

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Semaglutid (Ozempic[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.10.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	43

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-9: Übersicht über die direkt vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC (SUSTAIN 6)	26
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	35
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	36
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	36
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CT	Konventionelle Insulintherapie
CVOT	<i>Cardiovascular Outcome Trial</i>
DDP-4	Dipeptidylpeptidase-4
EAC	Adjudizierungskomitee (<i>Event Adjudication Committee</i>)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>Estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	Europäische Arzneimittelkommission (<i>European Medicines Agency</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	<i>Glucagone like peptide 1</i>
GLP-1R	GLP-1 Rezeptor
H'g	Hedges' g
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin A _{1c}
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
INR	<i>International Normalised Ratio</i>
KI	Konfidenzintervall
MACE	Schweres kardiovaskuläres Ereignis (<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>)
MCS	Psychische Summenskala (<i>Mental Component Summary</i>)
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCS	Körperliche Summenskala (<i>Physical Component Summary</i>)
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko (<i>Risk Ratio</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SF-36v2	<i>36-Item Short Form (Version 2)</i>
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (<i>Sodium glucose cotransporter-2</i>)
SoC	Patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß den entsprechenden Leitlinien (<i>Standard of Care</i>)
SOC (MedDRA)	Systemorganklasse nach MedDRA (<i>System Organ Class</i>)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE speziellen Interesses
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novo Nordisk Pharma GmbH
Anschrift:	Brucknerstrasse 1 D-55127 Mainz

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Katharina Thiele
Position:	Director Market Access & Public Affairs
Adresse:	Brucknerstrasse 1 D-55127 Mainz
Telefon:	Büro: + 49 6131 903 1330
Fax:	+ 49 6131 903-287
E-Mail:	kttl@novonordisk.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novo Nordisk A/S
Anschrift:	Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Semaglutid
Handelsname:	Ozempic®
ATC-Code:	A10BJ06

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Semaglutid ist ein GLP-1 (*Glucagone like peptide 1*) -Analogon mit einer Sequenzhomologie von 94 % zum humanen GLP-1. Semaglutid wirkt als GLP-1-Rezeptoragonist, der selektiv an den GLP-1-Rezeptor, das Ziel für natives GLP-1, bindet und diesen aktiviert.

GLP-1 ist ein physiologisches Hormon, das mehrere Aufgaben bei der Glukose- und Appetitregulierung sowie im kardiovaskulären System hat. Die glukose- und appetitregulierenden Wirkungen werden gezielt über GLP-1-Rezeptoren im Pankreas und im Gehirn vermittelt. GLP-1-Rezeptoren sind auch im Herz, Gefäßsystem, Immunsystem und in den Nieren exprimiert. Verglichen mit nativem GLP-1 weist Semaglutid eine verlängerte Halbwertszeit von ungefähr 1 Woche auf. Der Hauptmechanismus der Verzögerung ist die Albuminbindung, die eine verminderte renale *Clearance* und den Schutz vor metabolischem Abbau zur Folge hat. Darüber hinaus ist Semaglutid gegen den Abbau durch das Enzym DDP-4 (Dipeptidylpeptidase-4) stabilisiert. Durch seine verlängerte Halbwertszeit ist Semaglutid im Vergleich zu Exenatid (2-mal tägliche Anwendung) und Liraglutid (1-mal tägliche Anwendung) für die 1-mal wöchentliche subkutane Anwendung geeignet.

Semaglutid senkt den Blutzuckerspiegel glukoseabhängig durch Stimulation der Insulinsekretion und Senkung der Glucagonsekretion, wenn der Blutzuckerspiegel hoch ist. Der Mechanismus der Blutzuckersenkung geht auch mit einer leicht verlangsamten Entleerung des Magens in der frühen postprandialen Phase einher. Während einer Hypoglykämie verringert Semaglutid die Sekretion von Insulin, vermindert aber nicht die Glucagonsekretion. Aufgrund dieser glukoseabhängigen Wirkung zeichnet sich Semaglutid im Gegensatz zu Insulin und einigen insulinotropen Antidiabetika, wie den Sulfonylharnstoffen, durch ein geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko aus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Semaglutid reduziert das Körpergewicht und die Körperfettmasse durch eine geringere Energieaufnahme, indem der Appetit insgesamt verringert wird. Zusätzlich reduziert Semaglutid die Vorliebe für stark fetthaltige Nahrungsmittel.

Semaglutid zeigte in klinischen Studien eine positive Auswirkung auf die Plasmalipide, senkte den systolischen Blutdruck und reduzierte Entzündungen. In Tierstudien schwächte Semaglutid die Entwicklung von Atherosklerose durch Vorbeugung der Entwicklung aortischer Plaques und Reduzierung von Entzündungen in den Plaques ab.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>„Ozempic[®] wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet</p> <ul style="list-style-type: none"> - als <u>Monotherapie</u>, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist - <u>zusätzlich zu anderen Arzneimitteln</u> zur Behandlung des Diabetes mellitus. <p>Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.“</p>	<p>08.02.2018</p> <p>08.02.2018</p>	<p>A</p> <p>B, C, D, E</p>
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>oder</i> • Metformin + Empagliflozin <i>oder</i> • Metformin + Liraglutid^c <i>oder</i> • Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist
C	Dreifachtherapie mit zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin	<ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin <i>oder</i> • Humaninsulin + Empagliflozin^c <i>oder</i> • Humaninsulin + Liraglutid^c <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	Kombinationstherapie mit Insulin	<ul style="list-style-type: none"> • Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin <i>oder</i> Empagliflozin^c <i>oder</i> Liraglutid^c)
E	Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Standard of Care (SoC)^d + Placebo</i>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es wird nicht davon ausgegangen, dass es sich bei der Monotherapie mit Semaglutid um eine im deutschen Versorgungskontext relevante Therapiesituation handelt.
c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardio-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
vaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung 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/NEJMoa150470 BZW: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827). d: Patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen gemäß den entsprechenden nationalen Leitlinien, einschließlich insbesondere Empagliflozin oder Liraglutid, und/oder Humaninsulin.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die vom G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV vom 22.11.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-214) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für den Wirkstoff Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM lautet:

„In der Monotherapie

- a) *für Patienten, für die die Anwendung von Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist:*

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

In der Kombinationstherapie

- b) *für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind:*

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder

Metformin + Empagliflozin oder

Metformin + Liraglutid¹ oder

Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist.

- c) *für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind:*

Humaninsulin + Metformin oder

Humaninsulin + Empagliflozin¹ oder

Humaninsulin + Liraglutid¹ oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

- d) für Patienten, die durch Behandlung mit Insulin mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, nicht ausreichend kontrolliert sind:

*Die Optimierung des Humaninsulinregimes
(ggf. + Metformin oder Empagliflozin¹ oder Liraglutid¹)*

¹ *Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung 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/NEJMoa150470 BZW: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).“*

Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk) folgt im vorliegenden Dossier der vom G-BA festgelegten zVT für die Anwendungsgebiete A–D.

Die zVT für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist eine patienten-individuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch ihrer makrovaskulären Begleiterkrankungen gemäß den entsprechenden nationalen Leitlinien, operationalisiert als *Standard of Care* (SoC) + Placebo. Dies schließt die oben genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien der Anwendungsgebiete A–D ein. SoC wurde in bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen (Beschluss zu Empagliflozin / Empagliflozin/Metformin, (Vorgangsnummer: 2016-03-01-D-214/2016-03-01-D-215)) des G-BA für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko als geeignete Vergleichstherapie bereits anerkannt.

