

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Semaglutid (Rybelsus[®]/ Ozempic[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.10.2020

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.....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht der direkt vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Semaglutid oral gegenüber der zVT Empagliflozin aus PIONEER 2 (M4B).....	16
Tabelle 1-8: Übersicht über die direkt vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber SoC + Placebo (aus PIONEER 6, SUSTAIN 6 und Meta-Analyse – Modul 4E)	21
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	35

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 nach MedDRA (<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-Glucose-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 1-2) 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: 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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Semaglutid
Handelsname:	Rybelsus®/Ozempic®
ATC-Code:	A10BJ06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	36309
Pharmazentralnummer (PZN)	16533879 16533891 16533916 16533968 16533980 15398528 15398534 15398540 15398557
ICD-10-GM-Code	E11.01, E11.11, E11.20, E11.21, E11.30, E11.31, E11.40, E11.41, E11.50, E11.51, E11.60, E11.61, E11.72, E11.73, E11.74, E11.75, E11.80, E11.81, E11.90, E11.91 E12.01, E12.11, E12.20, E12.21, E12.30, E12.31, E12.40, E12.41, E12.50, E12.51, E12.60, E12.61, E12.72, E12.73, E12.74, E12.75, E12.80, E12.81, E12.90, E12.91 E13.01, E13.11, E13.20, E13.21, E13.30, E13.31, E13.40, E13.41, E13.50, E13.51, E13.60, E13.61, E13.72, E13.73, E13.74, E13.75, E13.80, E13.81, E13.90, E13.91 E14.01, E14.11, E14.20, E14.21, E14.30, E14.31, E14.40, E14.41, E14.50, E14.51, E14.60, E14.61, E14.72, E14.73, E14.74, E14.75, E14.80, E14.81, E14.90, E14.91
Alpha-ID¹	I99009 (E11.01) I99192 (E11.11) I111702 (E11.20) I99030 (E11.50) I99238 (E11.60)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I99064 (E11.61) I99034 (E11.72) I115660 (E11.74) I111707 (E11.80) I99037 (E11.90) I119462 (E12.90) I127364 (E13.60) I127626 (E13.72) I111458 (E13.90) I25564 (E14.01) I98004 (E14.11) I110976 (E14.30) I110978 (E14.40) I111031 (E14.50) I97452 (E14.60) I98511 (E14.61) I31391 (E14.72) I110911 (E14.74) I111029 (E14.80) I2202 (E14.90) I111462 (E14.91)
1: Für alle weiteren ICD-10-GM-Codes liegt keine Alpha-ID vor (I0 nicht vorhanden).	

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 1-5 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 1-5: 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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie ^c	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimепirid)
B	Zweifachtherapie mit <u>einem</u> anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimепirid) <i>oder</i> Metformin + <u>Empagliflozin</u> <i>oder</i> Metformin + Liraglutid ^d <i>oder</i> Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist.
C	Dreifachtherapie mit <u>zwei</u> anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin	Humaninsulin + Metformin <i>oder</i> Humaninsulin + Empagliflozin ^d <i>oder</i> Humaninsulin + Liraglutid ^d <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 <u>Insulin</u>	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^d <i>oder</i> Liraglutid ^d)
E	Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem <u>kardiovaskulärem Risiko</u>	<i>Standard of Care (SoC)^e + Placebo</i>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
c: Es wird nicht davon ausgegangen, dass es sich bei der Monotherapie mit Semaglutid um eine im deutschen Versorgungskontext relevante Therapiesituation handelt.
d: 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 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)⁴⁴
e: SoC: *Standard of Care*, d. h. eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen gemäß den entsprechenden nationalen Leitlinien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 10.07.2019 (Vorgangsnummer 2019-B-110) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für den Wirkstoff Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM lautet:

Monotherapie

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

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Kombinationstherapie

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

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder

Metformin + Empagliflozin oder

Metformin + Liraglutid¹ oder

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

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

Humaninsulin + Metformin oder

Humaninsulin + Empagliflozin¹ oder

Humaninsulin + Liraglutid¹ oder

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

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

Die Optimierung des Humaninsulinregimes

(ggf. + Metformin oder Empagliflozin¹ oder Liraglutid¹)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

¹ *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 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 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 patientenindividuelle 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 Semaglutid s.c., Dapagliflozin und Empagliflozin, (Vorgangsnummer: 2018-11-01-D-404 bzw. 2019-07-01-D-461 bzw. 2016-03-01-D-214)) des G-BA für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko als geeigneter Studienkomparator bereits anerkannt.

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

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 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 oral ist mit der Zulassung des Arzneimittels Semaglutid durch die EMA bereits nachgewiesen. Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM in der Zweifachkombination wurde die Studie NN9924-4223 (PIONEER 2) identifiziert und herangezogen. PIONEER 2 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multinationale und multizentrische Studie zur Untersuchung der blutzuckersenkenden und gewichtsreduzierenden Wirksamkeit der Behandlung mit Semaglutid oral bei Patienten mit T2DM. Die Studie wies eine randomisierte Behandlungsphase von 52 Wochen auf, in der die Patienten entweder mit Semaglutid oral + Metformin oder mit Empagliflozin + Metformin behandelt wurden.

