

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Semaglutid (Rybelsus[®]/Ozempic[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 3 A

*Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2
Diabetes mellitus in der Monotherapie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 26.10.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	78
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	99
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	100
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	101

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA Beratung nach Teilanwendungs-gebiet	11
Tabelle 3-2: Anamnese und klinische Untersuchung bei Menschen mit T2DM	22
Tabelle 3-3: Lebenszeitprävalenz (%) des bekannten Diabetes mellitus nach Geschlecht und Altersgruppe (DEGS1, 2008–2011)	39
Tabelle 3-4: 12-Monats-Prävalenz (%) des bekannten Diabetes mellitus (ohne Schwangerschaftsdiabetes) nach Geschlecht und Altersgruppe (GEDA 2014/2015-EHIS) ...	40
Tabelle 3-5: Prävalenz (%) des T2DM nach Geschlecht und Altersgruppe (DIMDI, 2010) ...	40
Tabelle 3-6: Inzidenz (pro 1.000 Personenjahre) des T2DM nach Geschlecht und Altersgruppe (DIMDI, 2010)	41
Tabelle 3-7: Inzidenz (%) des T2DM nach Altersklasse, Geschlecht und Jahr	42
Tabelle 3-8: Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes nach Geschlecht im zeitlichen Verlauf	44
Tabelle 3-9: Alters- und geschlechtsadjustierte 1-Jahres-Prävalenz nach Jahr und Diabetestyp	45
Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz von Menschen mit T2DM und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse	45
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	47
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	48
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	67
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	73
Tabelle 3-20: Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV	74
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	75

Tabelle 3-22: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend des EPAR (Rybelsus®)..... 92

Tabelle 3-23: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend des EPAR (Ozempic®) 95

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 100

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Algorithmus zur Diagnose eines T2DM (Quelle [11]).....	22
Abbildung 3-2: Medikamentöse Therapie des T2DM (Quelle [11])	25
Abbildung 3-3: Algorithmus zur glukosesenkenden Therapie bei Typ-2-Diabetes gemäß den Praxisempfehlungen der DDG.	30
Abbildung 3-4: Übersicht abgeschlossener und laufender CVOTs im Anwendungsgebiet T2DM (ohne Insulin). Quelle: Eigene Darstellung von Novo Nordisk.	34
Abbildung 3-5: Jahres-Prävalenz des T2DM nach Altersklasse, Geschlecht und Jahr (Quelle: [100]).....	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Amerikanische Diabetes Gesellschaft (<i>American Diabetes Association</i>)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
BGS	Bundes-Gesundheitssurvey
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BOT	Basalunterstützte Orale Therapie
CrCl	Kreatinin-Clearance
CSII	Kontinuierliche subkutane Insulininfusion
CT	Konventionelle Therapie
CVOT	<i>Cardiovascular Outcome Trial</i>
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease Management Programm
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelkommission (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1 (<i>Glucagon-like peptide-1</i>)
ICT	Intensivierte konventionelle Therapie
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IU	Internationale Einheit

Abkürzung	Bedeutung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Schweres unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAD	Orale Antidiabetika
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (<i>Sodium glucose cotransporter-2</i>)
SIT	Supplementäre Insulintherapie
SoC	<i>Standard of Care</i>
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TIA	Transitorische ischämische Attacke
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Semaglutid bei der Verbesserung der Blutzuckereinstellung 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.

„Semaglutid (Rybelsus®/Ozempic®) wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet:

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus [1-3].“¹

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Semaglutid in der Monotherapie wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2019-B-110) [4] festgelegt:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Der Sulfonylharnstoff Glipizid, der seit 2007 aufgrund fehlender Marktverfügbarkeit nicht mehr in Deutschland zugelassen ist, wird vom G-BA als mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar angesehen [5].

Novo Nordisk Pharma GmbH folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

¹: Es handelt sich um den Wortlaut des Anwendungsgebiets gemäß Aufruf zur Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durch den G-BA. Die Anwendungsgebiete laut jeweiliger Fachinformation sind inhaltlich dazu identisch, weichen im Wortlaut aber minimal voneinander ab:

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

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

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

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein von der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchgeführtes Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 10.07.2019 statt (Vorgangsnummer: 2019-B-110) [4]. Für Semaglutid hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie nach Teilanwendungsgebiet bestimmt (zusammenfassend dargestellt in Tabelle 3-1):

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

Monotherapie

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

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Kombinationstherapie

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

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder

Metformin + Empagliflozin oder

Metformin + 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)

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).“*

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA Beratung nach Teilanwendungsgebiet

Kodierung im Dossier	Intervention und Teilanwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie
A	Semaglutid zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus <u>in der Monotherapie</u> für Patienten, für die die Anwendung von Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	Sulfonylharnstoff ¹ (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Semaglutid zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus <u>in der Kombinationstherapie</u> für Patienten, die durch die Behandlung <u>mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)</u> nicht ausreichend kontrolliert sind	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>oder</i> Metformin + Empagliflozin <i>oder</i> Metformin + Liraglutid ³ <i>oder</i> Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist.

Kodierung im Dossier	Intervention und Teilanwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie
C	Semaglutid zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus <u>in der Kombinationstherapie</u> für Patienten, die durch die Behandlung <u>mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</u> nicht ausreichend kontrolliert sind	Humaninsulin ² + Metformin <i>oder</i> Humaninsulin + Empagliflozin ³ <i>oder</i> Humaninsulin + Liraglutid ³ <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	Semaglutid zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus <u>in der Kombinationstherapie</u> für Patienten, die durch Behandlung <u>mit Insulin mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel</u> nicht ausreichend kontrolliert sind	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ³ <i>oder</i> Liraglutid ³)
<p>1: Die Rolle der Sulfonylharnstoffe in der Versorgung hat sich möglicherweise weiter reduziert; dies wird auch in der Konsultationsfassung der NVL deutlich, da keine ausdrückliche Empfehlung für die Anwendung gegeben wird [6]</p> <p>2: Laut Konsultationsfassung der NVL ist für diese Patienten auch eine Dreier-Kombination ohne Insulin möglich [6]</p> <p>3: Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe 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)</p>		

Novo Nordisk Pharma GmbH folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur Indikation und zum Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Semaglutid entstammen den Fachinformationen, die allgemeine Informationen zum Arzneimittel enthält [1, 2].

Alle Angaben zur zVT wurden der Niederschrift des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2019-B-110) mit der Geschäftsstelle des G-BA vom 18.09.2019 entnommen [4].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (2020): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Rybelsus. [Zugriff: 09.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_de.pdf.
2. Novo Nordisk A/S (2018): Ozempic®; Fachinformation. Stand: 03/2020 [Zugriff: URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfo: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Semaglutid. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4250/2020-04-16_AM-RL-XII_Semaglutid_Veranlassung-erneute-NB.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-110.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum Beschlusentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin; Verfahrensnummer D-243. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4133/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_TrG.pdf.
6. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2020): Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 2. Auflage. Konsultationsfassung - AWMF-Register-Nr.: nvl-001. [Zugriff: 07.09.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-2aufl-konsultation.pdf>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition

Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) ist eine progrediente Stoffwechselerkrankung, die durch das Leitsymptom chronische Hyperglykämie gekennzeichnet ist. Der erhöhte Blutzuckerspiegel ist die Folge einer mangelnden Insulinsekretion aus den pankreatischen β -Zellen, der eine Insulinresistenz der peripheren Gewebe vorausgehen kann. Diese beiden Defekte führen zu einer verminderten Aufnahme von Glucose in die peripheren Körpergewebe, wodurch es zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels kommt [1].

Schwerwiegende Folgekomplikationen des T2DM sind vor allem mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen [2]. Die Insulinresistenz wird oft in Verbindung mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie einer zentralen Adipositas, arteriellen Hypertonie, Dyslipidämie und Hyperkoagulopathie beobachtet [1, 3]. Generell sind neben dem Glucosemetabolismus meist auch andere Stoffwechselfunktionen gestört [4]. Folgen der chronischen Hyperglykämie sind Folgeerkrankungen und Komplikationen, die in der Summe die Lebensqualität [5, 6] und die Lebenserwartung [7] der Patienten mit T2DM stark reduzieren. In Deutschland sind 21 % aller Todesfälle Diabetes mellitus bzw. 16 % T2DM zuzuordnen [8].

Abgrenzung des Typ 2 Diabetes mellitus

Unter dem Überbegriff Diabetes mellitus sind verschiedene Formen der Erkrankung zusammengefasst. Die Klassifizierung nach *American Diabetes Association* (ADA) und Weltgesundheitsorganisation (WHO) erfolgt ätiologisch [9, 10]:

1. Typ 1 Diabetes mellitus
2. Typ 2 Diabetes mellitus
3. Andere spezifische Typen des Diabetes mellitus
4. Gestationsdiabetes

Dem **Typ 1 Diabetes mellitus** (T1DM) liegt eine selektive Zerstörung der pankreatischen β -Zellen zu Grunde, die entweder immunologisch bedingt ist oder idiopathisch auftritt [11]. Die Folge ist ein absoluter Insulinmangel. T1DM macht etwa 5–10 % aller Diabetes mellitus-Fälle aus und manifestiert sich am häufigsten im Kindes- und Jugendalter [12].

Beim **Typ 2 Diabetes mellitus** (T2DM) führen eine als Insulinresistenz bezeichnete herabgesetzte Wirksamkeit des Insulins in peripheren Geweben sowie ein Defekt der β -Zellfunktion zu einem relativen Insulinmangel. T2DM macht etwa 90–95 % aller Diabetes mellitus-Fälle aus. Während eine klinische Manifestation selten vor dem 40. Lebensjahr auftritt, steigt die Inzidenz ab dem 50. Lebensjahr erheblich an [1].

Weitere spezifische Formen des Diabetes mellitus sind u. a. monogenetische Defekte, welche die Funktion der β -Zellen oder die Insulinwirkung betreffen, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien sowie medikamenten- oder chemikalieninduzierte Formen [13].

Als Sonderform wird der **Gestationsdiabetes** eigenständig klassifiziert [1].

Risikofaktoren für T2DM

Die Entwicklung einer Insulinresistenz und die darauffolgende Manifestation eines T2DM werden durch eine hyperkalorische Ernährung, einem Mangel an körperlicher Bewegung und der mit diesen Faktoren häufig einhergehenden Adipositas begünstigt. Die Insulinresistenz tritt dabei in den meisten Fällen gemeinsam mit einer zentralen Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie sowie weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Dieser Komplex aus Risikofaktoren wird als metabolisches Syndrom bezeichnet [1].

Weitere Risikofaktoren sind neben einer familiären Vorbelastung bestimmte Lebensstilfaktoren wie sozialer Status, Bewegungsmangel, Fehlernährung und Rauchen sowie ein höheres Lebensalter. Im Vergleich zu 40 bis 59-Jährigen steigt ab dem Alter von 60 Jahren der Anteil der Patienten mit T2DM bei Männern und Frauen von 4 % auf 18 % bzw. von 10 % auf 28 % an [14]. Jedoch ist zu beobachten, dass wegen der zunehmenden Verbreitung von Adipositas und Bewegungsmangel, das durchschnittliche Erkrankungsalter sinkt [4]. Zentraler Risikofaktor für T2DM ist Übergewicht [15, 16].

Adipositas Grad 1 (*Body Mass Index* (BMI) 30–35 kg/m²) und Adipositas Grad 2 oder 3 (BMI \geq 35 kg/m²) können im Vergleich zu einem geringeren Körpergewicht (BMI < 23 kg/m²) das Risiko für T2DM um das 20- bzw. 40-fache erhöhen [17].

Aus Familien- und Bevölkerungsstudien ist seit längerer Zeit bekannt, dass auch die genetische Disposition ein wichtiger Risikofaktor für die Manifestation eines T2DM ist. Auf molekular-genetischer Ebene lässt sich dieser Zusammenhang durch eine Vielzahl an Genen für T2DM erklären, die in den letzten Jahren identifiziert wurden. Genotypisierungsstudien haben gezeigt, dass viele T2DM-Gene eine Rolle in der Funktion oder Integrität der β -Zellen spielen [1].

Pathogenese

Die Entwicklung des T2DM beruht auf einer multiplen Ätiologie, jedoch vollzieht sich die Pathogenese im Allgemeinen in den folgenden Schritten:

Meist führt eine kalorische Überversorgung zu einer zunehmenden Insulinresistenz und einem gestörten Protein- und Fettmetabolismus [18, 19]. Bei den meisten Patienten mit T2DM liegen sowohl eine β -Zell-Dysfunktion bzw. eine Reduktion der Masse der β -Zellen, als auch eine Insulinresistenz vor. Während der Grad der Insulinresistenz annähernd konstant bleibt, schreitet die funktionelle Störung der β -Zellen im Krankheitsverlauf voran. Die Insulinresistenz erhöht den Insulinbedarf bzw. die Insulinsekretion durch die β -Zellen des Pankreas, wobei die Fähigkeit, den gesteigerten Insulinbedarf zu kompensieren, offenbar genetisch und epigenetisch determiniert ist [20]. Reicht diese Kompensation nicht mehr aus, manifestieren sich typischerweise Hyperglykämien.

Während eine gestörte β -Zellfunktion noch durch eine Monotherapie mit oralen Antidiabetika (OAD) ausgeglichen werden kann, resultiert die zunehmende Erschöpfung der β -Zellen letztlich in einem relativen Insulinmangel, sodass die Gabe weiterer Antidiabetika oder Insulin erforderlich wird [1, 3, 21].

T2DM verläuft im Anfangsstadium oft asymptomatisch mit eher unspezifischen Symptomen. Erst die manifeste Hyperglykämie führt zu den typischen Diabetes mellitus-Symptomen (v. a. Polyurie, Polydipsie und Gewichtsabnahme) [11]. Mit dem Anstieg der individuellen Blutglucosekonzentration steigen die Risiken für mikrovaskuläre Komplikationen der Augen (Retinopathie), Nieren (Nephropathie) und des Nervensystems (Neuropathie) sowie für makrovaskuläre Komplikationen (kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und peripher-vaskuläre Erkrankungen) [18, 22]. T2DM wird daher bei vielen Patienten erst beim Auftreten von kardiovaskulären Folgekomplikationen diagnostiziert. So wird bei etwa 20 % der Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen ein bis dahin unentdeckter T2DM und bei etwa 35 % eine prädiabetische Glucosestoffwechselstörung festgestellt [1]. Umgekehrt liegen bei etwa 20–30 % der T2DM-Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose angiopathische Folgekomplikationen vor.

Zusammenhang von Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen

Die Pathophysiologie des Zusammenhangs von Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen ist komplex und multifaktoriell. Diabetes mellitus zeichnet sich durch eine generalisierte und beschleunigte Form der Atherosklerose aus, die als diabetische Makroangiopathie bezeichnet wird [23]. Als Ursachen für die akzelerierte Atherosklerose bei Patienten mit Diabetes mellitus werden Hyperglykämie und Dyslipidämie, die bei bis zu 97 % der Patienten mit Diabetes mellitus vorliegt, sowie das Auftreten von erhöhten Werten von asymmetrischem Dimethylarginin und sogenannten „*advanced glycation end products*“ angesehen [23-25]. Die genannten Mechanismen verursachen die Bildung und Freisetzung von Zytokinen, Chemokinen, freien Sauerstoffradikalen, Adhäsionsmolekülen und aktivierten Gerinnungsfaktoren. Diese Faktoren, zusammen mit der bereits früh bei Menschen mit Diabetes mellitus vorliegenden endothelialen Dysfunktion, führen zu einem progredienten und schnellen Atherosklerose-Prozess in verschiedenen großen und mittleren Arterien [23]. Die dabei entstehenden Plaques führen zur Verengung (Stenosierung) und Verstopfung (Thrombosierung) der betroffenen Gefäße, welche sich klinisch als Myokardinfarkt, Schlaganfall oder arterielle Verschlusskrankheit in den Beinen äußern können.

Mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen des T2DM

Unter den Langzeitkomplikationen des T2DM spielen Angiopathien eine entscheidende Rolle. Je nach Lokalisation und Größe der betroffenen Gefäße werden Mikro- und Makroangiopathien unterschieden [2].

Häufig werden bei Menschen mit Diabetes mellitus beide, d. h. makro- und mikrovaskuläre, Folgekomplikationen diagnostiziert [2]. Dies kann durch mehrere gemeinsame pathophysiologische Mechanismen erklärt werden, wie Entzündung, Hyperkoagulabilität, endotheliale Dysfunktion und die gleichen kardiovaskulären Risikofaktoren. Rauchen sowie erhöhte Blutdruck- und Lipidwerte sind sowohl für Mikro- als auch für die Makroangiopathie als wichtige progressionsfördernde Faktoren anerkannt [2]. Grundsätzlich wird zur Reduktion des Risikos für Mikro- und Makroangiopathie eine gute Blutzuckereinstellung empfohlen [11].

Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus und dessen Auswirkungen auf die kleinsten Gefäße, diabetische Mikroangiopathie genannt, führen nicht nur zur Entwicklung beispielsweise einer für Diabetespatienten typischen Retino-, Nephro- oder Neuropathie. Es können ebenso kleine Gefäße im Gehirn, am Herzen oder an den Extremitäten betroffen sein. Die Veränderungen der kleinsten Gefäße in Folge von Diabetes mellitus tragen neben der Atherosklerose der größeren Arterien zur erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus bei [24]. Es entsteht ein Teufelskreis von Gefäßkomplikationen, die zu progressiven Gewebe- und Organschäden führen [2].

Die Schädigung des Herzens eines Menschen mit Diabetes mellitus ist ein komplexes Geschehen und insgesamt gekennzeichnet durch folgende vier Merkmale:

- Relativer Energiemangel,
- Gewebeumbau,
- autonome Neuropathie, die einerseits zu einer erhöhten Anfälligkeit für Rhythmusstörungen und andererseits zu einer veränderten Symptomwahrnehmung führt und
- eingeschränkte hämodynamische Leistungsfähigkeit [26].

Die Pathogenese der Herzinsuffizienz bei Diabetes wird wie folgt beschrieben: „Der Zusammenhang von Herzinsuffizienz und Diabetes lässt sich durch die metabolische Gesamtstörung mit Hyperglykämie und Insulinresistenz, die veränderte myokardiale Binnenstruktur mit Verlust von Flexibilität bei der Energiegewinnung im Herzen erklären. Je weniger Glucose verstoffwechselt wird, umso höher ist die Inzidenz für Herzinsuffizienz. Je höher das HbA_{1c}, desto schlechter ist die klinische Prognose“ [27]. Der plötzliche Herztod wird auf die folgenden Mechanismen zurückgeführt: eingeschränkte LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion), kardiale autonome Neuropathie mit ggf. gestörter Repolarisation (QT-Zeit-Verlängerung) und Aktivierung des Sympathikus, die durch eine relative Unterfunktion des Parasympathikus zustande kommt und bei Hypoglykämien zusätzlich zu einer elektrischen Instabilität führt.

Folgekomplikationen können sich auch bereits während der asymptomatischen Phase entwickeln. So wird bei 17 % bis 22 % der Patienten mit kardiovaskulärer Symptomatik ein bislang unentdeckter Diabetes mellitus diagnostiziert [28, 29].