Novo Nordisk folgt somit bei der Festlegung der zVT bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und wählt „*Standard of Care* (+ Placebo)“ als Vergleichstherapie für Semaglutid zur Behandlung von Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko für Anwendungsgebiet E.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Monotherapie (Anwendungsgebiet A)

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Semaglutid in der Monotherapie ist mit der Zulassung durch die *European Medicines Agency* (EMA) bereits nachgewiesen. Da keine geeignete Studie für einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich von Semaglutid gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT für Patienten, für die die Anwendung von Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist, identifiziert wurde, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid in diesem Anwendungsgebiet nicht nachweisbar.

Zweifachtherapie (Anwendungsgebiet B)

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Semaglutid in der Zweifachtherapie ist mit der Zulassung durch die EMA bereits nachgewiesen. Da keine geeignete Studie für einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich von Semaglutid gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind identifiziert wurde, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid in diesem Anwendungsgebiet nicht nachweisbar.

Dreifachtherapie (Anwendungsgebiet C)

Der medizinische Nutzen von Semaglutid (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) in der Dreifachtherapie ist mit der Zulassung durch die EMA bereits nachgewiesen. Da keine geeignete Studie für einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich von Semaglutid gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind identifiziert wurde, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid in diesem Anwendungsgebiet nicht nachweisbar.

Kombinationstherapie mit Insulin (Anwendungsgebiet D)

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Semaglutid in der Kombination mit Insulin ist mit der Zulassung durch die EMA bereits nachgewiesen. Da keine geeignete Studie für einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich von Semaglutid gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT für Patienten, die durch Behandlung mit Insulin mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, nicht ausreichend kontrolliert sind identifiziert wurde, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid in diesem Anwendungsgebiet nicht nachweisbar.

Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (Anwendungsgebiet E)

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko wurde die Studie NN9535-3744 (SUSTAIN 6) identifiziert und herangezogen.

SUSTAIN 6 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Langzeitstudie zur Untersuchung der kardiovaskulären und weiteren Langzeitfolgen der Behandlung mit Semaglutid (0,5 mg oder 1,0 mg Erhaltungsdosis) von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM). Die Studie ist zwar Placebo-kontrolliert, aber die Patienten wurden alle nach dem jeweiligen lokalen *Standard of Care* (SoC) sowohl antidiabetisch als auch kardiovaskulär behandelt. So handelt es sich bei den rekrutierten Patienten ausschließlich um Personen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulärem Risiko, bewertet anhand von vordefinierten kardiovaskulären Risikofaktoren. Der Schwere der Erkrankung angemessen, durfte die Begleittherapie nach Ermessen des behandelnden Prüfarztes jederzeit angepasst werden, um individuelle kardiovaskuläre und antidiabetische Zielwerte zu erreichen und zu halten.

Die Patienten wurden nach klinisch/subklinischem Beweis der kardiovaskulären Erkrankung, nach Insulin-Behandlung zu Baseline und nach schwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) stratifiziert randomisiert. Die Behandlungsphase der Studie war für mindestens 104 Wochen bzw. bis zum Erreichen von mindestens 122 MACE-Ereignissen (*Major Adverse Cardiovascular Event*, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall oder nicht tödlicher Myokardinfarkt) geplant. Da diese Ereignisse bereits vor Ablauf der Mindeststudienlänge erreicht waren, wurden alle Patienten für 104 Wochen behandelt. Daran schloss sich eine 5-wöchige *Follow-up*-Phase an. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis. Dieser und weitere kardiovaskuläre und mikrovaskuläre Endpunkte wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee adjudiziert. Die *a priori* geplante Primäranalyse verglich beide zugelassenen Dosisarme Semaglutid gepoolt mit denen von Placebo (ebenfalls gepoolt).

Medizinischer Nutzen

Der medizinische Nutzen von Semaglutid für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko bzw. manifester kardiovaskulärer Erkrankung ist mit der Zulassung durch die EMA bereits nachgewiesen.

Medizinischer Zusatznutzen

Die im folgenden dargestellten Effektschätzer wurden post-hoc gemäß den Anforderungen des G-BA berechnet. Alle durchgeführten post-hoc-Analysen sind im Gegensatz zu den im Studienbericht dargestellten, präspezifizierten Analysen nicht adjustiert; Details der Methodik sind Modul 4 zu entnehmen. Die Ergebnisse der vorliegenden post-hoc-Analysen können daher leicht von den im Studienbericht berichteten Ergebnissen abweichen.

Mortalität

Gesamtmortalität

Im Zeitraum von der Randomisierung bis Woche 104 sind 62 Patienten (3,76 %) unter Behandlung mit Semaglutid + SoC und 60 Patienten (3,64 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC verstorben. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

HR [95 % KI]; p-Wert: 1,031 [0,723; 1,470]; 0,8671

Kardiovaskulärer Tod

Im Zeitraum von der Randomisierung bis Woche 104 sind 44 Patienten (2,67 %) unter Behandlung mit Semaglutid + SoC und 46 Patienten (2,79 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC aufgrund kardiovaskulärer Ursachen verstorben (einschließlich Tod unbestimmter Ursache). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,8258$).

HR [95 % KI]; p-Wert: 0,955 [0,631; 1,443]; 0,8258

Morbidität

MACE

Im Zeitraum von der Randomisierung bis Woche 104 trat bei 108 Patienten (6,55 %) unter Behandlung mit Semaglutid + SoC mindestens ein MACE-Ereignis auf, wohingegen dies bei 146 Patienten (8,85 %) unter Placebo + SoC der Fall war. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid. So wurde mittels Behandlung mit Semaglutid + SoC das Risiko, ein MACE-Ereignis zu erleiden, im Vergleich zu Placebo + SoC um 27 % reduziert.

HR [95 % KI]; p-Wert: 0,729 [0,569; 0,935]; **0,0129**

Nicht tödlicher Schlaganfall

Im Zeitraum von der Randomisierung bis Woche 104 trat bei 27 Patienten (1,64 %) unter Behandlung mit Semaglutid + SoC und bei 44 Patienten (2,67 %) unter Placebo + SoC mindestens ein nicht tödlicher Schlaganfall auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid + SoC. So war das Risiko einen nicht tödlichen Schlaganfall unter Behandlung mit Semaglutid + SoC zu erleiden um 40 % geringer als unter Placebo + SoC.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

HR [95 % KI]; p-Wert: 0,608 [0,377; 0,982]; **0,0421**

Nicht tödlicher Myokardinfarkt

Im Zeitraum von der Randomisierung bis Woche 104 trat bei 47 Patienten (2,85 %) unter Behandlung mit Semaglutid + SoC und bei 64 Patienten (3,88 %) unter Placebo + SoC mindestens ein nicht tödlicher Myokardinfarkt auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

HR [95 % KI]; p-Wert: 0,729 [0,501; 1,063]; 0,1004

Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris

Im Zeitraum von der Randomisierung bis Woche 104 trat bei 22 Patienten (1,33 %) unter Behandlung mit Semaglutid + SoC und bei 27 Patienten (1,64 %) unter Placebo + SoC mindestens eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

HR [95 % KI]; p-Wert: 0,813 [0,463; 1,427]; 0,4699

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Im Zeitraum von der Randomisierung bis Woche 104 trat bei 59 Patienten (3,58 %) unter Behandlung mit Semaglutid + SoC und bei 54 Patienten (3,27 %) unter Placebo + SoC mindestens eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

HR [95 % KI]; p-Wert: 1,094 [0,756; 1,583]; 0,6329

Koronare Revaskularisierung

Im Zeitraum von der Randomisierung bis Woche 104 wurde bei 70 Patienten (4,25 %) unter Semaglutid-Behandlung + SoC und bei 103 Patienten (6,25 %) unter Placebo + SoC mindestens eine koronare Revaskularisierung vorgenommen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid. So war das Risiko für eine koronare Revaskularisierung unter Semaglutid + SoC um 33 % geringer als unter Placebo + SoC.