Tabelle 1-7 zeigt eine Übersicht des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid oral + Metformin gegenüber Empagliflozin + Metformin in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die dem zugrunde liegenden Ergebnisse der Studie PIONEER 2. In der Gesamtschau ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht der direkt vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Semaglutid oral gegenüber der zVT Empagliflozin aus PIONEER 2 (M4B)

Nutzendimension Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß ¹ [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Mortalität			
Bestätigte Todesfälle ^{1,2}	RR: 0,33 [0,01; 8,14] OR: 0,33 [0,01; 8,17] RD: -0,24 [-0,72; 0,23] p = 0,3708	Zusatznutzen nicht belegt	-
Kardiovaskulärer Tod ^{1,2}	RR: 0,33 [0,01; 8,14] OR: 0,33 [0,01; 8,17] RD: -0,24 [-0,72; 0,23] p = 0,3708	Zusatznutzen nicht belegt	-
Morbidität			
Änderung des HbA _{1c} -Wertes bis Woche 52	MWD: -0,40 [-0,54; -0,27] p < 0,0001 H^c g: -0,35 [-0,49; -0,21]	Geringer Zusatznutzen	Hinweis
Änderung des Körpergewichts bis Woche 52	MWD: -0,18 [-0,88; 0,53] p = 0,6231	Zusatznutzen nicht belegt	-
Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse			
Alle kardiovaskulären unerwünschten Ereignisse ^{1,2}	RR: 0,83 [0,26; 2,70] OR: 0,83 [0,25; 2,74] RD: -0,25 [-1,82; 1,33] p = 0,8282	Zusatznutzen nicht belegt	-
Akutes Koronarsyndrom ^{1,2}	RR: 3,99 [0,45; 35,55] OR: 4,02 [0,45; 36,12] RD: 0,73 [-0,33; 1,79] p = 0,2472	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Zerebrovaskuläre Ereignisse ^{1,2}	RR: 0,11 [0,01; 2,05] OR: 0,11 [0,01; 2,05] RD: -0,98 [-1,93; -0,02] p = 0,0460	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	Anhaltspunkt
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ^{1,2}	RR: 2,00 [0,18; 21,92] OR: 2,00 [0,18; 22,14] RD: 0,24 [-0,58; 1,07] p = 0,6830	Zusatznutzen nicht belegt	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Nutzendimension</i> Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß ¹ [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>			
<i>SF-36v2</i>			
PCS	MWD: -1,00 [-1,88; -0,12] p = 0,0263 H ¹ g: -0,14 [-0,28; -0,00]	Zusatznutzen nicht belegt	-
PCS – Responder ¹ (MID = 3,8)	RR: 0,88 [0,70; 1,10] OR: 0,84 [0,61; 1,14] RD: -3,69 [-10,08; 2,71] p = 0,2655	Zusatznutzen nicht belegt	-
MCS	MWD: 0,20 [-0,93; 1,33] p = 0,7240	Zusatznutzen nicht belegt	-
MCS – Responder ¹ (MID = 4,6)	RR: 1,08 [0,84; 1,39] OR: 1,11 [0,79; 1,54] RD: 1,83 [-4,20; 7,87] p = 0,5554	Zusatznutzen nicht belegt	-
<i>Sicherheit</i>			
<i>Gesamtrate</i>			
Jegliche UEs ¹	RR: 1,03 [0,94; 1,12] OR: 1,09 [0,81; 1,47] RD: 1,78 [-4,47; 8,04] p = 0,5929	Zusatznutzen nicht belegt	-
Schwerwiegende UEs ¹	RR: 0,75 [0,47; 1,21] OR: 0,74 [0,44; 1,23] RD: -2,22 [-5,92; 1,48] p = 0,2478	Zusatznutzen nicht belegt	-
Therapieabbruch aufgrund von UEs ¹	RR: 2,44 [1,43; 4,15] OR: 2,61 [1,48; 4,60] RD: 6,33 [2,74; 9,93] p = 0,0008	Schadenspotenzial	Anhaltspunkt
<i>UEs nach SOC³</i>			
Jegliche UEs – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ¹	RR: 2,87 [2,20; 3,75] OR: 4,16 [2,96; 5,85] RD: 26,55 [20,72; 32,39] p < 0,0001	Schadenspotenzial	Anhaltspunkt
Jegliche UEs – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ¹	RR: 0,78 [0,62; 0,97] OR: 0,70 [0,52; 0,95] RD: -7,15 [-13,31; -0,99] p = 0,0248	Zusatznutzen nicht belegt	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Nutzendimension</i> Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß ¹ [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Jegliche UEs – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ¹	RR: 0,58 [0,36; 0,92] OR: 0,55 [0,33; 0,91] RD: -4,66 [-8,50; -0,82] p = 0,0185	Zusatznutzen nicht belegt	-
<i>UEs nach PT³</i>			
Jegliche UEs – PT Bauch aufgetrieben ¹	RR: 20,95 [1,23; 356,32] OR: 21,47 [1,25; 367,65] RD: 2,44 [-3,36; 1,87] p = 0,0016	Schadenspotenzial	Anhaltspunkt
Jegliche UEs – PT Schmerzen Oberbauch ¹	RR: 3,49 [1,42; 8,56] OR: 3,63 [1,45; 9,08] RD: 3,65 [1,22; 6,09] p = 0,005	Schadenspotenzial	Anhaltspunkt
Jegliche UEs – PT Balanoposthitis ¹	RR: 0,05 [0,00; 0,81] OR: 0,05 [0,00; 0,79] RD: -2,44 [-3,94; -0,95] p = 0,0015	Geringer Zusatznutzen	Anhaltspunkt
Jegliche UEs – PT Obstipation ¹	RR: 4,24 [1,44; 12,49] OR: 4,38 [1,46; 13,13] RD: 3,17 [1,02; 5,32] p = 0,0042	Schadenspotenzial	Anhaltspunkt
Jegliche UEs – PT Appetit vermindert ¹	RR: 10,47 [2,47; 44,38] OR: 10,99 [2,56; 47,16] RD: 4,63 [2,39; 6,87] p < 0,0001	Schadenspotenzial	Anhaltspunkt
Jegliche UEs – PT Diarrhoe ¹	RR: 2,92 [1,58; 5,39] OR: 3,11 [1,63; 5,93] RD: 6,09 [2,81; 9,37] p = 0,0004	Schadenspotenzial	Anhaltspunkt
Jegliche UEs – PT Dyspepsie ¹	RR: 2,99 [1,29; 6,96] OR: 3,10 [1,30; 7,38] RD: 3,41 [0,93; 5,89] p = 0,0111	Schadenspotenzial	Anhaltspunkt
Jegliche UEs – PT Grippe ¹	RR: 0,38 [0,17; 0,85] OR: 0,37 [0,16; 0,84] RD: -3,18 [-5,71; -0,66] p = 0,0143	Geringer Zusatznutzen	Anhaltspunkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß¹ [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Jegliche UEs – PT Übelkeit ¹	RR: 8,08 [4,25; 15,36] OR: 9,82 [5,01; 19,25] RD: 17,31 [13,18; 21,45] p < 0,0001	Schadenspotenzial	Anhaltspunkt
Jegliche UEs – PT Pollakisurie ¹	RR: 0,04 [0,00; 0,62] OR: 0,04 [0,00; 0,60] RD: -3,18 [-4,88; -1,48] p = 0,0003	Beträchtlicher Zusatznutzen	Anhaltspunkt
Jegliche UEs – PT Polyurie ¹	RR: 0,04 [0,00; 0,67] OR: 0,04 [0,00; 0,66] RD: -2,93 [-4,57; -1,30] p = 0,0005	Beträchtlicher Zusatznutzen	Anhaltspunkt
Jegliche UEs – PT Erbrechen ¹	RR: 4,28 [1,90; 9,62] OR: 4,53 [1,97; 10,45] RD: 5,61 [2,79; 8,42] p = 0,0001	Schadenspotenzial	Anhaltspunkt
<i>UEs von speziellem Interesse</i>			
Schwere Hypoglykämien ¹	<i>Es traten keine schweren Hypoglykämien auf</i>	Zusatznutzen nicht belegt	-
Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl) ¹	RR: 1,14 [0,42; 3,11] OR: 1,14 [0,41; 3,18] RD: 0,24 [-1,60; 2,08] p = 1,0000	Zusatznutzen nicht belegt	-
Pankreatitis ¹	RR: 2,00 [0,18; 21,92] OR: 2,00 [0,18; 22,14] RD: 0,24 [-0,58; 1,07] p = 0,6830	Zusatznutzen nicht belegt	-
Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen ¹	RR: 2,79 [1,02; 7,68] OR: 2,86 [1,02; 8,01] RD: 2,19 [0,14; 4,25] p = 0,0390	Zusatznutzen nicht belegt	-
Neoplasie ¹	RR: 1,84 [0,95; 3,57] OR: 1,89 [0,95; 3,77] RD: 2,68 [-0,16; 5,51] p = 0,0913	Zusatznutzen nicht belegt	-
Akute Nierenschädigung ^{1,2}	RR: 2,00 [0,18; 21,92] OR: 2,00 [0,18; 22,14] RD: 0,24 [-0,58; 1,07] p = 0,6830	Zusatznutzen nicht belegt	-
1: Die dargestellten Effektschätzer wurden <i>post-hoc</i> nach den Anforderungen des G-BA berechnet. Alle durchgeführten <i>post-hoc</i> Analysen waren unadjustiert.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Nutzendimension</i>	<i>Effektmaß¹ [95 %-KI]</i>		<i>Zusatznutzen</i>
Bezeichnung des Endpunkts	p-Wert	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
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.			
3: Dargestellt sind alle SOCs und PTs, in denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt wurde.			

