

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Semaglutid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 30.10.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Dieser Nutzenbewertung lagen Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 zur subkutanen Darreichungsform von Semaglutid zugrunde. Der G-BA hat jetzt eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse unter Einbezug von Studien zur oralen Darreichungsform, insbesondere der kardiovaskulären Endpunktstudie PIONEER 6, veranlasst. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Einbezug aller zu beiden Darreichungsformen vorliegenden Ergebnisse auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.11.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- Monotherapie: Bei Patientinnen und Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist.
- Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus: Bei Patientinnen und Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 4 Fragestellungen, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Semaglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
A	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit 1 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^d
C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^e
D	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c)

a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA
b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
c. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der relevanten Studien für Empagliflozin bzw. Liraglutid)
d. wenn Metformin gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich ist
e. wenn Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Bei der Benennung der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU für die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen der jeweiligen Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse Fragestellung A: Semaglutid-Monotherapie

Für die Bewertung von Semaglutid in der Monotherapie bei Erwachsenen 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 oder Kontraindikation nicht geeignet ist, hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten

vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse Fragestellung B: Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)

Semaglutid in Kombination mit Metformin

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Semaglutid bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, besteht aus der Studie NN9924-4223 (nachfolgend als PIONEER 2 bezeichnet). In der Studie wird Semaglutid mit Empagliflozin verglichen, jeweils in Kombination mit Metformin.

Studiencharakteristika

Die Studie PIONEER 2 ist eine 2-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, unverblindete Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Es wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer mindestens 90-tägigen Vorbehandlung mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin in unveränderter Dosierung der Blutzucker unzureichend kontrolliert war. Der Anteil des glykierten Hämoglobins (HbA1c-Wert) musste dafür zu Studienbeginn zwischen $\geq 7,0$ % und $\leq 10,5$ % liegen.

Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder hohem kardiovaskulären Risiko waren aus der Studie PIONEER 2 gemäß Studienplanung nicht grundsätzlich ausgeschlossen. Explizit ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Klasse IV nach der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation (wie gemäß Zulassung vorgesehen), sowie Patientinnen und Patienten, bei denen innerhalb von 180 Tagen vor dem Studieneinschluss ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall oder eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) aufgetreten war und Patientinnen und Patienten, für die zum Screening bereits eine koronare, eine periphere oder eine Karotis-Revaskularisation geplant war. Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, für die keines dieser Ausschlusskriterien erfüllt war, und Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko konnten in die Studie eingeschlossen werden.

In der Studie PIONEER 2 wurde der Vergleich von Semaglutid mit Empagliflozin untersucht, jeweils in Kombination mit Metformin (im Folgenden Semaglutid + Metformin bzw. Empagliflozin + Metformin). Metformin wurde dabei während der Studie in der stabilen Dosis vor Studienbeginn fortgeführt. Für die Studie wurden insgesamt 821 Patientinnen und Patienten den Behandlungen mit Semaglutid + Metformin (N = 411) oder Empagliflozin + Metformin (N = 410) randomisiert zugeteilt. Eine Stratifizierung erfolgte dabei nicht.

Die Behandlung mit Semaglutid und Empagliflozin erfolgte in der Studie PIONEER 2 im Wesentlichen entsprechend der jeweiligen Fachinformation bzw. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Primärer Endpunkt in der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie PIONEER 2 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2), Abbruch wegen UEs, symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose [PG] < 56 mg/dl), Genitalinfektion, Harnwegsinfektion und weitere spezifische UEs wegen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingestuft. Daher können für diese Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle anderen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, und es können maximal Hinweise abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Akutes Koronarsyndrom

Für den Endpunkt akutes Koronarsyndrom liegen aus der Studie PIONEER 2 keine verwertbaren Daten für einen Vergleich von Semaglutid + Metformin mit Empagliflozin + Metformin vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Zerebrovaskuläres Ereignis

Für den Endpunkt zerebrovaskuläres Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin.

- Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Nierenerkrankung

Für den Endpunkt Nierenerkrankung, operationalisiert über den bevorzugten Begriff (PT) „Akute Nierenschädigung“ (schwerwiegendes UE [SUE]), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Diabetische Retinopathien

Für den Endpunkt diabetische Retinopathien liegen aus der Studie PIONEER 2 keine verwertbaren Daten für einen Vergleich von Semaglutid + Metformin mit Empagliflozin + Metformin vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für den psychischen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich insgesamt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUEs, symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl), schwere Hypoglykämien, akute Pankreatitis, Harnwegsinfektion, diabetische Ketoacidose

Für die Endpunkte SUEs, symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl), akute Pankreatitis, Harnwegsinfektion und diabetische Ketoacidose zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bzw. für den Endpunkt schwere Hypoglykämien traten in der Studie PIONEER 2 keine Ereignisse auf. Daraus ergibt sich für

diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen UEs, spezifische UEs: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (darin enthalten: Übelkeit)

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (darin enthalten: Übelkeit) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin.