HR [95 % KI]; p-Wert: 0,678 [0,500; 0,919]; **0,0122**

Transiente ischämische Attacke

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 trat bei 10 Patienten (0,61 %) unter Behandlung mit Semaglutid + SoC und bei 13 Patienten (0,79 %) mit Placebo + SoC mindestens eine transiente ischämische Attacke auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

HR [95 % KI]; p-Wert: 0,769 [0,337; 1,753]; 0,5320

Zusammenfassung der Aussagen im DossierNeue oder sich verschlechternde Nephropathie

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 trat bei 62 Patienten (3,76 %) unter Behandlung mit Semaglutid + SoC im Vergleich zu 100 Patienten (6,06 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC mindestens eine neue oder sich verschlechternde Nephropathie auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid + SoC. So war das Risiko, eine neue oder sich verschlechternde Nephropathie zu erleiden, unter Behandlung mit Semaglutid + SoC um 40 % geringer als unter Behandlung mit Placebo + SoC.

HR [95 % KI]; p-Wert: 0,609 [0,444; 0,837]; **0,0022**

Die ergänzende Analyse der einzelnen Zielereignisse des kombinierten Endpunktes „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ (definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: neu auftretende, persistente Makroalbuminurie oder andauernde Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und Kreatinin-Clearance oder kontinuierliche Nierenersatztherapie (ohne akute reversible Ursache) oder Tod durch akutes Nierenversagen) ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Semaglutid + SoC für das Auftreten einer Makroalbuminurie (HR [95 % KI]; p-Wert: 0,54 [0,37 0,77]; **0,0008**). Für die Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und für die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Kein Patient verstarb während der Studie an akutem Nierenversagen.

Komplikationen bei diabetischer Retinopathie

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 trat bei 50 Patienten (3,03 %) unter Behandlung mit Semaglutid + SoC und 29 Patienten (1,76 %) mit Placebo + SoC mindestens eine Komplikation bei diabetischer Retinopathie auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zuungunsten von Semaglutid.

HR [95 % KI]; p-Wert: 1,733 [1,097; 2,739]; **0,0184**

Die Analyse der einzelnen Zielereignisse des kombinierten Endpunktes „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ (definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation oder Glaskörperblutung oder Behandlung mit intravitrealen Agenzien oder Diabetes-bedingte Erblindung) ergab für alle Zielereignisse ein Ungleichgewicht zuungunsten von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC. Die Anzahl der EAC-bestätigten Zielereignisse waren jedoch sehr gering, was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte.

Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104

Die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Woche 104 betrug bei den Patienten, die mit Semaglutid + SoC behandelt wurden -1,26 %-Punkte und bei den Patienten mit Placebo + SoC -0,39 %-Punkte. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid und gemessen an der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g klinisch relevant.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MD [95 % KI]; p-Wert: -0,87 [-1,0; -0,8]; < **0,0001**

H'g [95 % KI]; -0,58 [-0,7; **-0,5**]

Änderung des Körpergewichts bis Woche 104

Die mittlere Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 104 betrug bei Patienten mit Semaglutid + SoC-Behandlung -4,23 kg und bei Patienten mit SoC + Placebo -0,57 kg. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid. Gemessen an der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass das Ausmaß des Effektes in einem irrelevanten Bereich liegt. Daher wird das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

MD [95 % KI]; p-Wert: -3,66 [-4,1; -3,2]; < **0,0001**

H'g [95 % KI]; -0,16 [-0,2; -0,1]

Schilddrüsenerkrankung

Die Ereignisrate an Schilddrüsenerkrankungen war sowohl bei Patienten unter Behandlung mit Semaglutid + SoC als auch bei Patienten, die mit Placebo + SoC behandelt wurden, sehr gering. Es war weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen zu verzeichnen.

RR [95 % KI]; p-Wert: 0,67 [0,11; 3,99]; 1,0000

Pankreatitis

Die Häufigkeit einer Pankreatitis war mit 9 Ereignissen bei Patienten unter Behandlung mit Semaglutid + SoC bzw. 12 Ereignissen bei Patienten unter Placebo + SoC sehr gering. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

RR [95 % KI]; p-Wert: 0,75 [0,32; 1,78]; 0,6626

Gesundheitsbezogene LebensqualitätSF-36v2-PCS

Die mittlere Änderung der körperlichen Summenskala des SF-36v2 (SF-36v2-PCS) von Baseline bis Woche 104 betrug bei den Patienten unter Semaglutid + SoC-Behandlung 1,13 Punkte, wohingegen diese bei den Patienten unter Placebo + SoC nur 0,08 Punkte betrug. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid. Gemessen an der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass das Ausmaß des Effektes in einem irrelevanten Bereich liegt. Daher wird das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

MD [95 % KI]; p-Wert: 1,05 [0,5; 1,6]; **0,0002**

H'g [95 % KI]; 0,17 [0,1; 0,2]

Zusammenfassung der Aussagen im DossierSF-36v2-MCS

Die mittlere Änderung der psychischen Summenskala des SF-36v2 (SF-36v2-MCS) von Baseline bis Woche 104 betrug bei den Patienten mit Semaglutid + SoC-Behandlung 0,43 Punkte und bei den Patienten mit Placebo + SoC -0,14 Punkte. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

MD [95 % KI]; p-Wert: 0,57 [-0,1; 1,3]; 0,1023

*Sicherheit*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 trat bei 565 Patienten (34,28 %) unter Behandlung mit Semaglutid + SoC und bei 627 Patienten (38,02 %) unter SoC + Placebo mindestens ein SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid. So war das Risiko, ein SUE zu erleiden, unter Semaglutid + SoC um ca. 10 % geringer als unter Placebo + SoC.

RR [95 % KI]; p-Wert: 0,90 [0,82; 0,99]; **0,0270**

Eine Aufschlüsselung der Systemorganklassen (SOC) nach MedDRA ergab, dass die häufigsten SUE in den beiden Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und SoC + Placebo die folgenden waren: Herzerkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, chirurgische und medizinische Eingriffe sowie Erkrankungen des Nervensystems.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 trat bei 1.472 Patienten (89,32 %) mit Semaglutid-Behandlung + SoC und 1.484 Patienten (89,99 %) mit SoC + Placebo mindestens ein UE auf. Es war somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen zu verzeichnen.

RR [95 % KI]; p-Wert: 0,99 [0,97; 1,02]; 0,5299

Eine Aufschlüsselung der UE nach SOC und *Preferred Term* (PT) nach MedDRA ergab, dass Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts unter der Behandlung mit Semaglutid + SoC häufiger auftraten, als unter Placebo + SoC. So waren bei Patienten, die mit Semaglutid behandelt wurden, gastrointestinale Ereignisse die häufigsten UE auf SOC-Ebene. Auf PT-Ebene waren die häufigsten gastrointestinalen Ereignisse Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen. In beiden Behandlungsgruppen wurde der Großteil der gastrointestinalen UE als mild bis moderat eingestuft und war von kurzer Dauer. Für weitere häufige UE zeigt sich auf SOC-Ebene kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierTherapieabbruch aufgrund von UE

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 brachen 215 Patienten (13,05 %) mit Semaglutid + SoC-Behandlung und 110 Patienten (6,67 %) mit Placebo + SoC die Therapie aufgrund von UE vorzeitig ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zuungunsten von Semaglutid + SoC.

RR [95 % KI]; p-Wert: 1,96 [1,57; 2,44]; < **0,0001**

Eine Aufschlüsselung nach SOC ergab, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hauptsächlich auf vorzeitigem Therapieabbrüchen aufgrund gastrointestinaler UE beruhte. Für weitere unerwünschte Ereignisse, die zum vorzeitigen Therapieabbruch führten, zeigte sich auf SOC-Ebene kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI)Schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet)

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 trat bei 16 Patienten (0,97 %) unter Behandlung mit Semaglutid + SoC und bei 15 Patienten (0,91 %) unter Placebo + SoC mindestens eine schwere Hypoglykämie auf. Es war somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen zu verzeichnen.

RR [95 % KI]; p-Wert: 1,07 [0,53; 2,15]; 0,8594

Nicht schwere symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 trat bei 502 Patienten (30,46 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 470 Patienten (28,50 %) unter Placebo + SoC mindestens eine nicht schwere symptomatische Hypoglykämie auf. Es war somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen zu verzeichnen.

RR [95 % KI]; p-Wert: 1,07 [0,96; 1,19]; 0,2218

Herzinsuffizienz

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 trat bei 26 Patienten (1,58 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 18 Patienten (1,09 %) unter Placebo + SoC eine Herzinsuffizienz auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

RR [95 % KI]; p-Wert: 1,45 [0,80; 2,63]; 0,2295

Koronare Arterienerkrankung

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 trat bei 23 Patienten (1,40 %) unter Semaglutid-Behandlung + SoC und bei 17 Patienten (1,03 %) unter Placebo + SoC eine koronare Arterienerkrankung auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

RR [95 % KI]; p-Wert: 1,35 [0,73; 2,52]; 0,3459

Koronararterienbypass

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 wurde bei 13 Patienten (0,79 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 24 Patienten (1,46 %) unter Placebo + SoC ein Koronararterienbypass vorgenommen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

RR [95 % KI]; p-Wert: 0,54 [0,28; 1,06]; 0,0970

Periphere Revaskularisierung

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 wurde bei 6 Patienten (0,36 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 17 Patienten (1,03 %) unter Placebo + SoC eine periphere Revaskularisierung vorgenommen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid. So war das Risiko für eine periphere Revaskularisierung unter Semaglutid um 65 % geringer als unter SoC + Placebo.

RR [95 % KI]; p-Wert: 0,35 [0,14; 0,89]; **0,0341**

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 trat bei 849 Patienten (51,52 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 584 Patienten (35,42 %) unter SoC + Placebo mindestens ein unerwünschtes gastrointestinales Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zuungunsten von Semaglutid.

RR [95 % KI]; p-Wert: 1,45 [1,34; 1,58]; < **0,0001**

Reaktionen an der Injektionsstelle

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 trat bei 17 Patienten (1,03 %) mit Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 21 Patienten (1,27 %) mit Placebo + SoC mindestens eine Reaktion an der Injektionsstelle auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

RR [95 % KI]; p-Wert: 0,81 [0,43; 1,53]; 0,6251

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Effektmodifikation in Subgruppen

Die Anzahl der beobachteten Effektmodifikationen liegt deutlich unterhalb des Bereiches der zufallsbedingt zu erwartenden Ergebnissen. Auch sind keine auffälligen Häufungen über die Endpunkte oder Subgruppen hinweg zu beobachten. Auf Grund dessen wird insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie ^c	nein
B	Zweifachtherapie	nein
C	Dreifachtherapie	nein
D	Kombinationstherapie mit Insulin	nein
E	Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Es wird nicht davon ausgegangen, dass es sich bei der Monotherapie mit Semaglutid um eine im deutschen Versorgungskontext relevante Therapiesituation handelt.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Eine Übersicht des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid + SoC gegenüber SoC + Placebo in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die zugrunde liegenden Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 sind in Tabelle 1-9 dargestellt.

Die Ergebnisse der diesem Dossier zugrunde liegenden Studie SUSTAIN 6 belegen die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid zur Behandlung des T2DM. Aufgrund der Studiendauer von 104 Wochen randomisierter Behandlungsphase, der Größe der Studienpopulation von insgesamt 3.297 Patienten und des hohen kardiovaskulären Risikos der eingeschlossenen Patienten sind die Ergebnisse dieser Studie von außerordentlicher Relevanz für die Bewertung von Semaglutid und weisen eine hohe Ergebnis-sicherheit auf.

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC.

Dieser Zusatznutzen basiert vorwiegend auf einer kardiovaskulären Risikoreduktion (primärer Endpunkt MACE), speziell der signifikanten Vermeidung nicht tödlicher Schlaganfälle durch Semaglutid. Ferner mussten signifikant weniger koronare und periphere Revaskularisierungen unter Semaglutid + SoC durchgeführt werden. Positive Tendenzen in weiteren kardiovaskulären Endpunkten wie „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „transiente ischämische Attacke“ unterstützen diese Einschätzung. Für den kombinierten Endpunkt „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ liegt zudem eine unter der Therapie mit Semaglutid statistisch signifikante Risikoreduktion vor.

In der Studie SUSTAIN 6 wurde ein erhöhtes Risiko für „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ unter der Therapie mit Semaglutid + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC beobachtet. Es ist bekannt, dass eine schnelle und intensive Verbesserung der glykämischen Kontrolle, insbesondere bei Patienten mit langer Dauer der Diabetes Erkrankung, hohem Ausgangs HbA_{1c} und mit vorbestehenden Komplikationen diabetischer Retinopathien und unter Insulinbehandlung, zu einer vorübergehenden Verschlechterung bestehender diabetischer Retinopathien führen kann Während für alle einzelnen Zielergebnisse des Endpunkts (Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation oder Glaskörperblutung oder Behandlung mit intravitrealen Agenzien oder Diabetes-bedingte Erblindung) ein Ungleichgewicht zuungunsten von Semaglutid beobachtet wurde, wird der statistisch signifikante Behandlungsunterschied vorwiegend durch Einzelzielereignis „Notwendigkeit einer Photokoagulation“ getrieben. Bei der Beurteilung des Schadenspotenzials von Semaglutid ist hierbei außerdem zu beachten, dass das absolute Risiko, eine Komplikation diabetischer Retinopathie zu erleiden, gering war.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die überwiegende Mehrheit der Patienten, die während der Studie SUSTAIN 6 eine Komplikation bei diabetischer Retinopathie erlitten, wies zudem bereits zu Baseline eine Komplikation diabetischer Retinopathie auf. Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 sind außerdem konsistent mit der bekannten, als „*early worsening*“ bezeichneten vorübergehenden Verschlechterung bestehender diabetischer Retinopathien, die mit einer intensiven Verbesserung der glykämischen Kontrolle assoziiert ist. In mehreren Langzeitstudien wurde dabei gezeigt, dass eine enge glykämische Kontrolle längerfristig mit einer substantiellen Risikoreduktion bezüglich der Entwicklung und/oder der Progression einer diabetischen Retinopathie einhergeht; dies könnte somit auch hier zutreffen. Wie für andere glukosesenkende Arzneimittel einschließlich Insulin bereits gezeigt wurde, kann das Risiko für die Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie durch engmaschige Routineuntersuchungen der Augen, insbesondere bei Patienten mit bestehender Retinopathie, und, falls notwendig, durch eine Behandlung gemäß klinischer Leitlinien gemindert werden.

Bezogen auf die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse zeigt Semaglutid + SoC ein mit Placebo + SoC vergleichbares Sicherheitsprofil. Die kardiovaskuläre Risikoreduktion spiegelt sich auch in einer statistisch signifikanten Reduktion der SUE durch Semaglutid + SoC wider, wobei letztere nicht ausschließlich auf kardiovaskuläre Endpunkte zurückzuführen ist. Die für die Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen resultieren in einer erhöhten Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UE mit Semaglutid-Behandlung. Eine Verschlechterung der Lebensqualität der mit Semaglutid + SoC behandelten Patienten wurde jedoch nicht festgestellt; die gemessene Lebensqualität verbesserte sich sogar signifikant, wobei das Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

In der Gesamtbewertung der einzelnen Endpunktkategorien ist eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT festzustellen. Entsprechend der AM-NutzenV § 5, Absatz 7 ist für Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko damit von einem **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** auszugehen.

Tabelle 1-9: Übersicht über die direkt vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC (SUSTAIN 6)

Nutzendimension Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß ¹ [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Mortalität			
Gesamtmortalität ²	HR: 1,031 [0,723; 1,470] p = 0,8671	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Kardiovaskuläre Mortalität ²	HR: 0,955 [0,631; 1,443] p = 0,8258	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Morbidität			
Kardiovaskuläre Morbidität			
MACE ²	HR: 0,729 [0,569; 0,935] p = 0,0129	beträchtlich	Beleg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Nutzendimension</i> Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß ¹ [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Nicht tödlicher Schlaganfall ²	HR: 0,608 [0,377; 0,982] p = 0,0421	beträchtlich	Beleg
Nicht tödlicher Myokardinfarkt ²	HR: 0,729 [0,501; 1,063] p = 0,1004	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris ²	HR: 0,813 [0,463; 1,427] p = 0,4699	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ²	HR: 1,094 [0,756; 1,583] p = 0,6329	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Koronare Revaskularisierung ²	HR: 0,678 [0,500; 0,919] p = 0,0122	beträchtlich	Beleg
Transiente ischämische Attacke ²	HR: 0,769 [0,337; 1,753] p = 0,5320	Zusatznutzen nicht belegt	-
<i>Mikrovaskuläre Morbidität</i>			
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie ²	HR: 0,609 [0,444; 0,837] p = 0,0022	beträchtlich	Beleg
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie ²	HR: 1,733 [1,097; 2,739] p = 0,0184	Schadenspotenzial	Beleg
<i>Weitere diabetesspezifische Morbiditätsendpunkte</i>			
Änderung des HbA _{1c} bis Woche 104	MD: -0,87 [-1,0; -0,8] p < 0,0001 H ³ g: -0,58 [-0,7; -0,5]	gering	Beleg
Änderung des Körpergewichts bis Woche 104	MD: -3,66; [-4,1; -3,2]; p < 0,0001 H ³ g: -0,16 [-0,2; -0,1]	nicht quantifizierbar	Beleg
Schilddrüsenerkrankung ²	RR: 0,67 [0,11; 3,99] OR: 0,667 [0,111; 3,995] RD: -0,06 [-0,33; 0,21] p = 1,0000 ³	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Pankreatitis ²	RR: 0,75 [0,32; 1,78] OR: 0,749 [0,315; 1,783] RD: -0,18 [-0,72; 0,36] p = 0,6626 ³	Zusatznutzen nicht belegt.	-
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>			
<i>SF-36v2</i>			
PCS	MD: 1,05 [0,5; 1,6] p = 0,0002 H ³ g: 0,17 [0,1; 0,2]	nicht quantifizierbar	Beleg
MCS	MD: 0,57 [-0,1; 1,3] p = 0,1023	Zusatznutzen nicht belegt.	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Nutzendimension</i> Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß ¹ [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Sicherheit			
Gesamtraten			
Anzahl Patienten mit \geq SUE	RR: 0,90 [0,82; 0,99] OR: 0,850 [0,738; 0,980] RD: -3,74 [-7,02; -0,46] p = 0,0270 ³	beträchtlich	Beleg
Anzahl Patienten mit \geq UE	RR: 0,99 [0,97; 1,02] OR: 0,930 [0,743; 1,164] RD: -0,67 [-2,75; 1,41] p = 0,5299 ³	Zusatznutzen / Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	RR: 1,96 [1,57; 2,44] OR: 2,099 [1,650; 2,671] RD: 6,38 [4,35; 8,40] p < 0,0001 ³	Schadenspotenzial	Beleg
UE speziellen Interesses (UESI)			
Hypoglykämien			
Schwere Hypoglykämie	RR: 1,07 [0,53; 2,15] OR: 1,068 [0,526; 2,167] RD: 0,06 [-0,60; 0,72] p = 0,8594 ³	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Nicht schwere symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)	RR: 1,07 [0,96; 1,19] OR: 1,099 [0,946; 1,276] RD: 1,96 [-1,15; 5,07] p = 0,2218 ³	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Kardiovaskuläre UESI			
Herzinsuffizienz	RR: 1,45 [0,80; 2,63] OR: 1,452 [0,793; 2,660] RD: 0,49 [-0,30; 1,27] p = 0,2295 ²	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Koronare Arterienerkrankung	RR: 1,35 [0,73; 2,52] OR: 1,359 [0,723; 2,553] RD: 0,36 [-0,38; 1,11] p = 0,3459 ³	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Koronararterienbypass	RR: 0,54 [0,28; 1,06] OR: 0,538 [0,273; 1,061] RD: -0,67 [-1,39; 0,05] p = 0,0970 ³	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Nutzendimension</i> Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß ¹ [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Periphere Revaskularisierung	RR: 0,35 [0,14; 0,89] OR: 0,351 [0,138; 0,892] RD: -0,67 [-1,23; -0,10] p = 0,0341 ³	beträchtlich	Beleg
<i>Gastrointestinale UESI</i>			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 1,45 [1,34; 1,58] OR: 1,938 [1,685; 2,228] RD: 16,10 [12,76; 19,44] p < 0,0001 ³	Schadenspotenzial	Beleg
Verminderter Appetit	RR: 5,75 [3,87; 8,54] OR: 6,268 [4,171; 9,421] RD: 8,07 [6,51; 9,63] p < 0,0001	Schadenspotenzial	Beleg
<i>Weitere UESI</i>			
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 0,81 [0,43; 1,53] OR: 0,808 [0,425; 1,537] RD: -0,24 [-0,97; 0,49] p = 0,6251 ³	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
<p>1: Die dargestellten Effektschätzer wurden post-hoc nach den Anforderungen des G-BA berechnet. Alle durchgeführten post-hoc Analysen waren im Gegensatz zu den im Studienbericht dargestellten präspezifizierten Analysen unadjustiert. Die Ergebnisse der vorliegenden post-hoc Analysen können daher leicht von den Ergebnissen im Studienbericht abweichen.</p> <p>2: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein externes Komitee (<i>Event Adjudication Committee</i>, EAC). Es werden nur durch das EAC bestätigte Ereignisse dargestellt.</p> <p>3: Der p-Wert wurde mittels Fishers exaktem Test berechnet und bezieht sich auf RR, OR und RD.</p>			

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Semaglutid bei der Verbesserung der Blutzuckereinstellung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) dargestellt. Semaglutid (Ozempic®) ist sowohl in der Mono- als auch als *Add-on* Therapie zugelassen.

Ozempic® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten T2DM 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.

Die Anwendungsgebiete A–E, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, umfassen die folgenden in der Zulassung von Semaglutid (Ozempic®) enthaltenen Populationen:

Monotherapie (Anwendungsgebiet A)

Semaglutid (Ozempic®) wird in der Monotherapie zur Behandlung des unzureichend kontrollierten T2DM angewendet bei:

- Erwachsenen Patienten, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität, ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel benötigen und für die die Anwendung von Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Zweifachtherapie (Anwendungsgebiet B)**

Semaglutid (Ozempic[®]) wird in der Zweifachtherapie (außer mit Insulin) zur Behandlung des T2DM angewendet bei:

- Erwachsenen Patienten, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle durch ein blutzuckersenkendes Arzneimittel (außer Insulin), zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität, ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel benötigen.