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 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 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)

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Semaglutid ist mit der Zulassung durch die EMA bereits nachgewiesen. Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko wurden die Studien NN9535-3744 (SUSTAIN 6, Studie mit Semaglutid s.c.) und NN9924-4221 (PIONEER 6, Studie mit Semaglutid oral) sowie deren meta-analytische Zusammenfassung identifiziert und herangezogen.

Die Methodik und Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 wurden bereits im AMNOG-Verfahren D-404 (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404) vom 01. November 2018 dargestellt und durch den G-BA bewertet. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie zur Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit und weiteren Effekten der Behandlung mit Semaglutid s.c. (0,5 und 1 mg) von Patienten mit T2DM.

PIONEER 6 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie zur Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit und weiteren Effekten der Behandlung mit Semaglutid oral (7 mg oder 14 mg Erhaltungsdosis) von Patienten mit T2DM.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beide Studien sind Placebo-kontrolliert. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen wurden jedoch zusätzlich nach dem jeweiligen lokalen *Standard of Care* (SoC) sowohl antidiabetisch als auch kardiovaskulär bestmöglich behandelt. Bei den rekrutierten Patienten beider Studien handelt es sich ausschließlich um Personen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

Die Behandlungsphase der Studie SUSTAIN 6 betrug für alle Patienten 104 Wochen, da die angestrebte Mindestanzahl von 122 ersten MACE-Ereignissen (*Major Adverse Cardiovascular Event*, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall oder nicht tödlicher Myokardinfarkt) innerhalb dieser Behandlungsphase erreicht wurde. Nach Ende der Behandlungsphase schloss sich eine 5-wöchige Follow-up-Phase an. Die Studie SUSTAIN 6 war somit ereignisgesteuert und hatte eine vorgegebene Mindestlaufzeit von 104 Wochen.

Die Behandlungsphase der Studie PIONEER 6 war bis zum Erreichen von mindestens 122 ersten MACE-Ereignissen geplant. Die mediane Behandlungsdauer betrug ~16 Monate. Nach Ende der Behandlungsphase schloss sich eine 5-wöchige Follow-up-Phase an.

Tabelle 1-8 zeigt eine Übersicht des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die zugrunde liegenden Ergebnisse der Studie PIONEER 6 und SUSTAIN 6 oder deren meta-analytischen Zusammenfassung¹. In der Gesamtschau ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-8: Übersicht über die direkt vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber SoC + Placebo (aus PIONEER 6, SUSTAIN 6 und Meta-Analyse – Modul 4E)

Nutzendimension Bezeichnung des Endpunkts	Grundlage PIONEER 6/ SUSTAIN 6/ Meta-Analyse	Effektmaß ¹ [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
			Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Mortalität				
Gesamtmortalität ^{2,3,5}	PIONEER 6	HR: 0,51 [0,31; 0,84] p-Wert: 0,0078	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
	SUSTAIN 6	HR: 1,03 [0,72; 1,47] p-Wert: 0,8671		