- Symptomatische bestätigte Hypoglykämien ($PG \leq 70$ mg/dl)

Für den Endpunkt symptomatische bestätigte Hypoglykämien ($PG \leq 70$ mg/dl) liegen aus der Studie PIONEER 2 keine verwertbaren Daten für einen Vergleich von Semaglutid + Metformin mit Empagliflozin + Metformin vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Genitalinfektion

Für den Endpunkt Genitalinfektion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den Endpunkt Genitalinfektion ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin.

Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin)

Für die Kombination von Semaglutid mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse Fragestellung C: Semaglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)

Für die Bewertung von Semaglutid in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse Fragestellung D: Semaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

Für die Bewertung von Semaglutid in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Semaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung A: Semaglutid-Monotherapie

Da für Erwachsene 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 oder Kontraindikation nicht geeignet ist, keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid in dieser Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung B: Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)

Semaglutid in Kombination mit Metformin

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive als auch negative Effekte für Semaglutid + Metformin gegenüber Empagliflozin + Metformin. Die Studie PIONEER 2 war nicht auf die Erhebung von kardiovaskulären patientenrelevanten Endpunkten ausgelegt, und ist damit dafür auch nicht geeignet. Dementsprechend basiert der positive Effekt für den Endpunkt zerebrovaskuläres Ereignis nur auf vereinzelt Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Der positive Effekt für den Endpunkt Genitalinfektion basiert zwar auf einem größeren Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis, allerdings zeigen sich auch negative Effekte für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und das darin enthaltene PT Übelkeit mit dem Ausmaß beträchtlich. Diese Ereignisse tragen zudem maßgeblich zum negativen Effekt für den Endpunkt Abbruch wegen UEs bei.

Zusammenfassend ist für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, ein Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin gegenüber Empagliflozin + Metformin nicht belegt.

Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin)

Für Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) ist ein Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels relevanter Daten nicht belegt.

Fragestellung C: Semaglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)

Da für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid in dieser Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung D: Semaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

Da für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid in dieser Fragestellung nicht belegt.

Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Semaglutid.

Tabelle 3: Semaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

Frage- stellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) 	Zusatznutzen nicht belegt
B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit 1 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^d 	Zusatznutzen nicht belegt
C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^e 	Zusatznutzen nicht belegt
D	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. c. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der relevanten Studien für Empagliflozin bzw. Liraglutid) d. wenn Metformin gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich ist e. wenn Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Zusätzlich vom pU bearbeitete Fragestellung (Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6)

Der pU bearbeitet in seinem Dossier eine zusätzliche Fragestellung E: Semaglutid zusätzlich zu einer Standardtherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zu Placebo

zusätzlich zu einer Standardtherapie. Standardtherapie definiert der pU dabei als eine dem lokalen Standard entsprechende antiglykämische Behandlung gemäß individuellen Zielen der Hochrisikopopulation sowie die individuelle Therapie der kardiovaskulären Erkrankung. Der pU legt für diese Fragestellung die Studie SUSTAIN 6 und die Studie PIONEER 6 vor. Die Studie SUSTAIN 6 hatte der pU bereits in seinem Dossier vom 30.10.2018 zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt (siehe Dossierbewertung A18-75).

Die Studie PIONEER 6 ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Wie auch in die Studie SUSTAIN 6 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen kardiovaskulären Risiko eingeschlossen. Dabei wurde eine Behandlung mit Semaglutid zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Standardtherapie gegenüber Placebo zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardtherapie untersucht.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko sind vom Anwendungsgebiet von Semaglutid und damit als Teilgruppe von den oben genannten Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst. Der Zusatznutzen ist daher auch für diese Teilpopulationen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Der pU legt keine solchen Auswertungen vor, die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 sind aufgrund ihrer Durchführung allerdings hierfür auch nicht geeignet.

Davon unabhängig sind diese beiden Studien aufgrund ihrer Durchführung auch für den vom pU beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht geeignet:

- Die blutzuckersenkende Behandlung war bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten inadäquat. Eine ausreichende Therapieeskalation – insbesondere im Placeboarm – ist in beiden Studien trotz bestehenden Eskalationsbedarfs der Patientinnen und Patienten nicht erkennbar. Die vorhandenen Eskalationsmöglichkeiten wurden nicht ausgeschöpft, obwohl dies gemäß Prüfplan vorgesehen war. Für die Studie SUSTAIN 6 kommt hinzu, dass die Patientinnen und Patienten unter der Vergleichstherapie während der ersten 12 Wochen der Studie systematisch untertherapiert waren.
- Der hohe Anteil hypertensiver Patientinnen und Patienten in beiden Studien, deren systolischer Blutdruck über den Studienverlauf oberhalb des Schwellenwerts von 140 mmHg lag, legt den Schluss nahe, dass die medikamentösen Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdruckes nicht ausgeschöpft wurden.

Bezogen auf die blutzuckersenkende Therapie wurden überdies Wirkstoffe, die der G-BA für die Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert hat (Empagliflozin, Liraglutid), in beiden Studien kaum eingesetzt.

Insgesamt kann daher für beide Aspekte (blutzuckersenkende Therapie, kardiovaskuläre Begleitbehandlung) nicht davon ausgegangen werden, dass die in der Vergleichsgruppe eingesetzte Therapie einer sachgerechten Standardtherapie entspricht.