Dreifachtherapie (Anwendungsgebiet C)

Semaglutid (Ozempic[®]) wird in der Dreifachtherapie (außer mit Insulin) zur Behandlung des T2DM angewendet bei:

- Erwachsenen Patienten, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle durch zwei blutzuckersenkende Arzneimittel (außer Insulin), zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität, ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel benötigen.

Kombinationstherapie mit Insulin (Anwendungsgebiet D)

Semaglutid (Ozempic[®]) wird in der Kombination mit Insulin zur Behandlung des T2DM angewendet bei:

- Erwachsenen Patienten, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle durch Insulin (mit oder ohne weitere blutzuckersenkende Arzneimittel), zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität, ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel benötigen.

Semaglutid zur Behandlung des Typ 2 Diabetes bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (Anwendungsgebiet E)

Semaglutid (Ozempic[®]) wird bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko angewendet zur Behandlung des T2DM bei:

- Erwachsenen Patienten, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle durch ein oder mehrere blutzuckersenkende Arzneimittel, einschließlich Insulin, zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität, ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel benötigen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Im Anwendungsgebiet T2DM besteht nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen Antidiabetika zur

- kardiovaskulären Risikoreduktion,
- Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion,
- Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse,
- Vermeidung von Hypoglykämien bei adäquater glykämischer Kontrolle und
- Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten.

Patienten mit T2DM haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Spezielle Anforderungen an neue Antidiabetika betreffen daher zum einen die kardiovaskuläre Sicherheit, also die Vermeidung kardiovaskulärer Nebenwirkungen. Zum anderen besteht ein therapeutischer Bedarf an neuen Antidiabetika, die das Risiko für kardiovaskuläre Langzeitkomplikationen des T2DM wirksam senken und damit die Langzeitprognose der Patienten verbessern.

In allen bisher abgeschlossenen kardiovaskulären Langzeitstudien (*cardiovascular outcome trials*, CVOTs) konnte die kardiovaskuläre Sicherheit der untersuchten Antidiabetika gezeigt werden. Eine statistisch signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion wurde jedoch nur für die SGLT-2 (*sodium glucose cotransporter-2*) Inhibitoren Empagliflozin und Canagliflozin (nur in einer Meta-Analyse) sowie den GLP-1 Rezeptor-Agonisten Liraglutid demonstriert. Wie in Modul 4E dargestellt ist, steht nun mit Semaglutid ein GLP-1 Rezeptor-Agonist zur Verfügung, der in der CVOT SUSTAIN 6 das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit T2DM reduzierte und damit dem bestehenden therapeutischen Bedarf gerecht wird. Im Gegensatz zu den oben genannten Wirkstoffen lagen die Ergebnisse zur kardiovaskulären Sicherheit und Wirksamkeit für Semaglutid sogar bereits zur Zulassung vor und können somit bei der erstmaligen Bewertung des Wirkstoffs berücksichtigt werden.

Ein weiteres wichtiges Ziel der T2DM-Therapie ist die Reduktion mikrovaskulärer Folgeerkrankungen. Nephropathien, die zu den häufigsten und schwerwiegendsten mikrovaskulären Komplikationen gehören, führen im fortgeschrittenen Stadium ohne Nierenersatztherapie zum Tod. In der Studie SUSTAIN 6 wurde für Semaglutid eine statistisch signifikante Risikoreduktion für den Endpunkt „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ gezeigt. Für T2DM-Patienten mit bestehender Nierenfunktionsstörung sind die antidiabetischen Behandlungsoptionen eingeschränkt; insbesondere da die Anwendung von SGLT-2 Inhibitoren nicht möglich ist, da deren Wirkmechanismus von der Nierenfunktion abhängt. Im Gegensatz dazu ist Semaglutid auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geeignet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend wird Semaglutid dem therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet T2DM gerecht, indem es das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und neuer oder sich verschlechternder Nephropathien senkt, eine adäquate glykämische Kontrolle ermöglicht, ohne dabei das Risiko für Hypoglykämien zu erhöhen sowie eine bei übergewichtigen Patienten angestrebte Gewichtsreduktion begünstigen könnte und dabei auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geeignet ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie ^b	522.500
B	Zweifachtherapie ^c	348.660
C	Dreifachtherapie ^c	32.500
D	Kombinationstherapie mit Insulin ^c	234.000 – 338.000
E	Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko ^d	567.840 – 663.840

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es wird nicht davon ausgegangen, dass es sich bei der Monotherapie mit Semaglutid um eine im deutschen Versorgungskontext relevante Therapiesituation handelt.

c: In den Modulen 3 B-D werden ausschließlich T2DM-Patienten ohne hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse betrachtet. Angaben zu Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko finden sich in Modul 3/4 E. Die gesamte Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet B entspricht gemäß Dulaglutid-Beschluss 670.500 Patienten. Diese Anzahl der Patienten setzt sich aus Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko mit 52 % (gerundet), bzw. 348.660 Patienten und aus Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit 48 % (gerundet), bzw. 321.840 Patienten zusammen. Die gesamte Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet C entspricht gemäß Dulaglutid-Beschluss 62.500 Patienten. Diese Anzahl der Patienten setzt sich aus Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko mit 52 % (gerundet), bzw. 32.500 Patienten und aus Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit 48 % (gerundet), bzw. 30.000 Patienten zusammen. Die gesamte Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet D entspricht gemäß Dulaglutid-Beschluss 450.000 – 650.000 Patienten. Diese Anzahl der Patienten setzt sich aus Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko mit 52 % (gerundet), bzw. 234.000 – 338.000 Patienten und aus Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit 48 % (gerundet), bzw. 216.000 – 312.000 Patienten zusammen.

d: Die Zielpopulation für das Anwendungsgebiet E ergibt sich aus der Summe der Anteile der Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko in den Anwendungsgebieten B (Zweifachtherapie: 348.660 Patienten), C (Dreifachtherapie: 30.000 Patienten) und D (Kombinationstherapie mit Insulin: 216.000 – 312.000 Patienten).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie ^b	Gesamte Zielpopulation	Zusatznutzen nicht belegt	522.500
B	Zweifachtherapie ^c	Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko	Zusatznutzen nicht belegt	348.660
C	Dreifachtherapie ^c	Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko	Zusatznutzen nicht belegt	32.500
D	Kombinationstherapie mit Insulin ^c	Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko	Zusatznutzen nicht belegt	234.000 – 338.000
E	Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ^d	Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko	Beträchtlich ^d (Wahrscheinlichkeit: Beleg)	567.840 – 663.840

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es wird nicht davon ausgegangen, dass es sich bei der Monotherapie mit Semaglutid um eine im deutschen Versorgungskontext relevante Therapiesituation handelt.

c: In den Modulen 3B-D werden ausschließlich T2DM-Patienten ohne hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse betrachtet. Angaben zu Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko finden sich in Modul 3E. Die gesamte Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet B entspricht gemäß Dulaglutid-Beschluss 670.500 Patienten. Diese Anzahl der Patienten setzt sich aus Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko mit 52 % (gerundet), bzw. 348.660 Patienten und aus Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit 48 % (gerundet), bzw. 321.840 Patienten zusammen. Die gesamte Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet C entspricht gemäß Dulaglutid-Beschluss 62.500 Patienten. Diese Anzahl der Patienten setzt sich aus Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko mit 52 % (gerundet), bzw. 32.500 Patienten und aus Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit 48 % (gerundet), bzw. 30.000 Patienten zusammen. Die gesamte Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet D entspricht gemäß Dulaglutid-Beschluss 450.000 – 650.000 Patienten. Diese Anzahl der Patienten setzt sich aus Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko mit 52 % (gerundet), bzw. 234.000 – 338.000 Patienten und aus Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit 48 % (gerundet), bzw. 216.000 – 312.000 Patienten zusammen.

d: Die Zielpopulation für das Anwendungsgebiet E ergibt sich aus der Summe der Anteile der Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko in den Anwendungsgebieten B (Zweifachtherapie: 321.840 Patienten), C (Dreifachtherapie: 30.000 Patienten) und D (Kombinationstherapie mit Insulin: 216.000 – 312.000 Patienten).