¹ Gemäß IQWiG Methodenpapier 5.0 wurden die Ergebnisse der Meta-Analyse nur zur Zusatznutzenableitung herangezogen, wenn die Heterogenität nicht zu groß war (s. M4E Abschnitt 4.2.5.3). Bei zu großer Heterogenität wurden die Ergebnisse der Einzelstudien zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Sofern in einer der beiden Studien in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis bei einem Endpunkt auftrat, wurden die Ergebnisse dieser Studien bei der Meta-Analyse zu diesem Endpunkt nicht berücksichtigt. Falls eine abweichende Operationalisierung eines Endpunktes zwischen den Studien vorliegt, wird für diesen Endpunkt von der Darstellung der Meta-Analyse abgesehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Nutzendimension</i>	<i>Grundlage</i>	<i>Effektmaß¹ [95 %-KI]</i>	<i>Zusatznutzen</i>	
Bezeichnung des Endpunkts	PIONEER 6/ SUSTAIN 6/ Meta-Analyse	p-Wert	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Kardiovaskuläre Mortalität ^{2,3,5}	PIONEER 6	HR: 0,49 [0,27; 0,92] p-Wert: 0,0261	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
	SUSTAIN 6	HR: 0,96 [0,63; 1,44] p-Wert: 0,8258		
Morbidität				
Kardiovaskuläre Morbidität				
MACE ² (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall)	Meta-Analyse	HR: 0,76 [0,62; 0,92] p-Wert: 0,0062	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Nicht tödlicher Schlaganfall ²	Meta-Analyse	HR: 0,65 [0,43; 0,97] p-Wert: 0,0346	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Transitorische ischämische Attacke (TIA) ²	Meta-Analyse	HR: 0,69 [0,36; 1,32] p-Wert: 0,2605	Zusatznutzen nicht belegt	-
Nicht tödlicher Myokardinfarkt ^{2,3}	PIONEER 6	HR: 1,18 [0,73; 1,90] p-Wert: 0,5044	Zusatznutzen nicht belegt.	-
	SUSTAIN 6	HR: 0,73 [0,50; 1,06] p-Wert: 0,1004		
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris ²	Meta-Analyse	HR: 0,98 [0,60; 1,58] p-Wert: 0,9202	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ²	Meta-Analyse	HR: 1,03 [0,75; 1,40] p-Wert: 0,8677	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Koronare Revaskularisierung ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
	SUSTAIN 6	HR: 0,678 [0,500; 0,919] p-Wert: 0,0122		
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
	SUSTAIN 6	HR: 0,609 [0,444; 0,837] p-Wert: 0,0022		
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie ⁴	PIONEER 6	<i>Siehe UESI</i>	Schadenspotenzial	Hinweis
	SUSTAIN 6	HR: 1,733 [1,097; 2,739] p-Wert: 0,0184		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Nutzendimension</i>	<i>Grundlage</i>	<i>Effektmaß¹ [95 %-KI]</i>	<i>Zusatznutzen</i>	
Bezeichnung des Endpunkts	PIONEER 6/ SUSTAIN 6/ Meta-Analyse	p-Wert	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Weitere diabetesspezifische Morbiditätsendpunkte				
Änderung des HbA _{1c} bis EoT ³	PIONEER 6	MWD: -0,66 [-0,74; -0,59] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,50 [-0,57; -0,43]	Geringer Zusatznutzen	Beleg
	SUSTAIN 6	MWD: -0,87 [-0,97; -0,77] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,54 [-0,61; -0,47]		
Änderung des Körpergewichts bis EoT	Meta-Analyse	MWD: -3,52 [-3,80; -3,24] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,63 [-0,68; -0,58]	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SF-36v2				
PCS ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Zusatznutzen nicht belegt.	-
	SUSTAIN 6	MD: 1,05 [0,50; 1,60] p = 0,0002 H' g: 0,09 [0,02; 0,16]		
MCS ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Zusatznutzen nicht belegt.	-
	SUSTAIN 6	MD: 0,57 [-0,11; 1,25] p = 0,1023		
Sicherheit				
Gesamtraten				
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE ^{1,4,6}	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Zusatznutzen / Schadenspo- tenzial nicht belegt. ⁶	-
	SUSTAIN 6	HR: 1,10 [1,03; 1,19] p-Wert: 0,0075		
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE ¹	Meta-Analyse	HR: 0,88 [0,81; 0,97] p-Wert: 0,0074	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE ohne diabetische Folge- komplikationen ¹	Meta-Analyse	HR: 0,90 [0,82; 1,00] p-Wert: 0,0417	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Bezeichnung des Endpunkts	Grundlage PIONEER 6/ SUSTAIN 6/ Meta-Analyse	Effektmaß ¹ [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
			Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE ¹	Meta-Analyse	HR: 1,94 [1,64; 2,29] p-Wert: < 0,0001	Schadenspotenzial	Beleg
SOC Operationen und medizinische Eingriffe (SUE) ¹	Meta-Analyse	HR: 0,70 [0,54; 0,91] p-Wert: 0,0073	Geringer Zusatznutzen	Beleg
SOC Gastrointestinale Erkrankungen (SUE) ¹	Meta-Analyse	HR: 1,42 [1,06; 1,92] p-Wert: 0,0207	Schadenspotenzial	Beleg
PT Vorhofflimmern (SUE) ¹	Meta-Analyse	HR: 0,62 [0,40; 0,96] p-Wert: 0,0316	Geringer Zusatznutzen	Beleg
UE speziellen Interesses (UESI)				
Diabetische Retinopathie und Komplikationen ⁴	PIONEER 6	HR: 1,11 [0,85; 1,45] p-Wert: 0,4568	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt	-
	SUSTAIN 6	<i>Siehe Komplikationen bei diabetischer Retinopathie</i>		
Symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL) ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
	SUSTAIN 6	HR: 1,11 [0,96; 1,28] p-Wert: 0,1692		
Schwere Hypoglykämie ¹	Meta-Analyse	HR: 1,26 [0,76; 2,08] p-Wert: 0,3748	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt	-
Reaktionen an der Injektionsstelle (MedDRA-Suche) ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
	SUSTAIN 6	HR: 0,81 [0,43; 1,53] p-Wert: 0,5155		
Pankreatitis (MedDRA-Suche) ¹	Meta-Analyse	HR: 0,46 [0,16; 1,31] p-Wert: 0,1453	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt	-
Neoplasie (MedDRA-Suche) ¹	Meta-Analyse	HR: 0,89 [0,68; 1,16] p-Wert: 0,3878	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt	-
Akute Nierenschädigung ^{2,4}	PIONEER 6	HR: 0,99 [0,63; 1,55] p-Wert: 0,9645	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt	-
	SUSTAIN 6	<i>Nicht erhoben</i>		
1: Die dargestellten Effektschätzer wurden <i>post-hoc</i> nach den Anforderungen des G-BA berechnet.				
2: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein externes Komitee (<i>Event Adjudication Committee, EAC</i>). Es werden nur durch das EAC bestätigte Ereignisse dargestellt.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension	Grundlage	Effektmaß¹ [95 %-KI]	Zusatznutzen	
Bezeichnung des Endpunkts	PIONEER 6/ SUSTAIN 6/ Meta-Analyse	p-Wert	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
3: Meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich, da eine signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vorlag				
4: Meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich, da in der Studie SUSTAIN 6 oder PIONEER 6 nicht erhoben				
5: Um eine Doppelzählung zu vermeiden, wird nur der Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet.				
6: Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.1. (Modul 4E) beschrieben, zeigt die Time-to-Event-Analyse trotz eines numerischen Vorteils einen signifikanten Nachteil. Dieser Unterschied kommt aufgrund des frühen Auftretens der gastrointestinalen UE zustande. Die Analyse des Risk Ratios bestätigt diese Einschätzung (RR: 0,99 [0,97; 1,02], P-Wert: 0,5299).				

