktionsstörung und CV-Erkrankung zu Baseline für die 15 % Responderschwelle des SF-36v2 PCS und MCS vor. Gesamtfazit: In der Studie PIONEER 2 liegt lediglich für die Einzeldomäne „körperliche Rollenfunktion“ ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Semaglutid vor. Dieses Ergebnis spiegelt sich nicht in den Summen-Scores wider. In der Studie SUSTAIN 6 liegen für die zwei Einzeldomänen „Allgemeiner Gesundheitszustand“ und „Mentaler Gesundheitszustand“ jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Semaglutid vor. Die Ergebnisse der Einzeldomänen spiegeln sich nicht in den Summen-Scores wider. Da die statistisch signifikanten Ergebnisse auf einer bzw. wenigen Einzeldomänen beruhen, geht Novo Nordisk nicht davon aus, dass im jeweiligen Anwendungsgebiet für den Endpunkt Lebensqualität ein Vor- bzw. Nachteil für Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Dies begründet sich darin, dass eine oder wenige Einzeldomänen alleinig nicht umfassend die Lebensqualität abbilden. Bereits im Beschluss vom 02.05.2019 zum Wirkstoff Semaglutid stellt der G-BA in den tragenden Gründen für den Endpunkt Lebensqualität nur die Summen-Scores (PCS und MCS) des SF-36 für die Studie SUSTAIN 6 dar (4).	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassend ergibt sich für Novo Nordisk kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für den Endpunkt Lebensqualität gegenüber Metformin + Empagliflozin in der Studie PIONEER 2 bzw. bei kardiovaskulären Risikopatienten gegenüber Placebo zusätzlich zur Standardtherapie in der Studie SUSTAIN 6. Davon unberührt bleiben für Novo Nordisk die Einschätzungen zum Zusatznutzen für den Wirkstoff Semaglutid hinsichtlich der weiteren Endpunkte bestehen, wie diese in den Modulen 4B und 4E sowie in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt wurde.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017 2017 [Available from: <http://iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>].
2. IQWiG. Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020.
3. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Third ed: QualityMetric Incorporated; 2011.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Semaglutid; Verfahrensnummer D-404 2019 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5724/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_TrG.pdf].

3. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie