



Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2)

Beschluss vom: 16. Mai 2019 / 4. Juli 2019
In Kraft getreten am: 16. Mai 2019 / 4. Juli 2019
BAnz AT 04.06.2019 B3 / BAnz AT 12.09.2019 B3

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Februar 2018):

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.

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 einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

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)

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

² Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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

c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre 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

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:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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

d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten der Studie SUSTAIN 6⁴ für die Patientengruppen b2), c2), d2) bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²:

Mortalität und Morbidität

Endpunkt	Intervention Semaglutid		Kontrolle Placebo		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] ^a p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität	1648	62 (3,8)	1649	60 (3,6)	1,05 [0,74; 1,50]; 0,785
Morbidität					
MACE	1648	108 (6,6)	1649	146 (8,9)	0,74 [0,58; 0,95]; 0,017
kardiovaskulärer Tod	1648	44 (2,7)	1649	46 (2,8)	0,98 [0,65; 1,48]; 0,918
nicht tödlicher Myokardinfarkt	1648	47 (2,9)	1649	64 (3,9)	0,74 [0,51; 1,08]; 0,119
nicht tödlicher Schlaganfall	1648	27 (1,6)	1649	44 (2,7)	0,61 [0,38; 0,99]; 0,044
Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich)	1648	54 (3,3)	1649	67 (4,1)	0,80 [0,56; 1,15]; 0,223
Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)	1648	30 (1,8)	1649	46 (2,8)	0,65 [0,41; 1,02]; 0,063
Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	1648	59 (3,6)	1649	54 (3,3)	1,11 [0,77; 1,61]; 0,574
					HR [95 %-KI] p-Wert ^b
TIA	1648	10 (0,6)	1649	13 (0,8)	0,77 [0,34; 1,75]; 0,532
retinale Photokoagulation ^c	1648	38 (2,3)	1649	20 (1,2)	1,91 [1,11; 3,28]; 0,019
Glaskörperblutung ^c	1648	16 (1,0)	1649	7 (0,4)	2,29 [0,94; 5,57]; 0,067
diabetesbedingte Erblindung ^c	1648	5 (0,3)	1649	1 (0,1)	5,01 [0,59; 42,88]; 0,141
Nierenversagen ^{c, d}	1648	18 (1,1)	1649	14 (0,8)	1,28 [0,64; 2,58]; 0,484

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-75) vom 30.01.2019 sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Intervention Semaglutid		Kontrolle Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a p-Wert
Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie ^c	1648	11 (0,7)	1649	12 (0,7)	0,91 [0,40; 2,07]; 0,827
Tod durch Nierenerkrankung ^c	1648	0 (0)	1649	0 (0)	n. b.

a: HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den neun möglichen Kombinationen der drei 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).

b: HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert.

c: adjudiziert durch einen Endpunktausschuss.

d: operationalisiert als andauernde Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration und Kreatinin-Clearance ≤ 45 ml/min/1,73 m² berechnet als MDRD.

GFR: glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major adverse cardiovascular Events; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIA: transitorische ischämische Attacke; vs.: versus

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Intervention Semaglutid gepoolt			Kontrolle Placebo gepoolt			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 104 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 104 MW ^b (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^b
SF-36: MCS	k. A. ^c	47,9 (11,4)	0,4 (0,2)	k. A. ^c	48,5 (11,2)	-0,1 (0,2)	0,6 [-0,1; 1,3]; 0,102
SF-36: PCS	k. A. ^c	42,7 (9,4)	1,1 (0,2)	k. A. ^c	41,8 (9,9)	0,1 (0,2)	1,1 [0,5; 1,6]; < 0,001 SMD: 0,2 [0,1; 0,2]

a: Anzahl der Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden.

b: Lineares Modell, adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn.

c: Die Anzahl der Patienten, die laut pU bei dieser Auswertung der gepoolten Dosisarme (im Rahmen der Zusatzanalysen) berücksichtigt wurden, unterscheidet sich von der, die im Studienbericht bei der Auswertung je Dosis angegeben wird. Daher ist unklar, ob tatsächlich, wie vom pU angegeben, alle Patienten in die Analyse eingingen.