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht^b
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie ^c	nein
B	Zweifachtherapie	ja
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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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**Zweifachtherapie (Anwendungsgebiet B)**

Tabelle 1-7 zeigt eine Übersicht des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid oral + Metformin gegenüber Empagliflozin + Metformin in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die dem zugrunde liegenden Ergebnisse der Studie PIONEER 2.

In der Gesamtschau ergeben sich aus der einzigen für die Nutzenbewertung in Teilanwendungsgebiet B relevanten Studie PIONEER 2 Vorteile von Semaglutid gegenüber der zVT Empagliflozin hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c}-Wertes sowie der Reduktion des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse. Zudem traten die für SGLT-2 Inhibitoren typischen Nebenwirkungen (Infektionen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie der Genitalorgane) unter Semaglutid seltener auf als unter Empagliflozin. Die für GLP-1 Rezeptoragonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen traten hingegen unter Semaglutid häufiger auf als unter Empagliflozin.

Insgesamt wurden in der Studie PIONEER 2 nur wenige zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Dies beschränkt die Aussagesicherheit der Ergebnisse trotz des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Semaglutid und trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials des Endpunkts. Die Ergebnisse zu zerebrovaskulären Ereignissen werden allerdings durch die Ergebnisse aus den kardiovaskulären Endpunktstudien mit Semaglutid gestützt (SUSTAIN 6, PIONEER 6 und deren meta-analytische Zusammenfassung). Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zur Änderung des HbA_{1c}-Wertes und zu zerebrovaskulären Ereignissen ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zVT Empagliflozin.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich der Sicherheit steht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen unter Semaglutid einem erhöhten Risiko für Infektionen und Erkrankungen der Nieren/Harnwege und Genitalorgane unter Empagliflozin gegenüber. Sowohl die unter Semaglutid vermehrt auftretenden gastrointestinalen UEs als auch die unter Empagliflozin häufigeren Infektionen und Erkrankungen der Nieren/Harnwege und Genitalorgane sind insgesamt als nicht schwerwiegende Nebenwirkungen der Therapie zu betrachten. Da derartige nicht schwerwiegende Nebenwirkungen unter Semaglutid häufiger zum Therapieabbruch führten, die unter Empagliflozin häufiger auftretenden Nebenwirkungen jedoch ebenfalls als patientenrelevant anzusehen sind, ergibt sich hinsichtlich der Sicherheit insgesamt weder ein Zusatznutzen noch ein Schadenspotenzial durch Semaglutid.

Im Vergleich von Semaglutid oral und Empagliflozin steht somit die Vermeidung von schwerwiegenden Folgekomplikationen (zerebrovaskuläre Ereignisse) und nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Infektionen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege und Genitalorgane) einer Steigerung von anderen nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) gegenüber. Zudem trat eine signifikante Reduktion des HbA_{1c}-Wertes zugunsten von Semaglutid auf. Daraus ergibt sich in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Semaglutid + Metformin gegenüber der zVT Empagliflozin + Metformin, da der Nachteil hinsichtlich des erhöhten Risikos von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt die Vorteile hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender zerebrovaskulärer Folgekomplikationen, der Reduktion des HbA_{1c}-Wertes und der Vermeidung von nicht schwerwiegenden Infektionen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege nicht in Frage stellt.

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

Die Ergebnisse der diesem Dossier zugrunde liegenden Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 und deren Meta-Analyse (Tabelle 1-8) belegen die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid zur Behandlung des T2DM bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Aufgrund der hohen Aussagesicherheit zweier randomisierter kontrollierter, doppelt verblindeter Studien, der Größe der Studienpopulation von insgesamt 6.715 Patienten in der Meta-Analyse und einer besonders vulnerablen Population mit vorbestehendem kardiovaskulärem Risiko sind die Ergebnisse dieser Studien von außerordentlicher Relevanz.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein beträchtlicher Zusatznutzen von Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC. Der Zusatznutzen basiert auf Vorteilen in den Endpunktkategorien *Mortalität*, *Morbidität* und *Sicherheit*. Besonders hervorzuheben ist die beobachtete kardiovaskuläre Risikoreduktion, die sich insbesondere in der Reduktion des Risikos für das Auftreten nicht tödlicher Schlaganfälle (*Morbidität*) durch die Behandlung mit Semaglutid + SoC zeigt. Gemäß der AM-NutzenV entspricht die Risikoreduktion in der kardiovaskulären Mortalität in PIONEER 6 einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer. Um eine Doppelzählung der Ereignisse zu vermeiden wird nur der Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“ zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Darüber hinaus liegen signifikante Vorteile für Semaglutid + SoC in der Vermeidung von Nephropathien, Revaskularisierungen, der Senkung des HbA_{1c}-Wertes sowie der Reduktion des Körpergewichts der Patienten vor.