Bei den Mikroangiopathien sind besonders die diabetische Retinopathie und die diabetische Nephropathie von klinischer Bedeutung. Die Retinopathie als mikrovaskuläre Folgekomplikation betrifft etwa 28 % der Patienten mit bekanntem Diabetes und ist in Industrieländern die Hauptursache für einen Sehverlust im Erwerbsalter [30, 31]. Bei Menschen mit T2DM verläuft die Retinopathie altersbedingt häufiger unter dem Bild einer Makulopathie als unter dem Bild einer proliferativen Retinopathie [11]. Die diabetische Nephropathie wird durch erhöhte Blutdruckwerte, Mikroalbuminurie, Proteinurie sowie eine kontinuierlich abnehmende glomeruläre Filtrationsrate charakterisiert [32]. Etwa 20 % bis 40 % der Patienten mit Diabetes mellitus entwickeln eine Nierenerkrankung [11] und die diabetische Nephropathie ist in Industriestaaten die Hauptursache für ein Nierenversagen im Endstadium [33]. Bis zu 50 % der Patienten mit Diabetes mellitus entwickeln eine periphere diabetische Neuropathie [22, 34]. Mikroangiopathien tragen außerdem zur Pathogenese des diabetischen Fußsyndroms sowie der diabetischen Kardiomyopathie bei [2].

Diabetes mellitus gilt als Treiber von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und bestimmt somit die Prognose und die Lebenserwartung der betroffenen Patienten [26].

Etwa 80 % der Patienten mit T2DM entwickeln makrovaskuläre Komplikationen [11]. Makroangiopathien als Langzeitfolge des T2DM betreffen vor allem das Herz, das Gehirn sowie periphere Blutgefäße und resultieren je nach Lokalisation in koronarer Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transientser ischämischer Attacke [2]. Das Risiko für einen Schlaganfall ist bei Patienten mit T2DM 1,5- bis 4-fach erhöht [35], das einer koronaren Herzkrankheit 2- bis 4-fach und das eines tödlichen kardialen Ereignisses 3- bis 7-fach [36, 37]. Kardiovaskuläre Ereignisse sind mit bis zu 65 % der Todesfälle die häufigste Todesursache bei Patienten mit T2DM [22, 38]. 60 % bis 70 % aller Amputationen in Deutschland stehen im Zusammenhang mit Diabetes bzw. mit einer durch Diabetes bedingten arteriellen Verschlusskrankheit (diabetisches Fußsyndrom) [39]. Das Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden, ist bei Patienten mit T2DM etwa so hoch wie bei Nicht-Diabetikern, die in der Vergangenheit bereits einen Myokardinfarkt erlitten haben [36]. Das Risiko, an einer KHK zu versterben, ist bei Patienten mit T2DM ohne vorangegangenen Myokardinfarkt mit dem Risiko von Stoffwechselgesunden nach einem erlittenen Myokardinfarkt vergleichbar [36]. Das Risiko für ein erneutes Ereignis ist bei einem Patienten mit Diabetes mellitus etwa doppelt so hoch wie bei Stoffwechselgesunden [36]. Aus diesem Grund werden T2DM-Patienten als Hochrisikogruppe für kardiovaskuläre Ereignisse eingestuft.

Das Mortalitätsrisiko von Patienten mit T2DM, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben, ist im Vergleich zu Patienten mit T2DM, ohne ein solches Ereignis in der Vergangenheit, um das Doppelte erhöht [36, 40]. Trotz der in den vergangenen Jahren bereits erzielten Therapieverbesserungen bleibt die Lebenserwartung von Patienten mit T2DM deutlich hinter der der Allgemeinbevölkerung zurück [41-43].

Die erhöhte Mortalität der Patienten mit T2DM kann u. a. auf die Herzinsuffizienz und den plötzlichen Herztod zurückgeführt werden. Ebenso werden periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Vorhofflimmern als prognostisch wirksame Komorbiditäten angesehen [26].

Der plötzliche Herztod stellt ein bisher häufig unterschätztes Risiko für Patienten mit Diabetes mellitus dar. In der CHARM-Studie (*Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction of Mortality and morbidity*) wurde die erhöhte Gesamtmortalität sowie eine höhere Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei Menschen mit Diabetes bei erhaltener und eingeschränkter LVEF demonstriert. Die Auswertungen der Daten der 4-Jahres-Follow-ups der Studien MRFAT (*Multiple Risk Factor Analysis Trial*) und ISAR-Risk (*Improved Stratification of Autonomic Regulation for Risk Prediction Postinfarction Survey Program*) zeigten eine 3-fach höhere Sterblichkeit durch Herztod bei Menschen mit Diabetes. Besonders hoch war das Risiko des plötzlichen Herztodes bei reduzierter Ejektionsfraktion im linken Ventrikel (LVEF \leq 35 %) [26].

Eine blutzuckersenkende Therapie mit Insulin ist angezeigt, wenn die Therapieziele mit Lebensstiländerungen allein und einer Therapie mit oralen Antidiabetika nicht erreicht werden oder Kontraindikationen bestehen [11]. Somit befinden sich mit Insulin behandelte Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Stadium ihres Diabetes mellitus. Dementsprechend legen Beobachtungsstudien nahe, dass mit Insulin behandelte Patienten mit T2DM häufiger kardiovaskuläre Ereignisse erleiden als Patienten, die andere antihyperglykämische Therapien erhalten [44-46].

Neben der Tatsache, dass Diabetes mellitus bereits an sich mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist (siehe Abschnitt 3.2.2), können verschiedene Faktoren ebenjenes Risiko weiter erhöhen. Hierzu gehören zum Beispiel die Faktoren fortgeschrittenes Alter und weibliches Geschlecht, vorangegangene kardiovaskuläre Ereignisse, Herzinsuffizienz, pAVK, Rauchen oder erhöhte Lipidwerte [25, 26, 47]. Pathologische Zustände, die mit einem Diabetes mellitus assoziiert sind und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen, sind beispielsweise eine lang andauernde Diabeteserkrankung, Nierenerkrankungen (niedrige GFR-Werte, Proteinurie, Mikroalbuminurie) und das metabolische Syndrom [25, 47].

Als Reaktion auf Berichte über kardiovaskuläre Nebenwirkungen des Thiazolidindions Rosiglitazon [48], verabschiedete die FDA 2008 eine Richtlinie, die Arzneimittelhersteller verpflichtet, für neue Antidiabetika bereits zur Zulassung einen Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit zu erbringen [49]. 2012 folgte die EMA mit ähnlichen Anforderungen an die Zulassung neuer Antidiabetika [50]. Auch der G-BA fordert seit Beginn der frühen Nutzenbewertung Langzeitstudien zur kardiovaskulären Sicherheit [51].

Der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit kann laut EMA-Richtlinie entweder auf Grundlage einer Meta-Analyse oder einer spezifischen Langzeitstudie zur kardiovaskulären Sicherheit (CVOT) erfolgen. Für beide Ansätze wird empfohlen, Diabetes-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko einzuschließen, da diese Patienten eine relevante Population innerhalb des Anwendungsgebietes T2DM darstellen [50].

Dementsprechend wurde in der Studie PIONEER 6, einer Langzeitstudie zur Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit von Semaglutid oral + *Standard of Care (SoC)* im Vergleich zu Placebo + SoC, dieses Patientenkollektiv wie folgt definiert:

- Alter ≥ 50 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings und klinische Evidenz für eine kardiovaskuläre Erkrankung, definiert als das Zutreffen mindestens eines der genannten Kriterien (a–h):
 - a) Myokardinfarkt in der Vergangenheit,
 - b) Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Vergangenheit,
 - c) koronare, Carotis- oder periphere arterielle Revaskularisierung in der Vergangenheit,

- d) > 50 % Stenose auf Angiografie oder bei Bildgebung der koronaren Arterie, der Carotis oder der Arterie der unteren Extremitäten,
- e) symptomatische koronare Herzerkrankung, dokumentiert durch z. B. positiven Belastungstest oder jegliche kardiale Bildgebung oder instabile Angina pectoris mit EKG-Veränderungen,
- f) asymptomatische kardiale Ischämie, dokumentiert durch radiologische Bildgebung, oder Belastungstest, oder Stress-Echokardiogramm,
- g) chronisches Herzversagen NYHA-Klasse II – III oder
- h) moderate Einschränkung der Nierenfunktion, dokumentiert (bei Screening) als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von 30–59 mL/min/1,73 m².

oder:

- Alter ≥ 60 Jahre zu zum Zeitpunkt des Screenings und subklinische klinische Evidenz für eine kardiovaskuläre Erkrankung, definiert als das Zutreffen mindestens eines der unten genannten Kriterien (i–l):
 - i) persistierende Mikroalbuminurie oder Proteinurie,
 - j) Hypertonie und links-ventrikuläre Hypertrophie (EKG oder Bildgebung),
 - k) links-ventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion (Bildgebung) oder
 - l) Knöchel/Arm-Index $< 0,9$

Diagnostik des T2DM

Diabetesverdacht besteht bei der entsprechenden typischen Symptomatik und/oder bei erhöhtem Diabetesrisiko. Zur Diagnose – und später zur Verlaufskontrolle – werden eines oder mehrere der drei folgenden Verfahren zur Bestimmung der Blutglucosekonzentration eingesetzt. Die Diagnosebedingungen sind dabei wie folgt [52]:

- Glykiertes Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol) oder
- Nüchternplasmaglucose (NPG) $> 7,0$ mmol/L (>126 mg/dL)) und/oder
- Plasmaglucose $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) im oralen Glucose-Toleranz-Test (OGTT) zwei Stunden nach Glucosestimulus.

In der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) werden zwei mögliche Strategien für die Diagnose des T2DM empfohlen [11]:

1. Die Diagnose mittels Anamnese und klinischer Untersuchungen (Tabelle 3-2) sowie
2. ein Stufenschema, welches hauptsächlich auf der Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes und der Bestimmung der Plasmaglucose beruht (Abbildung 3-1)

Tabelle 3-2: Anamnese und klinische Untersuchung bei Menschen mit T2DM

<p>Anamnese: Übergewicht, hoher Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen, Durst, häufiges Wasserlassen, ungewollte Gewichtsabnahme, Infektneigung – insbesondere Entzündungen der Haut, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schwäche, körperliche Aktivität, Medikamenteneinnahme (z. B. Glucocorticoide), Rauchen, Depression, Merk- und Konzentrationsfähigkeit, Sehstörungen, erektile Dysfunktion, Geburt von Kindern > 4.000 g</p> <p>Zu beachten ist, dass der Typ 2-Diabetes initial symptomarm ist bzw. dass die Symptome häufig verkannt werden.</p>
<p>Familienanamnese: Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Herzinfarkt, Schlaganfall, frühe Sterblichkeit, Amputation</p>
<p>Körperliche Untersuchung: Größe, Gewicht (BMI), Taillen-/Hüftumfang, kardiovaskuläres System, Blutdruck, periphere Arterien, peripheres Nervensystem, Haut, Augenuntersuchungen, Fußuntersuchung, Hinweise auf sekundäre Formen der Glucosetoleranz (z. B. bei Glucocorticoid-Therapie oder bei einigen endokrinologischen Erkrankungen)</p>
<p>Laborwerte: Plasmaglukose, HbA_{1c}, Kreatinin, Kalium, Lipidprofil, Urinanalysen, Ketonkörper im Urin (nur bei hohen Glucosewerten)</p>
<p>Technische Untersuchungen: EKG, augenärztliche Untersuchung, Belastungs-EKG bei Verdacht auf Myokardischämie und normalem Ruhe-EKG, Knöchel-Arm-Index bei nicht oder nur schwach tastbaren Fußpulsen (Cave: Mediasklerose)</p>
<p>Quelle: [11]</p>

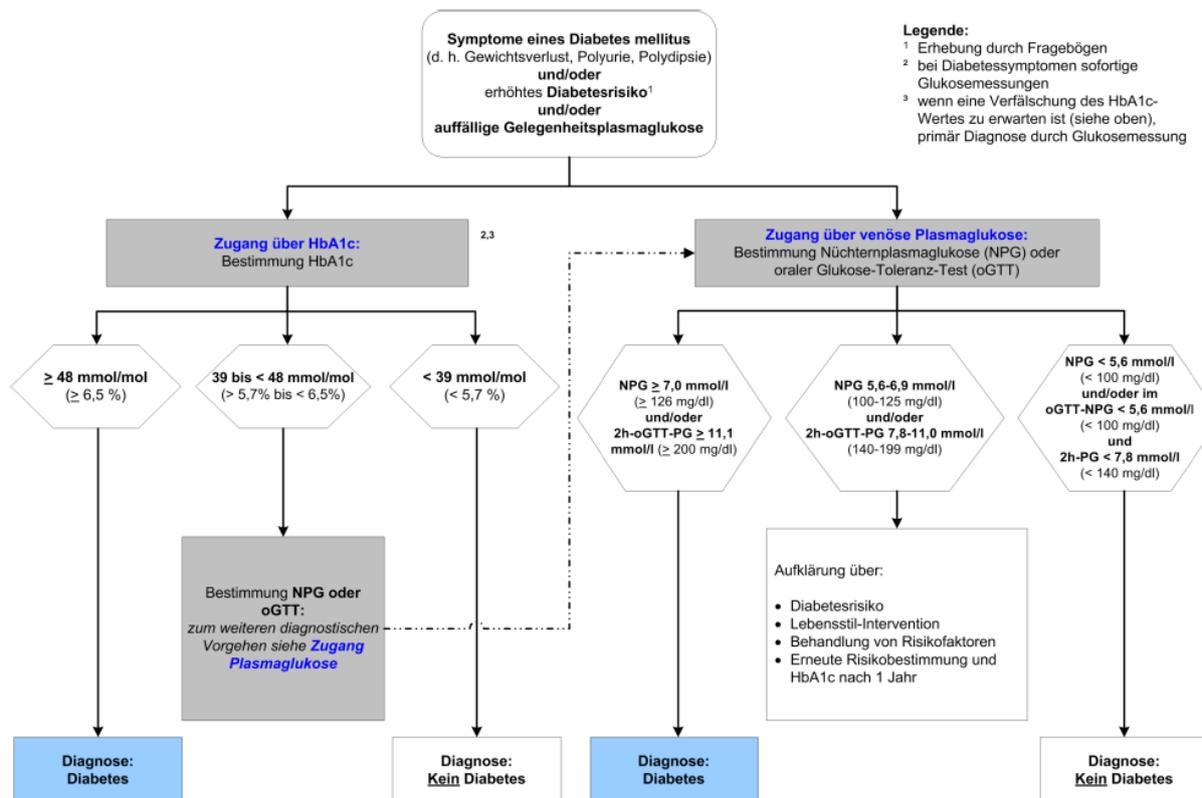


Abbildung 3-1: Algorithmus zur Diagnose eines T2DM (Quelle [11])

Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos sollten alle neu diagnostizierten Diabetespatienten bereits bei Diagnosestellung auf diabetesassoziierte, u. a. kardiovaskuläre, Komplikationen untersucht werden. Zur Berechnung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse stehen unterschiedliche Risiko-Scores zur Verfügung (z. B. ARRIBA, Framingham, PROCAM, QRisk, UKPDS (RiskEngine), SCORE). Darüber hinaus sollten die Untersuchungen auf mikro- und makrovaskuläre Komplikationen bei einem bestehenden T2DM alle 1–2 Jahre [11] bzw. in „geeigneten Abständen“ [53] wiederholt werden. Da eine frühzeitige Erkennung und Therapie von mikro- und makrovaskulärer Angiopathien deren Fortschreiten deutlich verlangsamen kann, wird das Auftreten dieser Folgekomplikationen im Rahmen des Disease Management Programms (DMP) T2DM systematisch erfasst [54].

Es ist zu beachten, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus aufgrund einer kardialen autonomen Neuropathie „stumme“ Myokardinfarkte auftreten können, die prognostisch genauso schwer zu bewerten sind wie die symptomatischen Ereignisse [26].

Da kardiovaskuläre Ereignisse sich bereits in der asymptomatischen Phase der Erkrankung entwickeln können, ist es andererseits wichtig, bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen auf die Anzeichen eines bislang unentdeckten Diabetes mellitus zu achten. Hierdurch sollen rechtzeitig Interventionen gegen bereits vorhandene und zur Prävention weiterer kardiovaskulärer Ereignisse eingeleitet werden [11, 28, 29].

Therapie des T2DM

Therapieziele

Die NVL gibt für die Behandlung des T2DM die folgenden allgemeinen Therapieziele vor, deren Umsetzung von Alter, Begleiterkrankungen und Präferenz des Patienten abhängen [11]:

- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität,
- Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung,
- Verminderung eines Krankheitsstigmas,
- Behandlungszufriedenheit,
- Förderung der Therapieadhärenz,
- Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makrovaskuläre Folgekomplikationen,
- Vermeidung und Behandlung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie),
- Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms,
- Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung,
- Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten,

- Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung) und
- Reduktion von Morbidität und Mortalität.

Zum Erreichen dieser allgemeinen Therapieziele soll sich die Behandlung des T2DM an den folgenden Parametern orientieren, für die patientenindividuelle Ziele abgestimmt werden sollen:

- Lebensstil,
- Glucosestoffwechsel,
- Lipidstatus,
- Körpergewicht und
- Blutdruck.

Da es sich bei T2DM um eine chronische, progrediente Erkrankung handelt, empfiehlt die NVL für die Therapie ein Stufenschema, welches sich nach der Art und dem Stadium der Erkrankung und ihrer Folgekomplikationen sowie nach den individuellen Patientenbedürfnissen richtet [11]. Der therapiesteuernde Parameter ist dabei der HbA_{1c}-Wert, der als Maß für den durchschnittlichen Plasmaglucoosespiegel der letzten acht bis zwölf Wochen gilt [55]. Laut NVL soll bei Patienten mit T2DM zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA_{1c}-Zielkorridor von 6,5 bis 7,5 % angestrebt werden.

„Bei der Wahl des individuellen HbA_{1c}-Therapiezieles sollen folgende Aspekte berücksichtigt werden: Patientenpräferenz nach Aufklärung, Alter und (Ko-) Morbidität, Abwägung zwischen Nutzen (Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und Schaden (z.B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) der Substanzen, Art der einzusetzenden Therapie“ [11].

Bei adipösen Patienten wird außerdem empfohlen, abhängig vom BMI eine Gewichtsreduktion von 5 bis 10 % anzustreben.

Die NVL gibt nicht-medikamentöse Maßnahmen als Grundlage jeder antidiabetischen Therapie vor (1. Therapiestufe). Diese sollen nur dann, wenn sie alleine nicht ausreichen und das individuelle HbA_{1c}-Ziel des Patienten nicht erreicht wird, durch medikamentöse antihyperglykämische Therapieformen ergänzt werden (2. bis 4. Therapiestufe) [11] (Abbildung 3-2).