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PCS: Physical Component Score; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte MD

Nebenwirkungen

Endpunkt	Intervention Semaglutid		Kontrolle Placebo		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
UE (ergänzend dargestellt)	1648	1472 (89,3)	1649	1484 (90,0)	–
SUE	1648	565 (34,3)	1649	627 (38,0)	nicht verwertbar ^b
Therapieabbruch wegen UE	1648	215 (13,0)	1649	110 (6,7)	1,96 [1,57; 2,44]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	1648	849 (51,5)	1649	584 (35,4)	1,45 [1,34; 1,58]; < 0,001
Übelkeit (PT)	1648	323 (19,6)	1649	129 (7,8)	2,51 [2,07; 3,04]; < 0,001
Erbrechen (PT)	1648	209 (12,7)	1649	77 (4,7)	2,72 [2,11; 3,50]; < 0,001
Diarrhö (PT)	1648	299 (18,1)	1649	185 (11,2)	1,62 [1,36; 1,92]; < 0,001
Reaktionen an der Injektionsstelle ^d	1648	17 (1,0)	1649	21 (1,3)	0,81 [0,43; 1,53]; 0,625
verminderter Appetit (PT)	1648	161 (9,8)	1649	28 (1,7)	5,75 [3,87; 8,54]; < 0,001
Pankreatitis ^e	1648	11 (0,7)	1649	14 (0,8)	0,79 [0,36; 1,73]; 0,689
schwere Hypoglykämien ^f	1648	16 (1,0)	1649	15 (0,9)	1,07 [0,53; 2,15]; 0,859
bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 56 mg/dl) ^g	1648	502 (30,5)	1649	470 (28,5)	1,07 [0,96; 1,19]; 0,222
bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	1648	579 (35,1)	1649	547 (33,2)	1,06 [0,96; 1,16]; 0,249 ^c

a: exakter Test von Fisher.

b: Gesamtraten aufgrund der Erfassung von Folgekomplikationen (insbesondere Herzerkrankungen) nicht verwertbar.

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

d: Es wurden die folgenden Ereignisse erfasst (kodiert nach MedDRA): „Reaktionen an der Verabreichungsstelle (HLT)“, „Reaktionen an der Anwendungs- und Instillationsstelle (HLT)“, „Reaktionen an der Infusionsstelle (HLT)“ und „Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT)“.

e: Es wurden die folgenden Ereignisse erfasst (kodiert nach MedDRA): „Akute Pankreatitis (SMQ [narrow scope])“ und „Akute und chronische Pankreatitis (HLT)“.

f: Schwere Hypoglykämien waren solche, die als SUE eingestuft wurden.

g: Diese Angaben sind ausschließlich im Modul 4E des Dossiers verfügbar und werden nicht im Studienbericht dargestellt.

HLT: High Level Term; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter

Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Ergänzend dargestellte Endpunkte

Endpunkt	Intervention Semaglutid			Kontrolle Placebo			Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI] p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 104 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 104 MW ^b (SE)	
HbA1c	k. A. ^c	8,7 (1,4)	-1,3 (0)	k. A. ^c	8,7 (1,4)	-0,4 (0)	-0,9 [-0,1; -0,8]; < 0,001
Gewicht	k. A. ^c	92,2 (20,7)	-4,2 (0,2)	k. A. ^c	91,7 (20,8)	-0,6 (0,2)	-3,7 [-4,1; -3,2]; < 0,001

a: Anzahl der Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden.

b: Lineares Modell, adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn.

c: Die Anzahl der Patienten, die laut pU bei dieser Auswertung der gepoolten Dosisarme (im Rahmen der Zusatzanalysen) berücksichtigt wurden, unterscheidet sich von der, die im Studienbericht bei der Auswertung je Dosis angegeben wird. Daher ist unklar, ob tatsächlich, wie vom pU angegeben, alle Patienten in die Analyse eingingen.

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte MD

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. 522 500 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. 670 500 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. 326 100 – 341 100 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. 450 000 – 650 000 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 Ozempic® (Wirkstoff: Semaglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. April 2019):

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

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

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

a1) Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Semaglutid	2.157,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid oder	13,03 € – 78,17 €
Glimepirid	29,67 € – 152,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Semaglutid	2.157,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid oder	13,03 € – 78,17 €
Glimepirid	29,67 € – 152,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

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

b1) Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ⁵ (außer Insulin))	
Semaglutid	2.157,70 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 € – 78,17 € 29,67 € – 152,29 €
Semaglutid + Metformin <i>oder</i>	Summe: 2.190,93 € – 2.257,40 €
Semaglutid + Glibenclamid <i>oder</i>	2.170,73 € – 2.235,87 €
Semaglutid + Glimepirid	2.187,36 € – 2.309,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Sulfonylharnstoff Glibenclamid <i>oder</i> Glimepirid	13,03 € – 78,17 € 29,67 € – 152,29 €
Empagliflozin	658,93 €

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

² Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

³ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifeste 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).