Bezüglich der Sicherheit zeigt Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gegenüber der Therapie mit Placebo + SoC. Außerdem wurde in den Studien eine signifikante Reduktion unerwünschter Ereignisse in der SOC „Operationen und medizinische Eingriffe“ sowie beim PT „Vorhofflimmern“ beobachtet. Die für die Therapie mit GLP-1 Rezeptoragonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen, die auch in einer erhöhten Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UE resultierten, stellen den Zusatznutzen von Semaglutid in der Endpunktkategorie *Sicherheit* nicht in Frage, da es sich dabei fast ausschließlich um nicht schwerwiegende Ereignisse handelte.

In der Gesamtbewertung der einzelnen Endpunktkategorien ist eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT festzustellen, die sich in einer Verlängerung der Lebensdauer, einer Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen und einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen äußert. Entsprechend der AM-NutzenV § 5, Absatz 7 liegt für Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko basierend auf einer Meta-Analyse aus zwei RCT mit hoher Wahrscheinlichkeit somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Placebo + SoC vor.

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 Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) dargestellt. Semaglutid (Rybelsus[®]/ Ozempic[®]) ist sowohl in der Mono- als auch als *Add-on* Therapie zugelassen.

Rybelsus[®]/ 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
- in Kombination mit 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 (Rybelsus[®]/ Ozempic[®]) enthaltenen Populationen:

Monotherapie (Anwendungsgebiet A)

Semaglutid (Rybelsus[®]/ 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.

Zweifachtherapie (Anwendungsgebiet B)

Semaglutid (Rybelsus[®]/ 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Dreifachtherapie (Anwendungsgebiet C)**

Semaglutid (Rybelsus[®]/ 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 (Rybelsus[®]/ Ozempic[®]) 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 (Rybelsus[®]/ 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.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit T2DM haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Spezielle Anforderungen an neue Antidiabetika betreffen daher zum einen die kardiovaskuläre Sicherheit. 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.

Eine Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse mit einem oralen Antidiabetikum wurde bisher nur für die SGLT-2 Inhibitoren Empagliflozin, Dapagliflozin und Canagliflozin sowie die GLP-1 Rezeptoragonisten Semaglutid, Liraglutid, Albiglutid und Dulaglutid gezeigt. Allerdings sind Empagliflozin und Canagliflozin für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht geeignet. Canagliflozin und Albiglutid sind zudem derzeit in Deutschland außer Vertrieb.

Für T2DM-Patienten mit bestehender Nierenfunktionsstörung sind die antidiabetischen Behandlungsoptionen mit bestätigtem kardiovaskulären Zusatznutzen/Vorteil daher eingeschränkt. Insbesondere ist die Anwendung von SGLT-2 Inhibitoren eingeschränkt, da deren Wirkung auf den Glucosestoffwechsel von der Nierenfunktion abhängt. Im Gegensatz dazu wirkt Semaglutid unabhängig von der Nierenfunktion und ist daher auch für T2DM-Patienten mit moderat bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dosisanpassung geeignet.

Zusammenfassend besteht im Anwendungsgebiet T2DM ein therapeutischer Bedarf an neuen Antidiabetika, die eine adäquate glykämische Kontrolle ermöglichen, ohne dabei das Risiko für Hypoglykämien zu erhöhen, das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und mikrovaskuläre Komplikationen wie Nephropathien nachweislich senken, und bei übergewichtigen Patienten eine Gewichtsreduktion ermöglichen. Der Wirkstoff Semaglutid wird diesem therapeutischen Bedarf insgesamt gerecht und ist zudem auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geeignet. Neben der einmal wöchentlichen s.c. Anwendungsform ermöglicht die nun verfügbare orale Darreichungsform von Semaglutid zudem die Anwendung dieses Wirkstoffs bei Patienten, bei denen eine benötigte Therapieeskalation aufgrund von Vorbehalten gegen zu injizierende Therapien bisher nur verzögert stattgefunden hat.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	364.000
B	Zweifachtherapie ^c	333.840
C	Dreifachtherapie ^c	228.800
D	Kombinationstherapie mit Insulin ^c	344.240
E	Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko ^d	837.120

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 Dapagliflozin-Beschluss 642.000 Patienten. Diese Anzahl der Patienten setzt sich aus Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko mit 52 % (gerundet), bzw. 333.840 Patienten und aus Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit 48 % (gerundet), bzw. 308.160 Patienten zusammen. Die gesamte Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet C entspricht gemäß Dapagliflozin-Beschluss 440.000 Patienten. Diese Anzahl der Patienten setzt sich aus Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko mit 52 % (gerundet), bzw. 228.800 Patienten und aus Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit 48 % (gerundet), bzw. 211.200 Patienten zusammen. Die gesamte Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet D entspricht gemäß Dapagliflozin-Beschluss 662.000 Patienten. Diese Anzahl der Patienten setzt sich aus Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko mit 52 % (gerundet), bzw. 344.240 Patienten und aus Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit 48 % (gerundet), bzw. 317.760 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: 308.160 Patienten), C (Dreifachtherapie: 211.200 Patienten) und D (Kombinationstherapie mit Insulin: 317.760 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	364.000
B	Zweifachtherapie ^c	Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko	Nicht quantifizierbar (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)	333.840
C	Dreifachtherapie ^c	Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko	Zusatznutzen nicht belegt	228.800
D	Kombinationstherapie mit Insulin ^c	Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko	Zusatznutzen nicht belegt	344.240
E	Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ^d	Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko	Beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Beleg)	837.120 ^d