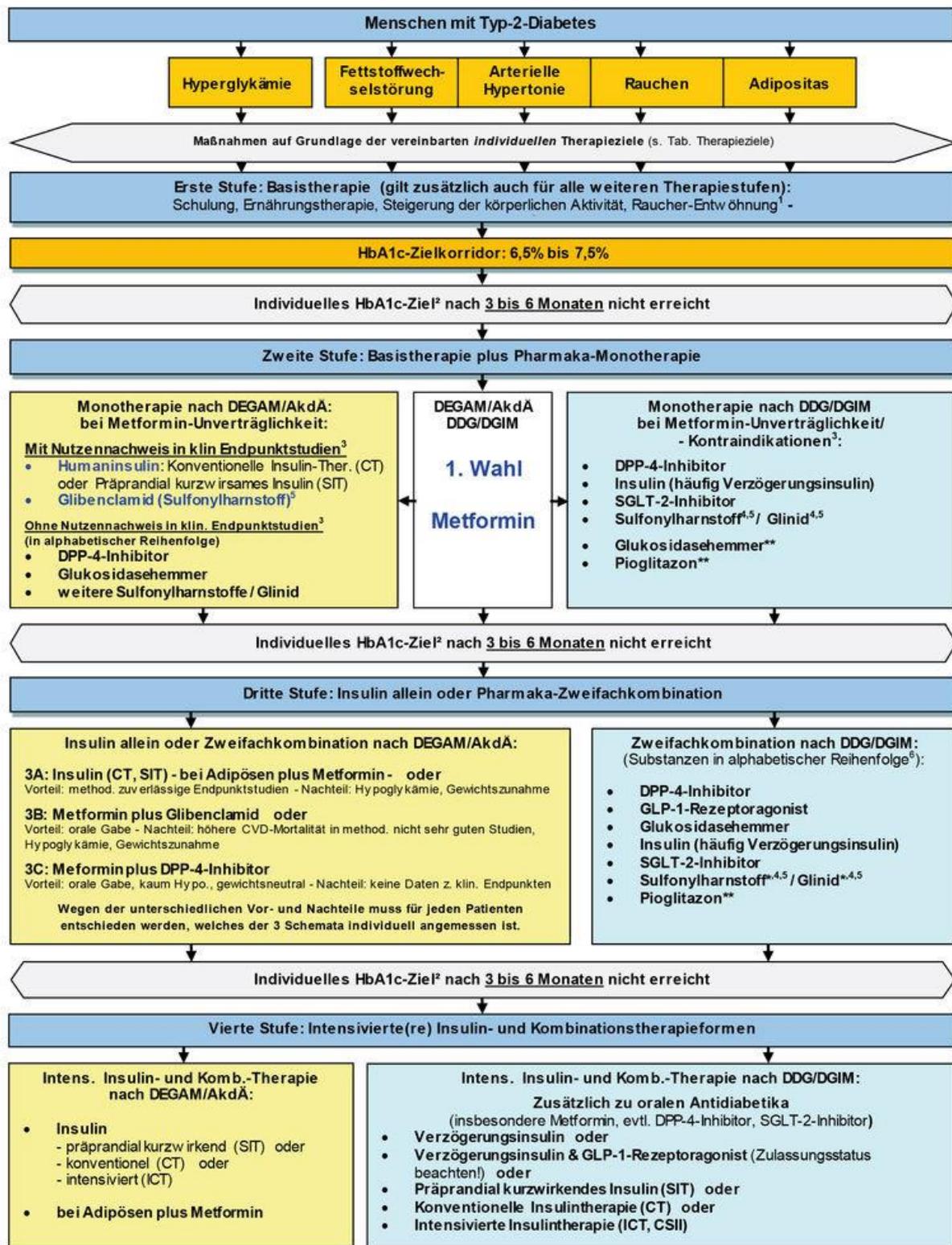


Abbildung 3-2: Medikamentöse Therapie des T2DM (Quelle [11])

1. Stufe: Basistherapie

Die Basistherapie umfasst alle nicht-medikamentösen Interventionen. Dazu gehören strukturierte Schulungsprogramme, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Raucher-Entwöhnung. Diese lebensstilmodifizierenden Maßnahmen sollen dazu beitragen, die individualisierten Therapieziele hinsichtlich Glucosestoffwechsel, Lipidstatus, Blutdruck und Lebensqualität zu erreichen. Nur bei Adhärenzproblemen, Multimorbiditäten oder bei einem besonderen Schweregrad kann während der Basistherapie eine medikamentöse Behandlung (meist Metformin) erwogen werden.

Wenn der individuelle HbA_{1c}-Zielwert innerhalb von drei bis sechs Monaten nicht erreicht wird, soll mit einer medikamentösen Therapie entsprechend der 2. Therapiestufe begonnen werden.

2. Stufe: Basistherapie + Pharmaka-Monotherapie

Ab der zweiten Therapiestufe, also hinsichtlich der pharmakologischen Therapie des T2DM, unterscheiden sich die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) einerseits und denen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) andererseits (Abbildung 3-2). Analog zur NVL werden beide Algorithmen im Folgenden parallel dargestellt.

Übereinstimmend wird von allen vier Fachgesellschaften Metformin als Mittel der ersten Wahl für die antidiabetische Monotherapie angesehen. Unterschiedliche Empfehlungen werden dagegen für Patienten, bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin vorliegt und damit eine alternative Pharmaka-Monotherapie angezeigt ist, ausgesprochen. Für diese Patientengruppe empfehlen DEGAM und AkdÄ Humaninsulin, in Form eines konventionellen (CT) oder präprandial kurzwirksamen (supplementäre Insulintherapie, SIT) Regimes und orale Antidiabetika (OAD) der Klassen Sulfonylharnstoffe, DPP-4 Inhibitoren und Glukosidasehemmer als alternative Therapie zu Metformin. Dagegen geben DDG und DGIM die Operationalisierung der Insulintherapie auf dieser Therapiestufe als ein Regime an, das häufig aus einem Verzögerungsinsulin besteht. Als zusätzliche orale Therapieoptionen werden die SGLT-2 Inhibitoren, Glinide und Pioglitazon genannt. Hierbei ist zu beachten, dass Vertreter der beiden letztgenannten Wirkstoffklassen laut geltender Verordnungseinschränkungen in Deutschland nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV) verordnet werden dürfen [56, 57].

Wird mit einer Pharmaka-Monotherapie in Kombination mit der Basistherapie der individuelle HbA_{1c}-Zielwert innerhalb von drei bis sechs Monaten nicht erreicht, soll laut NVL eine weitere Intensivierung der antidiabetischen Therapie und damit ein Wechsel auf die dritte Therapiestufe erfolgen.

3. Stufe: Basistherapie + Insulin allein oder Pharmaka-Zweifachtherapie

Auf der dritten Therapiestufe stehen laut NVL prinzipiell zwei Therapieoptionen zur Verfügung: Eine Monotherapie mit Insulin, oder eine Zweifachtherapie bestehend entweder aus Insulin in Kombination mit einem OAD oder der Kombination von zwei OAD (Abbildung 3-2). Dabei wird eine Insulin-Monotherapie in diesem Krankheitsstadium von DEGAM/AkdÄ, nicht aber von DDG/DGIM empfohlen.

Die Insulintherapie kann laut DEGAM/AkdÄ entweder als Insulin-Monotherapie oder als Kombination von Insulin mit Metformin umgesetzt werden. Zur Kombination von Humaninsulin mit Metformin weisen DEGAM und AkdÄ darauf hin, dass diese Therapie einerseits den Vorteil einer durch zuverlässige Endpunktstudien nachgewiesenen Wirksamkeit, aber andererseits auch ein Risiko für Hypoglykämie und Gewichtszunahme aufweist.

DDG und DGIM nennen die Insulin-Monotherapie nicht als mögliche Therapieoption auf der dritten Stufe, sondern stellen Insulin, häufig operationalisiert als Verzögerungsinsulin, als einen von mehreren möglichen Kombinationspartnern für eine Pharmaka-Zweifachkombination dar.

DEGAM und AkdÄ geben weiterhin an, dass auf der 3. Therapiestufe die Insulin-Therapie einer Kombination aus zwei OAD generell vorzuziehen sei und eine OAD-Kombination nur dann einzusetzen sei, wenn eine umfangreiche Aufklärung über deren Risiken stattgefunden hat. Als mögliche Zweifachkombinationen empfehlen DEGAM und AkdÄ die Kombination von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff oder Metformin mit einem DPP-4-Inhibitor. DDG und DGIM sehen hingegen OAD aller derzeit zugelassenen Wirkstoffklassen als potenziell geeignete Kombinationspartner an.

Bezüglich Dreifachkombinationen mit OAD weisen sowohl DEGAM/AkdÄ als auch DDG/DGIM generell auf fehlende Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten sowie ein eingeschränktes Sicherheitsprofil durch unerwünschte Arzneimittelinteraktionen hin. Die Fachgesellschaften weichen allerdings in ihrer hieraus resultierenden Empfehlung voneinander ab. Während DEGAM und AkdÄ Dreifachkombinationen mit OAD generell nicht empfehlen, kommen DDG und DGIM zu dem Schluss, dass solche Kombinationen „wünschenswert und sinnvoll“ sein können, insbesondere wenn sie keine hypoglykämisierenden Substanzen enthalten.

Wird mit einer Insulin-Monotherapie oder einer Pharmaka-Zweifachkombination, zusätzlich zur Basistherapie, der individuelle HbA_{1c}-Zielwert innerhalb von drei bis sechs Monaten nicht erreicht, empfiehlt die NVL eine weitere Therapieintensivierung und damit einen Wechsel auf die vierte Therapiestufe.

4. Stufe: Basistherapie + Intensivierte(re) Insulin- und Kombinationstherapieformen

Auf der vierten Therapiestufe besteht zwischen DEGAM/AkdÄ und DDG/DGIM Einigkeit darin, dass alle Patienten eine intensivierete Insulintherapie oder Kombinationstherapie mit Insulin erhalten sollen (Abbildung 3-2).

Die beiden Therapiealgorithmen unterscheiden sich auch auf dieser Stufe in der Umsetzung der Insulin-Therapie. DEGAM und AkdÄ empfehlen grundsätzlich eine intensivierete Insulin-Monotherapie in Form einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT), CT oder SIT. Bei adipösen Patienten wird empfohlen, die Insulin-Therapie um Metformin zu ergänzen.

Die Empfehlung von DDG und DGIM sieht hingegen die Anwendung von Insulin auf der vierten Stufe nur zusätzlich zu einer Therapie mit einem anderen Antidiabetikum vor, insbesondere mit Metformin und ggf. auch mit einem DPP-4 Inhibitor oder einem SGLT-2 Inhibitor. Als mögliche Operationalisierung der Insulin-Therapie werden ICT, CT, SIT oder eine kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) empfohlen. Im Gegensatz zu DEGAM/AkdÄ empfehlen DDG/DGIM alternativ die Kombination aus einem Verzögerungsinsulin mit einem OAD (basalunterstützte orale Therapie, BOT) oder aber die Kombination aus einem Verzögerungsinsulin mit einem GLP-1 Rezeptoragonisten.

Die oben beschriebenen individuell (also auch unter Berücksichtigung von (kardiovaskulären) Komorbiditäten) zu bestimmenden Therapieziele und -ansätze des T2DM gelten im Wesentlichen gleichermaßen für die hier betrachtete Patientenpopulation. Die Patienten in dieser Teilpopulation müssen jedoch zusätzlich bezüglich ihrer kardiovaskulären Komorbiditäten und Risikofaktoren bei Fachärzten nach entsprechenden Leitlinien behandelt werden [11]. Zur Prävention makrovaskulärer Komplikationen werden zusätzliche Maßnahmen wie z. B. körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion, Raucherentwöhnung, Behandlung von Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen empfohlen. Gemäß NVL [11] kommen zur Therapie von Makroangiopathien neben lebensstilverändernden Maßnahmen die Gabe von Antihypertensiva, Statinen und Thrombozytenaggregationshemmern in Betracht. Mikrovaskulären Komplikationen soll langfristig mit der blutzuckersenkenden Therapie begegnet werden. Besondere Aufmerksamkeit bei der Therapie von Patienten mit T2DM und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gilt der Vermeidung der Hypoglykämien, insbesondere schweren Hypoglykämien. Es konnte gezeigt werden, dass schwere Hypoglykämien nicht nur das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen, sondern auch das Risiko zu versterben (Gesamt-mortalität) [58-62]. Daher sind Therapien, die mit einem geringeren Hypoglykämierisiko assoziiert sind, zu bevorzugen.

Praxisempfehlungen der DDG

Ergänzend zu den Angaben in der NVL, deren Gültigkeit am 01.08.2018 abgelaufen ist, hat die DDG in Zusammenarbeit mit der DGIM im Jahr 2019 ihre Praxisempfehlungen zur Behandlung des T2DM aktualisiert [63].

In der Praxisempfehlung wird hervorgehoben, dass die individuellen Therapieziele von unterschiedlichen Faktoren abhängen, etwa von Komorbiditäten oder vom Alter der Patienten. Insbesondere für die vaskulären Risikoparameter wird empfohlen, patientenindividuelle Therapieziele festzulegen. Risikoparameter sind u. a. Glukosestoffwechsel, Blutdruck, Lipidstatus, Körpergewicht und individueller Lebensstil.

Hinsichtlich der glykämischen Kontrolle orientiert sich die Praxisempfehlung am HbA_{1c}-Zielkorridor der NVL zwischen 6,5–7,5 %. Allerdings kann von dieser Vorgabe aufgrund individueller Faktoren abgewichen werden, sodass auch HbA_{1c}-Zielwerte < 8,0 % bzw. < 8,5 % vereinbart werden können. Umgekehrt können auch HbA_{1c}-Werte unterhalb von 6,5 % von Patient und Arzt gemeinsam als Therapieziel festgelegt werden, solange ausschließlich Arzneimittel ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko eingesetzt werden.

Empfehlungen für die Arzneimitteltherapie

Die Pharmakotherapie sollte mit Metformin begonnen werden. Beim Vorliegen einer Niereninsuffizienz mit einer eGFR < 30 ml/min sollte eine Therapie mit Metformin nicht begonnen werden. In diesem Fall sollte ein Behandlungsbeginn mit GLP-1 Rezeptoragonisten, DPP-4 Inhibitoren, Repaglinid oder Insulin erwogen werden.

Reicht eine alleinige Therapie mit Metformin nicht aus, sollten abhängig von patientenindividuellen Faktoren weitere Antidiabetika eingesetzt werden. Als Beispiele für patientenindividuelle Faktoren, die die Therapiewahl beeinflussen können, nennt die Praxisempfehlung u. a. Neigung zu Hypoglykämien, Übergewicht und renale sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bei denjenigen Patienten, die sogar eine renale oder kardiovaskuläre Vorerkrankung oder ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, empfiehlt die DDG, als Kombinationspartner von Metformin frühzeitig einen GLP-1 Rezeptoragonisten oder SGLT-2 Inhibitoren auszuwählen. Sind keine kardiovaskulären oder renalen Vorerkrankungen vorhanden, stellen hingegen neben den GLP-1 Rezeptoragonisten und den SGLT-2 Inhibitoren ggf. auch DPP-4 Inhibitoren oder Sulfonylharnstoffe Optionen für die Therapieoptimierung in Ergänzung zu Metformin dar (Abbildung 3-3).

Um eine deutliche Überschreitung des festgelegten Zielkorridors für den Glukosestoffwechsel zu vermeiden, empfiehlt die DDG frühzeitig eine Kombinationstherapie zu initiieren. Bei weiterhin unzureichender Stoffwechsellage unter einer Behandlung mit zwei Antidiabetika kann die Therapie dann mit einem weiteren OAD bzw. Insulin eskaliert werden (Abbildung 3-3).

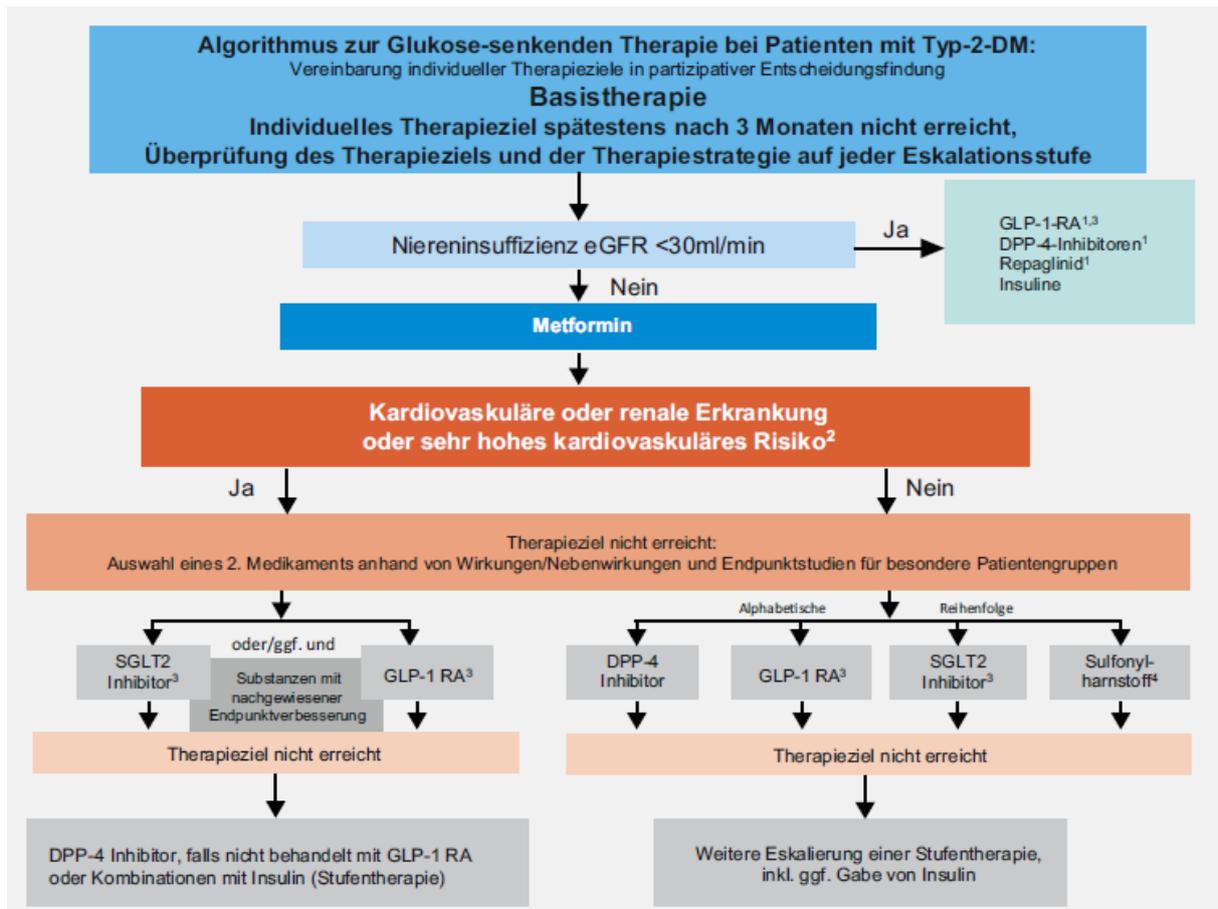


Abbildung 3-3: Algorithmus zur glukosesenkenden Therapie bei Typ-2-Diabetes gemäß den Praxisempfehlungen der DDG.

1: Entsprechend der jeweiligen Fachinformation. 2: Gemäß der aktuellen ESC-Definition: sehr hohes Risiko. 3: Evidenzbasierte renale Protektion. 4: Nur bei Patienten, bei denen keine schweren Hypoglykämien bekannt sind. Bei der Gruppe der Sulfonylharnstoffe ist davon auszugehen, dass nicht alle Wirksubstanzen gleichermaßen nützen (Quelle [63]).