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 pro Patient
	Summe:
Metformin + Glibenclamid <i>oder</i> Metformin + Glimepirid	46,26 € – 177,88 € 62,90 € – 251,99 €
Metformin + Empagliflozin	692,17 € – 758,64 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ⁵ (außer Insulin))	
Semaglutid	2.157,70 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Glibenclamid <i>oder</i> Glimepirid	13,03 € – 78,17 € 29,67 € – 152,29 €
	Summe:
Semaglutid + Metformin <i>oder</i>	2.190,93 € – 2.257,40 €
Semaglutid + Glibenclamid <i>oder</i>	2.170,73 € – 2.235,87 €
Semaglutid + Glimepirid	2.187,36 € – 2.309,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Sulfonylharnstoff Glibenclamid <i>oder</i> Glimepirid	13,03 € – 78,17 € 29,67 € – 152,29 €
Empagliflozin	658,93 €
Liraglutid ³	1.308,84 € – 1.963,26 €
	Summe:
Metformin + Glibenclamid <i>oder</i> Metformin + Glimepirid	46,26 € – 177,88 € 62,90 € – 251,99 €
Metformin + Empagliflozin	692,17 € – 758,64 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Metformin + Liraglutid ³	1.342,08 € – 2.062,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Liraglutid ³	Einmalnadeln	61,69 €

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) Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln ⁶ (außer Insulin))	
Semaglutid	2.157,70 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Glibenclamid <i>oder</i> Glimepirid	13,03 € – 78,17 € 29,67 € – 152,29 €
Semaglutid + Metformin + Glibenclamid <i>oder</i> Semaglutid + Metformin + Glimepirid	Summe: 2.203,96 € – 2.335,57 € 2.220,6 € – 2.409,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,46 € – 764,92 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 415,70 € – 864,63 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind	

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 pro Patient
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	382,46 € – 764,92 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

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	7,12 € – 21,35 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln ⁶ (außer Insulin))	
Semaglutid	2.157,70 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Glibenclamid <i>oder</i> Glimepirid	13,03 € – 78,17 € 29,67 € – 152,29 €
Semaglutid + Metformin + Glibenclamid <i>oder</i> Semaglutid + Metformin + Glimepirid	Summe: 2.203,96 € – 2.335,57 € 2.220,6 € – 2.409,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Empagliflozin ³	658,93 €
Liraglutid ³	1.308,84 € – 1.963,26 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,46 € – 764,92 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 415,70 € – 864,63 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin ³	1.041,40 € – 1.423,86 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid ³	1.691,30 € – 2.728,19 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
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)	382,46 € – 764,92 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

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	7,12 € – 21,35 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Liraglutid ³	Einmalnadeln	61,69 €

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) Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel ⁷))	
Semaglutid	2.157,70 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,46 € – 764,92 €
ggf. Metformin	33,24 € – 99,71 €
Semaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) oder Semaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 2540,16 € – 2922,62 €
	2573,39 € – 3022,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 € – 99,71 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)</u>	382,46 € – 764,92 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin</u>	
	Summe:
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Metformin	415,70 € – 864,63 €
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	152,98 € – 458,95 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	152,98 € – 458,95 €
	Summe:
	382,46 € – 764,92 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

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	7,12 € – 21,35 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 € – 405,15 €
	Lanzetten	7,12 € – 21,35 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	540,20 € – 810,30 €
	Lanzetten	28,47 € – 42,71 €
	Einmalnadeln	246,74 € – 308,43 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel ⁷))	
Semaglutid	2.157,70 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,46 € – 764,92 €
ggf. Metformin	33,24 € – 99,71 €
Semaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) <i>oder</i> Semaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 2540,16 € – 2922,62 € 2573,39 € – 3022,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Empagliflozin ³	658,93 €
Liraglutid ³	1.308,84 € – 1.963,26 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)</u>	382,46 € – 764,92 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin <i>oder</i> Empagliflozin³ <i>oder</i> Liraglutid³</u>	Summe:
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Metformin	415,70 € – 864,63 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Empagliflozin ³	1.041,40 € – 1.423,86 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Liraglutid ³	1.691,30 € – 2.728,19 €
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	152,98 € – 458,95 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	152,98 € – 458,95 €
Gesamt:	Summe: 382,46 € – 764,92 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

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	7,12 € – 21,35 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 € – 405,15 €
	Lanzetten	7,12 € – 21,35 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	540,20 € – 810,30 €
	Lanzetten	28,47 € – 42,71 €
	Einmalnadeln	246,74 € – 308,43 €
Liraglutid ³	Einmalnadeln	61,69 €