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 Dapagliflozin-Beschluss 642.000 Patienten. Diese Anzahl der Patienten setzt sich aus Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko mit 52 % (gerundet), bzw. 333.840 Patienten und aus Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit 48 % (gerundet), bzw. 308.160 Patienten zusammen. Die gesamte Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet C entspricht gemäß Dapagliflozin-Beschluss 440.000 Patienten. Diese Anzahl der Patienten setzt sich aus Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko mit 52 % (gerundet), bzw. 228.800 Patienten und aus Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit 48 % (gerundet), bzw. 211.200 Patienten zusammen. Die gesamte Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet D entspricht gemäß Dapagliflozin-Beschluss 662.000 Patienten. Diese Anzahl der Patienten setzt sich aus Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko mit 52 % (gerundet), bzw. 344.240 Patienten und aus Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit 48 % (gerundet), bzw. 317.760 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: 308.160 Patienten), C (Dreifachtherapie: 211.200 Patienten) und D (Kombinationstherapie mit Insulin: 317.760 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 pro Patient 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 pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie ^b	1.151,71 €
B	Zweifachtherapie	1.185,35 € – 1.252,63 €
C	Dreifachtherapie	1.198,38 € – 1.412,28 €
D	Kombinationstherapie mit Insulin	2.089,80 € – 2.190,72 €
E	Behandlung von T2DM- Patienten mit hohem kardio- vaskulärem Risiko	1.164,74 € – 2.190,72 €

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie			
		Glibenclamid	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	13,03 € – 78,17 €
		Glimepirid	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	29,89 € – 159,65 €
B	Zweifachtherapie			
		Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle trotz Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel	46,67 € – 260,57 €
		Metformin + Empagliflozin	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle trotz Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel	675,09 € – 742,37 €
		Humaninsulin (konventionelle Insulintherapie (CT))	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle durch ein blutzuckersenkendes Arzneimittel, für die Metformin nicht geeignet ist	1.309,30 € – 1.433,22 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Dreifachtherapie			
		Humaninsulin + Metformin	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle durch zwei blutzuckersenkende Arzneimittel	1.342,92 € – 1.534,14 €
		Humaninsulin (ICT) ^b	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle durch zwei blutzuckersenkende Arzneimittel, wenn Metformin nicht geeignet oder nicht wirksam ist	1.866,12 € – 1.990,04 €
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	938,09 €
		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	971,73 € – 1.039,01 €
		Optimierung des Humaninsulinregime: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) ^b	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle durch Insulin mit oder ohne einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel	1.494,91 €
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	675,09 € – 742,37 €
		Metformin + Liraglutid	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	1.369,30 € – 2.073,57 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient 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	1.309,30 € – 1.433,22 €
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	1.950,75 € – 2.074,67 €
		Humaninsulin + Liraglutid	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	2.644,96 € – 3.405,87 €
		Humaninsulin (CT)	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Empagliflozin oder Liraglutid nicht geeignet sind	1.309,30 € – 1.433,22 €
		Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) ^b	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Empagliflozin oder Liraglutid nicht geeignet sind	1.866,12 € – 1.990,04 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient 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	938,09 €
		Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin) + orale Antidiabetika (hier: Empagliflozin)	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	1.579,54 €
		Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin) + GLP-1 Rezeptor-Agonist (hier: Liraglutid)	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	2.273,75 € – 2.910,74 €
		Optimierung des Humaninsulinregimes: ICT ^b	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	1.494,91 €
		Optimierung des Humaninsulinregimes: ICT ^b + Empagliflozin	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	2.136,36 €
		Optimierung des Humaninsulinregimes: ICT ^b + Liraglutid	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle	2.830,57 € – 3.467,56 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Im Rahmen einer ICT ist Metformin nicht regelhaft indiziert				

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 von Semaglutid (Rybelsus[®]/Ozempic[®]).

Rybelsus[®]

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 3 mg Rybelsus[®] 1 x täglich für einen Monat. Nach einem Monat sollte die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von 7 mg 1 x täglich erhöht werden. Nach mindestens einem Monat mit einer Dosis von 7 mg 1 x täglich kann die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von 14 mg 1 x täglich erhöht werden, um die glykämische Kontrolle weiter zu verbessern.

Die tägliche maximale Einzeldosis von Rybelsus[®] beträgt 14 mg. Die Einnahme von zwei 7 mg Tabletten zur Erzielung der Wirkung einer Dosis von 14 mg wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Für Informationen zum Wechsel zwischen oralem und subkutanem (s.c.) Semaglutid, siehe Abschnitt 5.2.

Wenn Semaglutid in Kombination mit Metformin und/oder einem Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor (SGLT2i) oder Thiazolidindion gegeben wird, kann die bestehende Dosis von Metformin und/oder SGLT2i oder Thiazolidindion beibehalten werden.

Wenn Semaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin angewendet wird, kann eine Dosisreduktion von Sulfonylharnstoff oder Insulin erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten zur Anpassung der Dosis von Semaglutid ist nicht erforderlich. Eine Selbstkontrolle des Blutzuckers durch den Patienten ist erforderlich, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins anzupassen. Dies gilt insbesondere bei Beginn der Behandlung mit Semaglutid und bei einer Reduktion der Insulindosis. Es wird empfohlen, die Insulindosis schrittweise zu senken.

Ausgelassene Dosis

Falls eine Dosis ausgelassen wird, sollte die ausgelassene Dosis übersprungen werden und die nächste Dosis sollte am nachfolgenden Tag eingenommen werden.

Spezielle Populationen***Ältere Patienten***

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Menschen nicht erforderlich. Bei Patienten ≥ 75 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt (siehe Abschnitt 5.2).

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 (siehe Abschnitt 5.2).

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 (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Rybelsus[®] ist eine Tablette für die 1 x tägliche orale Anwendung.