Zielpopulation Indikation A (Monotherapie)

Die Zielpopulation ergibt sich aus dem Aufruf des G-BA sowie den Fachinformationen von Rybelsus® und Ozempic® gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet [64]:

„Semaglutid (Rybelsus®/Ozempic®) wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- *als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist*
- *zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus [64-66].“²*

Im vorliegenden Modul 3A wird Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität ein blutzuckersenkendes Arzneimittel benötigen und für die die Anwendung von Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist, betrachtet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Einem breiten Spektrum verfügbarerer Therapieoptionen steht im Anwendungsgebiet T2DM eine wachsende Zielpopulation gegenüber, die Patienten mit unterschiedlichen Risikofaktoren und Komorbiditäten umfasst. Es besteht daher nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen Antidiabetika zur:

²: Es handelt sich um den Wortlaut des Anwendungsgebiets gemäß Aufruf zur Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durch den G-BA. Die Anwendungsgebiete laut jeweiliger Fachinformation sind inhaltlich dazu identisch, weichen im Wortlaut aber minimal voneinander ab:

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

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

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

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

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

Kardiovaskuläre Risikoreduktion

Patienten mit T2DM haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [36]. Daraus ergeben sich spezielle Anforderungen an neue Antidiabetika. Dies ist zum einen die kardiovaskuläre Sicherheit, also die Vermeidung kardiovaskulärer Nebenwirkungen. Über diesen Sicherheitsaspekt hinaus besteht ein therapeutischer Bedarf an neuen Antidiabetika, die das Risiko für kardiovaskuläre Langzeitkomplikationen des T2DM wirksam senken und damit die Langzeitprognose der Patienten verbessern [11].

Als Reaktion auf Berichte über kardiovaskuläre Nebenwirkungen des Thiazolidindions Rosiglitazon [48], verabschiedete die FDA 2008 eine Richtlinie, die Arzneimittelhersteller verpflichtet, für neue Antidiabetika bereits zur Zulassung einen Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit zu erbringen [49]. 2012 folgte die EMA mit ähnlichen Anforderungen an die Zulassung neuer Antidiabetika [50]. Auch der G-BA fordert seit Beginn der frühen Nutzenbewertung Langzeitstudien zur kardiovaskulären Sicherheit [51].

Der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit kann laut EMA-Richtlinie entweder auf Grundlage einer Meta-Analyse oder einer spezifischen Langzeitstudie zur kardiovaskulären Sicherheit (CVOT) erfolgen. Für beide Ansätze wird empfohlen, Diabetes-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko einzuschließen, da diese Patienten eine relevante Population innerhalb des Anwendungsgebietes T2DM darstellen [50].

Die bisher abgeschlossenen bzw. laufenden CVOTs untersuchen das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse anhand des kombinierten Endpunkts MACE-3, in dem die Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall zusammengefasst werden. Alternativ wird zusätzlich der Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris berücksichtigt (MACE-4). Die Beobachtungszeit ist dabei in der Regel ereignisgesteuert mit einer vorab definierten Mindeststudiendauer. Die von der EMA empfohlene Mindestdauer für Studien zur kardiovaskulären Sicherheit neuer Antidiabetika beträgt je nach Eigenschaften des Wirkstoffs und Baseline-Risiko der eingeschlossenen Patienten 18–24 Monate [50]. Die Ergebnisse der bisher abgeschlossenen CVOTs, die verschiedene DPP-4 Inhibitoren, SGLT-2 Inhibitoren und GLP-1 Rezeptoragonisten jeweils gegen Placebo zusätzlich zur Standardtherapie (SoC) vergleichen, lassen sich wie folgt zusammenfassen (Abbildung 3-4).

DPP-4 Inhibitoren

In der Klasse der DPP-4 Inhibitoren wurde für Sitagliptin (TECOS [67]), Saxagliptin (SAVOR-TIMI 53 [68]), Alogliptin (EXAMINE [69]) und Linagliptin (CARMELINA [70]) jeweils die statistische Nicht-Unterlegenheit in MACE-Ereignissen, jedoch kein Vorteil gegenüber SoC + Placebo, gezeigt (Abbildung 3-4). In der SAVOR-TIMI 53-Studie war die Inzidenz von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz unter Saxagliptin statistisch signifikant erhöht [68].

SGLT-2 Inhibitoren

In der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren wurde für Empagliflozin in der EMPA-REG OUTCOME-Studie eine statistisch signifikante Reduktion sowohl des kombinierten primären Endpunktes MACE-3 als auch der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität gegenüber SoC + Placebo gezeigt [71] (Abbildung 3-4). Für Canagliflozin ergab eine gepoolte Auswertung der Studien CANVAS und CANVAS-R einen signifikanten Vorteil im kombinierten Endpunkt MACE-3 gegenüber SoC + Placebo [72]. In der Studie DECLARE-TIMI 58 mit Dapagliflozin wurde bezüglich des Endpunkts MACE-3 die Nicht-Unterlegenheit von Dapagliflozin gegenüber SoC + Placebo nachgewiesen, es zeigte sich jedoch keine statistisch signifikante Überlegenheit von Dapagliflozin [73] (Abbildung 3-4).

Derzeit noch nicht abgeschlossen ist die Studie VERTIS CV zur kardiovaskulären Sicherheit und Wirksamkeit von Ertugliflozin bei T2DM-Patienten [74] (Abbildung 3-4).

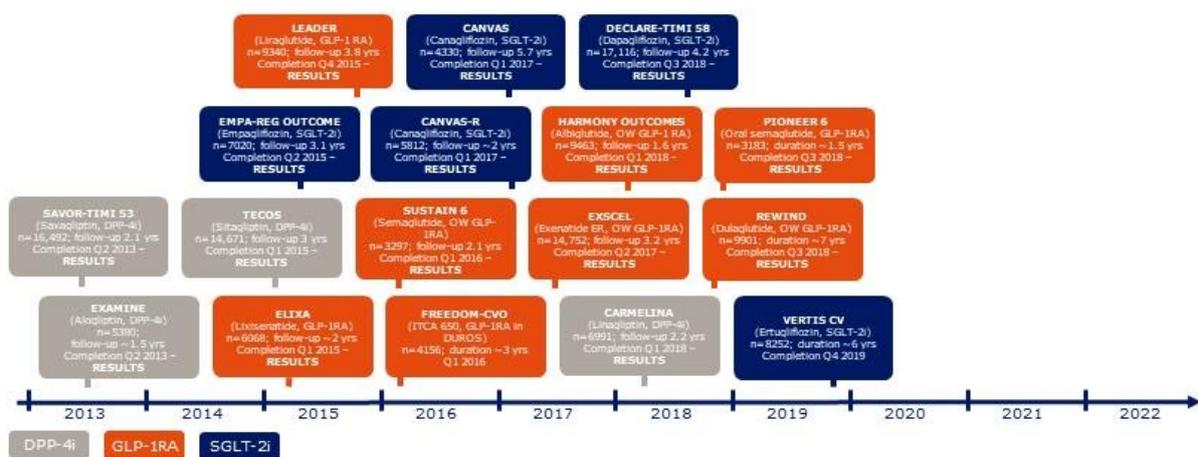
GLP-1 Rezeptoragonisten

In der Klasse der GLP-1 Rezeptoragonisten wurde für Liraglutid in der LEADER-Studie eine statistisch signifikante Senkung des kombinierten primären Endpunktes MACE-3 sowie der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität gegenüber SoC + Placebo gezeigt [75]. Auch in der Studie HARMONY OUTCOME zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts MACE-3 ein statistisch signifikanter Vorteil für Albiglutid gegenüber SoC + Placebo [76]. Zuletzt veröffentlicht wurden die Ergebnisse der Studie REWIND, in der ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil des GLP-1 Rezeptoragonisten Dulaglutid gegenüber SoC + Placebo beobachtet wurde [77] (Abbildung 3-4). Dagegen wurde für Lixisenatid (ELIXA [78]) und Exenatid ER (EXSCEL [79]) jeweils die Nicht-Unterlegenheit, jedoch kein Vorteil in MACE-Ereignissen gegenüber SoC + Placebo gezeigt. Auch in der FREEDOM-CVO-Studie mit ITCA 650, einer kontinuierlich subkutan verabreichten Infusion von Exenatid, wurde die Nicht-Unterlegenheit gegenüber SoC + Placebo, jedoch kein Vorteil im primären Endpunkt MACE-4 gezeigt [80] (Abbildung 3-4).

Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6, in der bei T2DM-Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse Semaglutid in der subkutanen Darreichungsform mit SoC + Placebo verglichen wurde, hat der G-BA bereits im Nutzenbewertungsverfahren von Semaglutid s.c. geprüft. Den statistisch signifikanten Vorteil von Semaglutid s.c. gegenüber SoC im kombinierten Endpunkt MACE-3 sowie in der MACE-Komponente nicht-tödlicher Schlaganfall wertete der G-BA als Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Semaglutid [81].

Zusammenfassend konnte in allen bisher abgeschlossenen CVOTs die Nicht-Unterlegenheit der untersuchten Antidiabetika gegenüber Placebo + SoC im primären Endpunkt MACE gezeigt werden. Eine statistisch signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion wurde bisher jedoch nur für die SGLT-2 Inhibitoren Empagliflozin und Canagliflozin (Meta-Analyse) sowie die subkutan zu applizierenden GLP-1 Rezeptoragonisten Semaglutid, Liraglutid, Albiglutid und Dulaglutid demonstriert (Abbildung 3-4).

Eine kardiovaskuläre Risikoreduktion mit einem oralen Antidiabetikum beschränkte sich bisher auf SGLT-2 Inhibitoren. Semaglutid ist darüber hinaus potenziell geeignet, um diese Risikoreduktion mit einem Arzneimittel zu erzielen, das auch bei Patienten eingesetzt werden kann, für die ein SGLT-2 Inhibitor nicht in Frage kommt.



ClinicalTrials.gov, accessed 27.11.2019
 DPP-4i, Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitor; ER, extended release; GLP-1RA, Glucagon-like Peptide-1 Rezeptoragonist; ITCA650, continuous subcutaneous delivery of exenatide; OW, einmal wöchentlich (once weekly); SGLT-2i, Natrium-Glucose-Cotransporter-2 Inhibitor;

Abbildung 3-4: Übersicht abgeschlossener und laufender CVOTs im Anwendungsgebiet T2DM (ohne Insulin). Quelle: Eigene Darstellung von Novo Nordisk.

Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse

Neben der Vermeidung und Behandlung makrovaskulärer Folgeerkrankungen, ist auch die Reduktion mikrovaskulärer Folgeerkrankungen ein wichtiges Ziel der T2DM-Therapie [11]. Zu den häufigsten mikrovaskulären Ereignissen gehören Nephropathien. So liegt laut einer Analyse von Basisdaten der AOK PLUS aus den Jahren 2010/2011 bei 73 % der T2DM-Patienten eine Nierenfunktionsstörung vor [82].

Die Behandlungsoptionen sind in dieser Patientengruppe besonders hinsichtlich der SGLT-2 Inhibitoren eingeschränkt, da deren Wirkmechanismus von der Nierenfunktion abhängt [82]. So wird laut Fachinformation der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin bei Patienten mit $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ oder $CrCl < 60 \text{ mL/min}$ nicht empfohlen [83]. Bei Patienten, die Empagliflozin vertragen und deren $eGFR$ dauerhaft unter $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ oder $CrCl$ unter 60 mL/min liegt, sollte die Dosis auf 10 mg 1-mal täglich reduziert bzw. diese Dosis beibehalten werden. Bei einer persistierenden $eGFR$ unter $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ oder einer persistierenden $CrCl$ unter 45 mL/min sollte Empagliflozin abgesetzt werden. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder bei Dialysepatienten sollte Empagliflozin nicht angewendet werden, da es bei diesen Patienten voraussichtlich nicht wirksam ist [83]. Die Anwendung von Dapagliflozin bei Patienten mit einer $CrCl < 60 \text{ mL/min}$ oder einer $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ wird nicht empfohlen, da die Wirksamkeit bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert ist und bei schwerer Nierenfunktionsstörung wahrscheinlich ausbleibt [84]. Metformin ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) aufgrund des erhöhten Risikos einer Lactatazidose kontraindiziert und bei moderater Einschränkung ist eine Dosisreduktion nötig [85].

Semaglutid wirkt unabhängig von der Nierenfunktion und ist daher auch für T2DM-Patienten mit moderat bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dosisanpassung geeignet.

Eine Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse mit einem oralen Antidiabetikum wurde bisher nur für die beiden SGLT-2 Inhibitoren Empagliflozin und Canagliflozin gezeigt. Allerdings sind Empagliflozin und Canagliflozin für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht geeignet. Canagliflozin ist zudem derzeit in Deutschland außer Vertriebs.

Der Wirkstoff Semaglutid erfüllt daher den therapeutischen Bedarf nach Antidiabetika, die das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren und gleichzeitig auch für T2DM-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geeignet sind. Mit Semaglutid oral steht ein solcher Wirkstoff erstmals in einer Darreichungsform zur Verfügung, bei der keine subkutane Injektion notwendig ist.

Langfristige glykämische Kontrolle bei Vermeidung von Hypoglykämien

Voraussetzung für die Prävention von Folgekomplikationen ist bei T2DM-Patienten eine gute glykämische Kontrolle sowie eine angemessene Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren. Trotz detaillierter Vorgaben zur glykämischen Kontrolle in evidenzbasierten Leitlinien wie der deutschen NVL [11], ist der Blutzuckerspiegel vieler T2DM-Patienten jedoch nicht ausreichend kontrolliert: Ungefähr 37,4 % der Patienten in Europa und 49,1 % der Patienten in den USA verfehlen einen HbA_{1c} -Zielwert von 7,0 % [86, 87]. Von den Patienten, die im Einzugsgebiet der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) Nordrhein im Jahr 2017 am DMP Diabetes mellitus Typ 2 teilnahmen, erreichten nur 61,3 % der Patienten ihren individuell vereinbarten HbA_{1c} -Zielwert [88]. Ursache für die häufige Überschreitung des Zielwerts sind individuelle Faktoren der behandelten Patienten, die Entscheidungen des behandelnden Arztes sowie der fortschreitende Charakter einer T2DM-Erkrankung, der im Krankheitsverlauf zunehmend komplexe Behandlungsregime erforderlich macht [86].

Insbesondere die Verzögerung einer rechtzeitigen Therapieeskalation stellt eine häufige Ursache für unzureichend kontrollierte Blutzuckerspiegel dar [89]. An der Entstehung dieser „therapeutischen Trägheit“ sind sowohl Entscheidungen und Vorgaben auf Ebene der Ärzte und Gesundheitssysteme als auch Faktoren auf Ebene der Patienten beteiligt [89, 90]. Wichtige Faktoren auf Patientenebene, die eine rechtzeitige Therapieeskalation verzögern können, sind Nebenwirkungen, fehlendes Verständnis für die Schwere der Erkrankung, mangelhafte Gesundheitskompetenz, schlechte Kommunikation zwischen Arzt und Patient sowie insbesondere Schwierigkeiten bei der Ausführung komplexer Therapieregime und Furcht vor zu injizierenden Behandlungen („Nadelphobie“) [90]. So waren in einer US-amerikanischen Studie über ein Viertel der befragten insulinnaiven Patienten (28,4 %) nicht bereit, eine Insulintherapie zu beginnen [91].

Die therapeutische Trägheit bei der Eskalation der blutzuckersenkenden Therapie führt häufig dazu, dass T2DM-Patienten jahrelang keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielen. In einer prospektiven, populationsbasierten Studie wurde berichtet, dass Patienten vor Beginn der Insulintherapie über 5 Jahre einen HbA_{1c}-Wert > 8,0 % und über 10 Jahre einen HbA_{1c}-Wert > 7,0 % aufgewiesen hatten [92]. Daten aus dem Vereinigten Königreich zeigen einen durchschnittlichen Abstand von 7,7 Jahren von Beginn der Anwendung des letzten oralen Antidiabetikums bis zur Initiierung der Insulintherapie. Bei der Initiierung der Insulintherapie hatten die in dieser Studie betrachteten Patienten dann bereits einen durchschnittlichen HbA_{1c}-Wert von ca. 10 % [92]. Die Bevorzugung von unzureichend wirksamen oralen Antidiabetika gegenüber wirksameren, aber komplexeren injizierbaren Therapieoptionen kann demnach dazu führen, dass der Blutzucker der Patienten trotz oraler Kombinationstherapie für längere Zeiträume nicht ausreichend kontrolliert ist.

Hinzu kommt, dass Insulin, ebenso wie insulinotrope Substanzen wie Sulfonylharnstoffe und Glinide, aufgrund ihres Wirkmechanismus ein hohes intrinsisches Risiko für Hypoglykämien aufweisen [11]. Bei diesen Substanzen muss somit die Senkung des Blutzuckerwerts gegen das Risiko von Hypoglykämien abgewogen werden, was die adäquate Kontrolle des Blutzuckers abermals erschwert. Semaglutid wirkt hingegen abhängig vom Blutzuckerspiegel und erhöht daher das Risiko für Hypoglykämien nicht.

Um die therapeutische Trägheit bei T2DM-Patienten zu überwinden, besteht ein Bedarf nach Arzneimitteln, die von Patienten und Ärzten für die Therapieoptimierung eingesetzt werden können, um die Blutzuckerkontrolle nachhaltig und in kürzerer Zeit zu verbessern. GLP-1 Rezeptoragonisten wie Semaglutid stellen eine wirksame Therapieoption im Hinblick auf die Blutzuckerkontrolle dar, die kein intrinsisches Hypoglykämierisiko aufweisen. Gleichwohl werden GLP-1 Rezeptoragonisten bisher nicht ausreichend in der Versorgung angewendet, da nur etwa 5 % der Patienten einen GLP-1 Rezeptoragonisten erhalten [93]. Ärzte nennen als einen der Hauptgründe für die Unterversorgung mit GLP-1 Rezeptoragonisten Vorbehalte der Patienten gegenüber zu injizierenden Therapien [94]. Semaglutid erfüllt den Bedarf nach wirksamen blutzuckersenkenden Therapien ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko und ist aufgrund seiner oralen Darreichungsform zudem potenziell dazu geeignet, die therapeutische Trägheit bei der Eskalation der T2DM-Behandlung zu überwinden. Semaglutid bietet daher die Möglichkeit, die Behandlung vieler derzeit unterversorgter T2DM-Patienten nachhaltig zu verbessern.

Gewichtsreduktion

Die Mehrzahl der T2DM-Patienten ist übergewichtig ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) oder adipös ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Laut einer Auswertung von Routinedaten der AOK PLUS aus den Jahren 2010/2011 lag der durchschnittliche BMI der 228.703 eingeschlossenen T2DM-Patienten bei $30,17 \text{ kg/m}^2$ [82]. Da Übergewicht einen bedeutenden Risikofaktor für Folge- und Begleiterkrankungen wie kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität oder das metabolische Syndrom darstellt, ist die Gewichtsreduktion ein wesentliches Therapieziel der Diabetes-Behandlung [11]. Allerdings bergen viele Antidiabetika, insbesondere Insulin und Sulfonylharnstoffe, das Risiko einer Gewichtszunahme. Dagegen wirkt sich eine Gewichtsreduktion bei vielen Patienten positiv sowohl auf den glykämischen Status als auch auf Begleiterscheinungen des Übergewichts wie einen erhöhten Blutdruck und pathologisch veränderten Lipidhaushalt aus [11, 95].

Semaglutid deckt den therapeutischen Bedarf an Antidiabetika, die bei adipösen und übergewichtigen T2DM-Patienten zu einer Gewichtsreduktion beitragen.