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Monotherapie ^b	2.157,70 €	1.127.398.250 €
B	Zweifachtherapie ^c	2.171,04 € – 2.321,46 €	756.954.806 € – 809.400.244 €
C	Dreifachtherapie ^c	2.205,53 € – 2.424,94 €	71.679.725 € – 78.810.550 €
D	Kombinationstherapie mit Insulin ^c	3.119,88 € – 3.223,36 €	730.051.920 € 1.089.495.680 €
E	Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ^d	2.171,04 € – 3.223,36 €	698.727.514 € – 1.005.688.320 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es wird nicht davon ausgegangen, dass es sich bei der Monotherapie mit Semaglutid um eine im deutschen Versorgungskontext relevante Therapiesituation handelt.

c: In den Modulen 3B-D werden ausschließlich T2DM-Patienten ohne hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse betrachtet. Angaben zu Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko finden sich in Modul 3E. Die gesamte Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet B entspricht gemäß Dulaglutid-Beschluss 670.500 Patienten. Diese Anzahl der Patienten setzt sich aus Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko mit 52 % (gerundet), bzw. 348.660 Patienten und aus Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit 48 % (gerundet), bzw. 321.840 Patienten zusammen. Die gesamte Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet C entspricht gemäß Dulaglutid-Beschluss 62.500 Patienten. Diese Anzahl der Patienten setzt sich aus Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko mit 52 % (gerundet), bzw. 32.500 Patienten und aus Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit 48 % (gerundet), bzw. 30.000 Patienten zusammen. Die gesamte Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet D entspricht gemäß Dulaglutid-Beschluss 450.000 – 650.000 Patienten. Diese Anzahl der Patienten setzt sich aus Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko mit 52 % (gerundet), bzw. 234.000 – 338.000 Patienten und aus Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit 48 % (gerundet), bzw. 216.000 – 312.000 Patienten zusammen.

d: Die Zielpopulation für das Anwendungsgebiet E ergibt sich aus der Summe der Anteile der Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko in den Anwendungsgebieten B (Zweifachtherapie: 321.840 Patienten), C (Dreifachtherapie: 30.000 Patienten) und D (Kombinationstherapie mit Insulin: 216.000 – 312.000 Patienten).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
2.686.084.701 € – 3.105.104.724 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ^b	Gesamte Zielpopulation	2.171,04 € – 3.223,36 €	698.727.514 € – 1.005.688.320 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Zielpopulation für das Anwendungsgebiet E ergibt sich aus der Summe der Anteile der Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko in den Anwendungsgebieten B (Zweifachtherapie: 321.840 Patienten), C (Dreifachtherapie: 30.000 Patienten) und D (Kombinationstherapie mit Insulin: 216.000 – 312.000 Patienten).

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
3.384.812.215 € – 4.110.793.044 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Monotherapie				
		Glibenclamid	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin nicht geeignet	13,34 € – 80,06 €	6.970.150 € – 41.831.350 €
		Glimepirid	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin nicht geeignet	30,62 € – 163,76 €	15.998.950 € – 85.564.600 €
B	Zweifachtherapie				
		Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle durch ein blutzuckersenkendes Arzneimittel	47,83 € – 267,24 €	16.676.407 € – 93.175.899 €
		Metformin + Empagliflozin	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle durch ein blutzuckersenkendes Arzneimittel	693,42 € – 762,41 €	241.767.817 € – 265.821.871 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Humaninsulin (konventionelle Insulintherapie (CT))	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle durch ein blutzuckersenkendes Arzneimittel, für die Metformin nicht geeignet ist	1.361,13 € – 1.498,91 €	474.571.586 € – 522.609.961 €
C	Dreifachtherapie				
		Humaninsulin + Metformin	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle durch zwei blutzuckersenkende Arzneimittel	1.395,62 € – 1.602,39 €	45.357.650 € – 52.077.675 €
		Humaninsulin (CT)	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle durch zwei blutzuckersenkende Arzneimittel, wenn Metformin nicht geeignet oder nicht wirksam ist	1.361,13 € – 1.498,91 €	44.236.725 € – 48.714.575 €
D	Kombinationstherapie mit Insulin				
		Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin)-Monotherapie	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle durch Insulin mit oder ohne einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel	962,18 €	225.150.120 € – 325.216.840 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin) + orale Antidiabetika (hier: Metformin)	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle durch Insulin mit oder ohne einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel	996,67 € – 1.065,66 €	233.220.780 € – 360.193.080 €
		Optimierung des Humaninsulinregime: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) ^b	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle durch Insulin mit oder ohne einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel	1.560,60 €	365.180.400 € – 527.482.800 €
E	Behandlung von erwachsenen T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko				
E1	In der Zweifachtherapie, für Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle durch ein blutzuckersenkendes Arzneimittel (außer Insulin)				
		Metformin + Empagliflozin	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	693,42 € – 762,41 €	223.170.293 € – 245.374.034 €
		Metformin + Liraglutid	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	1.405,02 € – 2.128,43 €	452.191.638 € – 685.013.911 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Humaninsulin (CT)	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid nicht geeignet sind	1.361,13 € – 1.498,91 €	438.066.079 € – 482.409.194 €
E2	In der Dreifachtherapie, für Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle durch zwei blutzuckersenkende Arzneimittel (außer Insulin)				
		Humaninsulin + Empagliflozin	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	2.020,06 € – 2.157,84 €	60.601.800 € – 64.735.200 €
		Humaninsulin + Liraglutid	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	2.731,66 € – 3.523,86 €	81.949.800 € – 105.715.800 €
		Humaninsulin (CT)	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Empagliflozin oder Liraglutid nicht geeignet sind	1.361,13 € – 1.498,91 €	40.833.900 € – 44.967.300 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
E3	In der Kombinationstherapie mit Insulin, für Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle durch die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel				
		Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin)-Monotherapie	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	962,18 €	207.830.880 € – 300.200.160 €
		Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin) + orale Antidiabetika (hier: Empagliflozin)	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	1.621,11 €	350.159.760 € – 505.786.320 €
		Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin) + GLP-1 Rezeptor-Agonist (hier: Liraglutid)	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	2.332,71 € – 2.987,13 €	503.865.360 € – 931.984.560 €
		Optimierung des Humaninsulinregimes: ICT	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	1.560,60 €	337.089.600 € – 486.907.200 €
		Optimierung des Humaninsulinregimes: ICT + Empagliflozin	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	2.219,53 €	479.418.480 € – 692.493.360 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Optimierung des Humaninsulinregimes: ICT + Liraglutid	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	2.931,13 € – 3.585,55 €	633.124.080 € – 1.118.691.600 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Im Rahmen einer ICT ist Metformin nicht regelhaft indiziert</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die nachfolgend beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle im vorliegenden Dossier dargestellten Anwendungsgebiete.

Anforderungen an die Diagnostik

Es bestehen laut Fachinformation keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik.

Dosierung, spezielle Populationen und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 0,25 mg Semaglutid 1-mal wöchentlich. Nach 4 Wochen sollte die Dosis auf 0,5 mg 1-mal wöchentlich erhöht werden. Nach mindestens 4 Wochen mit einer Dosis von 0,5 mg 1-mal wöchentlich kann die Dosis auf 1 mg 1-mal wöchentlich erhöht werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern.