Dieses Arzneimittel sollte auf nüchternen Magen zu einem beliebigen Zeitpunkt eingenommen werden. Es sollte unzerkaut mit einem Schluck Wasser (bis zu einem halben Glas Wasser entsprechend 120 ml) eingenommen werden. Die Tabletten dürfen nicht zerteilt, zerdrückt oder gekaut werden, weil nicht bekannt ist, ob dies die Absorption von Semaglutid beeinflusst. Patienten sollten vor dem Essen, Trinken oder der Einnahme anderer oraler Arzneimittel mindestens 30 Minuten warten. Wird kürzer als 30 Minuten gewartet, verringert dies die Absorption von Rybelsus[®] (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (Natriumsalcaprozat, Povidon K90, Cellulose (mikrokristalline), Magnesiumstearat).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeines

Semaglutid sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Es liegen Berichte über diabetische Ketoazidose bei insulinabhängigen Patienten nach raschem Absetzen oder einer schnellen Dosisreduktion von Insulin vor, wenn die Behandlung mit einem GLP-1 Rezeptoragonisten begonnen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Es gibt keine therapeutischen Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz des New York Heart Association (NYHA)-Stadium IV, daher wird die Anwendung von Semaglutid bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Es gibt keine therapeutischen Erfahrungen mit Semaglutid bei Patienten nach bariatrischer Chirurgie.

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Die Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein, die eine Dehydrierung verursachen können, was in seltenen Fällen zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.8) führen kann. Patienten, die mit Semaglutid behandelt werden, sollten auf das potenzielle Dehydrierungs-Risiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverluste treffen.

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 (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder der Insulindosis bei Beginn der Behandlung mit Semaglutid gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Diabetische Retinopathie

Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie, die mit Insulin und Ozempic® behandelt werden, wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen der diabetischen Retinopathie beobachtet, ein Risiko, das für oral verabreichtes Semaglutid nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Daten in Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit diabetischer Retinopathie ist Vorsicht geboten. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen und gemäß klinischen 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. Eine langfristige glykämische Kontrolle vermindert das Risiko einer diabetischen Retinopathie.

Behandlungseffekt

Für die optimale Wirkung von Semaglutid wird die Einhaltung des Dosierungsschemas empfohlen. Wenn der Behandlungseffekt mit Semaglutid geringer ist als erwartet, sollte sich der behandelnde Arzt darüber bewusst sein, dass die Absorption von Semaglutid äußerst variabel und möglicherweise minimal ist (2-4 % der Patienten werden keinerlei Exposition aufweisen), und dass die absolute Bioverfügbarkeit von Semaglutid gering ist.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 23 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Semaglutid verzögert die Magenentleerung, wodurch die Resorption anderer oraler Arzneimittel beeinflusst werden kann.

Thyroxin

Die Gesamtexposition (AUC, *area under the curve*) von Thyroxin (angepasst an endogene Konzentrationen) stieg nach Gabe einer Einzeldosis von Levothyroxin um 33 % an. Die Maximalexposition (C_{max}) blieb unverändert. Bei gleichzeitiger Behandlung von Patienten mit Semaglutid und Levothyroxin sollte eine Überwachung der Schilddrüsenparameter erwogen werden.

Warfarin

Nach Gabe einer Einzeldosis Warfarin veränderte Semaglutid die AUC 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.

Rosuvastatin

Die AUC von Rosuvastatin stieg bei gleichzeitiger Anwendung mit Semaglutid um 41 % (90 %-KI: [24; 60]) an. Aufgrund des breiten therapeutischen Bereichs von Rosuvastatin wird das Ausmaß der Expositionsveränderungen nicht als klinisch relevant erachtet.

Digoxin, orale Kontrazeptiva, Metformin, Furosemid

Es wurde keine klinisch relevante Veränderung der AUC oder C_{\max} von Digoxin, oralen Kontrazeptiva (welche Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten), Metformin oder Furosemid bei gleichzeitiger Anwendung mit Semaglutid beobachtet. Interaktionen mit Arzneimitteln mit sehr geringer Bioverfügbarkeit (F: 1 %) wurden nicht untersucht.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Semaglutid**Omeprazol**

Es wurde keine klinisch relevante Veränderung der AUC oder C_{\max} von Semaglutid bei gleichzeitiger Einnahme mit Omeprazol beobachtet.

In einer Studie zur Pharmakokinetik von Semaglutid bei gleichzeitiger Anwendung mit fünf anderen Tabletten nahm die AUC von Semaglutid um 34 % und die C_{\max} um 32 % ab. Dies legt nahe, dass das Vorhandensein mehrerer Tabletten im Magen die Resorption von Semaglutid beeinflusst, wenn es zusammen zur gleichen Zeit angewendet wird. Nach Verabreichung von Semaglutid sollten Patienten 30 Minuten warten, bevor sie andere orale Arzneimittel anwenden (siehe Abschnitt 4.2).

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 (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Semaglutid bei Schwangeren vor. Daher soll 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 (siehe Abschnitt 5.2) sollte Semaglutid mindestens 2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.

Stillzeit

Bei säugenden Ratten wurden Semaglutid, Natriumalcaprozat und/oder seine Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden. Da ein Risiko für ein gestilltes Kind nicht ausgeschlossen werden kann, soll Rybelsus 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 (siehe Abschnitt 5.3).

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 (siehe Abschnitt 4.4).

Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung mit Semaglutid können laut Erfahrungen aus klinischen Studien mit gastrointestinalen Beschwerden in Zusammenhang stehen. 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. 1 Woche (siehe Abschnitt 5.2) ein verlängerter Beobachtungs- und Behandlungszeitraum für diese Symptome notwendig. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel für eine Überdosierung mit Semaglutid.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Ozempic®**

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Ozempic® entnommen:

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. Eine Blutzuckerselbstkontrolle ist notwendig, um die einem Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis anzupassen, vor allem wenn mit Ozempic® gestartet und Insulin reduziert wird. Ein schrittweises Vorgehen bei der Reduktion des Insulins wird empfohlen.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***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 (Natriummonohydrogenphosphat-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. Diabetische Ketoazidose wurde bei Insulin-pflichtigen Patienten berichtet, bei denen zu Beginn einer Behandlung mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten die Insulindosis schnell reduziert oder Insulin schnell abgesetzt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

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 Rezeptor-Agonisten 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 Rezeptor-Agonisten 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 (siehe Abschnitt 4.8). 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 klinischen 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_{0-5h}) 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 häufigsten 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.