Fazit zum therapeutischen Bedarf

Zusammenfassend besteht im Anwendungsgebiet T2DM ein therapeutischer Bedarf an neuen Antidiabetika, die das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und mikrovaskuläre Komplikationen wie Nephropathien nachweislich senken, eine adäquate glykämische Kontrolle ermöglichen, ohne dabei das Risiko für Hypoglykämien zu erhöhen, 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. Die nun verfügbare orale Darreichungsform von Semaglutid ermöglicht zudem die Anwendung dieses Wirkstoffs bei Patienten, bei denen eine benötigte Therapieeskalation aufgrund von Vorbehalten gegen zu injizierende Therapien bisher nur verzögert stattgefunden hat.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des T2DM in Deutschland wurden interne Datenbanken von Novo Nordisk herangezogen und ergänzend gezielte Literaturrecherchen durchgeführt. Es wurden hierbei mehrere Studien identifiziert. Die aktuellsten und relevantesten davon werden nachfolgend beschrieben.

Häufig werden in epidemiologischen Studien alle Formen des Diabetes mellitus gemeinsam betrachtet und nicht separat berichtet. Der Anteil an erwachsenen Patienten mit einem T2DM wird von der *International Diabetes Federation* (IDF) für Länder mit einem hohen Einkommen auf 87-91 % aller Fälle des Diabetes mellitus geschätzt [96]. Gemäß des deutschen Gesundheitsberichtes Diabetes 2019 ist sogar ein Anteil des T2DM am gesamten Diabetes mellitus von über 95 % anzunehmen [8]. Weiterhin ist für Deutschland von einer Dunkelziffer in Höhe von etwa 2 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus auszugehen. Dies betrifft insbesondere den Typ 2 aufgrund dessen oftmals fehlender sowie unspezifischer Symptomatik [26].

Basierend auf Angaben der IDF betrug die altersadjustierte Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland im Jahr 2017 für Menschen im Alter zwischen 20 und 79 Jahren 8,3 %. Dies entspricht 6.504.816–6.803.888 Menschen mit T2DM im Alter zwischen 20 und 79 Jahren (basierend auf geschätzten 7.476.800 Menschen mit Diabetes mellitus insgesamt und einem Anteil des T2DM in Höhe von 87–91 % am gesamten Diabetes mellitus für das Basisjahr 2017). Eine weitere Kategorisierung der Fallzahlen nach Altersgruppen oder Geschlecht wird von der IDF nicht vorgenommen [96].

DEGS1

Die in der Informationsbeschaffung weiterhin identifizierten epidemiologischen Daten entstammen der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) des Robert-Koch Instituts (RKI). Hierbei wurde die Lebenszeitprävalenz eines bekannten (ärztlich diagnostizierten) Diabetes mellitus bei insgesamt 7.080 Erwachsenen im Alter von 18–79 Jahren, basierend auf Befragungs- und Untersuchungssurveys von 2008–2011, erfasst [97]. Die Studie ergab eine Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Höhe von 7,2 %, wobei Frauen (7,4 %) insgesamt etwas häufiger betroffen waren als Männer (7,0 %). Insgesamt war ein höheres Alter geschlechterübergreifend mit einer gesteigerten Lebenszeitprävalenz eines Diabetes mellitus assoziiert (Tabelle 3-3). Die in der DEGS1 ermittelten Lebenszeitprävalenzen entsprechen insgesamt etwa 4.600.000 Menschen zwischen 20 und 79 Jahren, bei denen jemals ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde [97]. Auf der DEGS1 basierende Inzidenzdaten liegen nicht vor.

Tabelle 3-3: Lebenszeitprävalenz (%) des bekannten Diabetes mellitus nach Geschlecht und Altersgruppe (DEGS1, 2008–2011)

Lebenszeitprävalenz (%) des bekannten Diabetes mellitus						
Altersgruppe \ Geschlecht	18–39 Jahre	40–49 Jahre	50–59 Jahre	60–69 Jahre	70–79 Jahre	Gesamt
Frauen	3,7 [2,5; 5,5]	4,5 [3,0; 6,8]	4,0 [2,6; 6,0]	10,7 [8,2; 13,8]	21,8 [17,6; 26,7]	7,4 [6,5; 8,5]
Männer	0,9 [0,3; 2,3]	2,0 [1,1; 3,7]	7,3 [5,3; 10,1]	17,0 [13,1; 21,7]	22,0 [17,6; 27,2]	7,0 [6,0; 8,1]
Gesamt	2,3 [1,5; 3,4]	3,2 [2,3; 4,6]	5,7 [4,4; 7,2]	13,8 [11,4; 16,6]	21,9 [18,7; 25,5]	7,2 [6,5; 8,0]

Angaben in Klammern bezeichnen 95 %-Konfidenzintervalle. (Quelle [97])

GEDA

Die GEDA (Gesundheit in Deutschland aktuell)-Studie stellt eine regelmäßige Gesundheitsbefragung des Robert-Koch-Instituts (RKI) dar, die Untersuchungs- und Befragungssurveys wie die DEGS ergänzen. In der neuesten Befragungswelle aus den Jahren 2014–2015 wurden 24.016 Personen ab 18 Jahren zu ihrem Gesundheitszustand befragt. Aus der Selbstangabe der Befragten ergab sich eine 12-Monats-Prävalenz in Höhe von 7,7 %, wobei Frauen mit 7,0 %, im Gegensatz zu den Ergebnissen der DEGS1, seltener von Diabetes mellitus betroffen waren als Männer (8,6 %) [98]. Dies ist vermutlich auf den Ausschluss eines Schwangerschaftsdiabetes bei der Frageformulierung der GEDA-Studie zurückzuführen. Mit steigendem Alter ist ein Anstieg der 12-Monatsprävalenz sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu verzeichnen (Tabelle 3-4). Inzidenzdaten aus der GEDA-Studie liegen nicht vor.

Tabelle 3-4: 12-Monats-Prävalenz (%) des bekannten Diabetes mellitus (ohne Schwangerschaftsdiabetes) nach Geschlecht und Altersgruppe (GEDA 2014/2015-EHIS)

12-Monats-Prävalenz (%) des bekannten Diabetes mellitus ^a					
Altersgruppe \ Geschlecht	18–29 Jahre	30–44 Jahre	45–64 Jahre	≥ 65 Jahre	Gesamt
Frauen	1,1 [0,6; 1,9]	1,4 [0,9; 2,1]	5,2 [4,5; 6,1]	17,6 [15,9; 19,6]	7,0 [6,4; 7,6]
Männer	0,5 [0,2; 1,0]	2,0 [1,4; 2,9]	9,3 [8,2; 10,6]	21,1 [19,1; 23,2]	8,6 [7,9; 9,2]

Angaben in Klammern bezeichnen 95 %-Konfidenzintervalle. Quelle: [98]
a: ohne Schwangerschaftsdiabetes

DIMDI

Aktuelle Prävalenz- und Inzidenzdaten lassen sich weiterhin aus den krankenkassenübergreifenden Routinedaten des DIMDI-Datensatzes ableiten [99]. Hierbei werden, im Gegensatz zur DEGS1, auch die Daten von über 80-jährigen Menschen berücksichtigt. Der zugrundeliegende Datensatz stammt aus den Jahren 2009 bzw. 2010 und umfasst jeweils ca. 65 Millionen GKV-Versicherte. Im Jahr 2010 lag die Gesamtprävalenz des Diabetes mellitus nach Standardisierung auf die deutsche Bevölkerung bei 9,9 %. Für den T2DM betrug die Gesamtprävalenz im Jahr 2010 7,1 %. Sowohl bei Männern als auch bei älteren Versicherten war die Gesamtprävalenz in der Regel jeweils höher als bei Frauen und jüngeren Versicherten [99] (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Prävalenz (%) des T2DM nach Geschlecht und Altersgruppe (DIMDI, 2010)

Prävalenz (%) des Typ 2 Diabetes mellitus		
Altersgruppe \ Geschlecht	Männer	Frauen
0–19 Jahre	0,03 [0,03; 0,03]	0,04 [0,04; 0,04]
20–79 Jahre	8,68 [8,67; 8,69]	6,99 [6,98; 7,00]
≥ 80 Jahre	25,55 [25,47; 25,63]	24,68 [24,63; 24,73]
Gesamt ¹	7,1	

1: Auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland (Stand: 31.12.2007) standardisierte Prävalenz, Konfidenzintervall nicht angegeben; Angaben in Klammern bezeichnen 95 %-Konfidenzintervalle. Quelle: [99]

Die in der Routinedatenanalyse ermittelten Prävalenzen entsprechen, bezogen auf die gesamte Bevölkerung in Deutschland, insgesamt 5.800.000 Menschen jeden Alters, die an einem T2DM erkrankt sind [99].

Die Inzidenz des T2DM betrug in der hierfür ausgewerteten Altersgruppe ab 40 Jahren 16 bzw. 13 Neuerkrankungen pro 1.000 Personenjahre für Männer bzw. Frauen. Die Inzidenz lag bei Männern in allen untersuchten Altersgruppen über der Inzidenz bei Frauen. In einem Alter von 80–99 Jahren war die Inzidenz bei beiden Geschlechtern am höchsten [99] (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Inzidenz (pro 1.000 Personenjahre) des T2DM nach Geschlecht und Altersgruppe (DIMDI, 2010)

Mittleres Alter \ Geschlecht	Inzidenz des T2DM pro 1.000 Personenjahre	
	Männer	Frauen
≥ 40 Jahre	16	13
45 Jahre	4	2
55 Jahre	9	6
65 Jahre	18	13
75 Jahre	24	19
85 Jahre	29	24
95 Jahre	26	21
105 Jahre	17	14

Quelle: [99]

Bundesweite Abrechnungsdaten

In einer auf bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten nach § 295 SGB V basierenden Analyse ergab sich für das Jahr 2015 eine alters- und geschlechtsadjustierte 1-Jahres-Prävalenz des T2DM in Höhe von 9,47 % [100]. Hier zeigte sich ebenso ein geschlechterübergreifender Anstieg der Diabetesprävalenz mit dem Alter, insbesondere ab 50 Jahren (Abbildung 3-5).

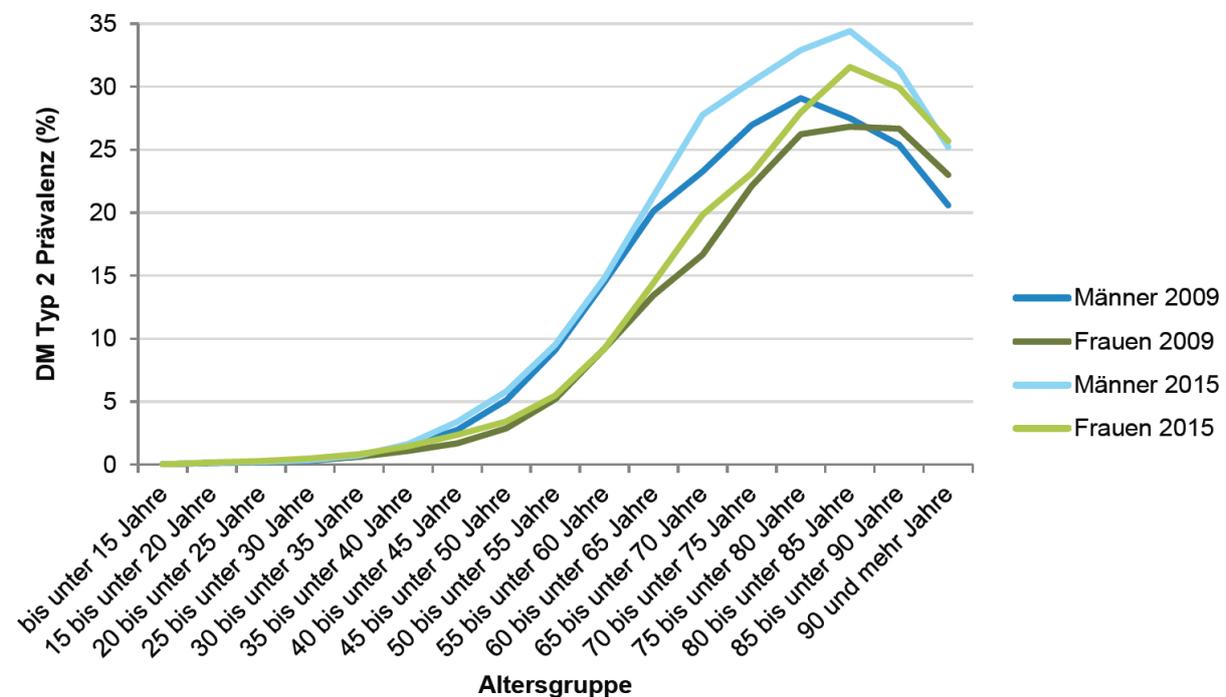


Abbildung 3-5: Jahres-Prävalenz des T2DM nach Altersklasse, Geschlecht und Jahr (Quelle: [100])

Bezüglich der Inzidenz für die Jahre 2012–2014 zeigten sich große Unterschiede bei der Aufschlüsselung nach Alter und Geschlecht. In jüngeren Altersklassen (< 40 Jahre) ist die Inzidenz bei Frauen im Vergleich zu Männern leicht erhöht. Hingegen ist ab einem Alter von 40 Jahren die Inzidenz bei Männern im Vergleich zu Frauen deutlich höher (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Inzidenz (%) des T2DM nach Altersklasse, Geschlecht und Jahr

Altersgruppe	Inzidenz (%) des T2DM								
	Männer			Frauen			Gesamt		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014	2012	2013	2014
0 – < 20 Jahre	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	–	–	–
20 – < 40 Jahre	0,18	0,19	0,19	0,21	0,22	0,23	–	–	–
40 – < 60 Jahre	1,26	1,25	1,21	0,80	0,81	0,76	1,63	1,60	1,47
60 – < 80 Jahre	2,52	2,47	2,26	2,01	1,97	1,78			
≥ 80 Jahre	2,20	2,14	1,95	2,02	1,98	1,80			
Quelle: [100]									

Diskussion

Die Prävalenzangaben zum Diabetes mellitus der DEGS1 (7,2 % Lebenszeitprävalenz 2008-2011) und des DIMDI-Datensatzes (Gesamtprävalenz 2011 9,9 %) liegen in einer vergleichbaren Größenordnung [97, 99]. Ebenso sind die rohen Prävalenzen des T2DM des DIMDI-Datensatzes (Gesamtprävalenz 2010 7,1 %) mit denen der bundesweiten Abrechnungsdaten (alters- und geschlechtsadjustierte 1-Jahres-Prävalenz 2015 9,5 %) vergleichbar, wenn man von einer ansteigenden Prävalenz ausgeht [99, 100]. Die Ergebnisse der oben beschriebenen Studien können, vor allem aufgrund der umfangreichen Datenbasis für die deutsche Bevölkerung, als valide und als mit einer relativ geringen Unsicherheit behaftet angesehen werden.

Dementsprechend werden die Ergebnisse bezüglich Inzidenz aus dem DIMDI-Datensatz (15 Neuerkrankungen pro 1.000 Personenjahre) [99] bzw. den oben genannten bundesweiten Abrechnungsdaten (1,5 – 1,6 %) [100] als die derzeit bestverfügbare Evidenz eingestuft.

Patienten mit T2DM und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Für Patienten mit T2DM und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse liegen – auch im Sinne der in der PIONEER 6 als Einschlusskriterium verwendeten manifesten kardiovaskulären Erkrankung – keine validen Angaben vor [101]. Nichtsdestotrotz konnten in einer nicht systematischen Handsuche Studien identifiziert werden, die die Häufigkeit einiger der in der PIONEER 6 Studie genannten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse, beziffern:

Im Rahmen der Bevölkerungsstudien KORA wurde eine Kostenanalyse des T2DM durchgeführt. Ziel der Analyse war die Evaluierung der durch die Krankheit verursachten direkten und indirekten Kosten inklusive der Auswirkung medizinischer Maßnahmen auf selbige. Zu diesem Zweck wurden die Daten von 5 Studien gepoolt, sodass in Summe 880 Menschen mit T2DM aus den Jahren 2004 bis 2010 ausgewertet werden konnten. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 71 Jahren und 88,9 % befanden sich bezüglich ihres Diabetes mellitus in Behandlung durch Diät oder blutzuckersenkende Arzneimittel. Eine Insulinbehandlung erhielten 20 % der Patienten. Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten 15,8 % bereits einen Myokardinfarkt und 10,5 % einen Schlaganfall erlitten [102].

Weitere Daten zu kardiovaskulären Risikofaktoren von Patienten mit T2DM liegen aus einer Studie zu den Auswirkungen von Dyslipidämie und deren Behandlungsformen zwischen Patienten mit und ohne T2DM aus dem DIVE-Register und der DPV-Initiative vor. Die Analyse der Daten von 363.949 Patienten im Jahr 2016 aus 589 Praxen in Deutschland und Österreich ergab ein Durchschnittsalter von 68 Jahren. Am häufigsten wurden die Patienten mit Insulin (49,5 %), gefolgt von Metformin (33,7 %), behandelt. Bei 59,5 % der Patienten wurde ein Bluthochdruck und bei 10,0 % eine koronare Herzkrankheit festgestellt. In der Vergangenheit hatten 13,9 % der Patienten bereits ein kardiovaskuläres Ereignis und davon 6,9 % einen Schlaganfall und 8,3 % einen Myokardinfarkt erlitten [103].

Daten zu kardiovaskulären Komplikationen von Patienten mit T2DM konnten ebenfalls in einer Analyse der DEGS1-Studie zur Beurteilung der Entwicklung der Versorgungsqualität ermittelt werden (Zeitraum 2008–2011). Der Stand und die Qualität der medizinischen Versorgung wurden mittels Fragebögen, Interviews und physiologischen Messdaten ermittelt. Der Patientenpool umfasste 526 Menschen mit T2DM. Die Patienten wurden den zwei Altersgruppen von 45–64 Jahren (37,6 %) und 65–79 Jahren (62,4 %) zugeordnet. Insgesamt 82,7 % der Patienten erhielten Diät oder blutzuckersenkende Arzneimittel zur Behandlung ihres T2DM, davon 25,2 % Insulin. Bei 31,3 % der Patienten wurde Bluthochdruck ($\geq 140/90$ mmHg) festgestellt. Eine kardiovaskuläre Begleiterkrankung wiesen 37,1 % auf, eine chronische Nierenerkrankung lag bei 40,3 % aller Patienten vor [104].

Obwohl Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eine äußerst relevante Population im Anwendungsgebiet T2DM darstellen, ist die Datenlage bezüglich des Anteils der Patienten mit T2DM mit hohem kardiovaskulärem Risiko auch aus Sicht des G-BA sehr begrenzt [101]. Da aus publizierter Literatur keine ausreichend differenzierte Quantifizierung der Zielpopulation möglich ist, wurde eine Routinedatenanalyse durchgeführt, die den Anteil von T2DM-Patienten mit makrovaskulären Komplikationen untersucht (siehe Abschnitt 3.2.4 von Modul 3E) [105].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die nachfolgende Berechnung wurde angenommen, dass der Anteil der Patienten mit T2DM, die gleichzeitig ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen (ca. 48 %, siehe Abschnitt 3.2.4 von Modul 3E, [105]), in den kommenden Jahren stabil bleibt.