0,25 mg Semaglutid ist keine Erhaltungsdosis. Höhere wöchentliche Dosen als 1 mg werden nicht empfohlen.

Wenn Ozempic[®] zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder Thiazolidindion gegeben wird, kann die bestehende Dosis von Metformin und/oder Thiazolidindion unverändert beibehalten werden.

Wenn Ozempic[®] zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Sulfonylharnstoff oder Insulin gegeben wird, sollte eine Dosisreduktion von Sulfonylharnstoff oder Insulin erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken.

Eine Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten ist zur Anpassung der Dosis von Ozempic[®] nicht erforderlich. Allerdings kann eine Blutzuckerselbstkontrolle zu Beginn einer Behandlung mit Ozempic[®] in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin notwendig werden, um zur Senkung des Risikos einer Hypoglykämie die Sulfonylharnstoff- oder die Insulindosis anzupassen.

Ausgelassene Dosis

Falls eine Dosis ausgelassen wird, sollte sie so bald wie möglich und innerhalb von 5 Tagen nach dem ursprünglichen Dosistermin verabreicht werden. Wenn mehr als 5 Tage vergangen sind, sollte die ausgelassene Dosis übersprungen werden und die nächste Dosis sollte am regulären, turnusgemäßen Tag verabreicht werden. In jedem Fall können Patienten anschließend ihr regelmäßiges 1-mal wöchentliches Dosierungsschema wiederaufnehmen.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Menschen nicht erforderlich. Bei Patienten ≥ 75 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion sind begrenzt. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird Semaglutid nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sind begrenzt. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Semaglutid ist Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ozempic[®] soll 1-mal wöchentlich zu einem beliebigen Zeitpunkt zu oder unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden.

Ozempic[®] soll subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm injiziert werden. Die Injektionsstelle kann ohne Dosisanpassung geändert werden. Ozempic[®] darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Der Tag der wöchentlichen Anwendung kann bei Bedarf gewechselt werden, solange die Zeit zwischen zwei Dosen mindestens 3 Tage (> 72 Stunden) beträgt. Nach der Auswahl eines neuen Verabreichungstages ist die 1-mal wöchentliche Dosierung fortzusetzen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Dinatriumphosphat-Dihydrat, Propylenglykol, Phenol, Salzsäure (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Semaglutid sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Semaglutid ist kein Ersatz für Insulin.

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz des NYHA-Stadiums IV, daher wird die Anwendung von Semaglutid bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden, da Übelkeit, Erbrechen und Durchfall zu Dehydrierung führen können, die eine Verschlechterung der Nierenfunktion verursachen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Akute Pankreatitis

Akute Pankreatitis wurde unter der Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Semaglutid abzusetzen; wird diese bestätigt, ist die Behandlung mit Semaglutid nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten, die bereits einmal an Pankreatitis erkrankt waren, ist entsprechende Vorsicht geboten.

Hypoglykämie

Patienten, die mit Semaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin behandelt werden, können ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie haben. Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder der Insulindosis bei Beginn der Behandlung mit Semaglutid gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Diabetische Retinopathie

Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie, die mit Insulin und Semaglutid behandelt werden, wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen der diabetischen Retinopathie beobachtet. Bei der Behandlung von Patienten mit diabetischer Retinopathie, die gleichzeitig Insulin erhalten, ist mit Semaglutid Vorsicht geboten. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen und gemäß klinischer Leitlinien zu behandeln. Eine rasche Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ist mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie assoziiert worden, jedoch können andere Mechanismen nicht ausgeschlossen werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Semaglutid verzögert die Magenentleerung und beeinflusst möglicherweise die Resorptionsrate gleichzeitig oral angewandeter Arzneimittel. Semaglutid sollte bei Patienten unter oralen Arzneimitteln, die eine rasche gastrointestinale Resorption erfordern, mit Vorsicht angewendet werden.

Paracetamol

Semaglutid verzögert die Geschwindigkeit der Magenentleerung, was gemäß der Pharmakokinetik von Paracetamol mit einem standardisierten Mahlzeitentest festgestellt wurde. Die $AUC_{0-60\text{min}}$ und C_{max} von Paracetamol waren nach der gleichzeitigen Gabe von 1 mg Semaglutid um 27 % bzw. 23 % vermindert. Die Gesamtexposition von Paracetamol ($AUC_{0-5\text{h}}$) blieb unverändert. Es ist keine Dosisanpassung von Paracetamol erforderlich, wenn es gemeinsam mit Semaglutid angewendet wird.

Orale Kontrazeptiva

Eine verminderte Wirkung oraler Kontrazeptiva durch Semaglutid wird nicht erwartet, da Semaglutid die Gesamtexposition von Ethinylestradiol und Levonorgestrel nicht in klinisch relevantem Maße veränderte, wenn ein orales Kombinationsarzneimittel zur Kontrazeption (0,03 mg Ethinylestradiol/0,15 mg Levonorgestrel) gemeinsam mit Semaglutid angewendet wurde. Die Exposition von Ethinylestradiol wurde nicht beeinflusst; für die Exposition von Levonorgestrel im Steady State wurde ein Anstieg um 20 % beobachtet. Die C_{max} wurde für keinen der Wirkstoffe beeinflusst.

Atorvastatin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Atorvastatin veränderte Semaglutid die Gesamtexposition von Atorvastatin nicht. Die C_{max} von Atorvastatin war um 38 % verringert. Dies wurde als nicht klinisch relevant eingestuft.

Digoxin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 0,5 mg Digoxin veränderte Semaglutid die Gesamtexposition oder die C_{max} von Digoxin nicht.

Metformin

Nach einer Dosierung von 500 mg Metformin 2-mal täglich über 3,5 Tage veränderte Semaglutid die Gesamtexposition oder die C_{max} von Metformin nicht.

Warfarin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 25 mg Warfarin veränderte Semaglutid die Gesamtexposition oder die C_{max} von R- und S-Warfarin nicht und die pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin, gemessen an der *International Normalised Ratio* (INR), wurden nicht in klinisch relevantem Maße beeinflusst. Dennoch wird bei Patienten, die mit Warfarin oder anderen Cumarin-Derivaten behandelt werden, zu Beginn der Behandlung mit Semaglutid eine häufige Überwachung der INR empfohlen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, während der Behandlung mit Semaglutid eine Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Semaglutid bei Schwangeren vor. Daher darf Semaglutid während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, soll Semaglutid abgesetzt werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit sollte Semaglutid mindestens 2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.

Stillzeit

Bei säugenden Ratten wurde Semaglutid in die Muttermilch ausgeschieden. Da ein Risiko für ein gestilltes Kind nicht ausgeschlossen werden kann, soll Semaglutid während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Semaglutid eine Auswirkung auf die menschliche Fertilität hat. Semaglutid beeinträchtigte die Fertilität männlicher Ratten nicht. Bei weiblichen Ratten wurde bei Dosen, die mit einem mütterlichen Gewichtsverlust einhergingen, eine Verlängerung des Östrus und eine geringe Abnahme der Anzahl der Ovulationen beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Semaglutid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin sollten Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen.

Überdosierung

In klinischen Studien wurden Überdosierungen von bis zu 4 mg in einer einzelnen Dosis und bis zu 4 mg in einer Woche berichtet. Die am häufigste berichtete Nebenwirkung war Übelkeit. Alle Patienten erholten sich komplikationslos.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel für eine Überdosierung mit Semaglutid. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Zeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten. Möglicherweise ist angesichts der langen Halbwertszeit von Semaglutid von ca. einer Woche ein verlängerter Beobachtungs- und Behandlungszeitraum für diese Symptome notwendig.