Wesentliche Änderungen der Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland können aus der Gegenüberstellung der DEGS1-Ergebnisse aus den Jahren 2008–2011 und den Ergebnissen des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (BGS98) abgeleitet werden [97] (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes nach Geschlecht im zeitlichen Verlauf

Lebenszeitprävalenz (%) des bekannten Diabetes			
Geschlecht \ Survey	BGS98 ¹ (1997)	BGS98 ² (2010)	DEGS1 ² (2008-2011)
Frauen	5,7 [4,8; 6,7]	6,1 [5,1; 7,2]	7,4 [6,5; 8,5]
Männer	4,7 [4,1; 5,4]	5,4 [4,7; 6,3]	7,0 [6,0; 8,1]
Gesamt	5,2 [4,6; 5,9]	5,8 [5,1; 6,5]	7,2 [6,5; 8,0]
1: Gewichtet auf Bevölkerungsverteilung Stand 31.12.1997 2: Gewichtet auf Bevölkerungsverteilung Stand 31.12.2010 Quelle: [97]			

Beim Vergleich des BGS98, gewichtet auf die Bevölkerungsverteilung im Jahr 1997, und der DEGS1, zeigt sich eine signifikante Zunahme der Prävalenz von absolut 2,0 % (Frauen: 1,7 %; Männer: 2,3 %) bzw. relativ 38 % (Frauen: 30 %; Männer: 49 %) [97]. Berücksichtigt man die demografische Alterung durch Gewichtung der Ergebnisse des BGS98 auf die Bevölkerungsstruktur von 2010, ergibt sich eine signifikante Zunahme der Prävalenz von absolut 1,4 % (Frauen: 1,3 %; Männer: 1,6 %) bzw. relativ 24 % (Frauen: 21 %; Männer: 30 %). Daraus resultiert eine Zunahme von absolut 0,6 % (Frauen: 0,4 %; Männer: 0,7 %) bzw. relativ 14 %, die der demografischen Alterung zuzuschreiben ist.

Basierend auf bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten nach § 295 SGB V zeigte sich ein absoluter Anstieg der alters- und geschlechtsadjustierten 1-Jahres-Prävalenz des Diabetes mellitus von 0,91 %-Punkten von 8,90 % im Jahr 2009 auf 9,81 % im Jahr 2015. Dieser Anstieg ist dabei vor allem auf die Entwicklung des T2DM um 0,97 %-Punkte von 8,50 % im Jahr 2009 auf 9,47 % im Jahr 2015 zurückzuführen [100] (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Alters- und geschlechtsadjustierte 1-Jahres-Prävalenz nach Jahr und Diabetestyp

Diabetes -typ Jahr	Alters- und geschlechtsadjustierte 1-Jahres-Prävalenz			
	T2DM	T1DM	Diabetes mellitus sonstige Formen	Diabetes mellitus gesamt
2009	8,50	0,33	0,08	8,90
2010	8,72	0,32	0,08	9,11
2011	9,01	0,30	0,07	9,39
2012	9,16	0,30	0,07	9,53
2013	9,27	0,29	0,06	9,62
2014	9,42	0,28	0,06	9,76
2015	9,47	0,28	0,05	9,81

Quelle: [100]

Daraus ergab sich für die Jahre 2009 bis 2012 eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate der Prävalenz des T2DM in Höhe von 1,82 %³.

Unter Berücksichtigung dieser Wachstumsrate ergaben sich die in Tabelle 3-10 angegebenen Schätzungen zur Prävalenz von Menschen mit T2DM und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse für die nächsten 5 Jahre.

Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz von Menschen mit T2DM und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Jahr	Prävalenz T2DM ^a	Bevölkerung ^b	Menschen mit T2DM	Menschen mit T2DM und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (48 %)
2015	9,47%	82.175.684	7.782.037	3.735.378
2016	9,64%	82.521.653	7.955.087	3.818.442
2017	9,82%	82.792.351	8.130.209	3.902.500
2018	10,00%	83.019.213	8.301.921	3.984.922
2019	10,18%	83.207.000	8.470.473	4.065.827
2020	10,36%	83.389.000	8.639.100	4.146.768
2021	10,55%	83.552.000	8.814.736	4.231.073
2022	10,74%	83.696.000	8.988.950	4.314.696
2023	10,94%	83.821.000	9.170.017	4.401.608
2024	11,14%	83.927.000	9.349.468	4.487.745

a: Wert 2015 [100]; Werte ab 2016 eigene Berechnung

³ berechnet als $\left(\frac{9,47\%}{8,50\%}\right)^{\frac{1}{2015-2009}} - 1$

Jahr	Prävalenz T2DM^a	Bevölkerung^b	Menschen mit T2DM	Menschen mit T2DM und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (48 %)
b: Bis einschließlich 2019 Fortschreibung des Bevölkerungsstands auf Grundlage des Zensus 2011 (Genesis 12411-0001, Stand: 09.10.2019). Ab 2020 vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (Genesis 12421-0001, Stand: 09.10.2019); BEV-MODELL-W9 Status-quo: Geburten, LE und WS konstant (GkLkWk)				

Bezüglich der Zunahme in der Prävalenz ist zu berücksichtigen, dass sich diese ebenso auf einen Rückgang des unerkannten Diabetes mellitus zurückführen lässt und nicht ausschließlich auf eine tatsächliche Entwicklung der Erkrankung [106]. Weiterhin ist die Dynamik verhaltensassoziierter Risikofaktoren zu berücksichtigen, mit zum Teil gegenläufigen Entwicklungen: So steigt die Prävalenz von Adipositas, die Prävalenz von sportlicher Inaktivität ist jedoch rückläufig. Sichere Aussagen zur Entwicklung epidemiologischer Maßzahlen werden so erschwert.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6. Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
A: Semaglutid in der Monotherapie bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Kontraindikation oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	415.051	364.000
Quelle: [107]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Aufgrund der heterogenen und insbesondere für die Teilpopulationen in den einzelnen Anwendungsgebieten nicht ausreichend spezifischen Datenlage bezüglich Prävalenz und Inzidenz des T2DM wurde für die Anzahl Patienten in der Zielpopulation auf vom G-BA veröffentlichte Patientenzahlen zurückgegriffen [107]. Dem G-BA Beschluss zu Dapagliflozin aus dem Jahr 2019 (Dezember) ist für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Höhe von 364.000 zu entnehmen [107].

Die auf Grundlage des Zensus 2011 geschätzte Bevölkerungszahl für das Jahr 2019 lag laut Statistischem Bundesamt bei 83.019.200 Personen in Deutschland [108]. Die Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland lag im Jahr 2019 bei 72.781.000 [109]. Daraus ergibt sich ein GKV-Versichertenanteil in Höhe von 87,7 % (gerundet). Unter Annahme dieses Versichertenanteils liegt die gesamte Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet damit bei 415.051 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
A: Semaglutid in der Monotherapie	Erwachsene Patienten mit T2DM und unzureichender glykämischer Kontrolle durch Diät und körperliche Aktivität, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist.	Zusatznutzen nicht belegt.	364.000

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Bezeichnung der Patientengruppe ergibt sich aus der Fachinformation für Rybelsus® [64].

Das Ausmaß des Zusatznutzens entstammt Abschnitt 4.4.2 von Modul 4A.

Die Anzahl der Patienten in der GKV für die entsprechende Patientengruppe wurde dem Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin [107] entnommen (siehe Abschnitt 3.2.4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die herangezogenen Quellen wurden einer internen Informationssammlung von Novo Nordisk entnommen. Zur Darstellung der Prävalenz und Inzidenz wurden ergänzend gezielte Literaturrecherchen durchgeführt.

Die Bezeichnung der Patientengruppe ergibt sich aus der Fachinformation für Rybelsus® bzw. Ozempic® [64, 65].

Das Ausmaß des Zusatznutzens entstammt Abschnitt 4.4.2 von Modul 4A.

Die Anzahl der Patienten in der GKV für die entsprechende Patientengruppe wurde dem Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin [107] entnommen (siehe Abschnitt 3.2.4).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Kellerer M, Häring HU (2011): Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 73-84.
2. Janka HU (2011): Allgemeiner Überblick über Gefäßkrankheiten bei Diabetes mellitus. In: Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 354-64.
3. Matthaei S, Gallwitz B, Joost HG, Kloos C, Scherthaner G, Thienel F (2009): Diabetes mellitus Typ2 – Therapie mit oralen Antidiabetika. Diabetologie und Stoffwechsel; 4(02):R17-R32.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2009): Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Diabetes Mellitus. Arzneiverordnung in der Praxis; 36, Sonderheft 1
5. Wändell PE (2005): Quality of life of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. Scandinavian journal of primary health care; 23(2):68-74.
6. Schunk M, Reitmeir P, Schipf S, Volzke H, Meisinger C, Thorand B, et al. (2012): Health-related quality of life in subjects with and without Type 2 diabetes: pooled analysis of five population-based surveys in Germany. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association; 29(5):646-53.
7. Perna L, Thien-Seitz U, Ladwig KH, Meisinger C, Mielck A (2010): Socio-economic differences in life expectancy among persons with diabetes mellitus or myocardial infarction: results from the German MONICA/KORA study. BMC public health; 10:135.
8. Deutsche Diabetes Gesellschaft, diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (2017): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2018. [Zugriff: 15.09.2020]. URL: https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2018.pdf.
9. American Diabetes Association (2010): Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care; 33 Suppl 1:S62-9.
10. World Health Organization IDF (2006): Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. [Zugriff: 009.01.2018]. URL: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf.
11. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2013): Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014 (DOI: 10.6101/AZQ/000213). [Zugriff: 19.09.2016]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/archiv/therapie/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.
12. Hummel M, Ziegler AG (2011): Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-1-Diabetes. In: Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 62-72.

13. Badenhoop K, Ramos-Lopez E, Weyrich P (2011): Klassifikation und Genetik. In: Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 51-61.
14. Hauner H (2011): Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In: diabetesDe: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011. 8-13.
15. Hjerkind KV, Stenehjem JS, Nilsen TI (2017): Adiposity, physical activity and risk of diabetes mellitus: prospective data from the population-based HUNT study, Norway. *BMJ open*; 7(1):e013142.
16. Sluik D, Boeing H, Montonen J, Pischon T, Kaaks R, Teucher B, et al. (2011): Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus. *American journal of epidemiology*; 174(1):22-34.
17. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. (2001): Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *The New England journal of medicine*; 345(11):790-7.
18. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. (2012): Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. *Diabetes care*; 35(6):1364.
19. DeFronzo RA (2010): Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. *The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia*; 53(7):1270-87.
20. Imamura M, Maeda S (2011): Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives [Review]. *Endocrine journal*; 58(9):723-39.
21. Pfeiffer AF, Klein HH (2014): The treatment of type 2 diabetes. *Deutsches Arzteblatt international*; 111(5):69-81; quiz 2.
22. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M (2008): Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical therapy*; 88(11):1254-64.
23. Mulac K (2005): Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus. *Journal für Kardiologie*; 12(1-2):9-14.
24. Dokken BB (2008): The pathophysiology of cardiovascular disease and diabetes: beyond blood pressure and lipids. *Diabetes Spectrum*; 21(3):160-5.
25. Garber AJ (2000): Attenuating cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *American family physician*; 62(12):2633-42, 45-6.
26. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und DiabetesDE Deutsche Diabetes-Hilfe (2019): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019. [Zugriff: 14.04.2020]. URL: https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2019.pdf.
27. Tschöpe D., Lee-Barkey Y. H., Hertrampf K. (2017): Diabetes und Herz: Kardiovaskuläres Risiko trotz Symptoffreiheit. *Dtsch Arztebl International*; 114(20):-4-.
28. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, et al. (2007): Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart (British Cardiac Society)*; 93(1):72-7.
29. Lankisch M, Füh R, Schotes D, Rose B, Lapp H, Rathmann W, et al. (2006): High prevalence of undiagnosed impaired glucose regulation and diabetes mellitus in patients scheduled for an elective coronary angiography. *Clin Res Cardiol*; 95(2):80-7.
30. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE (2013): Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed

- countries. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*; 30(4):387-98.
31. Hall HN, Chinn DJ, Sinclair A, Styles CJ (2013): Epidemiology of blindness attributable to diabetes in Scotland: change over 20 years in a defined population. *Diabetic Medicine*; 30(11):1349-54.
 32. Pieper L, Wittchen HU, Glaesmer H, Klotsche J, März W, Stalla GK, et al. (2005): Kardiovaskuläre Hochrisikokonstellationen in der primärärztlichen Versorgung: DETECT Studie 2003. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*; 12(48):1374-82.
 33. Brown WV (2008): Microvascular complications of diabetes mellitus: renal protection accompanies cardiovascular protection. *The American journal of cardiology*; 102(12a):101-31.
 34. Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA (2006): Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues. *Mayo Clinic proceedings*; 81(4 Suppl):S3-11.
 35. Beckman JA, Creager MA, Libby P (2002): Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama*; 287(19):2570-81.
 36. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M (1998): Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine*; 339(4):229-34.
 37. Smiley T, Oh P, Shane LG (2001): The relationship of insulin resistance measured by reliable indexes to coronary artery disease risk factors and outcomes--a systematic review. *Can J Cardiol*; 17(7):797-805.
 38. Joseph JJ, Golden SH (2014): Type 2 diabetes and cardiovascular disease: what next? *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*; 21(2):109-20.
 39. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, et al. (2006): Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*; 45(5 Suppl):S1-66.
 40. Emerging Risk Factor Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, et al. (2015): Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *Jama*; 314(1):52-60.
 41. Barnett KN, Ogston SA, McMurdo ME, Morris AD, Evans JM (2010): A 12-year follow-up study of all-cause and cardiovascular mortality among 10,532 people newly diagnosed with Type 2 diabetes in Tayside, Scotland. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*; 27(10):1124-9.
 42. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W (2007): Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Archives of internal medicine*; 167(11):1145-51.
 43. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Savage PJ, et al. (2009): Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*; 119(13):1728-35.
 44. Dailey G (2011): Overall mortality in diabetes mellitus: where do we stand today? *Diabetes technology & therapeutics*; 13 Suppl 1:S65-74.
 45. Munnee K, Bundhun PK, Quan H, Tang Z (2016): Comparing the Clinical Outcomes Between Insulin-treated and Non-insulin-treated Patients With Type 2 Diabetes

- Mellitus After Coronary Artery Bypass Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine*; 95(10):e3006.
46. Li J, Tong Y, Zhang Y, Tang L, Lv Q, Zhang F, et al. (2016): Effects on All-cause Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes by Comparing Insulin With Oral Hypoglycemic Agent Therapy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical therapeutics*; 38(2):372-86.e6.
 47. Bertoluci MC, Rocha VZ (2017): Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*; 9:25.
 48. Nissen SE, Wolski K (2007): Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *The New England journal of medicine*; 356(24):2457-71.
 49. Food and Drug Administration (2008): Guidance for Industry Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. [Zugriff: 14.03.2018]. URL.
 50. European Medicines Agency (2012): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. [Zugriff: 14.03.2018]. URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
 51. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin; Verfahrensnummer D-045. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf.
 52. Müller-Wieland D, Petermann A, Nauck M, Heinemann L., Kerner W, Müller UA, et al. (2016): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie*; (11 (Suppl 2)):78-81.
 53. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). [Zugriff: 07.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2202/DMP-A-RL_2020-01-16_iK-2020-07-01.pdf.
 54. infas Institut für angewandte Sozialwissenschaft GmbH (2017): Bericht der strukturierten Behandlungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen zum 31.12.2017 - Indikation Diabetes mellitus Typ 2. [Zugriff: 24.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4439/2017-12-31_DMP-Evaluationsbericht_DM2.pdf.
 55. Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H (2011): *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag.
 56. Gemeinsamer Bundesausschuss (2010): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [Zugriff: 26.09.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1260/2010-06-17_AM-RL3_Glinide_TrG.pdf.
 57. Gemeinsamer Bundesausschuss (2010): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-

- RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [Zugriff: 26.09.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1258/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_TrG.pdf.
58. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M (2013): Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ : British Medical Journal*; 347
 59. Cha SA, Yun JS, Lim TS, Hwang S, Yim EJ, Song KH, et al. (2016): Severe Hypoglycemia and Cardiovascular or All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes & metabolism journal*; 40(3):202-10.
 60. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. (2010): Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *New England Journal of Medicine*; 363(15):1410-8.
 61. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. (2010): The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*; 340:b4909.
 62. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. (2013): Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes care*; 36(5):1384-95.
 63. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, et al. (2019): Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel*; 14(S 02):S167-S87.
 64. European Medicines Agency (2020): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Rybelsus. [Zugriff: 09.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_de.pdf.
 65. Novo Nordisk A/S (2018): Ozempic®; Fachinformation. Stand: 03/2020 [Zugriff: URL: <http://www.fachinfo.de>.
 66. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V i. V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfo: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Semaglutid. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4250/2020-04-16_AM-RL-XII_Semaglutid_Veranlassung-erneute-NB.pdf.
 67. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. (2015): Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*; 373(3):232-42.
 68. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. (2013): Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*; 369(14):1317-26.
 69. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. (2013): Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*; 369(14):1327-35.
 70. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. (2019): Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 321(1):69-79.

71. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. (2015): Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*; 373(22):2117-28.
72. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. (2017): Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*; 377(7):644-57.
73. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. (2019): Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*; 380(4):347-57.
74. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. (2018): Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes care*; 41(1):14-31.
75. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. (2016): Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*; 375(4):311-22.
76. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, et al. (2018): Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*; 392(10157):1519-29.
77. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. (2019): Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*; 394(10193):121-30.
78. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. (2015): Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *The New England journal of medicine*; 373(23):2247-57.
79. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. (2017): Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*; 377(13):1228-39.
80. Intarcia Therapeutics Inc (2016): Press Releases: Intarcia Announces Successful Cardiovascular Safety Results in Phase 3 FREEDOM-CVO Trial for ITCA 650, an Investigational Therapy for Type 2 Diabetes. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: <https://www.intarcia.com/media/press-releases/2016-may-6-cardiovascular-safety.html>.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Semaglutid; Verfahrensnummer D-404. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5724/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_TrG.pdf.
82. Wilke T, Groth A, Fuchs A, Seitz L, Kienhofer J, Lundershausen R, et al. (2014): Real life treatment of diabetes mellitus type 2 patients: an analysis based on a large sample of 394,828 German patients. *Diabetes research and clinical practice*; 106(2):275-85.
83. Boehringer Ingelheim AG & Co. KG (2014): Jardiance® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 06/2020 [Zugriff: 15.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
84. AstraZeneca AB (2012): Forxiga® 5 mg Filmtabletten, Forxiga® 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 10/2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
85. Merck Serono GmbH (2001): Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 04/2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

86. de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C, Eschwege E, Gonder-Frederick L, Maheux P, et al. (2014): Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 80(1):47-56.
87. Carls G, Huynh J, Tuttle E, Yee J, Edelman SV (2017): Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. *Diabetes Ther*; 8(4):863-73.
88. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (2017): Disease-Management-Programme Nordrhein Qualitäts-Bericht 2017. [Zugriff: 22.11.2019]. URL: https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp17.pdf.
89. Khunti K, Gomes MB, Pocock S, Shestakova MV, Pintat S, Fenici P, et al. (2018): Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes, obesity & metabolism*; 20(2):427-37.
90. Reach G, Pechtner V, Gentilella R, Corcos A, Ceriello A (2017): Clinical inertia and its impact on treatment intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*; 43(6):501-11.
91. Allen NA, Zagarins SE, Feinberg RG, Welch G (2017): Treating psychological insulin resistance in type 2 diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*; 7:1-6.
92. Brown JB, Nichols GA, Perry A (2004): The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes care*; 27(7):1535-40.
93. Lipska KJ, Yao X, Herrin J, McCoy RG, Ross JS, Steinman MA, et al. (2017): Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006-2013. *Diabetes care*; 40(4):468-75.
94. Matza LS, Curtis SE, Jordan JB, Adetunji O, Martin SA, Boye KS (2016): Physician perceptions of GLP-1 receptor agonists in the UK. *Curr Med Res Opin*; 32(5):857-64.
95. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, et al. (2010): The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *Journal of the American Dietetic Association*; 110(12):1852-89.
96. International Diabetes Federation (2017): IDF Diabetes Atlas 8th Edition. [Zugriff: 11.01.2018]. URL: <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>.
97. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C (2013): Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*; 56:668-77.
98. Heidemann C, Scheidt-Nave C (2017): Prävalenz, Inzidenz und Mortalität von Diabetes mellitus bei Erwachsenen in Deutschland – Bestandsaufnahme zur Diabetes-Surveillance. *Journal of Health Monitoring*; 2(3):105.29.
99. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuss OS, Rathmann W (2016): The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. *Deutsches Arzteblatt international*; 113(11):177-82.
100. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J (2017): Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. [Zugriff: 12.01.2018]. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/>.
101. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin; Verfahrensnummer D-214. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf.

102. Ulrich S, Holle R, Wacker M, Stark R, Icks A, Thorand B, et al. (2016): Cost burden of type 2 diabetes in Germany: results from the population-based KORA studies. *BMJ open*; 6(11):e012527.
103. Bramlage P, Lanzinger S, Rathmann W, Gillissen A, Scheper N, Schmid SM, et al. (2016): Dyslipidaemia and its treatment in patients with type 2 diabetes: A joint analysis of the German DIVE and DPV registries. *Diabetes, obesity & metabolism*; 19(1):61-9.
104. Du Y, Heidemann C, Schaffrath Rosario A, Buttery A, Paprott R, Neuhauser H, et al. (2015): Changes in diabetes care indicators: findings from German National Health Interview and Examination Surveys 1997-1999 and 2008-2011. *BMJ open diabetes research & care*; 3(1):e000135.
105. Xcenda GmbH (2018): Analyse der Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen und entsprechenden Risikofaktoren bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus anhand von GKV-Routinedaten.
106. Robert Koch Institut (2014): Diabetes mellitus. Faktenblatt zu GEDA 2012: "Ergebnisse der Studie Gesundheit in Deutschland aktuell 2012" (Stand 25.10.2014). [Zugriff: 12.01.2018]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Diabetes_mellitus.pdf;jsessionid=0D572E01F95C903094A459B26F9488F5.internet051?blob=publicationFile.
107. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)). [Zugriff: URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_BAnz.pdf].
108. Statistisches Bundesamt (2018): Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2018. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
109. Bundesministerium für Gesundheit (2019): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. [Zugriff: 20.05.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-21 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-13 bis Tabelle 3-21 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Vorbemerkung

Im vorliegenden Nutzendossier wird der Wirkstoff Semaglutid bewertet, der mit Beschluss vom 02.05.2019 bereits eine Nutzenbewertung durch den G-BA durchlaufen hat. Der G-BA hat die erneute Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 13 VerfO veranlasst, da aus dem Studienprogramm PIONEER neue wissenschaftliche Erkenntnisse bezüglich des Nutzens und Zusatznutzens von Semaglutid vorliegen.

Für Semaglutid liegt die Zulassung als subkutane Formulierung (Handelsname: Ozempic®) und als orale Formulierung (Handelsname: Rybelsus®) vor. Rybelsus® wurde unter einem neuen Handelsnamen separat zugelassen (keine Anwendungsgebietserweiterung nach § 29 Absatz 3 Nummer 3 AMG) und ist aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsform nicht im Sinne von § 129 Absatz 1 SGB V mit Ozempic® austauschbar. Die Nutzenbewertung erfolgt dennoch unabhängig von der Formulierung für den Wirkstoff Semaglutid insgesamt, da bei einer erneuten Nutzenbewertung auf Grundlage von 5. Kapitel § 13 VerfO der vorangegangene Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Semaglutid geändert wird.

Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse aus dem PIONEER-Programm beziehen sich ausschließlich auf die orale Formulierung von Semaglutid (Rybelsus®). Zum maßgeblichen Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist jedoch ausschließlich Ozempic® auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar. Daher wird im Folgenden auf eine Darstellung der Arzneimittelkosten von Rybelsus® verzichtet.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Semaglutid				
Semaglutid oral (Rybelsus®) Tabletten	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzu- reichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontra- indikation ungeeignet ist	kontinuierlich, 1-mal täglich	kontinuierlich	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Semaglutid (Ozempic®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzu- reichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontra- indikation ungeeignet ist	kontinuierlich, 1-mal wöchentlich	kontinuierlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid)				
Glibenclamid (z. B. GLIB ratiopharm® S) <i>Tabletten</i>	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzu- reichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontra- indikation ungeeignet ist	kontinuierlich, 1-mal – 2-mal täglich	kontinuierlich	365
Glimpirid (z. B. Glimpirid HEXAL®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzu- reichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontra- indikation ungeeignet ist	kontinuierlich, 1-mal täglich	kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Semaglutid (Rybelsus®/Ozempic®) sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimperid) wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1-4]. Da es sich beim T2DM um eine chronische und gegenwärtig nicht heilbare Erkrankung handelt, die einer kontinuierlichen antidiabetischen Therapie bedarf, wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten analog zu den bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA in der Indikation T2DM als Behandlungsdauer eine Dauertherapie zugrunde gelegt [5].

Behandlungsmodus von Semaglutid oral (Rybelsus®)

Gemäß Fachinformation soll Semaglutid oral (Rybelsus®) 1-mal täglich eingenommen werden. Die Einnahme soll zusammen mit einem Glas Wasser (120 mL) vor der ersten Mahlzeit des Tages auf nüchternen Magen erfolgen. Die Tabletten sollen immer im Ganzen eingenommen werden und nicht geteilt werden. Nach der Einnahme sollen mindestens 30 Minuten vergangen sein bis zur ersten Mahlzeit, der ersten Flüssigkeitsaufnahme sowie der Einnahme weiterer medizinischer Produkte [1].

Behandlungsmodus von Semaglutid (Ozempic®)

Gemäß Fachinformation soll Semaglutid (Ozempic®) 1-mal wöchentlich zu einem beliebigen Zeitpunkt zu oder unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden. Dabei soll Semaglutid (Ozempic®) subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm injiziert werden. Die Injektionsstelle kann ohne Dosisanpassung geändert werden. Semaglutid (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 [2].

Behandlungsmodus von Glibenclamid

Die Fachinformation von Glibenclamid sieht eine tägliche orale Gabe von 1,75 mg, entsprechend einer ½ Tablette zu 3,5 mg, bis zu einer maximalen Dosis von 10,5 mg, entsprechend 3 Tabletten zu 3,5 mg vor. Bei einer Tagesdosis von mehr als 2 Tabletten Glibenclamid empfiehlt es sich, die Gesamtmenge im Verhältnis 2:1 auf eine Morgen- und Abendgabe aufzuteilen [4].

Behandlungsmodus von Glimepirid

Gemäß Fachinformation beträgt die Anfangsdosis 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei ausreichender Stoffwechseleinstellung sollte diese Dosierung in der Erhaltungstherapie beibehalten werden. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise, in Intervallen von etwa 1 – 2 Wochen, auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag verbessern nur in Einzelfällen die Wirkung. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag. Normalerweise ist eine tägliche Einmalgabe von Glimepirid ausreichend. Es wird eine Einnahme unmittelbar vor oder während eines ausreichenden Frühstücks empfohlen bzw. – wenn nicht gefrühstückt wird – unmittelbar vor oder während der ersten größeren Hauptmahlzeit [3].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Semaglutid			
Semaglutid oral (Rybelsus®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene T2DM- Patienten mit unzu- reichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	kontinuierlich, 1-mal täglich	365
Semaglutid (Ozempic®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Erwachsene T2DM- Patienten mit unzu- reichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	kontinuierlich, 1-mal wöchentlich	52

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)			
Glibenclamid (z. B. GLIB ratiopharm® S) <i>Tabletten</i>	Erwachsene T2DM- Patienten mit unzu- reichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	kontinuierlich, 1-mal – 2-mal täglich	365
Glimepirid (z. B. Glimepirid HEXAL®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene T2DM- Patienten mit unzu- reichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	kontinuierlich, 1-mal täglich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Semaglutid				
Semaglutid oral (Rybelsus®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	365	7 mg – 14 mg	2.555 mg – 5.110 mg (365 Tabletten)
Semaglutid (Ozempic®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	52	0,5 mg – 1 mg	26 mg – 52 mg (13 Fertigpens)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)				
Glibenclamid (z. B. GLIB ratiopharm® S) Tabletten	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	365	1,75 mg – 10,5 mg	638,75 mg – 3.832,50 mg (182,5 – 1.095 Tabletten)
Glimperid (z. B. Glimperid HEXAL®) Tabletten	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	365	1 mg – 6 mg	365 mg – 2.190 mg (365 Tabletten)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für das zu bewertende Arzneimittel Semaglutid (Rybelsus®/Ozempic®) sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie ergibt sich jeweilig der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient aus der Dosierungsempfehlung pro Behandlungstag gemäß Fachinformation multipliziert mit der Anzahl Behandlungstage pro Jahr.

Bei der Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs werden analog zu den bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA in der Indikation T2DM ausschließlich Erhaltungsdosen berücksichtigt. Titrationsphasen werden hingegen nicht gesondert dargestellt, da die Titration patientenindividuell erfolgt [6].

Jahresdurchschnittsverbrauch von Semaglutid oral (Rybelsus®)

Gemäß Fachinformation beträgt die Anfangsdosierung 3 mg Semaglutid 1-mal täglich. Die Anfangsdosis 3 mg Semaglutid ist dabei keine Erhaltungsdosis. Nach 1 Monat sollte die Dosis auf 7 mg 1-mal täglich erhöht werden. Nach mindestens 1 Monat mit einer Dosis von 7 mg 1-mal täglich kann die Dosis auf 14 mg 1-mal täglich erhöht werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern [1].

Jahresdurchschnittsverbrauch von Semaglutid (Ozempic®)

Gemäß Fachinformation beträgt die Anfangsdosierung 0,25 mg Semaglutid 1-mal wöchentlich. Die Anfangsdosis 0,25 mg Semaglutid ist dabei keine Erhaltungsdosis. 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. Höhere wöchentliche Dosen als 1 mg werden nicht empfohlen [2].

Zu jeder Dosierung ist jeweils ein separater Fertigpen mit der entsprechenden Wirkstärke à 4 Dosen verfügbar. Damit ergibt sich pro Jahr und pro Patient ein Durchschnittsverbrauch von 26 mg bis 52 mg Semaglutid (0,5 mg bis 1 mg x 52 Wochen = 26 mg bis 52 mg), entsprechend 13 Fertigpens.

Jahresdurchschnittsverbrauch von Glibenclamid

Die Fachinformation von Glibenclamid empfiehlt einen Therapiebeginn mit einer möglichst niedrigen Dosierung. Dies gilt vor allem bei Patienten mit besonderer Neigung zu Hypoglykämien oder einem Körpergewicht unter 50 kg. Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 mg bis 3,5 mg Glibenclamid täglich, entsprechend 1 bis 2 Tabletten in der Wirkstärke 1,75 mg. Da die Tabletten in gleiche Hälften teilbar sind, ist alternativ ein Therapiebeginn mit ½ bis 1 Tablette in der Wirkstärke 3,5 mg möglich.

Bei unzureichender Stoffwechsellage soll die Dosis schrittweise – im Abstand von einigen Tagen bis etwa 1 Woche – auf die therapeutisch erforderliche tägliche Dosis erhöht werden bis maximal 10,5 mg Glibenclamid täglich (entsprechend 6 Tabletten in der Wirkstärke 1,75 mg oder 3 Tabletten in der Wirkstärke 3,5 mg) [4].

Analog zu den bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA in der Indikation T2DM wird für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von Glibenclamid die Wirkstärke 3,5 mg zugrunde gelegt [4]. Pro Jahr und pro Patienten ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch von 638,75 mg bis 3.832,50 mg Glibenclamid (1,75 mg x 365 Tage = 638,75 mg; 10,5 mg x 365 Tage = 3.832,5 mg), entsprechend 182,5 bis 1.095 Tabletten.

Jahresdurchschnittsverbrauch von Glimepirid

Die Dosierung von Glimepirid richtet sich laut Fachinformation nach den Ergebnissen der Blut- und Harnzuckerbestimmungen. Die Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei ausreichender Stoffwechseleinstellung sollte diese Dosierung in der Therapie beibehalten werden.

Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise, in Intervallen von etwa 1 bis 2 Wochen, auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag verbessern nur in Einzelfällen die Wirkung. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag. Für die unterschiedlichen Dosierungen stehen entsprechend Tabletten mit geeigneten Stärken zur Verfügung, wobei eine tägliche Einmalgabe von Glimepirid in der jeweiligen Dosierung ausreichend ist [3].

Damit ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch pro Patient und pro Jahr von 365 mg bis 2.190 mg Glimepirid (1 mg x 365 Tage = 365 mg; 6 mg x 365 Tage = 2.190 mg), entsprechend 365 Tabletten.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Semaglutid		
Semaglutid oral (Rybelsus®) Tabletten	Zum maßgeblichen Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist ausschließlich Ozempic® auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar. Daher wird im Folgenden auf eine Darstellung der Arzneimittelkosten von Rybelsus® verzichtet.	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Semaglutid (Ozempic®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	PZN: 15398528; 0,25 mg/Dosis; 1,34 mg/mL Injektionslösung in einem Fertigpen (N1, 1-mal 1,5 mL) 101,51 €	94,59 € [1,77 € ^a ; 5,15 € ^b]
	PZN: 15398534; 0,5 mg/Dosis; 1,34 mg/mL Injektionslösung in einem Fertigpen (N1, 1-mal 1,5 mL) 101,51 €	94,59 € [1,77 € ^a ; 5,15 € ^b]
	PZN: 15398540; 0,5 mg/Dosis; 1,34 mg/mL Injektionslösung in einem Fertigpen (N3, 3-mal 1,5 mL) 283,01 €	265,78 € [1,77 € ^a ; 15,46 € ^b]
	PZN: 15398557; 1,0 mg/Dosis; 1,34 mg/mL Injektionslösung in einem Fertigpen (N3, 3-mal 3,0 mL) 283,01 €	265,78 € [1,77 € ^a ; 15,46 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)		
Glibenclamid (z. B. GLIB ratiopharm® S) <i>Tabletten</i>	PZN: 06714806; 3,5 mg Tabletten (N3, 180 Stück) 14,62 € (Festbetrag)	12,85 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Glimepirid (z. B. Glimepirid HEXAL®) <i>Tabletten</i>	PZN: 02937372; 1 mg Tabletten (N3, 180 Stück) 16,51 € (Festbetrag)	14,74 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
	PZN: 02937509; 6 mg Tabletten (N3, 180 Stück) 80,50 € (Festbetrag)	78,73 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
^a Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V ^b Summe der Herstellerabschläge nach § 130a SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Preisinformationen und die jeweiligen gesetzlichen Abschläge der in Tabelle 3-16 genannten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum 01.10.2020 entnommen. Dieser Datenstand bezieht den seit dem 01.07.2020 vorübergehend geltenden abgesenkten Mehrwertsteuersatz von 16 % mit ein, der im Rahmen des Zweiten Corona-Steuerhilfegesetzes bis zum 31.12.2020 beschlossen wurde. Aufgrund der kontinuierlichen Gabe wurden für alle Arzneimittel die Kosten der jeweils größten Packung zugrunde gelegt; sofern bei den hier betrachteten Arzneimitteln mehrere Wirkstärken zur Verfügung standen, wurde analog zu den bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA in der Indikation T2DM die für die erforderliche Tagesdosierung jeweils wirtschaftlichste Wirkstärkenformulierung berücksichtigt [6].

Zur Ermittlung der realen Kosten wurden vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) die gesetzlichen Abschläge nach § 130 SGB V (Apothekenabschlag) und § 130a SGB V (gesetzliche Herstellerabschläge) abgezogen, bei festbetragsgeregelten Arzneimitteln wurde der zugehörige Festbetrag auf Basis des AVP angesetzt.

Für patentfreie, wirkstoffgleiche Festbetragsarzneimittel kann zwar ein Abschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V („Generikarabatt“) anfallen, dieser kann jedoch durch Preissenkungen reduziert oder vollständig abgelöst werden und entfällt automatisch, wenn der jeweilige AVP des generischen Festbetragsarzneimittels mindestens 30 % unter dem jeweils gültigen Festbetrag liegt. Darüber hinaus fällt bei den für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten zugrunde gelegten Wirkstärken von Glibenclamid und Glimepirid aufgrund der historisch festbetragsbedingten Preissenkungen bei lediglich einer PZN ein Generikarabatt an. Daher wird es als sachgerecht angesehen, für generische Festbetragsarzneimittel in der Kostendarstellung nur den Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom Festbetrag abzuziehen.

Kosten von Semaglutid (Ozempic®)

Der AVP von Semaglutid (Ozempic®) beträgt jeweils 101,51 € für die Handelsformen 1-mal 1,5 mL Lösung mit 0,25 mg pro Dosis und 1-mal 1,5 mL Lösung mit 0,5 mg pro Dosis sowie jeweils 283,01 € für die Handelsformen 3-mal 1,5 mL Lösung mit 0,5 mg pro Dosis und 3-mal 3,0 mL Lösung mit 1 mg pro Dosis. Nach Abzug des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel) und des Apothekenabschlags von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten von 94,59 € (1-mal 1,5 mL Lösung mit 0,25 mg und 1-mal 1,5 mL Lösung mit 0,5 mg pro Dosis) sowie 265,78 € (3-mal 1,5 mL Lösung mit 0,5 mg pro Dosis und 3-mal 3,0 mL Lösung mit 1,0 mg pro Dosis). Da Semaglutid in der Dosierung 0,25 mg nicht als Erhaltungsdosis indiziert ist, wird diese Handelsform in der folgenden Kostendarstellung nicht weiter berücksichtigt.

Kosten von Glibenclamid

Für Glibenclamid ist ein Festbetrag nach § 35 SGB V festgesetzt worden. Dieser beträgt 14,62 € für eine Packung mit 180 Tabletten in der Wirkstärke 3,5 mg. Nach Abzug des Apothekenabschlags von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten von 12,85 €.

Kosten von Glimepirid

Für Glimepirid ist ebenfalls ein Festbetrag nach § 35 SGB V festgesetzt worden. Dieser beträgt 16,51 € für eine Packung mit 180 Tabletten in der Wirkstärke 1 mg sowie 80,50 € für eine mit 180 Tabletten in der Wirkstärke 6 mg. Nach Abzug des Apothekenabschlags von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten von 14,74 € (1 mg) bzw. 78,73 € (6 mg).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Semaglutid				
Semaglutid oral (Rybelsus®) Tabletten	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
Semaglutid (Ozempic®) Injektionslösung in einem Fertigpen		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)				
Glibenclamid (z. B. GLIB ratiopharm® S) <i>Tabletten</i>	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Glimepirid (z. B. Glimepirid HEXAL®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, werden analog zu den bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA in der Indikation T2DM nicht berücksichtigt [5].

Gemäß Fachinformation von Semaglutid (Rybelsus®/Ozempic®) ist eine Blutzuckerselbstkontrolle zur Dosisanpassung nicht erforderlich. Eine Blutzuckerselbstkontrolle kann jedoch zu Beginn einer Behandlung mit Semaglutid (Rybelsus®/Ozempic®) in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin notwendig werden, um zur Senkung des Risikos einer Hypoglykämie die Sulfonylharnstoff- oder die Insulindosis anzupassen.

Zur wöchentlichen subkutanen Applikation von Semaglutid (Ozempic®) sind Injektionsnadeln erforderlich, die nach jeder Injektion zu entsorgen sind. Der Ozempic®-Fertigpen ist dabei für die Anwendung mit NovoFine® oder NovoTwist® Einweg-Nadeln vorgesehen, wobei in jeder Packung Ozempic® eine für die maximale Behandlungsreichweite von 4 Wochen nach Anbruch entsprechende Anzahl an NovoFine® Plus Nadeln enthalten ist. Damit fallen für Semaglutid (Rybelsus®/Ozempic®) im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [1, 2].

Die Fachinformationen von Glibenclamid und Glimepirid empfehlen zwar u. a. begleitende Kontrollen des Blutzuckers, Harnzuckers und des HbA_{1c} sowie eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds, der Leberfunktion und der Blutfette, jedoch handelt es sich bei den überwiegenden Kontrollen um Routineuntersuchungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen. Zudem gilt für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit T2DM eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Kosten für die Blutzuckerselbstkontrolle berücksichtigt werden [7]. Somit fallen für Glibenclamid und Glimepirid im Verhältnis zu Semaglutid (Ozempic®) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [3, 4].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben entfallen entsprechend der oben genannten Begründung.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Semaglutid			
Semaglutid oral (Rybelsus®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Semaglutid (Ozempic®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)			
Glibenclamid (z. B. GLIB ratiopharm® S) <i>Tabletten</i>	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Glimepirid (z. B. Glimepirid HEXAL®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-21 werden zunächst die jährlichen Arzneimittelkosten in Tabelle 3-20 dargestellt:

Tabelle 3-20: Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch	Packungsinhalt	Benötigte Packungen pro Jahr	GKV-Preis pro Packung	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Semaglutid					
Semaglutid oral (Rybelsus®) <i>Tabletten</i>	Zum maßgeblichen Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist ausschließlich Ozempic® auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar. Daher wird im Folgenden auf eine Darstellung der Arzneimittelkosten von Rybelsus® verzichtet.				
<i>Semaglutid (Ozempic®)</i> Injektionslösung in einem Fertigpen	26 mg – 52 mg bzw. 13 Fertigpens	3 Fertigpens à 0,5 mg bzw. 1 mg pro Dosis	4,33	265,78 €	1.151,71 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch	Packungsinhalt	Benötigte Packungen pro Jahr	GKV-Preis pro Packung	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)					
Glibenclamid (z. B. GLIB ratiopharm® S) Tabletten	638,75 mg – 3.832,50 mg bzw. 182,5 Tabletten – 1.095 Tabletten	180 Tabletten à 3,5 mg	1,01 – 6,08	12,85 €	13,03 € – 78,17 €
Glimepirid (z. B. Glimepirid HEXAL®) Tabletten	365 mg – 2.190 mg bzw. 365 Tabletten	180 Tabletten à 1 mg bzw. 6 mg	2,03	14,74 € – 78,73 €	29,89 € – 159,65 €
<i>Die Angabe zur benötigten Anzahl Packungen pro Jahr ist gerundet. Die Berechnung der GKV-relevanten Arzneimittelkosten pro Jahr erfolgt jedoch tabletten- bzw. fertigungsgenau.</i>					

Die Jahrestherapiekosten ergeben sich durch Addition der jährlichen Arzneimittelkosten aus Tabelle 3-20 und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aus Abschnitt 3.3.4.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Semaglutid					
Semaglutid oral (Rybelsus®) Tabletten	Zum maßgeblichen Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist ausschließlich Ozempic® auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar. Daher wird im Folgenden auf eine Darstellung der Arzneimittelkosten von Rybelsus® verzichtet.				
Semaglutid (Ozempic®) Injektionslösung in einem Fertigpen	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	1.151,71 €	-	-	1.151,71 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)					
Glibenclamid (z. B. GLIB ratiopharm® S) Tabletten	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	13,03 € – 78,17 €	-	-	13,03 € – 78,17 €
Glimepirid (z. B. Glimepirid HEXAL®) Tabletten	Erwachsene T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	29,89 € – 159,65 €	-	-	29,89 € – 159,65 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kontraindikationen

Die Fachinformation von Rybelsus® macht bezüglich Kontraindikationen für Semaglutid oral folgende Angaben [1]:

Außer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Semaglutid oder einem der sonstigen Bestandteile des Präparates (Natriumalcaprozat, Povidon, mikrokristalline Zellulose, Magnesiumstearat) liegen keine Kontraindikationen vor.

Im Gegensatz zu SGLT-2 Inhibitoren [8], ist Semaglutid oral auch für Patienten mit einer leicht, mittelschwer oder schwer eingeschränkten Nierenfunktion ($eGFR > 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$) geeignet. Lediglich für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird der Einsatz von Semaglutid nicht empfohlen. Somit ergibt sich auch für diese Patientengruppe keine starke Einschränkung der Zielpopulation.

Es wird von keiner wesentlichen Verminderung der behandelten Zielpopulation aufgrund der oben genannten Überempfindlichkeiten ausgegangen.

Die Fachinformation von Ozempic® macht bezüglich Kontraindikationen folgende Angaben [2].

Außer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Semaglutid oder einem der sonstigen Bestandteile des Präparates (Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke), liegen keine Kontraindikationen vor.

Im Gegensatz zu SGLT-2 Inhibitoren [8], ist Semaglutid s.c. auch für Patienten mit einer leicht, mittelschwer oder schwer eingeschränkten Nierenfunktion ($eGFR > 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$) geeignet. Somit ergibt sich auch für diese Patientengruppe keine starke Einschränkung der Zielpopulation.

Es wird von keiner wesentlichen Verminderung der behandelten Zielpopulation aufgrund der oben genannten Überempfindlichkeiten ausgegangen.

Therapieabbrüche

Für das im vorliegenden Modul betrachtete Anwendungsgebiet A (Monotherapie) wurde keine geeignete Studie zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT identifiziert (s. Modul 4A). Es liegt folglich für dieses Anwendungsgebiet keine Studie vor, anhand derer ein Unterschied bezüglich Therapieabbrüchen (aufgrund unerwünschter Ereignisse) gegenüber der Vergleichstherapie gezeigt werden könnte.

Die Verminderung der behandelten Zielpopulation aufgrund von Therapieabbrüchen wird daher als nicht quantifizierbar angesehen.

Patientenpräferenzen

Für Semaglutid liegen zurzeit keine Studiendaten zu Patientenpräferenzen vor, die mit ausreichender Ergebnissicherheit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Da es sich beim T2DM um eine chronische Erkrankung handelt, die in der Regel ambulant betreut wird, ist eine Unterscheidung in ambulante und stationäre Versorgungsanteile im vorliegenden Fall nicht zielführend.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Behandlung der Zielpopulation sind gleichermaßen weitere zugelassene Wirkstoffe aus der Gruppe der GLP-1 Rezeptoragonisten geeignet. Darüber hinaus sind zugelassene Wirkstoffe aus den Klassen der Sulfonylharnstoffe, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, DPP-4 Inhibitoren, SGLT-2 Inhibitoren, Glinide, Glitazone (in Ausnahmefällen) und Insuline geeignet [9]. Novo Nordisk Pharma GmbH geht davon aus, dass Semaglutid im vorliegenden Anwendungsgebiet A (Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist) keinen relevanten Anteil an der Versorgung einnehmen wird, da die Gabe von GLP-1 Rezeptoragonisten in dieser Therapie-situation im deutschen Versorgungskontext in der Regel nicht indiziert ist. Für die in Abschnitt 3.3.5 genannten Therapiekosten pro Patient ergeben sich daraus keine Änderungen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie und des Verbrauches wurden die Angaben aus den entsprechenden Fachinformationen entnommen [1-4].

Angaben zu den Kosten und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sind der Lauer-Taxe bzw. den gültigen Fassungen von § 130 SGB V und § 130a SGB V zum Stand 01.10.2020 entnommen.

Angaben für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden aus den entsprechenden Fachinformationen entnommen [3, 4]. Datengrundlage für die Kosten ist die Lauer-Taxe zum Stand 01.10.2020.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (2020): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Rybelsus. [Zugriff: 09.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_de.pdf.
2. Novo Nordisk A/S (2018): Ozempic®; Fachinformation. Stand: 03/2020 [Zugriff: URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Hexal AG (2005): Glimепirid HEXAL®; Fachinformation. Stand: 06/2019 [Zugriff: 2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Ratiopharm GmbH (1983): Glib-ratiopharm® S Tabletten; Fachinformation. Stand: 07/2018 [Zugriff: 25.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Semaglutid; Verfahrensnummer D-404. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5724/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Semaglutid; Verfahrensnummer D-404. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2011): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2. [Zugriff: 20.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1307/2011-03-17_AM-RL3_Blutzuckerteststreifen_BAnz.pdf.
8. Boehringer Ingelheim AG & Co. KG (2014): Jardiance® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 06/2020 [Zugriff: 15.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2013): Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version

4. 2013, zuletzt geändert: November 2014 (DOI: 10.6101/AZQ/000213). [Zugriff: 19.09.2016]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/archiv/therapie/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Rybelsus®

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Rybelsus® [1] 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 3 mg Semaglutid 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 Semaglutid 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).

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 Semaglutid (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (Natriumalcaprozat, 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 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. 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.

Ozempic®

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Ozempic® [2] 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.

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 ($AUC_{0-5\text{h}}$) 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 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im EPAR wird im Annex IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ darauf hingewiesen, dass Semaglutid (Rybelsus®/Ozempic®) der Verschreibungspflicht unterliegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR von Semaglutid (Rybelsus[®]/Ozempic[®]) enthält keinen Annex IV oder sonstige Anhänge mit vergleichbarem Inhalt (z. B. Anhang gemäß Art. 127a).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patienten gibt es keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) und im Rybelsus[®] EPAR beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) und Angaben über die Umsetzung dieser Maßnahmen sind in Tabelle 3-22 dargestellt. Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) und im Ozempic[®] EPAR beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) und Angaben über die Umsetzung dieser Maßnahmen sind in Tabelle 3-23 dargestellt.

Tabelle 3-22: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend des EPAR (Rybelsus[®])

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie	Fachinformation <u>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie, die mit Insulin und s.c. Semaglutid 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 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. Eine langfristige glykämische Kontrolle vermindert das Risiko einer diabetischen Retinopathie.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u></p> <p>Enthält unter der Überschrift „Nebenwirkungen aus kontrollierten Phase-3a-Studien“ in Tabelle 1 folgende Angaben: Komplikationen bei diabetischer Retinopathie^a wurden häufig^b ($\geq 1/100$, $< 1/10$) beobachtet.</p>	
Wichtige potentielle Risiken		
Pankreaskarzinom	<p>Fachinformation</p> <p>Nicht zutreffend.</p>	Keine
Medullares Schilddrüsenkarzinom	<p>Fachinformation</p> <p><u>Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</u></p> <p>Bei Nagetieren beobachtete, nichtletale C-Zelltumoren der Schilddrüse sind ein Klasseneffekt von GLP-1-Rezeptoragonisten. In 2-jährigen Karzinogenitätsstudien bei Ratten und Mäusen verursachte Semaglutid bei klinisch relevanten Expositionen C-Zelltumoren der Schilddrüse. Im Zusammenhang mit der Behandlung wurden keine anderen Tumoren beobachtet. Die C-Zelltumoren bei Nagetieren werden durch einen nichtgenotoxischen, spezifisch durch den GLP-1-Rezeptor vermittelten Mechanismus verursacht, für den Nager besonders empfänglich sind. Die Relevanz für den Menschen wird als gering eingestuft, kann jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden.</p>	Keine
Maligne oder nicht-maligne Neoplasie	<p>Fachinformation</p> <p>Nicht zutreffend.</p>	Keine
Fehlende Informationen		
Anwendung in der Schwangerschaft/Stillzeit	<p>Fachinformation</p> <p><u>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</u></p> <p><i>Frauen im gebärfähigen Alter</i></p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, während der Behandlung mit Semaglutid eine Verhütungsmethode anzuwenden.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Schwangerschaft</i></p> <p>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.</p> <p><i>Stillzeit</i></p> <p>Bei säugenden Ratten wurden Semaglutid, Natriumsalcaprozat 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.</p> <p><i>Fertilität</i></p> <p>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).</p>	
Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion	<p><u>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>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).</p> <p><u>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</u></p> <p>Eine eingeschränkte Leberfunktion beeinflusste die Pharmakokinetik von Semaglutid nicht in klinisch relevantem Maße. Die Pharmakokinetik von Semaglutid wurde in einer Studie mit einmal täglicher Verabreichung von Semaglutid an 10 aufeinanderfolgenden Tagen bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Leberfunktion untersucht.</p>	Keine
<p>a: Komplikationen bei diabetischer Retinopathie setzen sich zusammen aus Photokoagulation der Netzhaut, Behandlung mit intravitrealen Mitteln, Glaskörperblutung und diabetesbedingte Blindheit (gelegentlich). Die Häufigkeit basiert auf der kardiovaskulären Endpunktstudie mit s.c. Semaglutid, aber es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Risiko der diabetischen Retinopathie auch für Rybelsus gilt.</p> <p>b: Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf einem Pool der Phase-3a-Studien.</p>		

Tabelle 3-23: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend des EPAR (Ozempic®)

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Schwere Hypoglykämien bei Anwendung in Kombination mit anderen anti-hyperglykämischen Substanzen	<p>Fachinformation</p> <p><u>Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>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.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u></p> <p>Enthält unter der Überschrift „Nebenwirkungen aus kontrollierten Phase-3a-Langzeitstudien einschließlich der kardiovaskulären Endpunktstudie“ in Tabelle 1 folgende Angaben: Sehr häufig^a ($\geq 1/10$) wurde Hypoglykämie^b bei gleichzeitiger Anwendung mit Insulin oder Sulfonylharnstoff ermittelt. Als häufig^a ($\geq 1/100$, $< 1/10$) eingestuft wurde Hypoglykämie^b bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen OAD.</p> <p>Im Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ ist unter „Hypoglykämie“ angegeben, dass bei Anwendung von Semaglutid als Monotherapie keine schweren Hypoglykämien beobachtet wurden. Schwere Hypoglykämien wurden hauptsächlich beobachtet, wenn Semaglutid mit einem Sulfonylharnstoff (1,2 % der Patienten, 0,03 Ereignisse/Patientenjahr) oder Insulin (1,5 % der Patienten, 0,02 Ereignisse/Patientenjahr) angewendet wurde. Wenige Hypoglykämien (0,1 % der Patienten, 0,001 Ereignisse/Patientenjahr) wurden bei Anwendung von Semaglutid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika als Sulfonylharnstoffen beobachtet.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Akute Cholelithiasis	<p>Fachinformation</p> <p><u>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u></p> <p>Enthält unter der Überschrift „Nebenwirkungen aus kontrollierten Phase-3a-Langzeitstudien einschließlich der kardiovaskulären Endpunktstudie“ in Tabelle 1 folgende Angaben: Cholelithiasis wurde häufig^a ($\geq 1/100$, $< 1/10$) beobachtet.</p>	Keine
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie	<p>Fachinformation</p> <p><u>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>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.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u></p> <p>Enthält unter der Überschrift „Nebenwirkungen aus kontrollierten Phase-3a-Langzeitstudien einschließlich der kardiovaskulären Endpunktstudie“ in Tabelle 1 folgende Angaben: Komplikationen bei diabetischer Retinopathie^c wurden häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) beobachtet.</p>	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Schwerwiegende allergische Reaktionen	<p>Fachinformation</p> <p><u>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen</u></p> <p>Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u></p> <p>Enthält unter der Überschrift „Nebenwirkungen aus kontrollierten Phase-3a-Langzeitstudien einschließlich der kardiovaskulären Endpunktstudie“ in Tabelle 1 folgende Angaben: Komplikationen bei diabetischer Retinopathie^c wurden häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) beobachtet.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Akute Pankreatitis	Fachinformation <u>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> 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.	Keine
Maligne Neoplasie	Fachinformation Nicht zutreffend.	Keine
Pankreaskarzinom	Fachinformation Nicht zutreffend.	Keine
Medullares Schilddrüsenkarzinom	Fachinformation <u>Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</u> Bei Nagetieren beobachtete, nichtletale C-Zelltumoren der Schilddrüse sind ein Klasseneffekt von GLP-1 Rezeptor-Agonisten. In 2-jährigen Karzinogenitätsstudien bei Ratten und Mäusen verursachte Semaglutid bei klinisch relevanten Expositionen C-Zelltumoren der Schilddrüse. Im Zusammenhang mit der Behandlung wurden keine anderen Tumoren beobachtet. Die C-Zelltumoren bei Nagetieren werden durch einen nicht genotoxischen, spezifisch durch den GLP-1-Rezeptor vermittelten Mechanismus verursacht, für den Nager besonders empfänglich sind. Die Relevanz für den Menschen wird als gering eingestuft, kann jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden.	Keine
Fehlende Informationen		
Anwendung in der Schwangerschaft/Stillzeit	Fachinformation <u>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</u>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Frauen im gebärfähigen Alter</i> Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, während der Behandlung mit Semaglutid eine Verhütungsmethode anzuwenden.</p> <p><i>Schwangerschaft</i> 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.</p> <p><i>Stillzeit</i> 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.</p> <p><i>Fertilität</i> 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.</p>	
Anwendung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz	<p><u>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</u> Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird Semaglutid nicht empfohlen.</p>	Keine
Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz des NYHA-Stadiums IV	<p><u>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz des NYHA-Stadiums IV, daher wird die Anwendung von Semaglutid bei diesen Patienten nicht empfohlen.</p>	Keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion	<p><u>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</u> 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.</p>	Keine
<p>a: Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf einem Pool der Phase-3a-Studien mit Ausnahme der kardiovaskulären Endpunktstudie. b: Hypoglykämie ist definiert als schwer (Fremdhilfe erforderlich) oder symptomatisch in Verbindung mit einem Blutglukosewert < 3,1 mmol/L. c: Komplikationen bei diabetischer Retinopathie setzen sich zusammen aus: Photokoagulation, Behandlung mit intravitrealen Mitteln, Glaskörperblutung, diabetesbedingte Blindheit (gelegentlich). Die Häufigkeit basiert auf der kardiovaskulären Endpunktstudie.</p>		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patienten gibt es keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es existieren keine diesbezüglichen Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patienten gibt es keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen im Abschnitt 3.4 sind der Fachinformation für Rybelsus® bzw. Ozempic® sowie den jeweiligen EPAR entnommen [1-4].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (2020): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Rybelsus. [Zugriff: 09.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_de.pdf.
2. Novo Nordisk A/S (2018): Ozempic®; Fachinformation. Stand: 03/2020 [Zugriff: URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. European Medicines Agency (2017): Assessment Report - Ozempic. [Zugriff: 22.02.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004174/WC500244165.pdf.
4. European Medicines Agency (2020): Assessment Report - Rybelsus. [Zugriff: 27.05.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-24 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Es fallen gemäß Fachinformation keine Leistungen an, die im Rahmen des EBM zu berücksichtigen sind. [1, 2]	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-24 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency (2020): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Rybelsus. [Zugriff: 09.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_de.pdf.
2. Novo Nordisk A/S (2018): Ozempic®; Fachinformation. Stand: 03/2020 [Zugriff: URL: <http://www.fachinfo.de>.